

Infección por HCV en hemodiálisis y trasplante renal

Simposio Hepatitis Virales y Trasplante de Organos Sólidos 2021

Gustavo Laham
CEMIC
Buenos Aires



Temario

- Hepatitis C más allá del hígado
- Enfermedad renal crónica y HCV
- HCV en diálisis
- HCV y trasplante renal



HCV en Enfermedad Renal Crónica: (Dx y Trasplante)

HECHOS

- La hepatitis C es mas prevalente en ERC, diálisis y trasplante renal respecto a la población general y se asocia a mayor morbi-mortalidad
- La adherencia a las normas universales de bioseguridad ha reducido la incidencia de hepatitis viral.
- El screening serologico del anti HCV es una ayuda para el diagnostico pero no es suficiente
- Fundamental contar con PCR cuantitativa y genotipificación
- Hace varios años la RVS era menor al 40 %, mientras hoy con los Antivirales de Acción Directa (AAD) casi del 100 %
- Salas de dialisis libres de hepatitis C serian un gran paso para la erradicación del virus

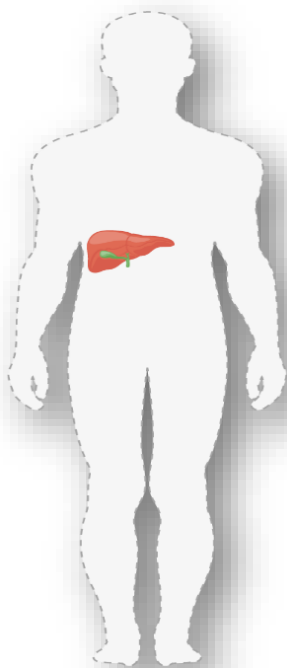
Pacientes trasplantados renales con HCV curada



Hepatitis C



- Es la causa más frecuente de infección viral crónica en el mundo
- Es la principal causa de trasplante hepático (USA)
- Mortalidad 400.000 pacientes por año
- La incidencia se encuentra en aumento en países con alto consumo de drogas endovenosas

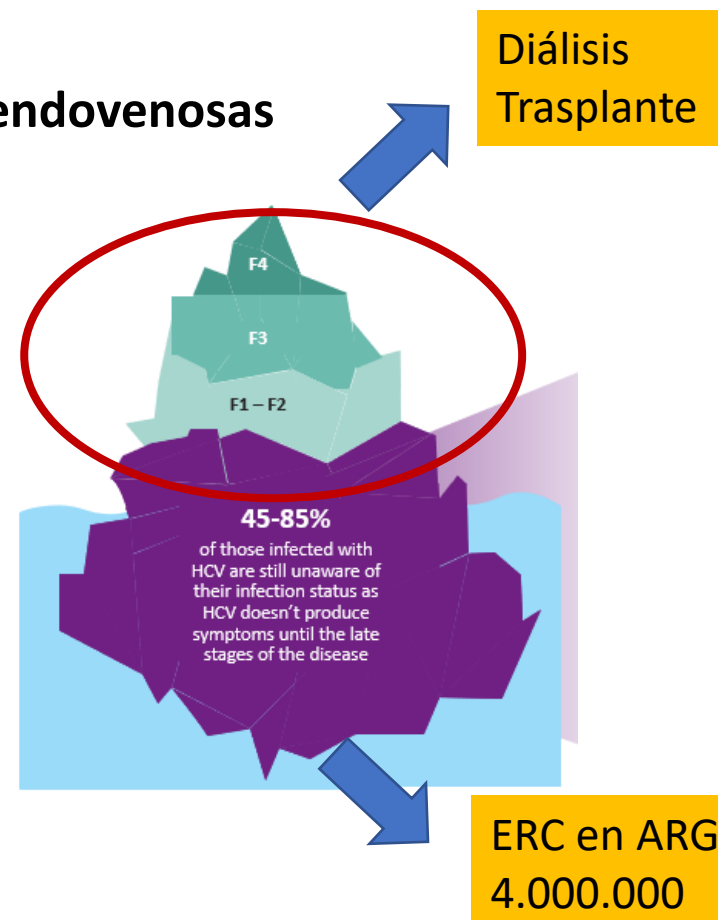


70 millones en todo el mundo

Principal motivo de demanda de trasplante de hígado en países desarrollados

Debido a la falta de screening y a la ausencia de síntomas, existe una elevada proporción de pacientes que desconocen padecer la infección

<http://polarisobservatory.org/polaris/hepC>



Enfermedad renal asociada a virus de la hepatitis “C”



Complicaciones Extrahepáticas de la Infección crónica por HCV pueden ocurrir en el 40-74% de los pacientes



Central nervous system

(e.g. neurologic alterations/cognitive disturbances², fatigue², depression^{3,4}, anxiety disorder⁵, bipolar disorder⁵, and schizophrenia⁵)



Cardiovascular system

(e.g. atherosclerosis⁶, coronary heart disease^{7,8}, heart failure^{6,8}, ischaemic stroke⁶)



Reproductive system

(e.g. sexual dysfunction, female infertility, adverse pregnancy outcomes⁹)



Respiratory system

(e.g. asthma/COPD^{14,15}, Worsening of IPF¹⁵)

Urinary system

(e.g. proliferative glomerulonephritis, CKD progression¹³)

Endocrine system

(e.g. insulin resistance¹⁷)



Lymphatic system

(e.g. B-cell lymphoproliferative disorders: mixed cryoglobulinemia^{1,6,10}; non-Hodgkin lymphoma¹)

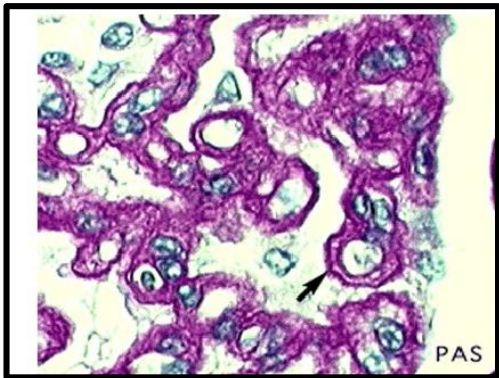
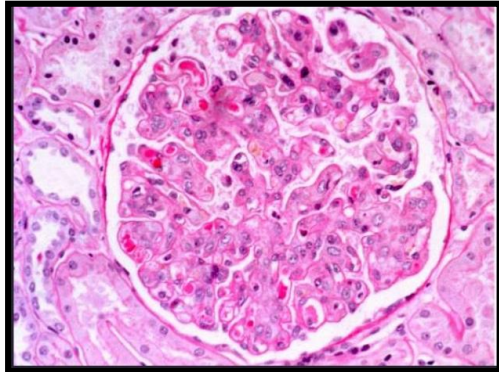


Integumentary system

(e.g. cutaneous necrotising vasculitis, mixed cryoglobulinemia, porphyria cutanea tarda and lichen planus¹⁶)

1) Jacobson IM et al, 2010; 2) Monaco S et al, 2012; 3) Kraus MR et al, 2000; 4) Dwight MM et al, 2000; 5) Schaefer M et al, 2012; 6) Adinolfi LE et al, 2013; 7) Vassalle C et al, 2004; 8) Tsui JJ et al, 2009; 9) Villa E et al. Poster presented at the European ; 10) Ozkok A et al, 2014; 11) Cacoub P et al, 1999; 12) Cacoub P et al, 2000; 13) Spiegel BM et al, 2005; 14) Kanazawa H et al, 2003; 15) Moorman J et al, 2005; 16) Hadziyannis SJ et al, 1998; 17) Lecube A et al, 2004. 18) Massoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(4):401-412

Daño renal secundario a la infección por HCV: la enfermedad renal no relacionada a crioglobulinas corresponde a manifestaciones extra hepáticas clase B del HVC



Kidney disease	Pathogenesis	Clinical manifestations
Membranoproliferative glomerulonephritis	Mesangial deposits of immune complexes*	Nephritic syndrome, nephrotic syndrome
Membranous glomerulopathy	Subepithelial deposits of immune complexes*	Nephrotic syndrome
IgA nephropathy	Mesangial deposits of immune complexes*	Isolated proteinuria and/or hematuria
Focal segmental glomerulosclerosis	Direct injury of HCV on the podocytes of epithelial cells	Nephrotic syndrome, isolated proteinuria
Immunotactoid glomerulopathy fibrillary glomerulonephritis	Mesangial and capillary wall deposition of immune complexes*	Nephrotic syndrome, isolated proteinuria and/or hematuria
Mesangial proliferative glomerular nephritis	Direct effect of HCV on mesangium by TLR-3 or MMP-2	Isolated proteinuria and/or hematuria
Tubulointerstitial nephritis	HCV deposition in tubular epithelial and infiltrating cells (direct cytotoxicity and/or immune-mediated injury)	Proteinuria
Thrombotic microangiopathy	Endothelial injury by direct activity of HCV	Nephrotic syndrome, isolated proteinuria, and/or hematuria

* HCV antigens, Ig, and complement fractions.

