

XIX Congreso Nacional sobre el Sida e ITS
"Más allá del VIH: construyendo futuro"



Alicante, 3-5 de abril de 2019



Predictores de tratamiento del VHC en un programa de metadona del área de Barcelona

Muga R¹, Rivas I², Faure E², Espinach N², Muñoz T², Rubio M², Salgado N²,
Sanvisens A¹

¹ Servei de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

² Servei de Salut Mental i Addiccions. Badalona Serveis Assistencials

4/04/2019

Índice

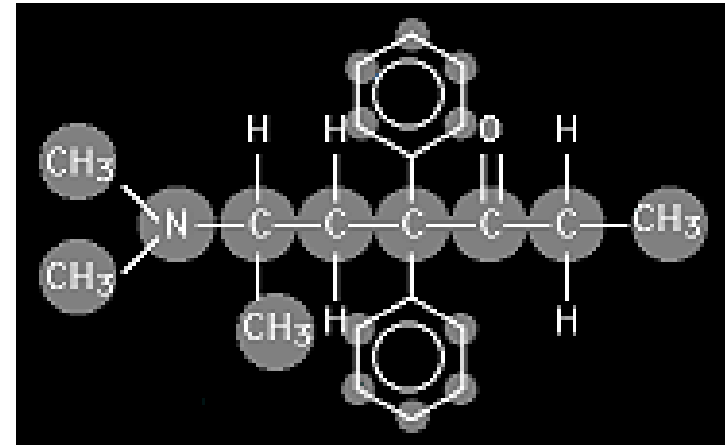
- Antecedentes
 - metadona
 - Virus de la hepatitis C (VHC)
- VHC en el PMM de Badalona: predictores de tratamiento
 - Hipótesis y objetivos
 - Resultados
 - Discusión
 - Limitaciones
 - Conclusiones

Financiación

- Gilead Fellowship Program, Gilead Sciences (GLD 17/187)

Metadona

- Agonista puro de receptores opioides SNC
- Vida media larga (15 - 60 h).
 - Permite dosificación cada 24 h.
 - Variabilidad interindividual
- Metabolización en Citocromo P3A4 y CYP2B6.
- Liposoluble, elevada unión a proteínas
 - Volumen de distribución elevado



Metadona

- **> 50 años de experiencia:**

- Dole VP, Nyswander M.

- A medical treatment for Diacetylmorphine (Heroin) addiction: a clinical trial with Metadone Hydrichloride. **JAMA 1965; 193: 646-650.**

- Dole VP, Robinson JW, Orraca J et al.

- Metahdone treatment of randomly selected clinical addicts. **N Engl J Med 1969; 280: 1372-1375.**

- **Metadona asociada a :**

- < recaída en el consumo de opiáceos

- < morbilidad y mortalidad

- < riesgo de infección por VIH, VHB y VHC

- > adherencia al tratamiento ARV y a controles clínicos

- > vida activa

- < criminalidad



Metadona

- **Dosis inicial 15- 30 mg/día:**
 - Encontrar equilibrio entre síntomas de deprivación y de sedación excesiva/intoxicación
- Incrementar dosis inicial en 5-10 mg/día
- 30-60 mg/día evitan 'mono' pero se asocian a recaídas
- Dosis de mantenimiento recomendadas: 60 - 120 mg/día :
 - < ansiedad de consumo
 - < recaídas
 - > retención en tratamiento



Metadona. Interacciones farmacológicas

Fármaco	Efecto	Recomendación
<ul style="list-style-type: none">■ ARV (EFV, NVP)■ Rifampicina■ Fenitoina/Carbamacepina	<p>↑ metabolización (inducción enzimática) → privación de opiáceos.</p>	<p>↑ dosis si síntomas de privación</p>
<ul style="list-style-type: none">■ ARV (RTV)■ BZD■ Eritomicina.	<p>↓ metabolización → intoxicación por opiáceos</p>	<p>↓ dosis si síntomas de intoxicación</p>

Efectos secundarios

- Diaforesis, constipación, amenorrea, ganancia ponderal
- Tolerancia farmacológica.
- QT largo (riesgo de arritmias/ “torsade de pointes”).
- Un % seguirá consumiendo drogas → educación sanitaria, reducir riesgo de sobredosis y de infecciones.

