

Resumen del Congreso CROI 2017

Estudios Coinfección VIH y Hepatitis Virales

Autor: Dr. Luis E. Morano

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo

En este comentario se presentan los resúmenes del Congreso CROI 2017, se seleccionan 5 de las comunicaciones que por una u otra razón han tenido una especial relevancia, dentro de aquellas relacionadas con la infección por virus de la hepatitis y la coinfección por el VIH. Entre las 5 seleccionadas, dos pertenecen a los diferentes estudios que el grupo GEHEP presento en este congreso, y que pone de manifiesto la importante producción científica que este grupo de estudio de la SEIMC está realizando en los últimos años.

Es destacable que no se presentaron comunicaciones de nuevos fármacos para el VHC, por lo que la selección se ha realizado entre las comunicaciones con relevancia de carácter epidemiológico, diagnóstico, datos en vida real de poblaciones con difícil acceso a los nuevos tratamientos o a complicaciones de la infección por el VHC en los pacientes con infección por el VIH.

REFERENCIA 1:

Autores:

Merchante N, Revollo B, Rodríguez-Arrondo F, Esperanza Merino, María J. Galindo, Marta Montero, Antonio Rivero-Juárez, Marcial Delgado-Fernández, María J. Ríos-Villegas, Juan A. Pineda

Título:

GEHEP-002: Hepatocellular carcinoma after SVR with IFN-free regimens in HIV/HCV coinfection

Abstract: OR-139

Objetivo:

La obtención de la respuesta viral sostenida (RVS) se asocia con la disminución en el riesgo de aparición de eventos relacionados con el hígado, incluyendo el carcinoma hepatocelular (CHC), y de la mortalidad de causa hepática en los pacientes coinfectados por VIH/VHC. Sin embargo, los pacientes coinfectados VIH/VHC que adquieren RVS están aún en riesgo de desarrollar CHC. No se conoce si el riesgo de aparición de CHC después de la RVS se ha modificado con la aparición de los regímenes interferón (IFN)-libres, con antivirales de acción directa (AADs). Nuestro objetivo fue valorar la proporción de casos de CHC diagnosticados después de la RVS en pacientes coinfectados VIH/VHC y su evolución.

Metodología:

La cohorte multicéntrica GEHEP-002 (Clinical Trials.gov ID: NCT02785835) recluta casos de CHC diagnosticados en pacientes infectados por VIH en 32 centros de España. Se analizó la proporción de CHC después de RVS y su

evolución a lo largo del tiempo. Se definieron 4 periodos de acuerdo con los cambios en las estrategias de tratamiento de la hepatitis C en España: 1) Periodo 1 (≤ 2001): IFN no pegylado; 2) Periodo 2 (2002-2011): IFN pegylado y ribavirina; 3) Periodo 3 (2011-octubre 2014): AAD en combinación con IFN y 4) Periodo 4 (Octubre 2014-Septiembre 2016): regímenes AAD IFN-libre.

Resultados:

En la cohorte GEHEP-002 se diagnosticaron 295 casos de CHC, en pacientes coinfectados VIH/VHC. La mediana de edad (Q1-Q3) fue 49 años (46-52), 265 (90%) fueron varones. La distribución de los genotipos del VHC fue: Gt 1, 114 (48%); Gt 2: 3 (1%); Gt 3, 85 (36%) and Gt 4, 35 (15%). Desde 1999 fecha en la que se diagnosticó el primer caso de CHC, 34 casos (11,5%) han aparecido en pacientes con RVS previa. La proporción de CHC en pacientes con RVS previa fue 16,7% (1 de 6), 10,9% (15 de 137) y 7,9% (10 de 126) en los periodos 1, 2 y 3 respectivamente (Fig. 1A).

En contraste, esta proporción aumentó al 30,8% (8 de 26) en el periodo de AAD IFN-libre ($p < 0.01$ para la comparación entre los periodos 1-3 vs 4). Veintiún pacientes con CHC tratado previamente, recibieron terapia subsecuente con regímenes libres de IFN con AAD. El CHC recurrió en 1 (4,7%) de ellos.

Conclusiones:

La proporción de CHC diagnosticados en pacientes coinfectados VIH/VHC con RVS previa ha aumentado significativamente en paralelo a la llegada de las estrategias terapéuticas AAD IFN-libre. Este hallazgo puede ser, al menos parcialmente, explicado por el hecho de que los AAD han permitido tratar a pacientes en estadios avanzados de enfermedad hepática en los que el efecto protector de la RVS en el riesgo de aparición de CHC puede ser menos marcado.

Comentario:

El uso de regímenes libres de interferón, basados en los AADs constituye una revolución en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica. Más del 95% de los pacientes alcanzar una RVS, el impacto de estos resultados de eficacia, en las complicaciones de la cirrosis todavía es desconocida. Hasta fechas muy recientes, no se han conocido los resultados del impacto del tratamiento con AADs en la tasa de aparición de CHC en pacientes sin CHC antes del tratamiento o de la tasa de recurrencia después de un tratamiento curativo del CHC.

La RVS después del tratamiento del VHC se asocia con una disminución del riesgo de eventos hepáticos incluyendo el CHC, pero los pacientes coinfectados VIH/VHC siguen teniendo riesgo de aparición de CHC fundamentalmente los que presentan cirrosis hepática. El riesgo relativo de aparición de esta complicación no está definitivamente establecido. Se han publicado estudios contradictorios en pacientes monoinfectados, en los que se concluye que puede existir una mayor aparición o riesgo de recidiva de estos tumores tras la obtención de RVS después de tratamiento con AADs, pero esta conclusión no ha sido sustentada por todos los estudios.