TLR-3 = Toll-like receptor 3; MMP-2 = matrix metalloprotease 2.

1. Cacoub P, et al. *Dig Liver Dis* 2014; **46**(Suppl 5):S165–S73;
2. Cacoub P, personal communication; 3. Fabrizi F, et al. *Am J Kidney Dis* 2013; **61**:623–637.

Enfermedad renal crónica y HCV

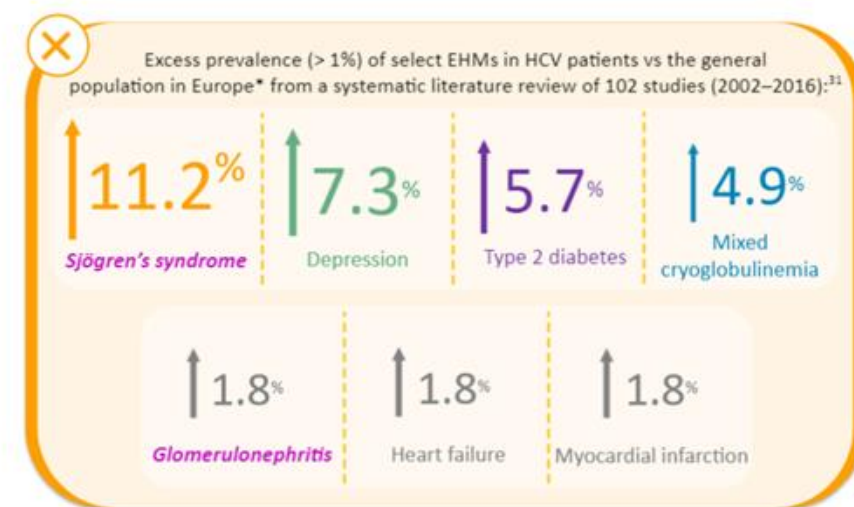


Hepatitis C: Una nueva mirada sistémica de la enfermedad

	Prevalence in HCV (95% CI)	Prevalence in non-HCV (95% CI)	Odds ratio (95% CI)*
Mixed			
Cryoglobulinemia or MC (any)	30.1% (21.4-38.9)	1.9% (0.4-3.4)	11.50 (4.56-29.00)
Symptomatic MC	4.9%	0.0%	
Chronic Renal Disease/End-stage Renal Disease	10.1% (6.7-13.4)	7.6% (4.7-10.5)	RR: 1.23 (1.12-1.34)
Diabetes mellitus	15% (13-18)	10% (6-15)	1.58 (1.30-1.86)
Lymphoma	n.a.	n.a.	RR: 1.60 (1.34-1.86)
Lichen planus	1.9% (1.2-2.5)	1.1% (0.3-1.8)	2.27 (1.41-5.66)
Sjogren's syndrome	11.9% (7.6-16.2)	0.7% (0.00-3.3)	2.29 (0.19-27.09)
Porphyria cutanea tarda	0.5% (0.1-0.8)	0.0% (0.0-0.1)	8.53 (4.15-17.52)
Rheumatoid arthritis-like	1.0% (0.0-2.0)	0.09% (0.00-0.09)	2.39 (1.52-3.77)
Depression	24.5% (14.1-34.9)	17.2% (13.4-21.0)	2.30 (1.31-4.01)

(Adapted from Younossi Z. *et al.* 2016) [55].

*A meta-analysis on the development of cardiovascular disease in HCV+ patients found that the OR for cardiovascular disease in HCV was 1.20 (95% CI: 1.03–1.40), while the OR for stroke was 1.35 (95% CI: 1.00–1.82) [57]. MC, mixed cryoglobulinemia; HCV, hepatitis C virus; CI, confidence interval; RR, relative risk, n.a., not available.



* Germany, Spain, Italy, United Kingdom, and France.



ERC y HCV: causa o consecuencia?

HCV is the cause of CKD:

- HCV is a significant cause of some forms of glomerulonephritis
- Population-based studies have found an association between HCV positivity and markers of CKD, such as albuminuria or low GFR

HCV is the consequence of CKD treatment:

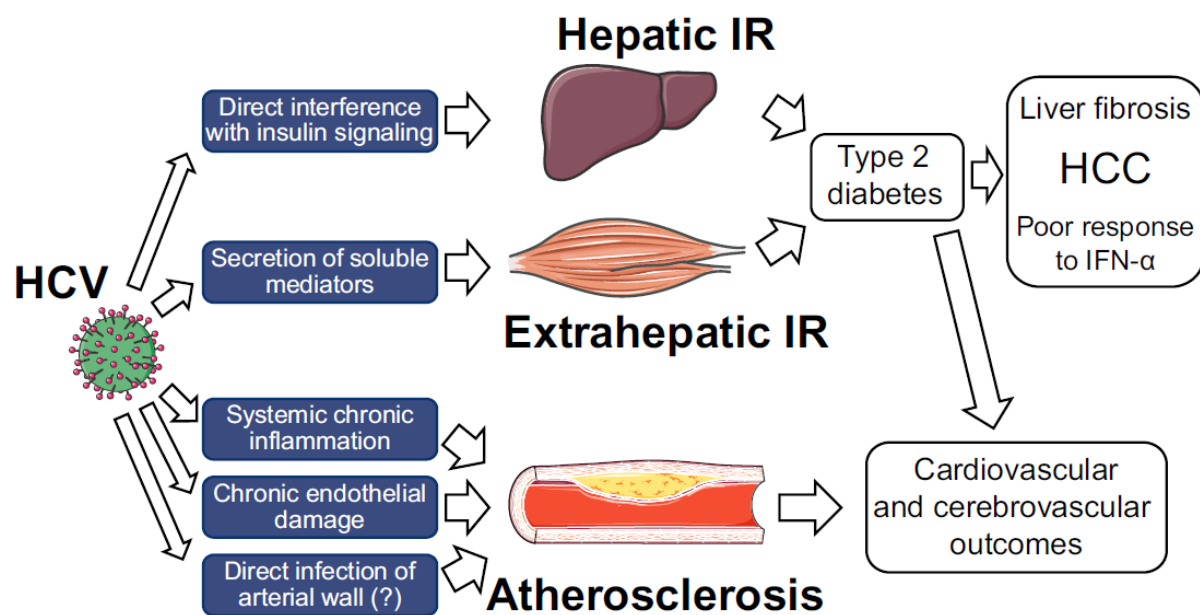
- Blood transfusions
- **Nosocomial transmission in dialysis units**
- Transmission by kidney grafts



Much higher **prevalence** of HCV infection in CKD and transplant patients than in the general population

La infección por HCV crea un ambiente proinflamatorio sistémico cuyo efecto lleva a la arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular

Putative mechanism of T2DM and CVD development in HCV-infected patients¹



The pro-inflammatory environment leading to fibrosis of the liver may also lead to atherosclerosis²

Myocardial perfusion defects have been found to be associated with markers of severity of HCV infection and liver disease³

70%

increased risk of eGFR <60 mL/min/1.73 m² for HCV seropositive vs HCV seronegative subjects (adjusted RR 1.70 [95% CI = 1.20–2.39], p=0.002)

IR =insulin resistencia

Negro F. *J Hepatol* 2014; **61**:S69–S78; 2. Negro F, et al. *Gastroenterology* 2015; **149**:1345–1360;