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

Clinical Infectious Diseases 2013;57(8):1189–94

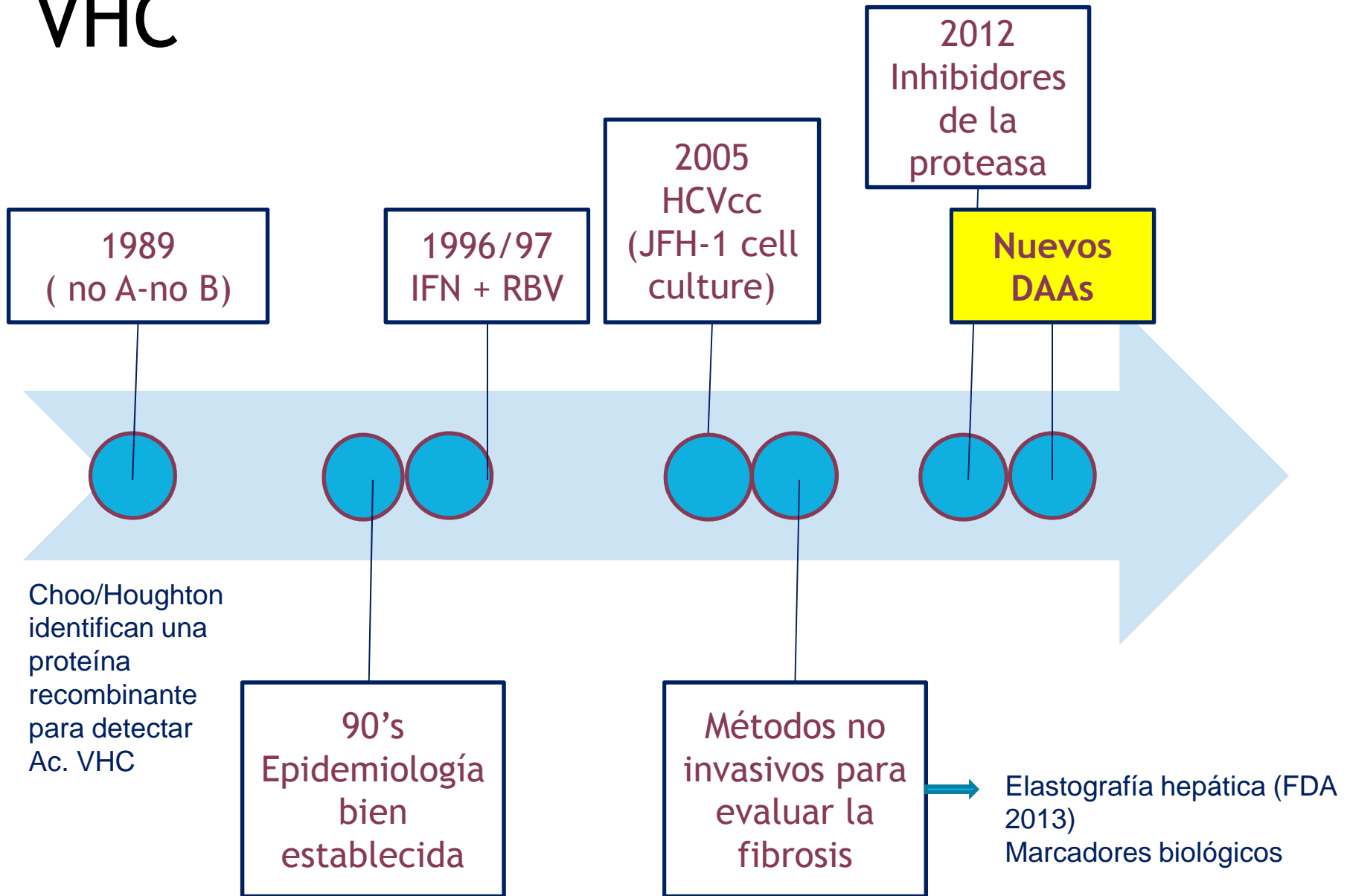
Risk of QTc Prolongation in a Cohort of Opioid-Dependent HIV-Infected Patients on Methadone Maintenance Therapy

Gabriel Vallecillo,^{1,2} Sergio Mojal,³ Albert Roquer,² Diana Martinez,² Paola Rossi,² Francina Fonseca,² Roberto Muga,⁴ and Marta Torrens²

Dimensión del tratamiento

- 1 millón de personas reciben substitutivos de los opiáceos:
 - 260.000 EE.UU
 - 600.000 Europa
 - 80.000 España (bajando)
 - 2.000 en Badalona/Santa Coloma de Gramenet entre 1992 y 2018.
- Prohibida en Rusia a pesar de epidemia de VIH en UDIs