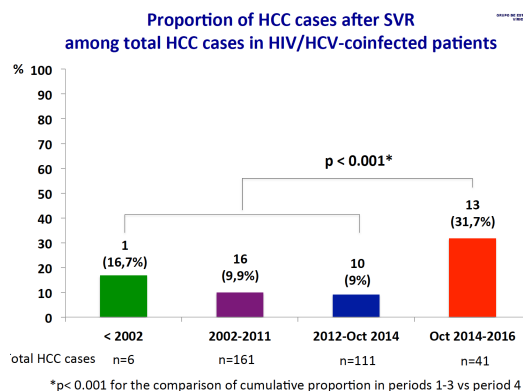
El estudio actual se diseñó para explorar el riesgo de aparición de CHC en la era de las terapias con AADs en pacientes coinfectados VIH/VHC que obtienen RVS. Como los mismos autores reconocen, varias son las posibles limitaciones de este trabajo: la ausencia de datos de los resultados en pacientes cirróticos impidieron que los investigadores establecieran de forma precisa la incidencia de CHC en esta población, el reducido periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes tratados con AADs pudo producir una subestimación de la tasa de

CHC después de la RVS en este periodo, por otra parte la tasas de recurrencia del CHC, estuvo limitada por el reducido número de casos y el corto periodo de seguimiento después del inicio de los AADs.

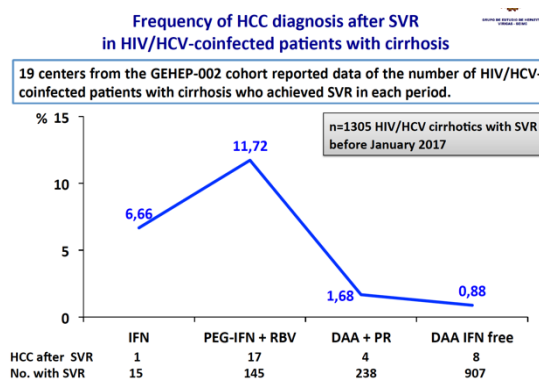
Los resultados más destacables de este estudio son que la proporción de casos de CHC después de la RVS en esta cohorte de coinfectados VIH/VHC son significativamente mayores en la era de los AADs cuando se compara con periodos previos en los que se utilizaron terapias con interferón, además ocurren más pronto siguiendo la RVS, y con menos frecuencia los casos corresponden al genotipo 3, presentan metástasis extrahepática o estadios avanzados de CHC. Estos datos, pueden únicamente reflejar una mayor utilización del tratamiento del VHC en pacientes con estadios avanzados de enfermedad hepática en el momento actual, lo que secundariamente reduciría la protección de la RVS frente a la aparición de CHC. Entre los 1305 pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis, 30 desarrollaron CHC después de la RVS, la frecuencia fue más elevada en el periodo de pegIFN y ribavirina, y reducida con el uso de AADs. Los autores de este trabajo, no hallaron diferencias significativas en el porcentaje de recidivas de los casos de CHC tratado y potencialmente curado antes del tratamiento antiviral, cuando se analizó el tipo de terapia utilizada (basada en IFN o en AADs) para lograr la RVS.

En resumen, los diferentes estudios actualmente disponibles, incluyendo el presente trabajo, no proporcionan una fuerte evidencia para sustentar la idea de un aumento del riesgo de aparición o recurrencia de CHC en pacientes tratados con AADs. Sin embargo, la persistencia del riesgo de desarrollo de CHC, justifica la realización de un screening continuado en el tiempo, después del aclaramiento del VHC en los pacientes con cirrosis hepática.

Figura 1. CHC después de RVS en pacientes coinfectados con VIH/VHC (A) y VIH/VHC con cirrosis hepática (B).



(A)



(B)

REFERENCIA 2:

Autores:

Juan Macías, Luis E. Morano Amado, Francisca Cuenca-López, Miriam Serrano, Karin Neukam, Francisco Téllez, Manuel Márquez, Dolores Merino, Juan A. Pineda.

Título:

High efficacy of IFN-free anti-HCV regimens for individuals on opiate agonist therapy

Abstract:

P-555

Objetivo:

Una elevada proporción de individuos con infección por VHC han sido personas que se inyectan drogas (UDVP). Los UDVPs en terapia con agonistas opiáceos (TSO) con frecuencia utilizan drogas ilícitas y recaen en utilización de la vía intravenosa para su administración. Por este motivo, los clínicos son reacios, a iniciar terapia para el VHC en UDVP en TSO debido a las dudas sobre la adherencia y la posibilidad de obtener unas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) menores. Sin embargo, existen pocos datos de RVS al tratamiento del VHC con antivirales de acción directa (AADs) en pacientes en TSO. Por este motivo, se compara las tasas de RVS a combinaciones de AADs libres de interferón (IFN) entre personas con y sin TSO en condiciones de uso en vida real

Metodología:

La cohorte HEPAVIR-DAA, recluta pacientes coinfectados VIH/VHC (NCT02057003), y la cohorte GEHEP-MONO (NCT02333292), a pacientes con

monoinfección por VHC, ambas están activas, tiene carácter prospectivo y multicéntrico de pacientes recibiendo AADs en la práctica clínica. Comparamos la RVS a las 4 semanas de la finalización del tratamiento (SVR4) entre personas que nunca se inyectaron drogas (NUDVP), UDVP sin TSO u UDVP en TSO. El análisis se realizó por intención de tratamiento.

Resultados:

1733 pacientes iniciaron combinaciones libres de interferón con AAD, 803 (46%) NUDVP, 740 (43%) UDVP sin TSO y 190 (11%) UDVP en TSO. Las tasas de RVS4 fueron 95% para NUDVP, 91% para UDVP sin TSO y 88% para UDVP en TSO ($p < 0.001$). Las tasas de recaída fueron: NUDVP 2,6%; UDVP sin TSO, 4,6%; UDVP en TSO 2% ($p = 0,088$).