3. Maruyama S, et al. *J Hepatol* 2013; **58**:11–15.; 4. Fabrizi F, et al. *New J Sci* 2014; doi:10.1155/2014/180203

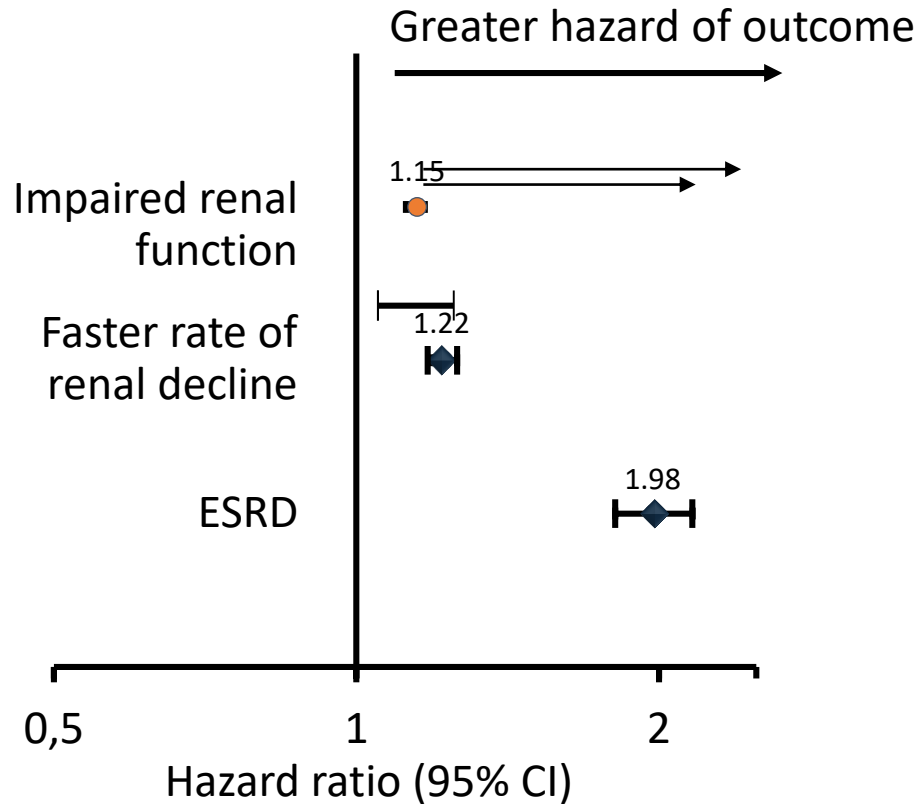


HCV se asocia con mayor incidencia de alteración en la función renal, tasa de declinación función renal más rápida y mayor riesgo de IRC

Cohort study of US veterans
data 2004-2006:
n=100,518 HCV+ vs.
n=920,531 HCV-

HCV+ patients: Mean 53
years; 96% male; 60% white;
36% black; 53% hypertension;
21% diabetes mellitus

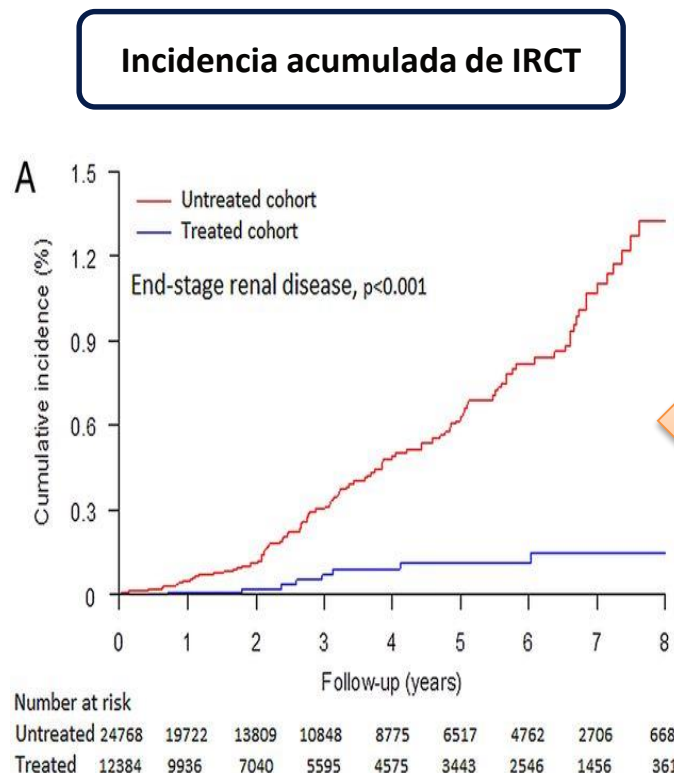
Data adjusted by baseline
patient characteristics,
renal function, comorbidities,
and socio-demographic
factors



Compared with patients without HCV infection

El Tratamiento anti HCV disminuye la progresión de la enfermedad renal crónica ???

Estudio de cohorte prospectivo de pacientes HCV + en Taiwán: 12.384 pacientes tratados con pegIFN / RBV y 24.768 controles no tratados recibieron seguimiento durante una media de 3,3 años y 3,2 años, respectivamente¹



Los pacientes con insuficiencia renal crónica al inicio fueron excluidos del estudio

El tratamiento antiviral se asoció 85% menor riesgo de IRCT
(HR 0,15, IC del 95% = 0,07-0,31, $P < 0,001$)

El mecanismo propuesto para la lesión renal inducida por el VHC fue el depósito de complejos inmunes circulantes (crioglobulinemia)²

HCV en diálisis

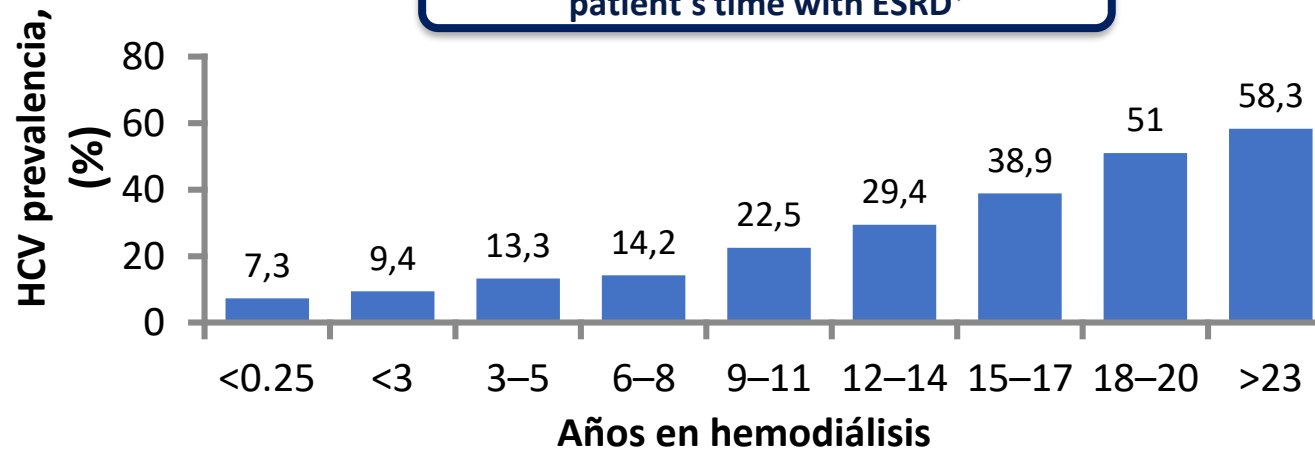


Los pacientes con ERC en hemodiálisis tienen mayor riesgo de contraer HCV

Prevalencia media de anti-HCV del 13,5% en pacientes en hemodiálisis en Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y EE.UU. *

Factores de riesgo : Número de transfusiones, duración del tiempo en diálisis, tipo de diálisis , **falta de cumplimiento de medidas de seguridad**

Variation in HCV prevalence by patient's time with ESRD[†]



* Hemodialysis Outcomes and Practice Patterns Study 2004.

[†] The mean time on ESRD was 4.9 years, with a standard deviation of 5.4 years.

Fissell RB, et al. *Kidney International* 2004; **65**:2335–2342;
Aguirre Valadez J, et al. *Ther Clin Risk Manag* 2015; **11**:329–338.