VHC



Plan de la OMS para las hepatitis virales en Europa

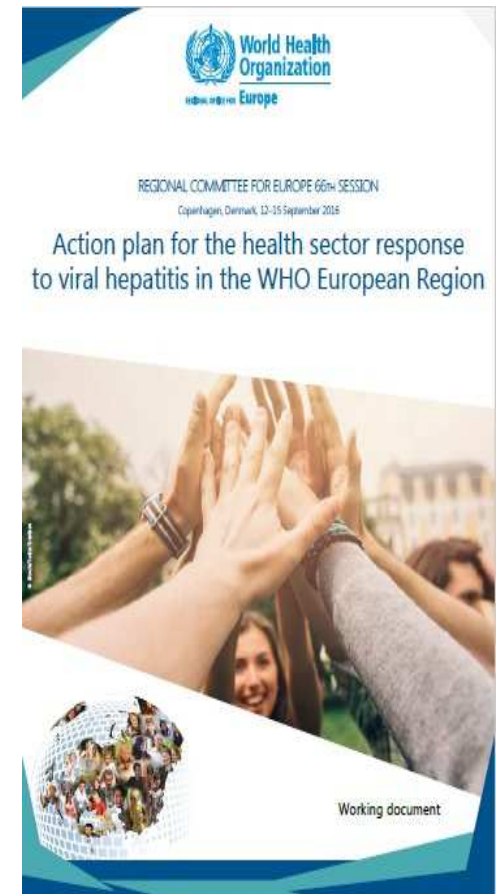
2030 Vision

- Transmission of new viral hepatitis infections is halted, testing is accessible, and people living with chronic viral hepatitis have access to care and affordable and effective treatment

2030 Goal

- Elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030 through:
 - reduction of transmission
 - reduction in morbidity and mortality
 - ensuring equitable access

Framework for action: universal health coverage, continuum of services, public health approach



Recomendaciones EASL/AASLD/WHO para evaluar y tratar el VHC en pacientes con uso de sustancias

- Cribado anual para detectar la infección
- Cribado del consumo de alcohol y sustancias
- Monitorizar la progresión de la enfermedad hepática con métodos no invasivos
- Tratamiento con DAAs (eficaz, coste-efectivo, tratamiento como prevención)
 - En pacientes en PMM monitorizar signos de abstinencia o intoxicación
 - Estrategias para optimizar la adherencia