Las interrupciones debidas a efectos adversos fueron: NUDVP 0,4%; UDVP sin TSO 0,4%; UDVP en TSO 2,6% ($p = 0,001$). Las tasas de suspensión voluntaria del tratamiento fueron: NUDVP, 1%; UDVP sin TSO 2,8%; UDVP en TSO 4% ($p = 0,010$). Las tasas de RVS4 en personas sin infección VIH fueron: NUDVP 592/618 (96%), UDVP sin TSO 518/571 (91%) y UDVP en TSO 56/64 (88%) ($p = 0.004$). Las tasas de RVS4 para individuos VIH-coinfectados fueron: NUDVP 170/185 (92%), UDVP sin TSO 518/571 (91%) y UDVP en TSO 111/126 (88%) ($p = 0.522$).

En el análisis por protocolo, la tasa de RVS4 fue del 97%, 95% para UDVP sin TSO y 95% para los UDVP en TSO ($p = 0.149$).

Conclusiones:

Los pacientes UDVPs infectados por el VHC en TSO adquieren una tasa de RVS4 elevada con regímenes de AADs libres de IFN. Sin embargo, las tasas de RVS4 en UDVP en TSO son menores que las alcanzadas en pacientes sin TSO.

Las diferencias en la RVS se relacionan con una mayor proporción de discontinuaciones voluntarias del tratamiento o por efectos adversos entre los UDVPs en TSO.

Comentario:

Alrededor del 80% de los casos de infección por el VHC en los países desarrollados se diagnostican en el colectivo de personas UDVPs, en este colectivo la prevalencia de infección por el VHC oscila según los países, pero alcanza cifras elevadas que superan el 30% en muchos países de Europa y alcanzan porcentajes tan elevados como el 70%-80% de las personas pertenecientes a este colectivo. Por otra parte, entre el colectivo de individuos ingresados en instituciones penitenciarias, un elevado porcentaje de ellos pertenecen o han pertenecido al colectivo de UDVP, lo que justifica que la prevalencia de VHC en estas instituciones oscile entre el 20%-30%.

Por lo tanto desde el punto de vista de salud individual (un elevado porcentaje de personas de este colectivo, está infectado por el VHC desde hace muchos años, y por lo tanto puede presentar grados elevados de fibrosis hepática), como desde el de la salud publica (las personas del colectivo de UDVP son una de las fuentes principales de nuevas infecciones por VHC, fundamentalmente aquellos con poco tiempo de adicción por vía intravenosa, o aquellos con consumos esporádicos), es muy importante tanto el diagnostico como el tratamiento del VHC en esta población de pacientes.

Los programas de reducción de daños como la TSO y el de intercambio de jeringuillas, consiguen reducir la prevalencia e incidencia del VHC en este colectivo, pero no son suficientes para eliminar el VHC. Los modelos matemáticos, realizados y publicados recientemente, señalan que la combinación de los programas de reducción de daños, junto con el diagnóstico y tratamiento del mayor número de pacientes UDVP posible,

reducirían en un porcentaje significativo tanto la incidencia como la prevalencia de VHC en este colectivo.

A pesar de lo comentado con anterioridad, la marginación social de este colectivo, la presencia en un elevado número de UDVP de enfermedad psiquiátrica, las dudas sobre la adherencia al tratamiento y el riesgo de reinfección secundario a la persistencia en el hábito de drogadicción, hicieron que, en la época de las terapias con interferón, el porcentaje de tratamiento de las personas incluidas en este colectivo, no superase al 3% de los pacientes.

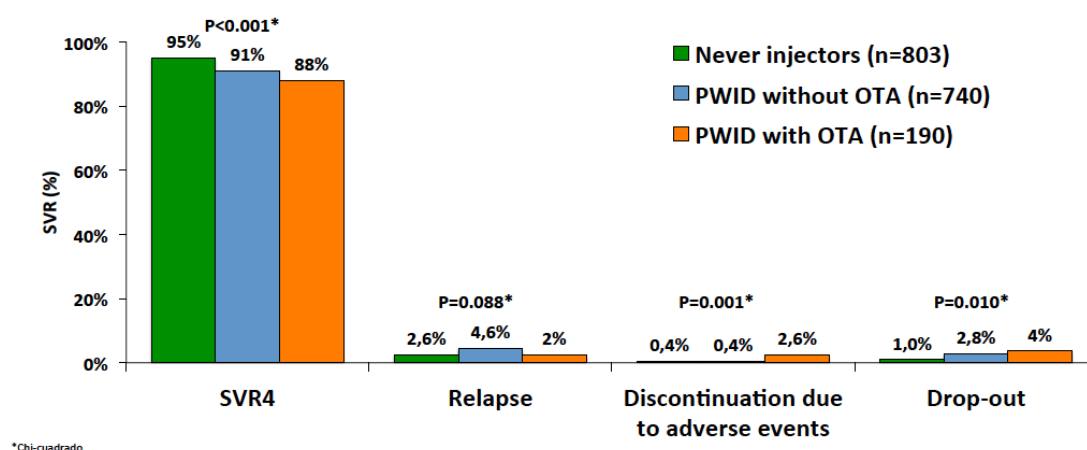
Solo recientemente se han comunicado los resultados de pacientes UDVP con AADs, el más importante ha sido el ensayo clínico C-EDGE CO-STAR que evaluó el uso de grazoprevir y elbasvir, en 301 pacientes sin terapia previa, con hepatitis C crónica por genotipos 1, 4 o 6, que seguían un programa de TSO, la eficacia virológica en términos de RVS fue >94%. Un hallazgo importante de este ensayo fue, que a pesar de que >50% de los pacientes realizaron algún tipo de consumo durante el ensayo, esto no afectó la efectividad del mismo. También recientemente se comunicaron tasas de elevada eficacia en este colectivo, en subgrupos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos de desarrollo de la combinación de sofosbuvir y ledipasvir, sofosbuvir y velpatasvir y de paritaprevir/r, ombitasvir y dasabuvir.

