

The efficacy of antiviral therapy after renal transplant in a HCV-positive recipient from a HCV-positive donor

La eficacia de la terapia antiviral después del trasplante renal en un receptor con HCV positivo de un donante con HCV positivo

Dear Editor:

In the general population, the Hepatitis C virus (HCV) infection is a leading public health problem worldwide; in patients on long-term hemodialysis the prognosis of HCV-infected patients is significantly worse than in patients without HCV infection; in renal transplant recipients this infection is responsible for both hepatic (mainly hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis) and extra-hepatic complications (transplant glomerulopathy, HCV-related glomerular disease, acute rejection, new onset diabetes after transplant, cardiovascular disease, infections).¹ HCV-positive patients with kidney transplant have increased risk of graft loss, increased morbidity and mortality rate compared to HCV-negative recipients. The interferon and ribavirin treatment for HCV infection in kidney transplant recipients is limited, because of the risk for allograft rejection and poor tolerability. In 2011 the U.S. Food and Drug Administration approved the introduction of direct-acting antiviral agents (DAAs) for the treatment of chronic HCV infection. Since 2014, in the European Union, Sofosbuvir (SOF) 400 mg/Ledipasvir (LDV) 90 mg (Harvoni[®]) is licensed for chronic HCV infection therapy. According to the EASL Guidelines, no dose adjustment of SOF/LDV is required for patients with mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] >30 ml/min/1.73 m²) and a full-dose SOF is recommended in patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD) on dialysis; however, the safety has not been assessed in patients with stage 4 or 5 CKD not on dialysis.² In the experience of Saxena et al., a progressive deterioration of renal function and renal symptoms was reported in patients with eGFR ≤45 ml/min/1.73 m² receiving an SOF-based regimen, although efficacy was comparable to that observed in patients without renal impairment.³ The experience of DAA therapy for HCV in the post kidney transplant setting is poor and limited than in liver transplant recipients.⁴ There has been a concern that HCV-positive recipients of HCV-positive kidneys have worse clinical outcomes compared to HCV-positive recipients of HCV-negative grafts.⁵ Here we report our experience. In September 2015 a 54-year-old female, suffering from ADPKD, on long-term hemodialysis, became HCV-positive (genotype 1b, viral load 1,260,000 UI/ml), without abnormal liver laboratory investigations. In November 2015 she successfully received a renal transplant from HCV-positive (genotype 1b, viral load 960,000 UI/ml) deceased donor, with early functioning graft

(creatinine 0.66 mg/dl). From March to May 2016 she received anti-HCV therapy. She was taking prednisone, everolimus and tacrolimus. She was treated with SOF/LDV 1 tablet/day for 12 weeks. At the baseline (January 2016), the viral load was 18,770,000 UI/ml. The patient had a Sustained Virological Response at 12 and 24 weeks after treatment. In this period, she did not suffer from any of the most common adverse events of SOF/LDV treatment (fatigue, headache, anemia requiring blood transfusion, nausea), and we did not observe any abnormalities of the common laboratory parameters. At follow-up (February 2018), the HCV-RNA detection was negative.

Our experience confirms the positive results by Gallegos-Orozco JF et al.,⁵ We highlight the efficacy of antiviral therapy in a HCV-positive (with active HCV-RNA replication) renal transplant recipient from HCV-positive donor, without severe adverse events or drug-drug interactions with her immunosuppressive therapy.

BIBLIOGRAFÍA

1. La Manna G. HCV and kidney transplant in the era of new direct-acting antiviral agents (DAAs). *J Nephrol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-018-0476-4>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66:153-94.
3. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016;36:807-16.
4. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017;166:109-17.
5. Gallegos-Orozco JF, Kim R, Thiesset HF, Hatch J, Lynch K, Chaly T Jr, et al. Early results of pilot study using hepatitis C virus (HCV) positive kidneys to transplant HCV infected patients with end-stage renal disease allowing for successful interferon-free direct acting antiviral therapy after transplantation. *Cureus.* 2016;8:e890.

Gioacchino Li Cavoli*, Camillo Carollo, Barbara Oliva, Antonio Amato, Rosa Anna Turdo, Vitalba Azzolina, Rosalia Mongiovi, Flavia Caputo

Nephrology Dialysis and Renal Transplant Department, Civico and Di Cristina Hospital, Palermo, Italy

*Corresponding author.

E-mail address: giacchinolicavoli@libero.it (G. Li Cavoli).