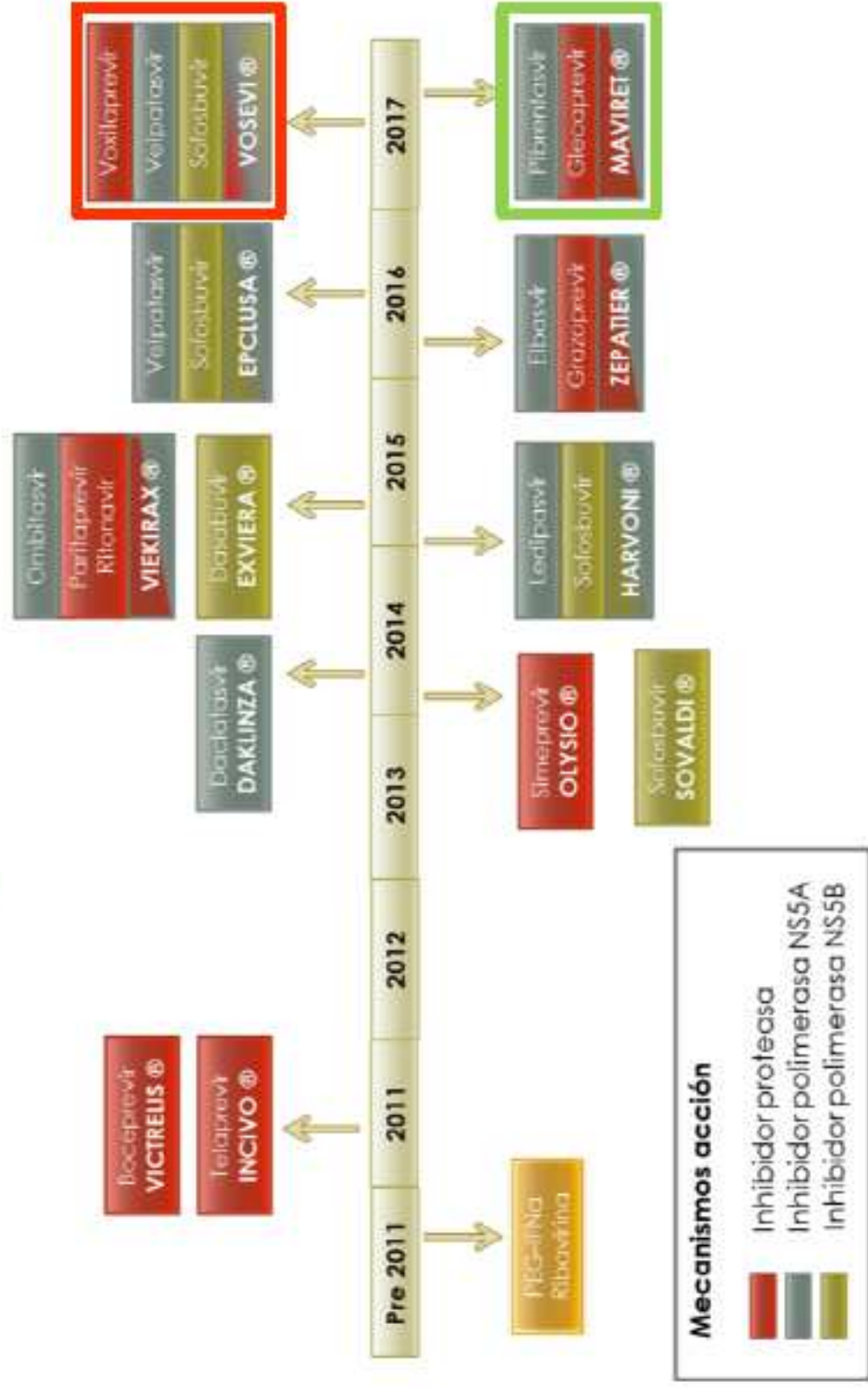


Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)

Octubre 2018

*Secretaría General de Sanidad y Consumo
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social*

Tratamiento hepatitis C crónica



Mecanismos acción

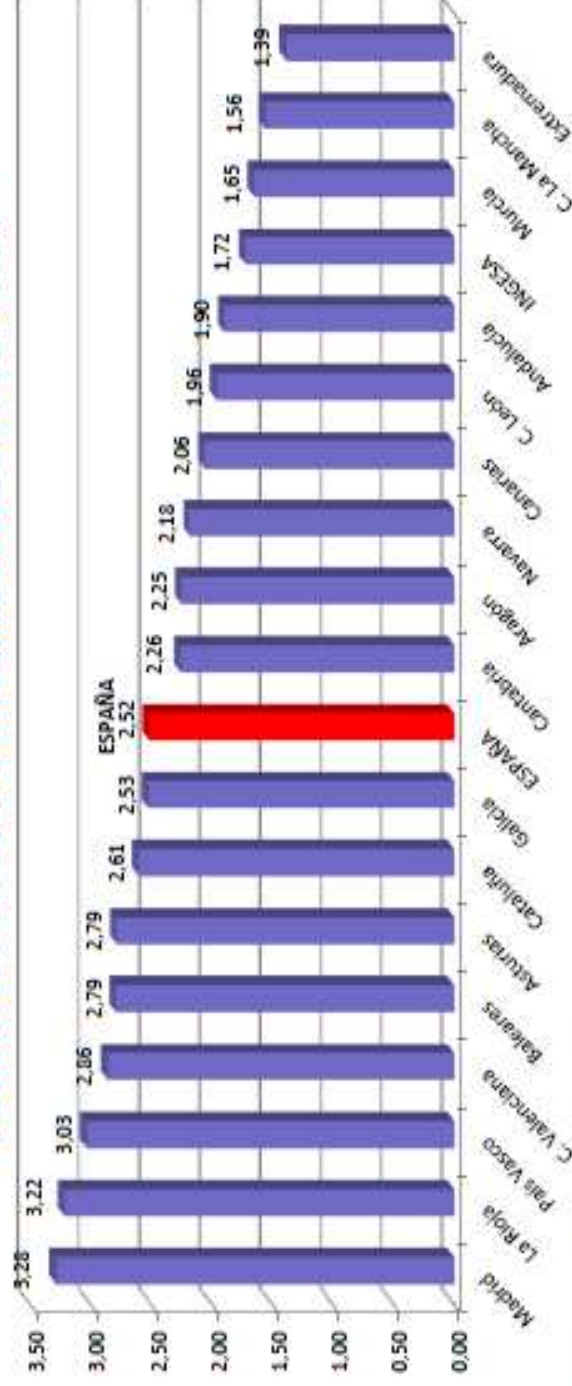
- Inhibidor proteasa
- Inhibidor polimerasa NS5A
- Inhibidor polimerasa NS5B