Los resultados del estudio de Macías et al, en vida real en pacientes infectados por los genotipos 1, 3 y 4, con un total de 930 UDVPs incluidos, de los cuales 190 se encontraban en TSO, y >50% presentaban cirrosis hepática, son de los pocos datos en vida real comunicados en este colectivo de pacientes, utilizando la mayoría de los regímenes de AAD disponibles, se obtuvo una elevada tasa de RVS4 (figura 1), si bien inferior a la de los pacientes no ADVPs (803 pacientes)

o sin TSO. No se observaron diferencias en lo referente a eficacia, coinfección VIH, aunque si hubo diferencias en presencia de cirrosis hepática, en todos los grupos estudiados, si bien se debe de resaltar que el número de pacientes cirróticos y el grado de fibrosis hepática fue más elevado en el grupo de UDVP en TSO. Los autores, concluyen que las diferencias observadas en eficacia, están relacionados con un mayor número de pacientes en el grupo de UDVP en TSO, que suspenden el tratamiento bien por efectos adverso o por decisión personal.

Una limitación del estudio es que el periodo de observación de los pacientes fue corto, comunicando únicamente los resultados a 4 semanas de la finalización de la terapia con AADs, por lo que no es posible conocer en el momento actual, la tasa de reinfección de estos pacientes, motivo de controversia en la literatura médica, y que hace a muchos clínicos reacios a la hora de tratar a estos pacientes. El mayor número de suspensiones por toxicidad o decisión del paciente, sugiere que se debe ser especialmente cuidadoso a la hora de elegir la combinación de AADs a utilizar, así como de incrementar las estrategias dirigidas a aumentar la adherencia durante el tratamiento en este colectivo.

Figura 1. Respuesta al tratamiento por grupo (ITT), n=1733



REFERENCIA 3:

Autores:

Christoph Boesecke, Patrick Ingiliz, Florian Berger, Thomas Lutz, Knud Schewe, Julian Schulze zur Wiesch, Axel Baumgarten, Stefan Christensen, Jürgen K. Rockstroh, Stefan Mauss

Título: Same same but different? Risk of DAA therapy failure In real-life HCV/HIV coinfection

Abstract:

P-551

Objetivo:

Los agentes antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC han producido una mejoría impresionante en tratamiento de la coinfección con virus de la hepatitis C. Sin embargo, las recaídas todavía ocurren. Por lo tanto, evaluamos la influencia de los factores de riesgo tradicionales en el resultado del tratamiento en pacientes coinfectados con VHC/VIH en la cohorte alemana de hepatitis C (GECCO).

Metodología:

La cohorte GECCO es una cohorte multicéntrica en 9 sitios en Alemania. Todos los pacientes coinfectados VHC/VIH (349/1505) con seguimiento completado recibieron uno de los siguientes regímenes de AADs fueron analizados: Interferón pegylado y ribavirina (RBV) + sofosbuvir (SOF); SOF + RBV; SOF + simeprevir; SOF + daclatasvir +/- RBV; SOF + ledipasvir; paritaprevir/ritonavir, ombitasvir +/- RBV and +/- dasabuvir. La fibrosis hepática fue valorada mediante elastografía transitoria (FibroScan®) o APRI score. El resultado del tratamiento se midió como respuesta virológica sostenida, 12 semanas después del final del

tratamiento (SVR12). Para el análisis estadístico se utilizaron la prueba exacta de Fisher, chi-cuadrado y la U de Mann-Whitney.

Resultados:

De los 1505 pacientes evaluado un total de 349 (23%) estaban coinfectados con el VIH. El 89% fueron varones, la mediana de edad fue de 48 años (IQR: 42-53). La distribución del genotipo de HCV (GT) fue: GT1 69%, GT2 3%, GT3 10%, GT4 18%. 65/170 (38%) tuvieron el polimorfismo C/C de la IL28B. 103/361 (29%) tenían ARN de HCV basal ($> 6 \times 10^6$ IU/mL). La mediana de ALT fue de 66 U/l (44-109). 172/361 (48%) habían tenido tratamiento antiviral previo (TE). En 71/361 (20%) de los pacientes existía cirrosis hepática. La mediana del nadir de CD4 fue de 218/ul (129-374). 62/361 (17%) tenían una CD4 basal < 350 /ul, 54/361 (15%) tenían unos CD4 basales $< 20\%$. 357/361 (99%) recibían terapia antirretroviral (TAR). 78/361 (22%) seguían un programa de terapia sustitutiva con opiáceos (TSO). La tasa global de RVS fue 95% (1425/1505), 95% (1096/1156) en los pacientes mono infectados y 94% (329/349) en los coinfectados VIH/VHC ($p=0.684$). Un total de 10 pacientes suspendieron el tratamiento (1 por falta de respuesta, 2 por reaparición de la viremia, 7 por toxicidad), 3 pacientes se reinfectaron y 67 recayeron.

En el análisis univariante, ni el sexo ($p=0,588$), la edad ($p=0,439$), GT ($p = 0,615$), el RNA del VHC elevado ($p=0,749$), ALT ($p=0,901$), el régimen AAD ($p=0,390$), TE ($P=0,479$), el nadir de CD4 ($p=0,473$) o la TSO ($p=0,267$) se asociaron estadísticamente de manera significativa con la RVS. Sin embargo, los pacientes con CD4 < 350 /ul ($p=0,038$), CD4 $< 20\%$ ($p=0,017$) o con cirrosis ($p=0,003$) tuvieron menos probabilidades de alcanzar RVS (figura 1). En el análisis multivariado, sólo la cirrosis hepática [$p=0,02$, OR 3,5 (IC 95% 1,2-9,9)]

permaneció estadísticamente asociada de forma significativa con la ausencia de RVS.