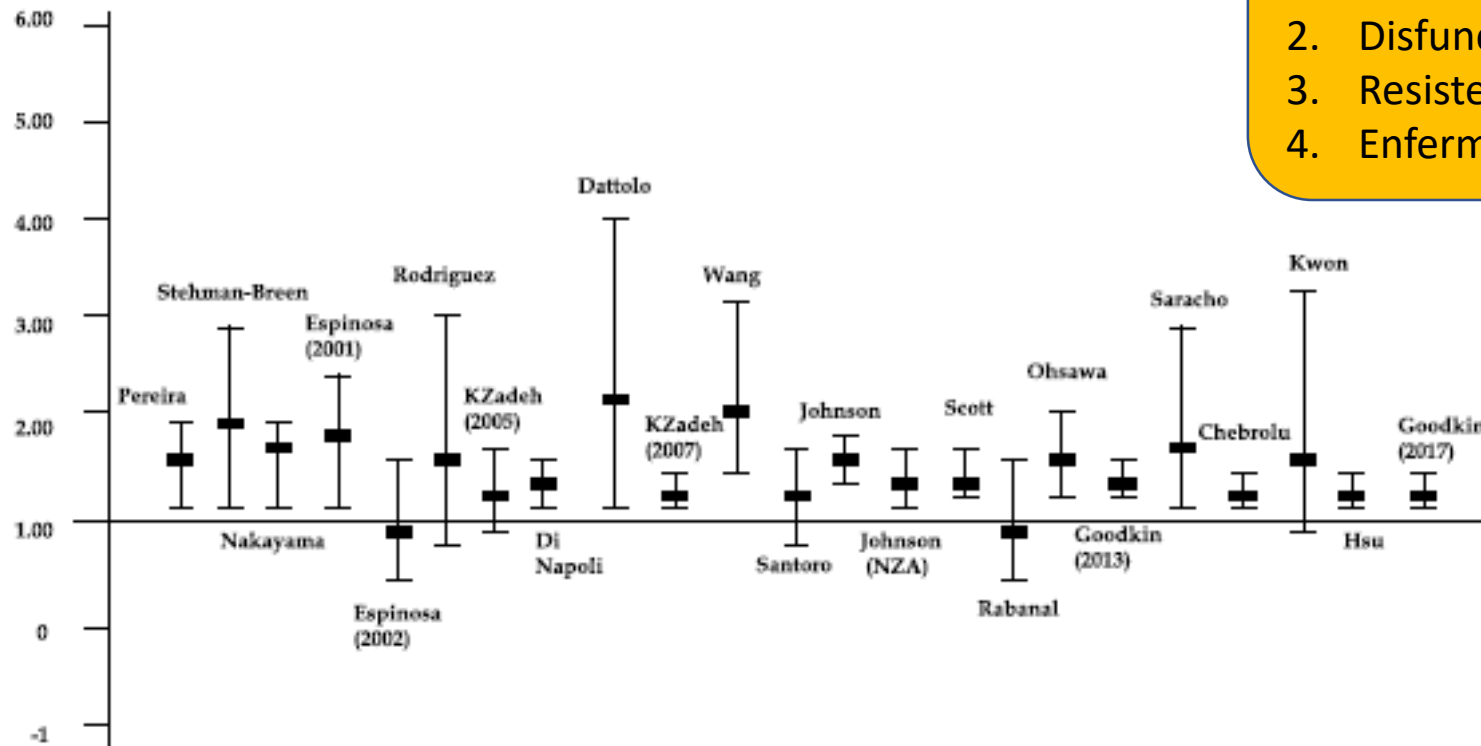
Mortalidad en diálisis crónica

Hepatitis C virus and mortality among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis

Causas de mayor mortalidad

1. Inflamación crónica
2. Disfunción endotelial
3. Resistencia a la insulina
4. Enfermedad hepática

Adjusted mortality risk





Serología de pacientes incidentes

Registro Argentino de Diálisis Crónica 2018
Informe 2019

Hepatitis B y C. Anticuerpos HIV

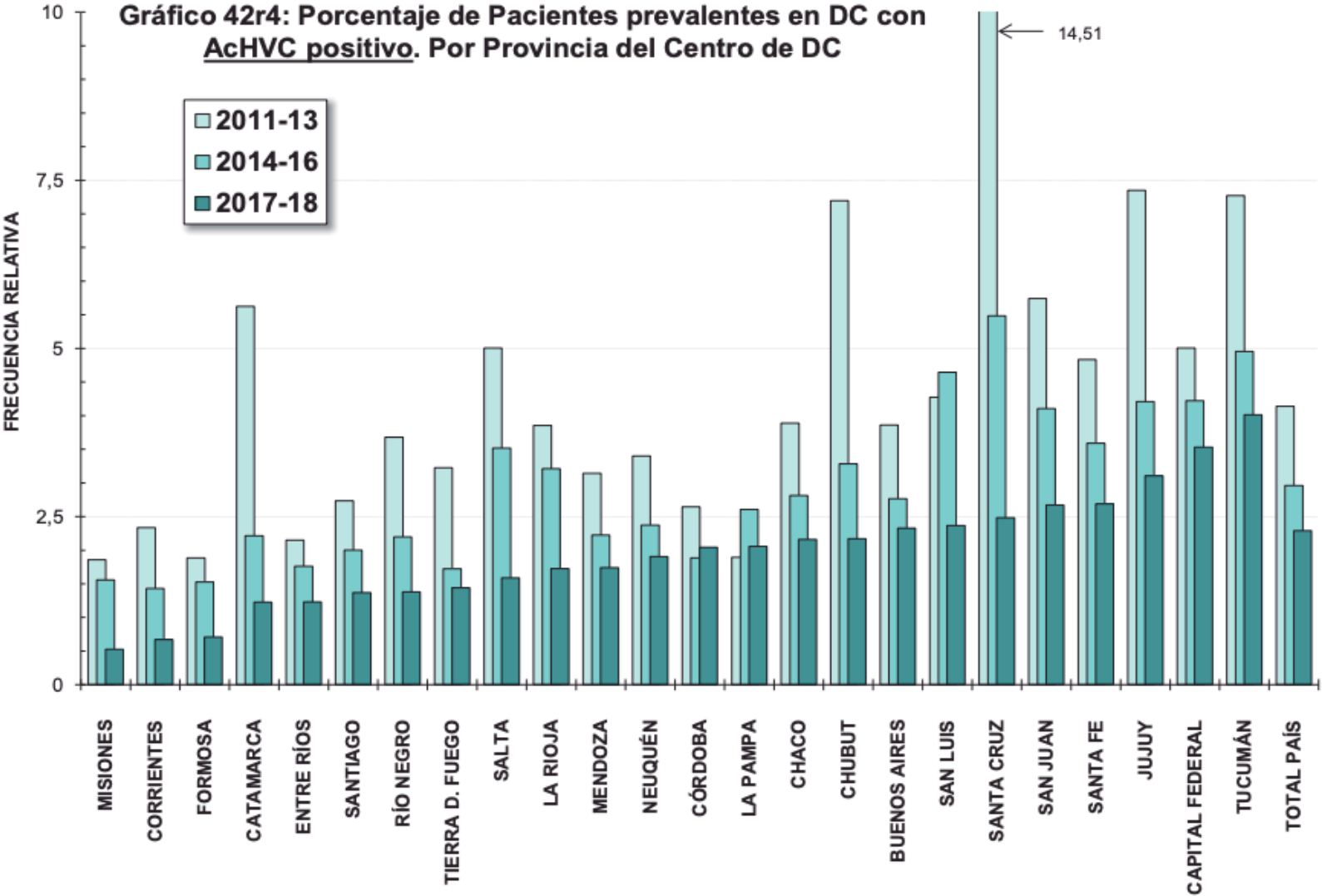
TABLA 10f. PRESENCIA DE HBsAg, AcHVC y AcHIV AL INGRESO A DC																
PARÁMETROS	AÑO DE INGRESO A DC															P
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
PRESENCIA DE HBsAg	0,54	0,83	0,47	0,55	0,47	0,46	0,54	0,41	0,51	0,33	0,24	0,32	0,40	0,30	0,28	0,000
VACUNACION ANTI B COMPLETA O INCOMPLETA	44,2	44,5	45,1	41,6	38,6	41,5	40,0	40,5	40,2	39,3	39,8	39,3	38,7	38,9	39,6	0,000
PRESENCIA DE AcHVC	2,01	1,65	1,82	1,91	1,38	1,74	1,30	1,00	0,98	0,92	1,21	0,99	1,03	1,22	1,10	0,000
PRESENCIA DE AcHIV	0,25	0,40	0,44	0,38	0,38	0,47	0,50	0,50	0,40	0,43	0,64	0,44	0,83	0,84	0,81	0,000
Frecuencia relativa. Comparaciones realizadas con Chi ² de Pearson																