PACIENTES TRATADOS POR COMUNIDAD AUTÓNOMA 1 ENERO 2015 – 30 SEPTIEMBRE 2018

Pacientes tratados

117.452

PACIENTES POR CCAA PONDERADO SEGÚN POBLACIÓN*

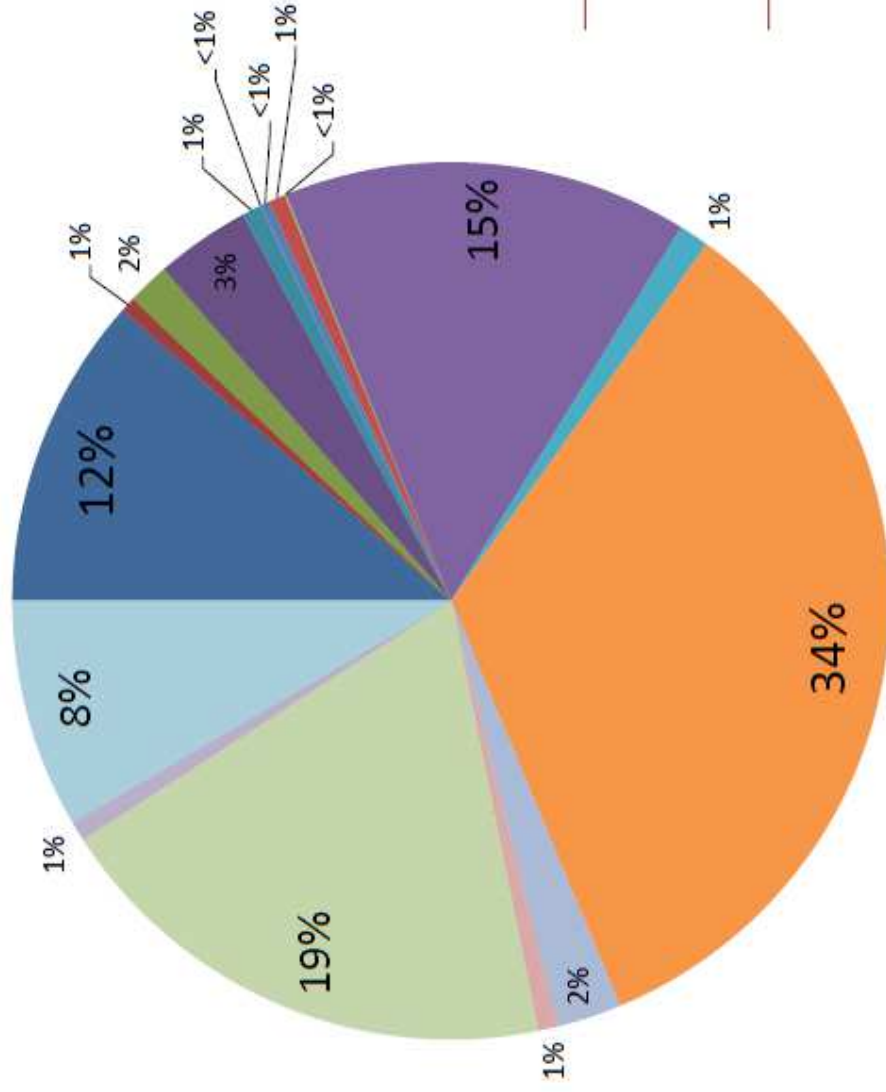


*Población INE enero 2014 x 1.000

Fuente: Datos presentados por las CCAA mensualmente

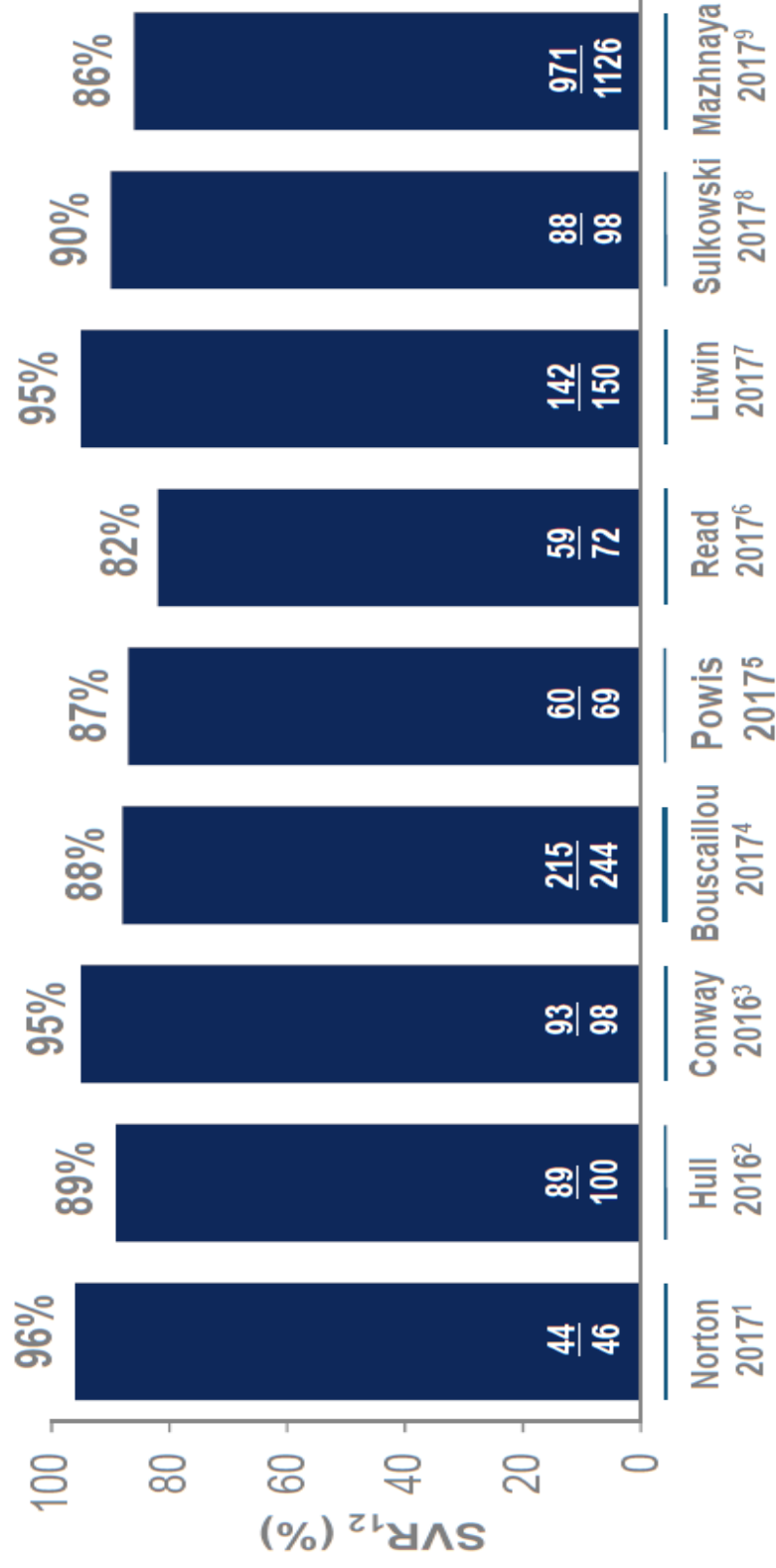
Combinacions registrades a l'RPT (Gener 2017-Desembre 2017)

N=4.366



- DSV + OBV/PTV/RTV (n= 504; 12%)
- DSV + OBV/PTV/RTV + RBV (n= 24; 1%)
- OBV/PTV/RTV + RBV (n= 68; 2%)
- SOF + DCV (n= 152; 3%)
- SOF + DCV + RBV (n= 31; 1%)
- SOF + PEG + RBV (n= 1; <1%)
- SOF + RBV (n= 14; <1%)
- SOF + SMV (n= 27; 1%)
- SOF + SMV + RBV (n= 3; <1%)
- SOF + VEL (n= 651; 15%)
- SOF + VEL + RBV (n= 49; 1%)
- SOF/LDV (n= 1476; 34%)
- SOF/LDV + RBV (n= 104; 2%)
- SOF/VEL/VXP (n= 32; 1%)
- EBV/GPV (n= 830; 19%)
- EBV/GPV + RBV (n= 32; 1%)
- GLE/PIB (n= 368; 8%)

SVR12 among former/recent PWID



1) Norton B, et al. Int J Drug Pol 2017. 2) Hull M, et al. INHSU 2016. 3) Conway AASLD 2016. 4) Bouscaillou EASL 2017. 5) Powis J. Int J Drug Policy 2017. 