Conclusiones:

A pesar de una eficacia considerablemente mejorada del tratamiento de la hepatitis C crónica con AADs, en los pacientes coinfectados VHC/VIH, la cirrosis hepática permanece como un factor de riesgo de fracaso del tratamiento con DAAs. Un recuento bajo de células CD4 tuvo una elevada correlación con la cirrosis hepática probablemente debido a la presencia de esplenomegalia causando linfopenia. Esto pone de relieve la necesidad de una iniciación temprana de la terapia con AADs en los pacientes coinfectados VHC/VIH antes de la aparición de un grado elevado de fibrosis hepática/cirrosis, con el fin de alcanzar unas tasas óptimas de erradicación viral y reducir de forma sustancial la morbilidad y mortalidad en esta población de pacientes.

Comentario:

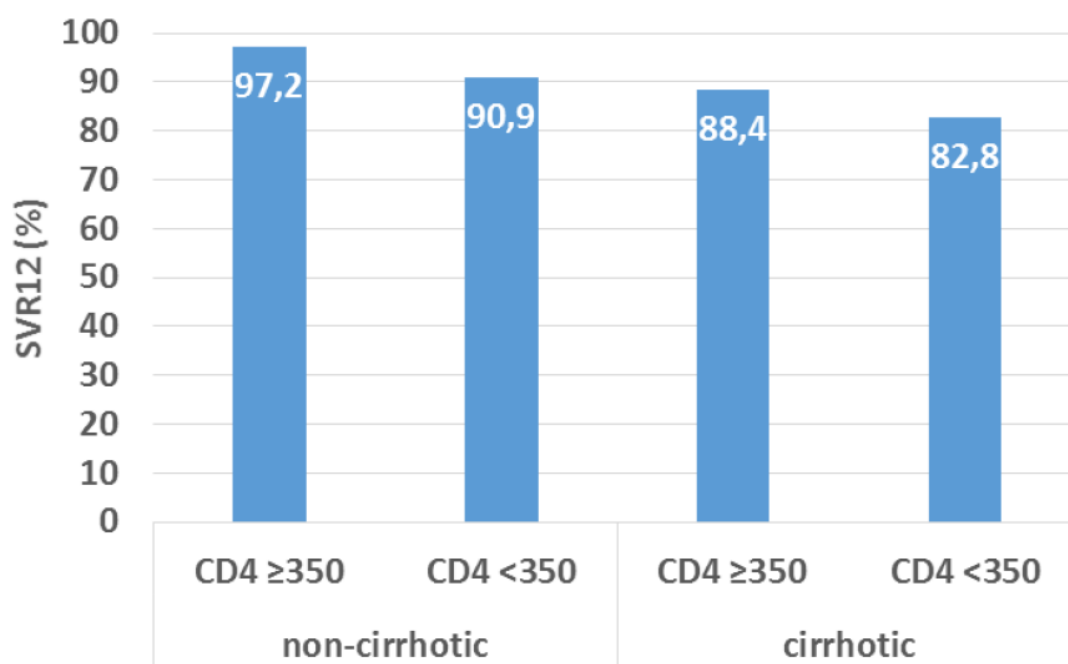
En la era de tratamiento con interferón, los pacientes coinfectados por VIH y VHC, presentaban unas tasas de RVS inferiores a las de los pacientes mono infectados por el VHC. Lo anteriormente comentado, unido a la progresión más rápida de la fibrosis hepática, en los pacientes coinfectados, produjo un aumento considerable de la morbi/mortalidad hepática en esta población. Factores tradicionales y otros propios de esta población (cifra de CD4, terapia antirretroviral, estadio clínico de la infección VIH, toxicidad medicamentosa, etc.) se relacionaron con la ausencia de RVS en esta población. Con la llegada de los tratamientos con AAD, se realizaron ensayos clínicos específicos de las diversas combinaciones de estos fármacos en pacientes con coinfección VIH/VHC, con unas tasas de RVS similares a las de los pacientes mono infectados, sin que la presencia de los factores tradicionalmente considerados de

mala respuesta, parezcan influir en el éxito de las terapias libres de interferón. Además, se han realizado estudios farmacocinéticos múltiples para estudiar las interacciones entre los AADs y los antirretrovirales. Las diferentes guías de tratamiento de las sociedades científicas, consideran a la población de personas coinfectadas por VIH/VHC como una prioridad de tratamiento. Los resultados comunicados en cohortes de vida real, parecen corroborar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, observándose tasas de RVS similares a las de los pacientes mono infectados.

Este estudio globalmente, consiguió una tasa de RVS del 94%, similar a la de los pacientes mono infectados, sin embargo, el objetivo principal de los investigadores fue determinar qué factores se asociaron con la falta de RVS, en una población de pacientes coinfectados fundamentalmente por el genotipo 1 y 4, con un 21% de cirróticos. La asociación de la presencia de cirrosis hepática con la falta de respuesta al tratamiento, es una constante en los diferentes ensayos clínicos de AADs y estudios de vida real en pacientes mono y coinfectados, si bien es llamativo que en el estudio actual el porcentaje se reduce hasta el 82,8% en el subgrupo de pacientes con CD4 <350/ul, lejos de lo considerado actualmente como el estándar de eficacia de las terapias actuales (figura 1). Aunque sin relación estadística en el análisis multivariante, se observó una estrecha correlación entre una cifra inferior a 350 CD4 y la falta de respuesta al tratamiento del VHC, tanto en los pacientes sin cirrosis como en los cirróticos, si bien de forma más marcada en estos últimos. Los investigadores concluyen que la frecuente aparición de esplenomegalia en los pacientes con cirrosis y la linfopenia que suele asociarse, probablemente justifique esta asociación. No se proporcionan datos en la comunicación, sobre la influencia de factores genéticos (IL28B), resistencias basales, o la posible asociación con los diferentes regímenes de AADs utilizados.