0211-6995/© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.11.006>

Quimioterapia y diálisis: un reto

Chemotherapy and dialysis: A challenge

Sr. Director:

España es uno de los países europeos con mayor prevalencia de enfermedad renal crónica, con una población de más de 4 millones de pacientes. De estos, se hallan en tratamiento sustitutivo renal 31.735 entre los programas de trasplante renal, diálisis peritoneal y hemodiálisis (HD), de los cuales 23.709 personas pertenecen a este último grupo, con impacto mayor en hombres que en mujeres¹. Las causas de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) son múltiples (diabetes, glomerulopatías, enfermedades vasculares, etc.); en estos pacientes el tratamiento sustitutivo ha demostrado beneficio e incremento de la esperanza de vida².

El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en España. Se prevé que para el 2035 se diagnosticarán 315.413 casos nuevos³. La quimioterapia es un tratamiento sistémico estándar para las neoplasias malignas cuya eficacia ha sido reportada en estudios aleatorizados en los que se ha demostrado una mejoría en el tiempo libre de enfermedad y supervivencia de este tipo de pacientes; sin embargo, estos ensayos clínicos que demuestran su eficacia, en su mayoría, incluyen poblaciones con función renal normal⁴.

En este contexto, actualmente es más frecuente observar pacientes nefrópatas que desarrollan cáncer y viceversa⁴. Por lo tanto, en los últimos años, se ha valorado la importancia de involucrar a la Nefrología con la Oncología².

Existe una mayor incidencia de neoplasias malignas en pacientes en HD comparado con controles² y se ha observado que las neoplasias urogenitales son las más prevalentes en esta población^{4,5}. Además, un estudio epidemiológico reciente evaluó las causas de mortalidad en pacientes con tratamiento sustitutivo renal, entre las cuales el cáncer representa la tercera causa, con el 20%, después de eventos cardiovasculares e infecciones^{2,5}. La carcinogénesis en pacientes con HD se podría explicar por el incremento del estrés oxidativo crónico—el cual daña las estructuras celulares—, la alteración del sistema inmune celular, las exposiciones a infecciones virales y a medicamentos administrados en estos pacientes^{6,7}. Por otra parte, el incremento de incidencia de cáncer puede estar relacionado con la tamización en programas de trasplante renal².

En pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo, la administración de quimioterapia no está contraindicada; sin embargo, se ha descrito que estos pacientes presentan una

alta tasa de mortalidad por causa distinta al cáncer en comparación con pacientes no dializados, como lo describen Funakoshi et al. en un estudio retrospectivo de 675 pacientes⁴. Por otra parte, el estudio multicéntrico CANDY (Cáncer y Diálisis) estudió el tratamiento antineoplásico en pacientes con HD crónica. Este estudio reportó que el 88% de los pacientes requirió manejo específico del fármaco citotóxico, el 44% desarrolló toxicidad iatrogénica con relación acon relación al ajuste inapropiado de dosis debido a la falta de recomendaciones de manejo en este grupo específico de pacientes, además se observó que la sobredosis de los quimioterápicos se asoció con mayor frecuencia a efectos secundarios hematológicos, gástricos y neurológicos². Ya que la excreción renal tiene un papel importante en la eliminación de antineoplásicos, la insuficiencia renal condiciona el acúmulo del fármaco, lo que incrementa la toxicidad⁸. En contraste, algunos reportes indican la reducción de neurotoxicidad en pacientes con linfoma no Hodgkin en tratamiento quimioterápico y con insuficiencia renal que requirieron HD⁹.

El desafío actual consiste en establecer el rol del nefrólogo cuando nuestros pacientes en HD o fracaso renal agudo tienen indicación de quimioterapia. Ante todo, se debe tener presente que cada paciente tiene un contexto único: tipo de neoplasia, estadio clínico, *status performance* y un tipo de fármaco indicado con dosis establecidas, tiempo de administración pre- o postpost-HD específica.

En la práctica diaria, el curso clínico de estos pacientes es complejo, dada la poca evidencia en la literatura sobre el manejo de fármacos citotóxicos en pacientes con ERCT en HD: el momento óptimo de administración, los ajustes de dosis en función del tamaño de la molécula y el comportamiento farmacocinético son poco conocidos. Existe un escaso número de series de casos y de opiniones de expertos que no llegan a un consenso sobre el tema, lo cual se refleja en las pocas revisiones sistémicas retrospectivas de algunos fármacos quimioterápicos que pretenden evaluar su farmacocinética y farmacodinámica¹⁰.

En conclusión, cada día habrá más pacientes con ERCT y cáncer, los cuales requerirán tratamiento sistémico con citotóxicos. En este escenario, existe la necesidad de conocer la farmacología de los quimioterápicos en poblaciones representativas de pacientes con ERCT en HD, de evaluar las características de cada molécula, así como de prevenir la