6) Read P. Int J Drug Policy 2017; 7) Litwin AL, et al. ILC 2017, Amsterdam, The Netherlands, April 19-23rd, 2017; 8) Sulkowski M, et al. ILC 2017, Amsterdam, The Netherlands, April 19-23rd, 2017. 16) Mazhnaya Int J Drug Policy In Press 2017.

Segunda parte.

Predictores de tratamiento del VHC en un PMM del área de Barcelona



Hipótesis

- El tratamiento del VHC en pacientes que se hallan en un programa de metadona difiere según las características clínicas de los pacientes.

Objetivo

1. Identificar pacientes anti-VHC+ en el único PMM del área de Badalona/Santa Coloma
2. Evaluar el daño hepático
3. Revisar el tratamiento del VHC
4. Analizar diferencias entre los mono-infectados por VHC y los coinfectados VHC/VIH respecto al tratamiento con DAAs

Pacientes y métodos

- Estudio trasversal
- Pacientes activos en el PMM entre 10/2015 y 11/2017
- Consentimiento informado
- Variables:
 - Edad, sexo
 - Uso de alcohol y otras sustancias
 - Función hepática
 - Serologías VIH, VHC, VHB
 - RNA-VHC, genotipo
 - Fibrosis hepática (APRI, FIB4, elastografía)
 - Historia de tratamiento del VHC, revisión en 4/2018