Se desconoce la serología para HCV en el 12% de los pacientes incidentes





Epidemiología: Prevalencia Argentina

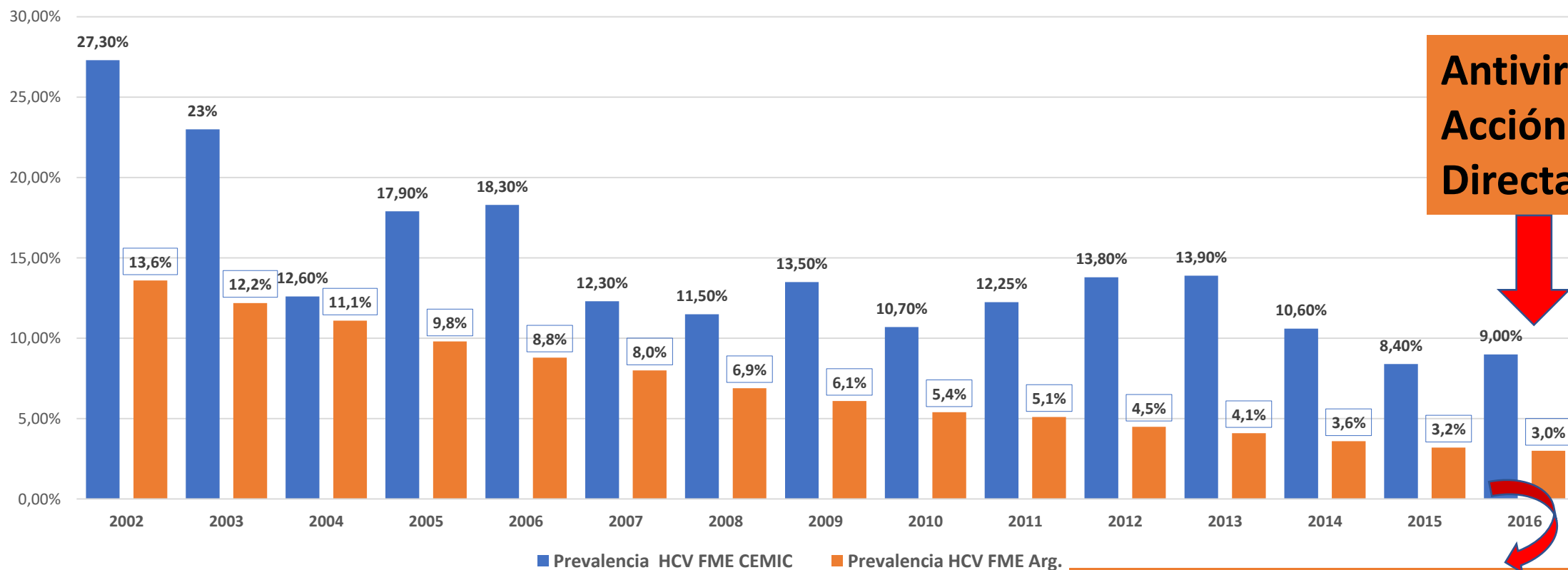


←

AcHVC +		
11-13	14-16	17-18
4,14	2,96	2,29

Prevalencia de HCV positivo: FME Arg. Vs. FME CEMIC Saavedra

HCV en Diálisis



**Antivirales
Acción
Directa**

**2016-2020: 14 pacientes HCV positivos:
10 ptes tratados y curados
2 fallecidos
1: Intolerancia al tto, 1 no tratado (pcr-)**

Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and HIV infection among patients undergoing haemodialysis in Buenos Aires, Argentina

Matías J. Pereson^{1,2}, Alfredo P. Martínez³, Katia Isaac³, Gustavo Laham⁴, Ezequiel Ridruejo⁵, Gabriel H. García¹, Diego M. Flichman^{7,4} and Federico A. Di Lello^{1,2,*}

Abstract

Introduction. Blood-borne infections are a major cause of harm in individuals on haemodialysis (HD). In particular, knowledge about hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) status in HD patients is a major concern, since these infections may cause comorbidities in this setting. There is a paucity of data regarding this issue in Argentina.

Hypothesis/Gap Statement. The epidemiological surveillance of HBV, HCV, and HIV is a fundamental tool for planning and implementing health strategies in order to prevent and control viral transmission of these viral agents.

Aim. To determine the seroprevalence of HBV, HCV and HIV infections in HD patients in Buenos Aires, Argentina.

Methodology. Seven hundred and forty-eight HD patients were included in a retrospective cross-sectional study. Serological assays were performed to determine HBV, HCV and HIV status. HBV HBsAg and anti-HBc IgG were analysed using AxSYM (samples before 2010) or the Architect Abbott system (samples since 2010), anti-HCV IgG testing was performed using the anti-HCV enzyme immunoassay AxSYM HCV V3.0 and ARCHITECT anti-HCV, while HIV was tested for using AxSYM HIV 1/2 gO and ARCHITECT HIV Ag/Ab Combination. HCV genotyping was carried out by phylogenetic analysis of the NS5B partial gene.

Results. Infection with one of the viruses was detected in 31.1% of patients [HBV in 82 (11.0%), HCV in 179 (23.9%) and HIV in 6 (0.8%)]. Thirty-two (4.3%) patients had 2 virus markers [27 (3.6%) with HCV/HBV, 4 (0.5%) with HCV/HIV and 1 (0.13%) with HBV/HIV]. Finally, a single patient (0.13%) presented all three markers. Time on dialysis was correlated with HCV but not with HBV infection. The HCV subtype distribution in HD patients was inverted with respect to that observed in the general population (HCV-1a 73.2% and HCV-1b 26.8% in HD vs HCV-1a 26.5% and HCV-1b 73.5% in the general population, $P < 0.001$).

Conclusion. Despite the implementation of universal precautionary biosafety standards for dialysis, infection with HBV and HCV continues to occur at very high rates in HD patients. The results emphasize the need to carry out proactive tasks for early diagnosis and treatment of infected individuals and to vaccinate those with non-protective antiHBs antibodies in order to reduce morbidity and mortality in HD patients.

- N=748 ptes en Diálisis
- Corte trasnversal
- 2001-2018
- 31 % al menos 1 infección (HCV, HIV, HB)
- La gran mayoría HCV
- HCV correlacionó con tiempo en Dx



Interpretacion de resultados (Diálisis)



Anti-HCV	PCR-HCV	Interpretación	Manejo
Negativo	Negativo	Negativo	Continuar screening cada 6 meses con anti-HCV Screening con PCR en situaciones de alto riesgo
Positivo	Negativo	Resolución espontánea Tratamiento exitoso Falso positivo	Screening por riesgo de reinfección cada 6 meses con PCR-HCV
Positivo	Positivo	Infección activa	Derivar para tratamiento. Post tratamiento, screening cada 6 meses con PCR para detectar reinfección
Negativo	Positivo	Infección activa con anti-HCV falso negativo o infección temprana Infección crónica en inmunosuprimido	<u>Idem</u> anterior



Tx renal
Reingresado a
Dx

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, EN DIÁLISIS O TRASPLANTADOS RENALES: INDICACIONES DE TRATAMIENTO 2018

Ezequiel Ridruejo^{1,2*}, Omar Galdame^{3*} y Gustavo Laham^{4**}

Recomendaciones para Diálisis

- El paciente que recibió tratamiento con AAD y logró una RVS, debería dializarse en el sector de pacientes HCV negativos (C1).
- La RVS se evalúa 12 semanas después de haber terminado el tratamiento con AAD.
- Sugerimos realizar controles de detección de HCV RNA cada 6 meses en los pacientes que han alcanzado una RVS mientras que permanezcan en diálisis.
- Respecto al dializador, una vez iniciado el tratamiento para la hepatitis C, el mismo deberá descartarse hasta lograr la RVS luego de 3 meses de finalizado el tratamiento con ADD.
- Una vez confirmada la RVS, pasados los 6 meses desde el inicio del tratamiento, el dializador podría ser reusado en el sector de reutilización de filtros negativos.

Proyecto Unidades libres de HCV: FME- ABBVIE

HCV+: 235(muchos ya
tratados)



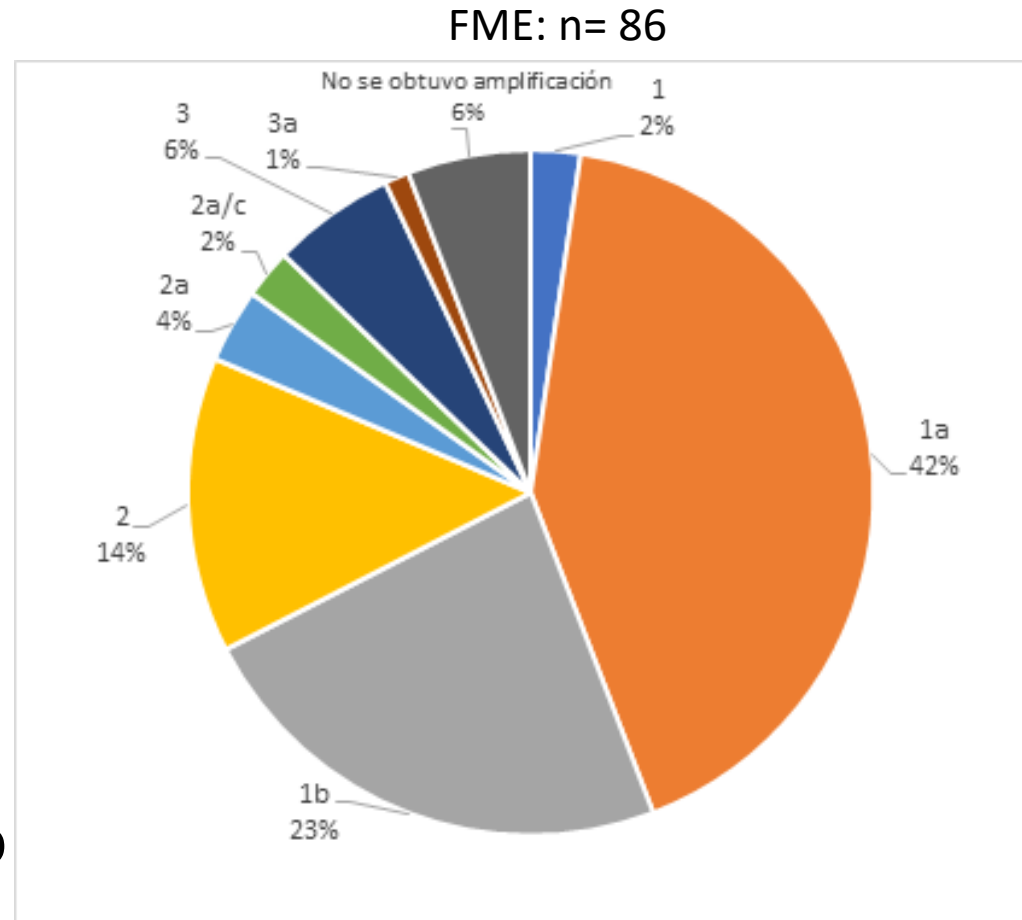
PCR+ y carga viral: 86
(genotipificación)



