

Impacto de los antivirals de accion directa en la mortalidad relacionada con la hepatitis C en España

Sesión Centro Nacional de Epidemiología
03/03/2022

Julieta Politi
Escuela Nacional de Sanidad, ISCIII

ORIGINAL ARTICLE

Favorable impact in hepatitis C–related mortality following free access to direct-acting antivirals in Spain

Julieta Politi, Juan-Miguel Guerras, Marta Donat, María J. Belza, Elena Ronda, Gregorio Barrio , Enrique Regidor ... [See fewer authors](#) ^

First published: 12 November 2021 | <https://doi.org/10.1002/hep.32237>

Funding information:

This research was funded by Acción Estratégica Intramural (PI18CIII/00047 and PI17CIII/00037)

Índice de la presentación



INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS



MATERIALES Y
MÉTODOS



RESULTADOS



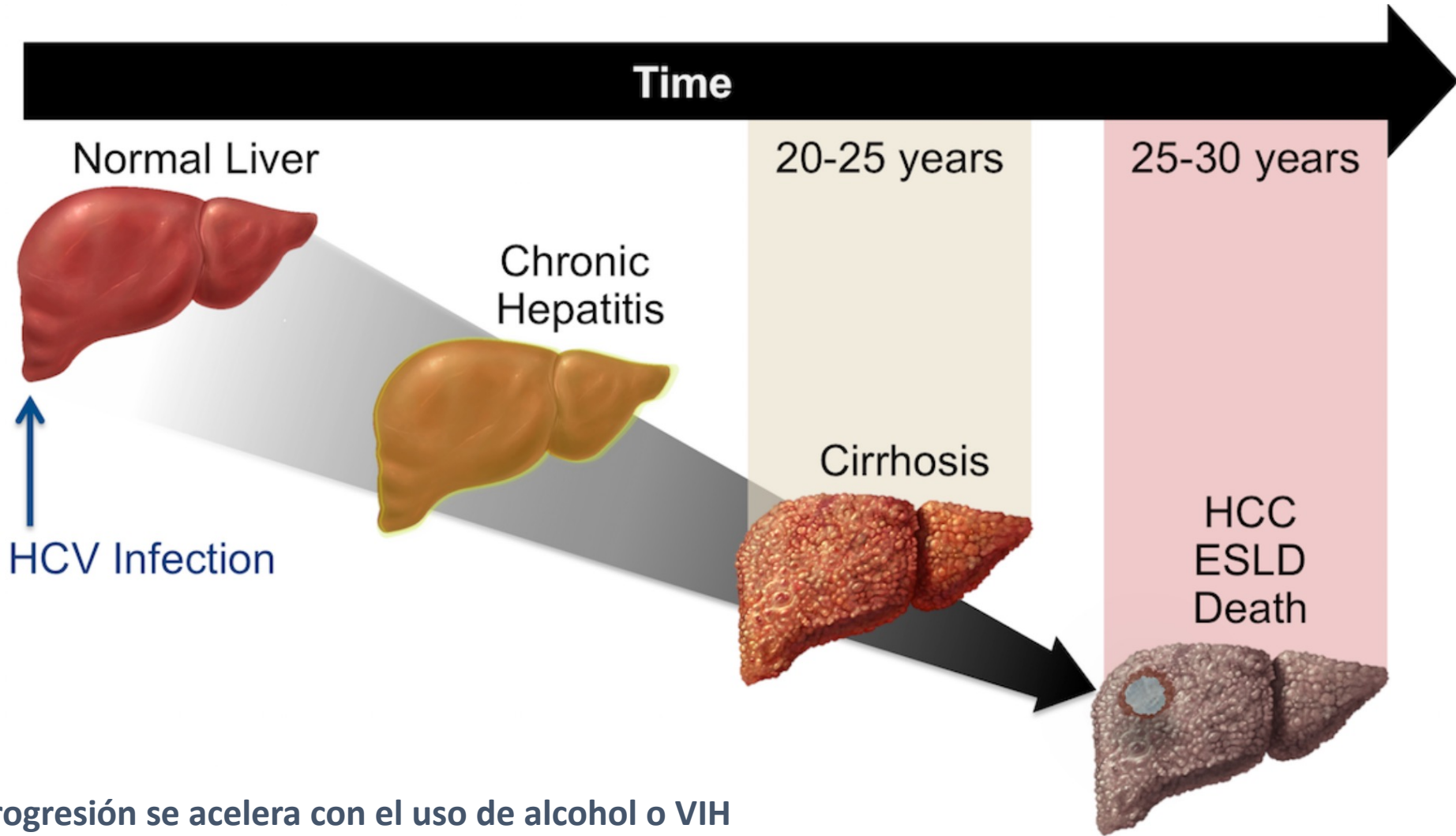
CONCLUSIONES



FUTURAS
DIRECCIONES



Introducción

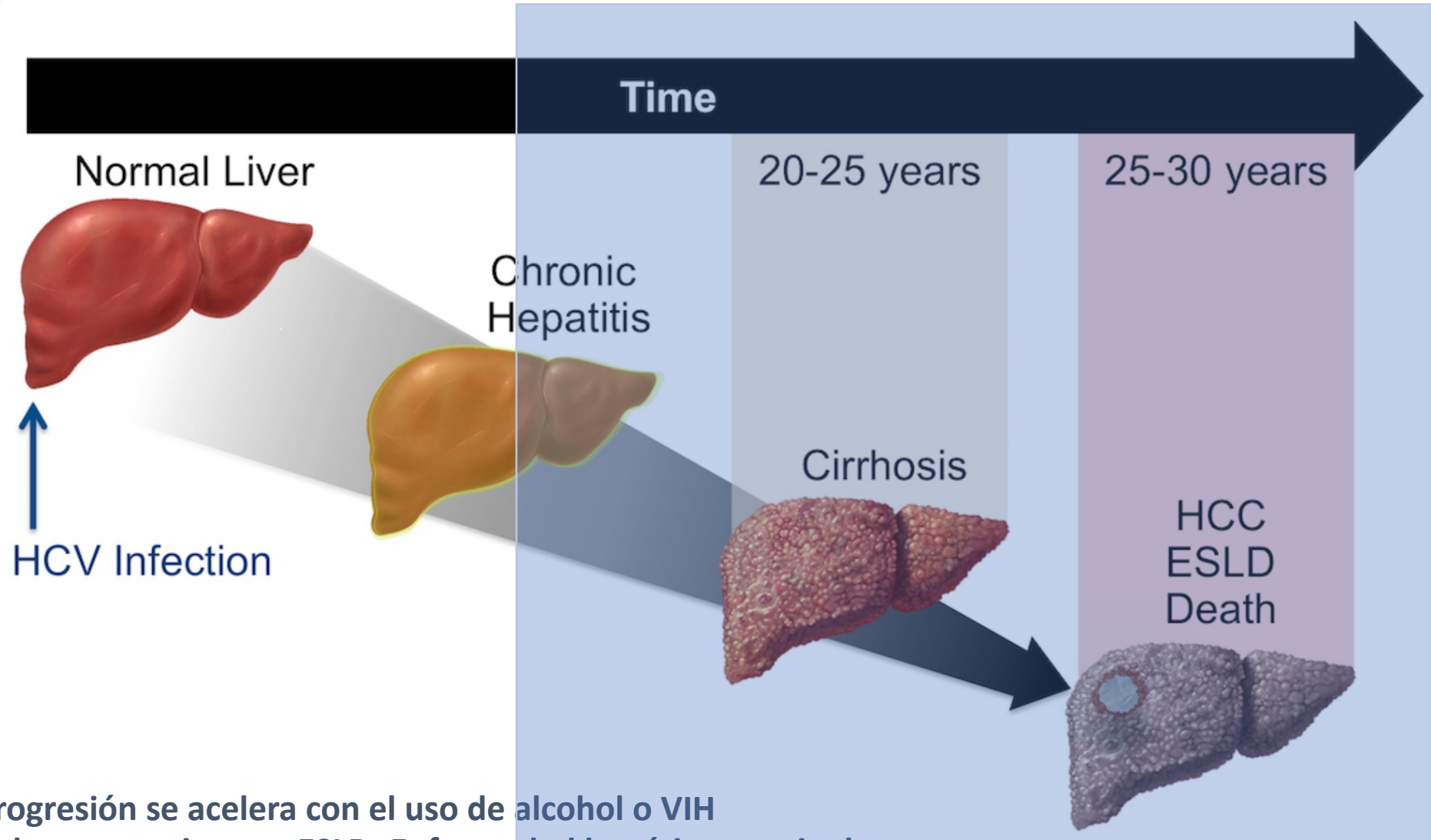


La progresión se acelera con el uso de alcohol o VIH
HCC: hepatocarcinoma; ESLD: Enfermedad hepática terminal