Resultados PMM Badalona

501 pacientes

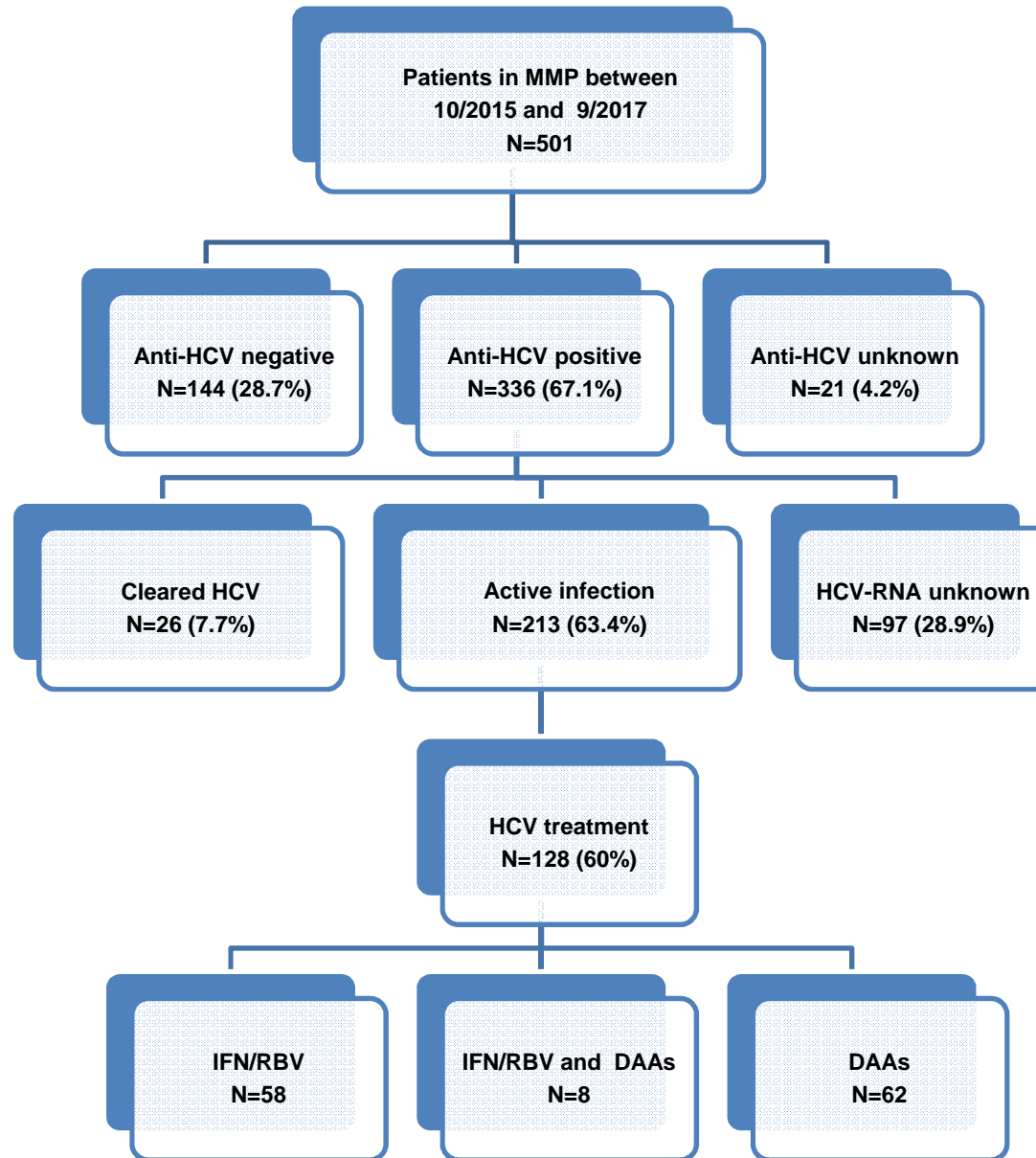
- 81% Hombres
- 45 años [RIQ:39-50 años]
- 88% nacidos en España
- 98% en PMM > 10 años
- 37% estudios primarios
- 50% antecedente de prisión
- 65% antecedente de UDI
- 34% infección por VIH
- 67% anti-VHC positivo

Resultados del VHC y VIH

Distribution of HCV and HIV infection in 501 patients on MMP

	VHC-	VHC+	VHC unknown	Total
VIH -	136	174	4	314
VIH +	1	160	0	161
VIH unknown	7	2	17	26
Total	144	336	21	501

Flowchart of 501 patients attending the MMP and HCV infection status.