Fibroscan

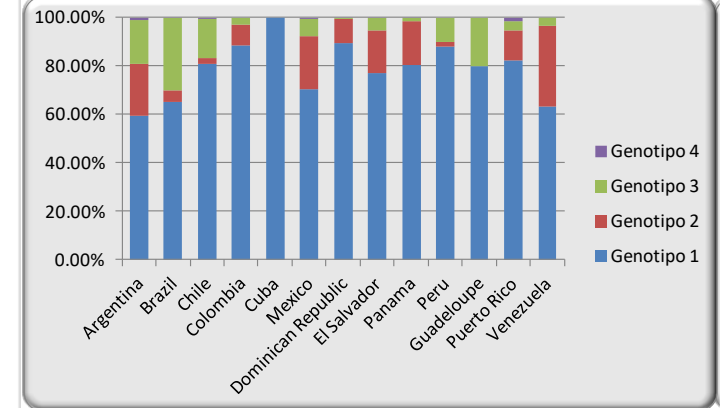


Derivacion a hepatologo
para tratamiento

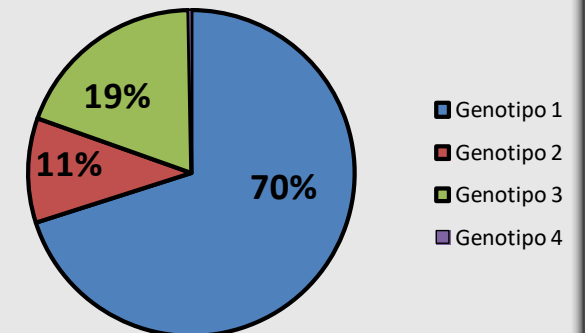


Gentileza FME

Población gral: LATAM



Promedia regional



Fuente: Polaris Observatory (<http://www.polarisobservatory.com/>)

HCV y trasplante renal





Virus “C” en Trasplante renal

- Infección por HCV: principal causa de enf hepática en el TxR.
- Asociada a manifestaciones extra-hepáticas que aumentan morbi-mortalidad.
- > riesgo de GNMP o GP membranosa de novo o recurrente.
- > riesgo de resistencia a la insulina y DBT → > riesgos de eventos CV.
- > supervivencia a largo plazo comparado con los pacientes en lista de espera.
- **Prevalencia ARG: 4 % en los ptes en lista de espera, 2 % en los TxR**



Infección por HCV no debe ser una contraindicación para el Tx renal porque comparando con Dx la supervivencia es mayor

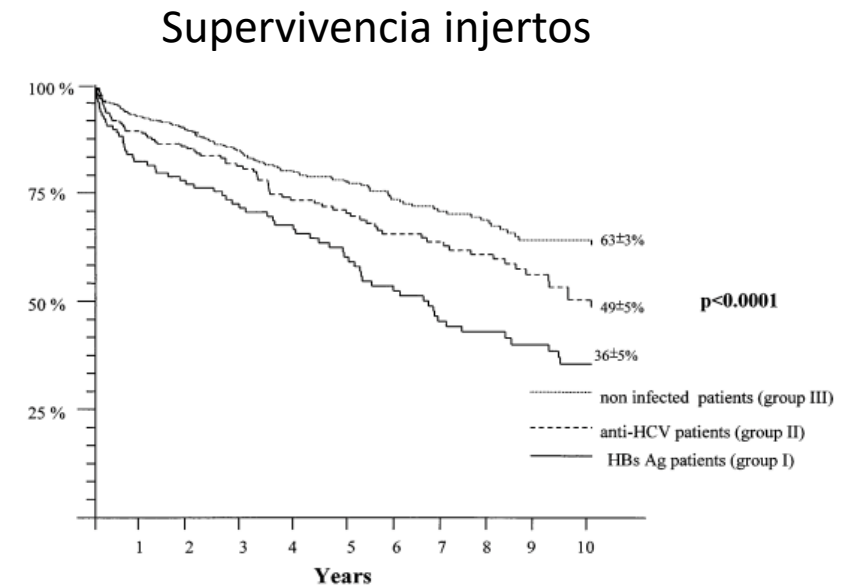
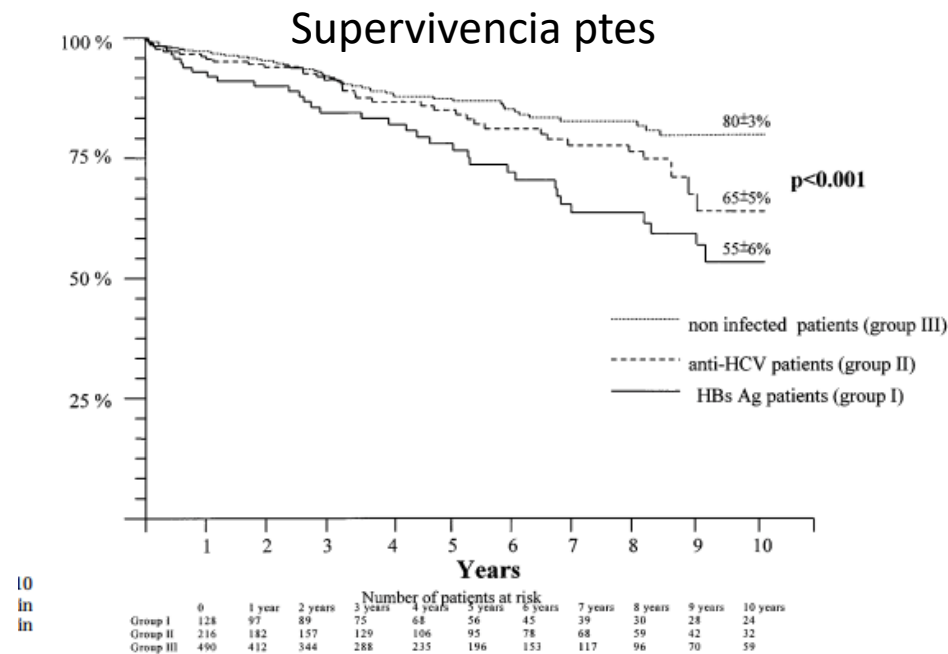
Historia Natural en TxR

HBSAg: 128 ptes

HCV: 216 ptes

Neg:490 ptes

Supervivencia de ptes trasplantados



Short and long term outcome of kidney transplanted patients with chronic viral hepatitis B and C

Ezequiel Ridruejo,* Carlos Díaz,** Mario Dávalos Michel,** Gervasio Soler Pujol,** Alfredo Martínez,* Sebastián Marciano,* Oscar G. Mandó,* Antonio Vilches**

* Viral Hepatitis Unit, Hepatology Section.