En conclusión este trabajo, por una parte confirma que de manera global la tasa de RVS en los pacientes coinfectados VIH/VHC en vida real, es elevada, pero que existen factores inmunológicos y hepáticos que pueden disminuir de forma significativa la tasa de curación del VHC en esta población, por lo que el tratamiento del VHC debe de considerarse prioritario en los pacientes VIH+, e instaurarse de forma precoz antes de que la enfermedad hepática progrese, y en una situación inmunológica lo más adecuada posible, tras la instauración del tratamiento antirretroviral.

Figura 1: RVS12 en relación a la cifra de CD4 y presencia de cirrosis



REFERENCIA 4:

Autores:

Dominique L. Braun, Roger Kouyos, Benjamin Hampel, Christina Grube, Huldrych F. Günthard, Jan S. Fehr, and the Swiss HIV Cohort Study

Título:

A systematic HCV-RNA screening in HIV+ MSM reveals a high number of potential transmitters.

Abstract:

P-521

Objetivo:

La prevalencia de infecciones transmitidas sexualmente por virus de la hepatitis C (VHC) entre hombres VIH positivos que tienen relaciones sexuales con hombres (MSM) ha aumentado en todo el mundo, incluyendo una epidemia en Suiza entre los MSM. El Swiss HCVfree Trial (ClinicalTrials.gov NCT02785666) tiene como objetivo implementar una evaluación basada en la detección del RNA del VHC dirigida a conocer la prevalencia de infecciones activas en MSM con infección VIH, que participan en el Swiss HIV Cohort Study (SHCS), y posteriormente tratar a todos los MSM con RNA del VHC positivo, con los nuevos antivirales de acción directa (AADs) del VHC. Se presentan los datos preliminares del período de cribado.

Metodología:

Entre el 1 de octubre de 2015 y el 31 de mayo de 2016 se ofreció un cribado sistemático con determinación del RNA del VHC mediante una técnica de reacción en cadena (PCR) a todos los MSM participantes en la SHCS, que representa el 75% de todos los MSM infectados por el VIH que viven en Suiza.

Los participantes fueron examinados por lo menos una vez, con ocasión de una visita programada a la clínica de VIH. Las transaminasas hepáticas se midieron simultáneamente, considerando una cifra > 50 U/l, por encima del límite superior de la normalidad. El análisis del RNA-VHC se realizó centralizado en un único laboratorio utilizando un ensayo Abbott RealTime con un límite de detección de 12 UI/ml. Para variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher y para variables continuas el Wilcoxon rank-sum.

Resultados:

Una cifra de 4257 individuos está registrada como MSM en la base de datos de la SHCS, de ellos se examinaron 3722 (87%) para detectar la presencia de RNA del VHC, por técnica de PCR (figura 1). Las características clínicas y los factores de riesgo para el VHC entre los HSH seleccionados se describen en la tabla 1 del poster.

Se obtuvo una prueba positiva para infección por el VHC, en 178 pacientes (4,8%) de los 3722 MSM. El genotipo (GT) 1 fue el más prevalente (72%), seguido del GT 4 (22%), GT 3 (5%) y GT 2 (1%). Cabe destacar, que 6 (5%) de los 111 pacientes con infección por GT1, presentaban variantes asociadas a resistencia (VAR). De los 178 MSM con VHC, 31 (17%) tuvieron una infección no conocida por VHC (sin un test previo positivo para anticuerpos del VHC, o de RNA del VHC) en la base de datos SHCS. Seis de los MSM con una infección desconocida para el VHC (27%) tuvieron una prueba anti-VHC no reactiva en el momento de la realización de la prueba positiva de RNA del VHC, y dos de ellos tenían una cifra de transaminasas normales.

Conclusiones:

Identificamos un elevado número de infecciones activas por VHC, entre MSM con infección VIH que participan en el Swiss HIV Cohort Study, Lo que resulta en una prevalencia del 5% en esta población. Una proporción sustancial de MSM con infección por el VHC activa, presentó una prueba de anticuerpos anti-HCV negativa. Una estrategia de cribado intensificado, basada en la determinación del RNA del VHC entre los MSM sexualmente activos infectados por el VIH, es válida para detectar transmisores potenciales, y poder ofrecer tratamiento universal temprano con AADs, con el fin de detener la cadena de transmisión y por lo tanto poner fin a la epidemia.

Comentario:

La transmisión del VHC por vía sexual es factible fundamentalmente en las relaciones consideradas de alto riesgo (promiscuidad, sexo anal, etc.), aumentando el riesgo entre las personas que utilizan simultáneamente drogas, bien por vía intravenosa o por otras vías de administración. Algunas de las personas incluidas en el colectivo de hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), tienen estas prácticas de riesgo, por lo que no es sorprendente que en los últimos años se describiera un aumento de la prevalencia e incidencia de la infección por VHC entre personas del colectivo de HSH coinfectados por el VIH. Al mismo tiempo se han descrito brotes de infección aguda por el VHC en este colectivo, y una elevada tasa de reinfección entre las personas con estos factores de riesgo.

Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento con los regímenes de antivirales de acción directa (AADs), que obtienen tasas de respuesta viral

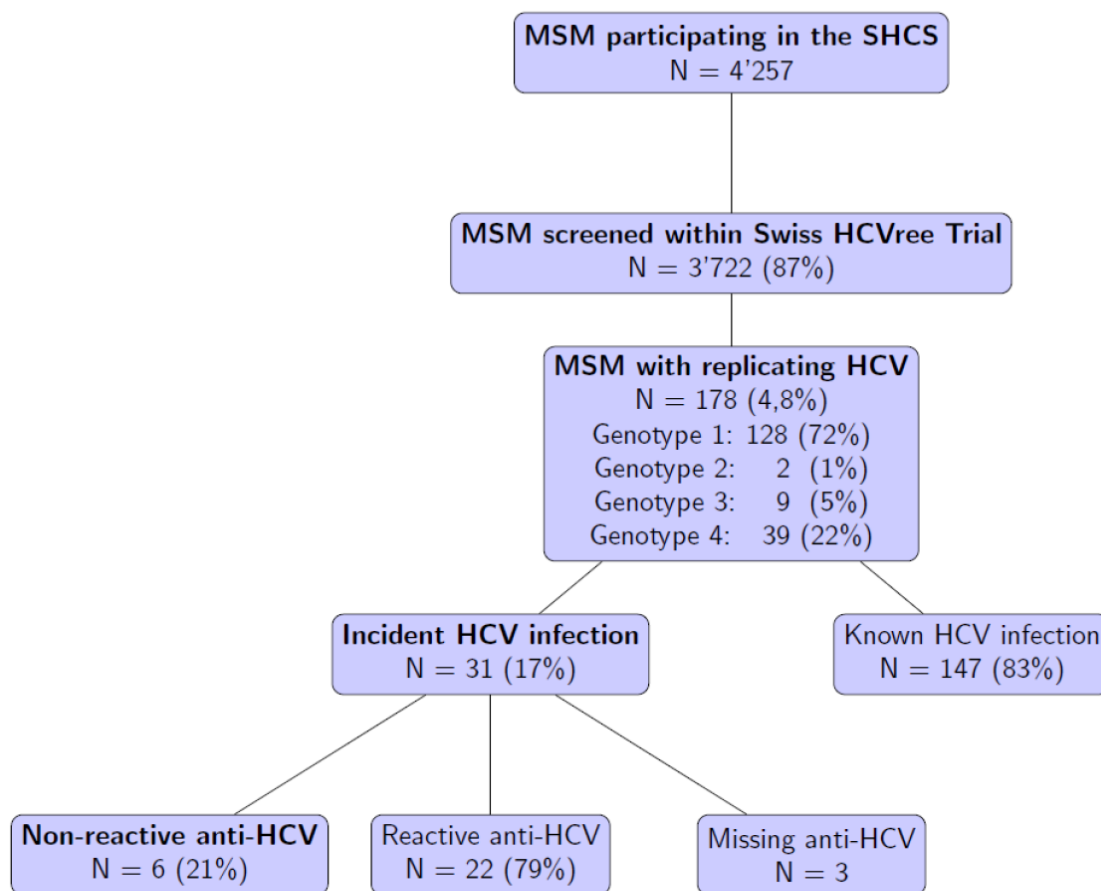
sostenida (RVS) superiores al 95%, es fundamental para conseguir eliminar el VHC en este colectivo.

Los clínicos deben de intentar aprovechar las visitas programadas de forma habitual en los pacientes pertenecientes al colectivo MSM, para descartar sistemáticamente la presencia de infección por el VHC, que no debe de estar basada en la presencia de una cifra elevada de transaminasas. El estudio actual, proporciona dos hallazgos importantes, por una parte, el 17% (31 pacientes) de los 178 pacientes con una PCR del VHC positiva, tiene una infección desconocida previamente a la realización de la técnica de PCR y la segunda es que si la técnica que utilizamos para descartar la presencia del VHC, es la determinación de los anticuerpos, dejaríamos sin diagnosticar la presencia del VHC en el 21% de estos pacientes (6 pacientes), 2 de estos pacientes presentaban una cifra de transaminasas normales.

Los pacientes con un test de PCR del VHC presentan con diferencias estadísticamente significativa, elevación de transaminasas, ausencia de utilización de preservativo en las relaciones sexuales con parejas ocasionales, episodio previo de lúes, o uso de drogas por vía intravenosa u otra vía.

Del actual trabajo, no se puede generalizar la recomendación de la realización de una PCR de forma habitual en este colectivo de pacientes, en cada visita programada, si bien en caso de presentar las características clínica y factores de riesgo anteriormente comentados, estaría indicada su realización sistemática en cada consulta, con independencia de la cifra de transaminasas.

Figura 1: Diagrama de flujo de HSM en la Swiss HCVree Trial



SHCS: Swiss HIV Cohort Study

MSM: men who have sex with men

HCV: hepatitis C virus infection

AST/ALT: aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase

REFERENCIA 5:

Autores:

Antoine Chaillon, Christy M. Anderson, Thomas C. Martin, Edward R. Cachay, David L. Wyles, Davey M. Smith, Susan J. Little, Richard S. Garfein, Natasha Martin

Título:

Incidence of Hepatitis C among HIV-infected men who have sex with men, 2000–2015

Abstract:

O-134

Objetivo:

Los informes internacionales de una epidemia de virus de la hepatitis C (VHC) entre hombres infectados por el VIH que tienen relaciones sexuales con hombres (VIH + MSM) asociada con el consumo de drogas recreativas y con el sexo, son motivo preocupación. Sin embargo, poco se sabe sobre la epidemia de VHC entre HSH en San Diego. Evaluamos la incidencia de VHC entre MSM VIH + en San Diego en relación con el consumo de drogas inyectables y la utilización de metanfetamina.