Resultados

Characteristics of anti-HCV positive patients in MMP according to RNA-HCV status

	Active infection N= 213 n (%)	HCV RNA unknown N= 97 n (%)
Women	39 (18.3)	14 (14.4)
Age (years), median [IQR]	47 [41-51]	44 [40-50]
Years in MMP, median [IQR]	15.2 [6.0-19.9]	11.9 [3.2-17.8]
MMP interruptions:		
0	75 (35.2)	35 (36.0)
1-2	72 (33.8)	31 (32.0)
>2	66 (31.0)	31 (32.0)
History of intravenous drug use (n=326)	187 (89.9)	75 (80.6)
History of incarceration (n=291)	108 (58.1)	41 (50.6)
Current substance use (n=213)		
Alcohol	66 (45.8)	26 (49.1)
Cannabis	56 (38.9)	27 (51.9)
Cocaine	42 (29.2)	20 (38.5)
Heroin	29 (20.1)	15 (28.8)

Resultados

Laboratory parameters in anti-HCV + patients in MMP according to RNA-HCV

	Active infection N= 213 Median [IQR]	HCV RNA unknown N= 97 Median [IQR]
Leucocyte (x10 ⁹) (n=242)	6.2 [5.2-8.0]	7.7 [5.3-9.5]
Lymphocyte (x10 ⁹) (n=296)	2.2 [1.4-2.8]	2.2 [1.7-2.9]
Platelets (x 10 ⁹) (n=295)	170 [128-208]	200 [147-265]
Hemoglobin (mg/dL) (n=296)	14.3 [13.2-15.1]	14.1 [12.8-15]
AST (U/L) (n=284)	32 [23-54]	31 [23-52]
ALT (U/L) (n=252)	31 [18-54]	34 [24-57]
GGT (U/L) (n=242)	43.5 [26-88]	53 [27-101]
Total bilirubin (mg/dL) (n=238)	0.6 [0.5-0.8]	0.5 [0.4-0.7]
Total cholesterol (mg/dL) (n=210)	167.5 [143-195]	167 [134-183]
HIV infection	118 (55.4)	34 (35.8)
Liver fibrosis :		
FIB-4 (n=238)	1.7 [1.2-2.7]	1.4 [0.9-2.4]
>3.25, n (%)	29 (17.7)	8 (14.5)
APRI (n=276)	0.6 [0.4-1.0]	0.4 [0.3-0.8]
>1.5, n (%)	34 (18.2)	9 (13.4)
Transient elastography (n=91)	10 [6.2-14.5]	6 [5.6-16.9]
> 9.5, n (%)	42 (53.8)	2 (33.3)

Resultados

Logistic regression model for predictors of HCV treatment with DAAs.

	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Women	0.87 (0.41-1.83)	
Age (increase of 5 years)	1.39 (1.35-1.44)	1.30 (1.24-1.37)
Years in MMP	1.03 (0.99-1.07)	
MMP interruptions:		
0	1	
1-2	0.91 (0.47-1.75)	
>2	0.77 (0.39-1.52)	
Alcohol use (last month)	0.46 (0.23-0.94)	0.65 (0.30-1.40)
Substance use † (last month)	0.31 (0.15-0.64)	0.43 (0.19-0.95)
History of intravenous drug use	1.22 (0.52-2.86)	
History of incarceration	1.31 (0.72-2.38)	
HIV co-infection	2.71 (1.52-4.83)	2.30 (1.06-5.00)

†cannabis, cocaine, heroin

Resumen y conclusiones

- Elevada prevalencia del VHC y de coinfección VHC/VIH en pacientes en PMM
- La mayoría tienen serología (anti-VHC) realizada (..aunque no lo recuerden)
- Tratamiento para VHC con DAAs a buen ritmo pero insuficiente (IFN/RBV todavía representa un % elevado de los tratados)
- 30% de anti-VHC+ no tienen RNA-VHC (asignatura pendiente)

Resumen y conclusiones

- Haber sido tratado del VHC se asocia a tener co-infección por VIH (2 veces mayor probabilidad)
 - unidades de VIH/Sida agilizan el acceso al tratamiento del VHC
- Consumo activo de sustancias es muy predictor de NO recibir tratamiento para VHC (en el tratamiento del VIH no pasa lo mismo)
 - consumo activo de sustancias sigue frenando el tratamiento del VHC, aunque no sea una contraindicación formal (EASLD y AASLD)

Agradecimientos

- Gilead Fellowship Program, Gilead Sciences (GLD 17/187).
- RETICS, ISCIII, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (RD16/00017/0003).
- Plan Nacional Sobre Drogas/PNSD, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (PNSD 2015/027, PNSD 2018/020).
- Instituto Municipal de Servicios Personales y Badalona Serveis Assistencials
- Grup de Recerca Consolidat, AGAUR, Generalitat de Catalunya (2017SGR316)



Institut Municipal Serveis Personals
Badalona



UNIÓN EUROPEA
"Una manera de hacer Europa"