<https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all>



Introducción

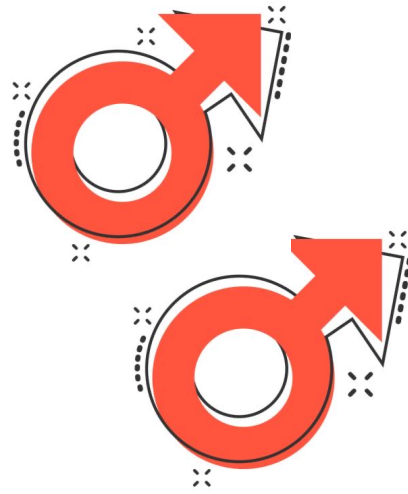


La progresión se acelera con el uso de alcohol o VIH
HCC: hepatocarcinoma; ESLD: Enfermedad hepática terminal

<https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all>



Introducción

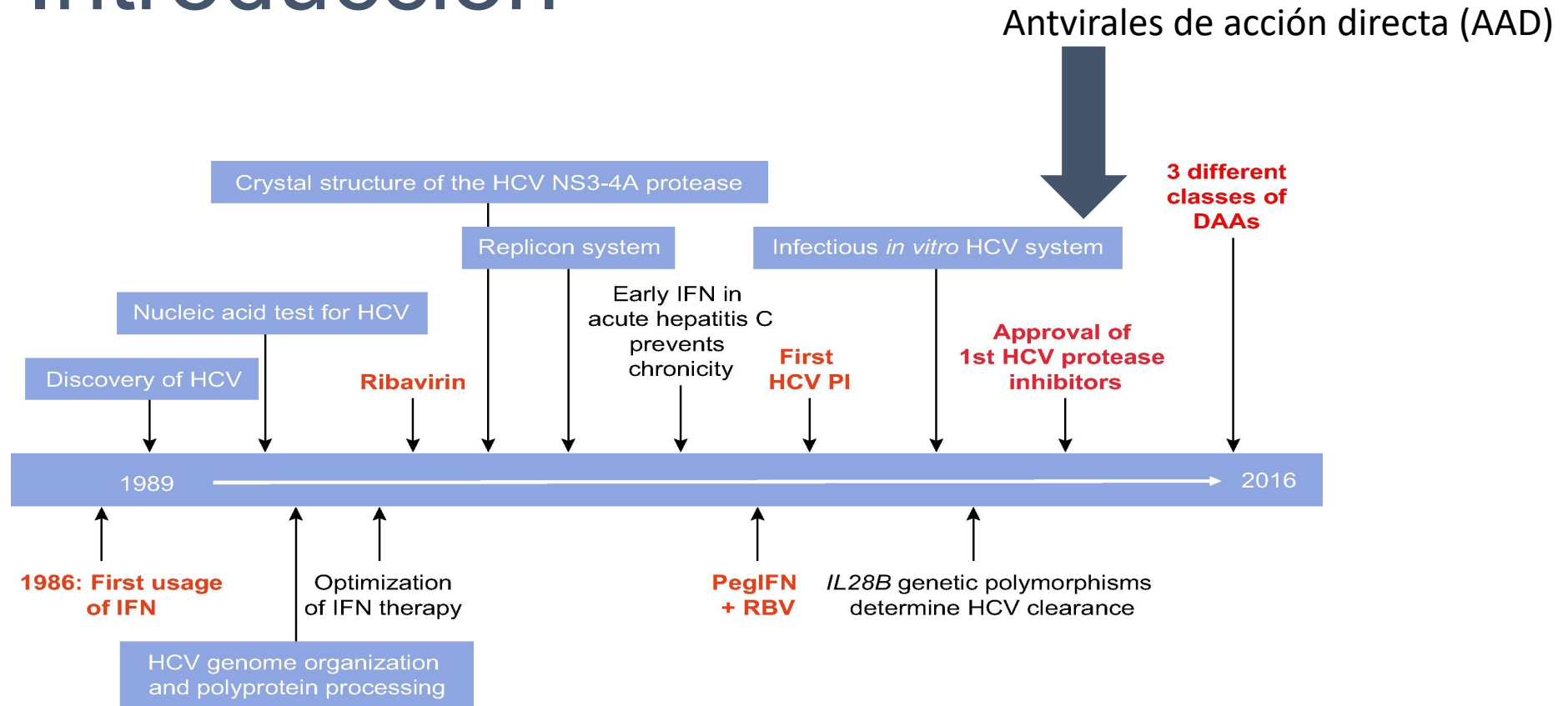


Intervenciones





Introducción



Hasta la llegada de los AAD los tratamientos eran poco efectivos y mal tolerados. Los AAD alcanzan una respuesta viral sostenida en más del 95% de los pacientes



Introducción



2000-2009-> VHC era la enfermedad infecciosa con mayor carga de enfermedad en España

Manifestación en Madrid en 2015 por las dificultades de acceso al tratamiento contra la hepatitis C. GETTY IMAGES



Introducción

En Abril del 2015, los AAD fueron financiados por el SNS convirtiéndose de uso extendido en España

En Abril del 2015 el gobierno Español lanzo un Plan Nacional del HCV, para **promover el diagnostico temprano y tratamiento de HCV**

Índice de la presentación



INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS



MATERIALES Y
MÉTODOS



RESULTADOS



CONCLUSIONES



FUTURAS
DIRECCIONES



Objetivos

El uso extendido de los AAD disminuirán la mortalidad relacionada con la HCV

OBJETIVO

Comparar las tendencias de la mortalidad relacionada y no relacionada al VHC en España, antes y después de la implementación del Plan

Índice de la presentación



INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS



MATERIALES Y
MÉTODOS



RESULTADOS



CONCLUSIONES



FUTURAS
DIRECCIONES



Materiales y métodos

- Mortalidad nacional – Toda la población Española
- Periodo 2001-2018
- Causas relacionadas con VHC / causas no relacionadas con VHC (control)
- Análisis pre-post y serie temporal interrumpida.



Materiales y métodos

Fuentes de información: INE

- Datos mortalidad (ICD-10)
- Población

Intervención: Abril 2015

Fuentes de información
y variables

Variables:

- VHC-relacionadas: **VHC, cirrosis, hepatocarcionma (HCC), HIV**
- No relacionadas con VHC: Non-C hepatitis, other liver diseases, all non-hepatic causes

Covariables:

- 72 trimestres consecutivos entre 2001-2018
- Estacionalidad, CCAA, Sexo, grupos de edad 5 años (hasta 85+)