Metodología:

Se realizó un análisis retrospectivo de la incidencia de VHC, en la cohorte de MSM con VIH +, atendidos en la mayor clínica de VIH en San Diego (UCSD Owen Clinic) desde 2000-2015. Se evaluó la incidencia de infección por VHC en los MSM VIH + con un test negativo basal de anti-VHC entre 2000 y 2015, y se definió como cualquier prueba positiva de anti-HCV o ARN-VHC después del inicio del seguimiento. Se definió como grupo de riesgo a los individuos que

informaron haber consumido drogas intravenosas (UDI) o haber consumido metanfetamina

Resultados:

Un total de 2.396 MSM, que inicialmente no habían sido infectados por el VHC y tuvieron al menos 1 prueba adicional, durante una mediana de 5,5 años de seguimiento (IQR 2.8-9.2), se incluyeron en el análisis de incidencia. En total, se detectaron 149 seroconversiones al VHC durante 12.560 persona-años de seguimiento (tasa de incidencia=1,19/100py, [IC del 95%:1,01-1,39]), que aumentó con el tiempo ($P = 0,027$, Fig. 1A). Los individuos fueron testados una mediana de 3 veces (rango intercuartílico [IQR] 2-4) con un intervalo mediano entre pruebas de 1,2 años (IQR 0,6-2,2). Los casos fueron identificados con un promedio de 10.6 años (IQR: 5.7-17.5) del diagnóstico del VIH y 3.6 años (IQR 1.5-6.4) de la primera prueba negativa del HCV. Entre los individuos que seroconvirtieron para el VHC, el 13,4% (20/149) negó el uso de IDU o metanfetamina. La incidencia de VHC fue significativamente mayor entre los casos de MSM con VIH + que referían IDU comparados con aquellos que negaban IDU (2,6/100py vs 0,97/100py, $P < 0,001$), sin evidencia de una tendencia creciente a lo largo del tiempo (Fig. 1B). La incidencia de VHC también fue significativamente mayor entre los MSM VIH + que utilizaron metanfetamina en comparación con aquellos que negaron el uso de metanfetaminas (1.53/100py vs 0.52/100py, $p < 0.001$) con un aumento significativo de la incidencia de HCV en el tiempo ($p < .001$, Fig.1C).

Conclusiones:

Estos hallazgos sugieren que la incidencia de VHC está aumentando entre los MSM VIH + en San Diego. Estas tasas son similares a las de Londres y otras ciudades europeas importantes, y son el doble de lo observado en el Estudio Multicéntrico de la Cohorte de SIDA (US Multicenter AIDS Cohort Study). Este estudio también documentó la incidencia de infección por VHC entre MSM VIH +, que no se inyectan drogas y un aumento de la incidencia de VHC entre los individuos que admiten el uso de metanfetamina. Son necesarios otros estudios, para explicar esta tendencia e identificar las estrategias de prevención necesarias para controlar la epidemia.

Comentario:

Desde el año 2000 se han comenzado a comunicar brotes de hepatitis C aguda entre HSM y varones bisexuales en ciudades europeas. Aunque la transmisión sexual del VHC desde un punto de vista global reducida, ocurre más a menudo entre los HSM con infección VIH. Los datos epidemiológicos de las cohortes de USA son limitados. Dos fueron los objetivos de este trabajo, determinar la incidencia primaria de VHC (seroconversión) entre los HSM VIH+, en San Diego y la incidencia de reinfección después de un tratamiento exitoso del VHC. El 42,3% de los pacientes referían uso metanfetamina, el 0,3% drogas intravenosas y el 5,3% tenían ambos hábitos. La incidencia aumento a lo largo de los periodos de tiempo estudiados, desde 0.4 por 100 PY durante 2002-2003, a 1.1 durante 2004-2007 y 2008-2011, a 1.5 en el periodo más reciente (2012-2015), figura 1A. Esta tendencia fundamentalmente se justificó, por el elevado riesgo observado entre los pacientes que referían uso de metanfetamina (3 veces superior) y/o IDU (figura 1B). Esta tasa fue similar a la de Seattle, Boston, y a la del estudio

HOPS, pero el doble del estudio MACS como comentan los autores. Estos datos son diferentes a la tendencia en Europa donde la incidencia en esta población está disminuyendo, a medida que la cobertura del tratamiento del VHC aumenta, mientras en USA existe aún fuertes restricciones, que posiblemente justifican por lo menos en parte los resultados de este estudio.

La tasa de reinfección tras una terapia exitosa (3 casos entre 43 pacientes con RVS) fue de 2.89/100 pacientes/años, por debajo de la observada en las cohortes europeas (Ámsterdam 15,2% y Londres 9,6%), pero que puede considerarse aun así elevada, y constituye los primeros datos que se conocen en USA.

La Dra. N. Martin durante su presentación comento que un diagnóstico rápido, junto con un tratamiento adecuado, y una estrategia de reducción de conductas de riesgo, en este colectivo, son los pilares fundamentales, para detener la epidemia de VHC entre los HSM VIH+. El intervalo de tiempo recomendable, que debe de transcurrir para la repetición de los estudios serológicos o de viremia, se establece en un año, si bien en palabras de la Dra. Martin, puede ser necesario revisar esta recomendación debido la tendencia ascendente de la incidencia de VHC. En este mismo congreso investigadores holandeses han comunicado que una política de uso sin restricciones de los antivirales de acción directa (AADs) para el tratamiento del VHC, en este colectivo, ha reducido de forma dramática las infecciones agudas, 11.2 por 1000 personas-años (PY) de seguimiento en el año 2014, mientras en el año 2016 (el primero con libre disponibilidad de AADs) se redujo a 5.5 por 1000 PY. En otras palabras, la incidencia anual descendió de 1.1% a 0.5% por año, una reducción altamente significativa del 51%. El tratamiento temprano de cualquier persona infectada por

el VHC, especialmente aquellos pertenecientes a grupos de alto riesgo como los HSH y las personas que se inyectan drogas, podría impedir la transmisión del VHC, un concepto denominado “tratamiento como prevención”.

Una limitación de este trabajo es la ausencia de datos posteriores a diciembre del año 2015, el conocimiento de los mismos aportara datos de gran interés tanto para conocer la incidencia de VHC en esta población de pacientes VIH+, en un periodo tiempo con utilización exclusiva de los tratamientos de AADs, así como la tasa de reinfección tras la utilización de estos fármacos en una población con un elevado número de personas consideradas de alto riesgo.

Figura 1: A. Incidencia de VHC entre HSH VIH+ en San Diego. B. Incidencia de VHC entre HSH y uso de drogas