**Nephrology Section, Department of Medicine, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC).

1991 a 2008
542 ptes

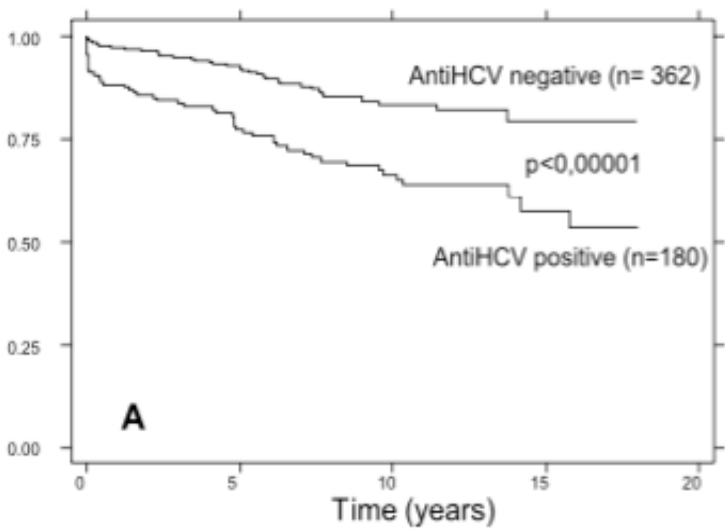
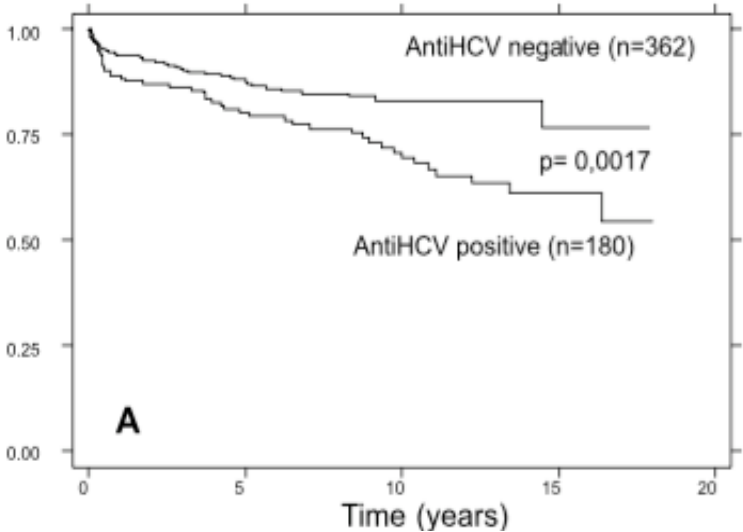


Table 3. Multivariate analysis: one and six month graft survival.

Outcome	Variable	HR	P value	95% CI
One month graft survival	AntiHCV positive	2.10	0.053	0.99-4.45
	Immunosuppressive triple therapy	2.30	0.037	1.05-5.06
Six month graft survival	Age > 49 years	2.19	0.029	1.05-2.83
	AntiHCV positive	2.65	0.008	1.19-3.23
	Cadaveric donor	1.90	0.058	0.97-3.56
	Immunosuppressive triple therapy	3.11	0.002	1.34-3.73

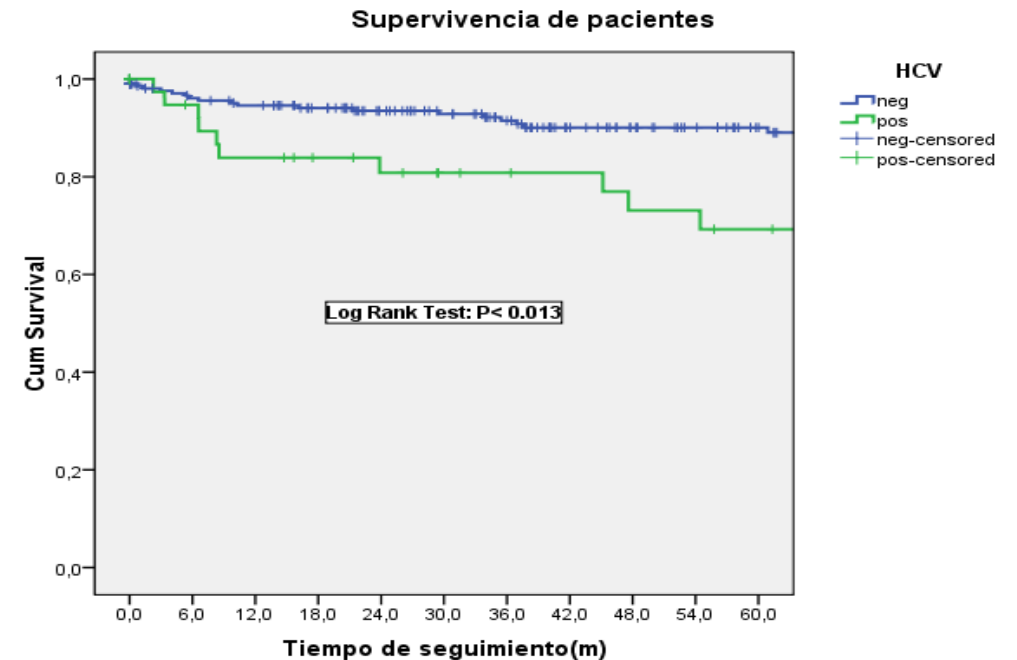
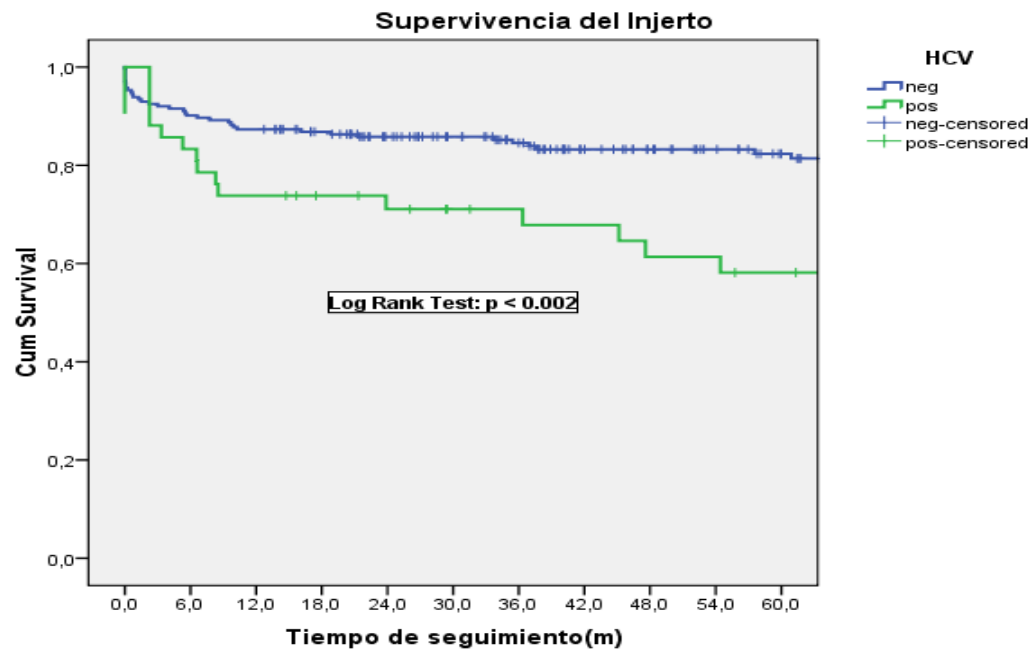
HR: Hazard risk. CI: Confidence interval.

HCV en Trasplante renal

*De Brum, A. *, Sleiman J. *, Soler Pujol G. *, Ridruejo E. **, Laham G. *, Diaz C. **

La supervivencia del injerto fue 94,4% para HCV- y 73,8% para HCV+ con diferencias significativas entre grupos. (p= 0.002)

La supervivencia del paciente al año fue 98,6% para HCV- y 80,8% para HCV+, esta diferencia fue significativa (p=0.013)

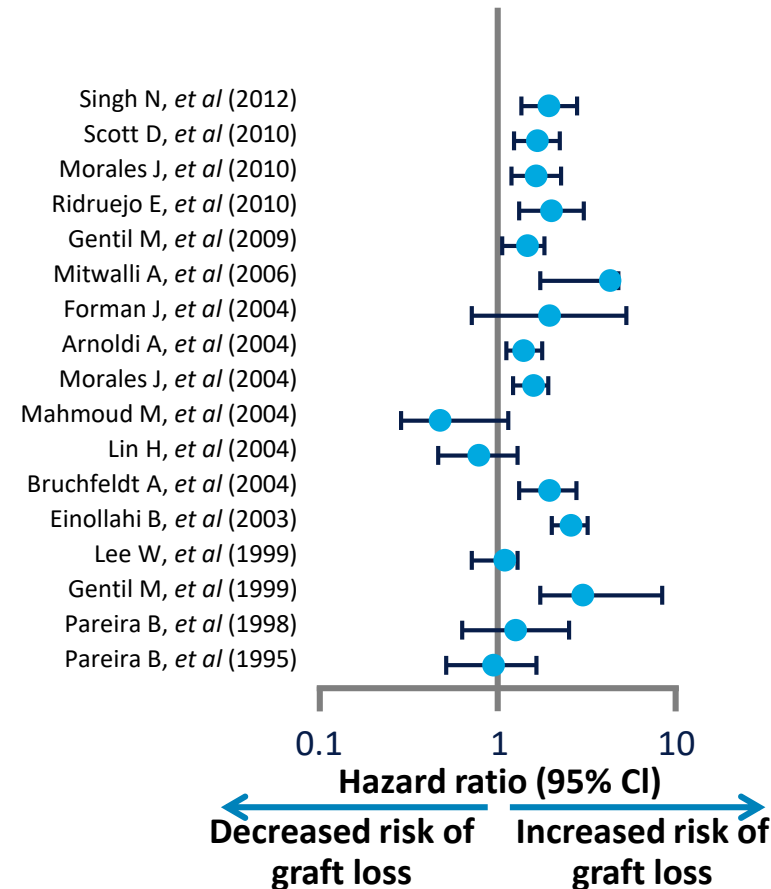
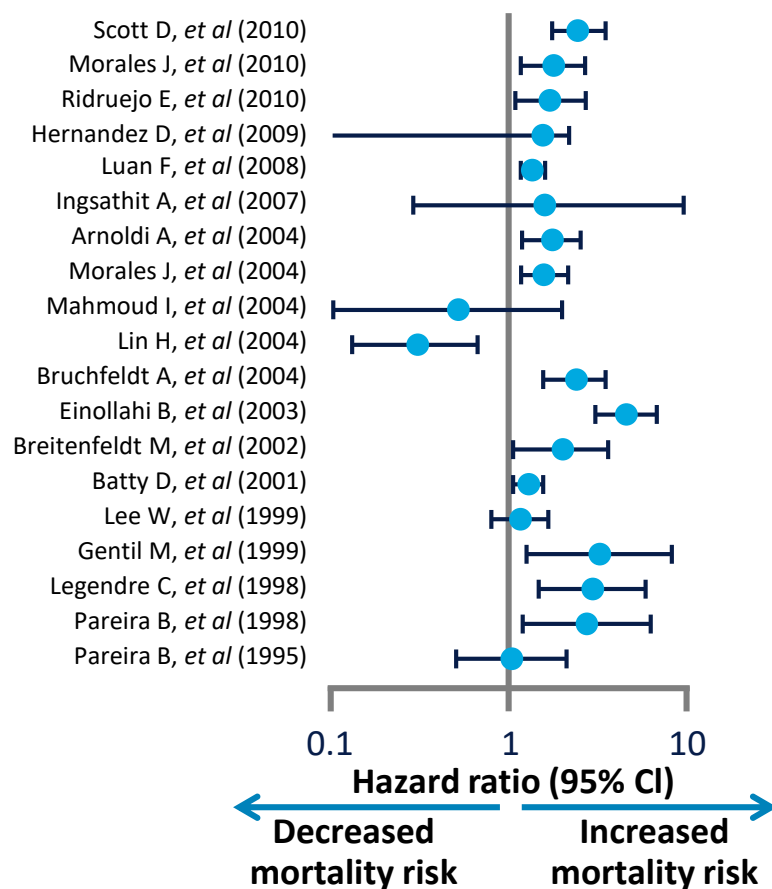


HCV es un factor de riesgo independiente para disminución de la sobrevida del paciente y del graft en receptores de trasplante renal

HCV impact on **patient mortality** in two large meta-analyses: *¹ HR 1.69 (95% CI = 1.33–1.97)² and 1.79 (95% CI = 1.57–2.03)³

HCV impact on **allograft loss** in two large meta-analyses: *¹ HR 1.56 (95% CI = 1.22–2.004)² and 1.56 (95% CI = 1.35–1.80)³

* Adapted figures using the two meta-analyses.^{2,3}

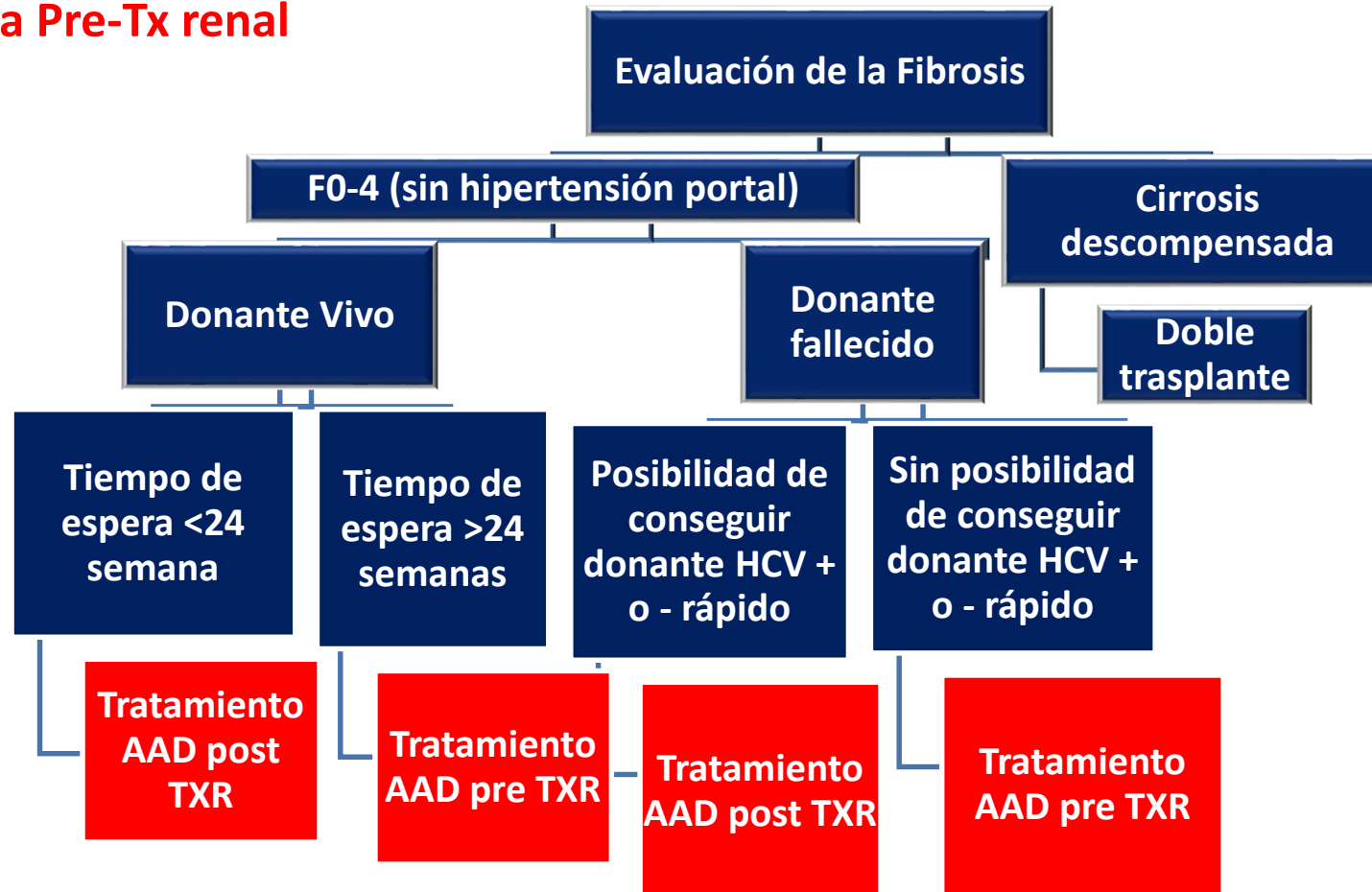


RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, EN DIÁLISIS O TRASPLANTADOS RENALES: INDICACIONES DE TRATAMIENTO 2018

Ezequiel Ridruejo^{1,2*}, Omar Galdame^{3*} y Gustavo Laham^{4**}

Recomendaciones para Pre-Tx renal

Algoritmo propuesto para la evaluación pre trasplante renal y la decisión de iniciar tratamiento para hepatitis C. (Adaptado de referencia 42)





Desafíos para disminuir la carga de enfermedad vinculada al HCV

- **Prevención primaria:**

- Educación de pacientes y personal de salud
- **Mejoras en medidas de bioseguridad (Sala de diálisis)**

- **Prevención secundaria:**

- Elevar la tasa de diagnóstico
- Evitar co-morbididades en los no tratados
- Multiplicar el número de pacientes tratados/curados
- **Unidades de diálisis libres de HCV**
- **Trasplante Renal con ptes HCV negativos (curados)**

**MUCHAS
GRACIAS**