Materiales y métodos

ESTRATEGIA DE ANALISIS



Índice de la presentación



INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS



MATERIALES Y
MÉTODOS



RESULTADOS



CONCLUSIONES



FUTURAS
DIRECCIONES



Resultados

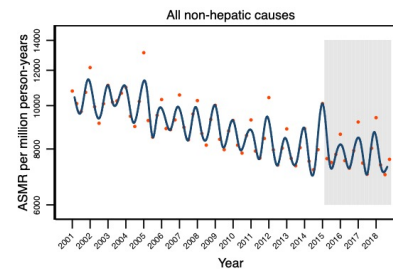
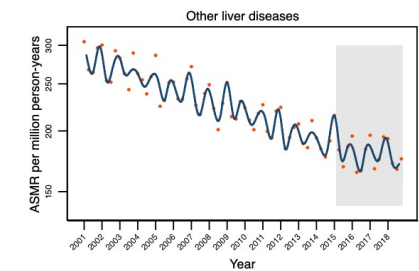
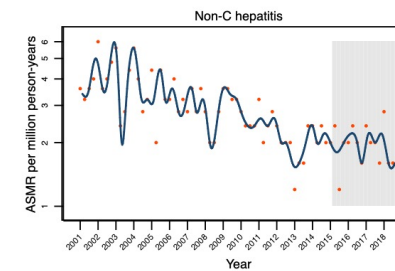
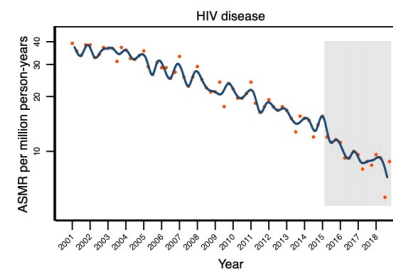
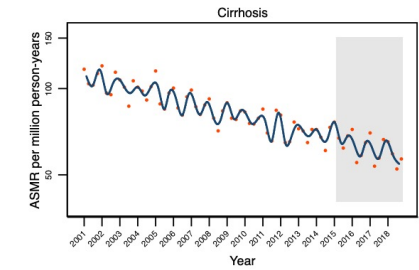
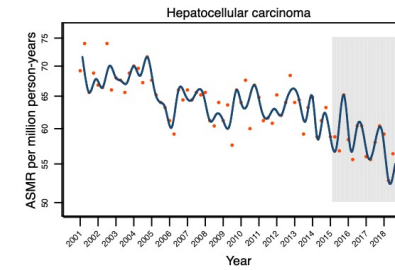
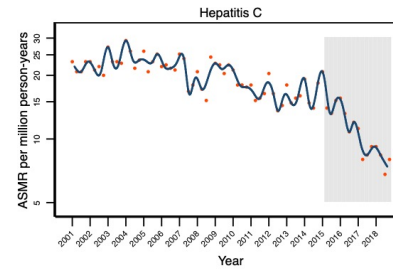
Descenso general para todas las causas elegidas

Aceleración en el descenso post-intervención para:

VHC

Carcinoma hepatocelular

VIH



Quarterly evolution of age-standardized mortality rates from HCV, other hepatic and non-hepatic causes in general population. Spain, 2001-2018.



Resultados

HIV, HCV, non-C hepatitis, y cirrosis presentaron los descensos mas notorios de los ASMRs (RRs)

Por sexo, las mujeres presentaron descensos mas pronunciados en HCV, carcinoma hepatocelular, cirrosis, otras enfermedades hepáticas, y hepatitis no-C

	Pre-intervention period			Post-intervention period			Between-periods comparison	
	N° deaths	ASMR	95% CI	N° deaths	ASMR	95% CI	RR	95% CI
Overall								
Hepatitis C	11847	20.3	(20.0; 20.7)	1990	10.8	(10.3; 11.3)	0.53	(0.51; 0.56)
Hepatocellular carcinoma	36914	64.9	(64.2; 65.5)	10095	57.8	(56.7; 59.0)	0.89	(0.87; 0.91)
Cirrhosis	49319	85.9	(85.1; 86.6)	10834	61.8	(60.6; 63.0)	0.72	(0.70; 0.73)
HIV disease	17150	25.0	(24.7; 25.4)	1784	9.5	(9.1; 10.0)	0.38	(0.36; 0.40)
Non-C Hepatitis	1761	3.0	(2.9; 3.1)	346	1.9	(1.7; 2.1)	0.64	(0.57; 0.72)
Other Liver diseases	132736	231.1	(229.8; 232.3)	31759	179.0	(177.1; 181.0)	0.77	(0.77; 0.78)
All non-hepatic causes	5208931	9129.5	(9121.6; 9137.4)	1490848	7817.8	(7805.1; 7830.5)	0.86	(0.85; 0.86)

ASMR: Age-standardized mortality rate per million person-years. Rates were standardized using the direct method and weights from the 2013 European Standard Population. **95% CI:** 95% Confidence Interval. **Between-periods RR:** Rate ratio between average ASMR during the pre-intervention period (the first 57 consecutive quarters, from the first quarter 2001 to the first quarter 2015, inclusive), and the post-intervention period (quarters 58-72, from second quarter 2015 to last quarter 2018). **HIV:** Human immunodeficiency virus.



Resultados

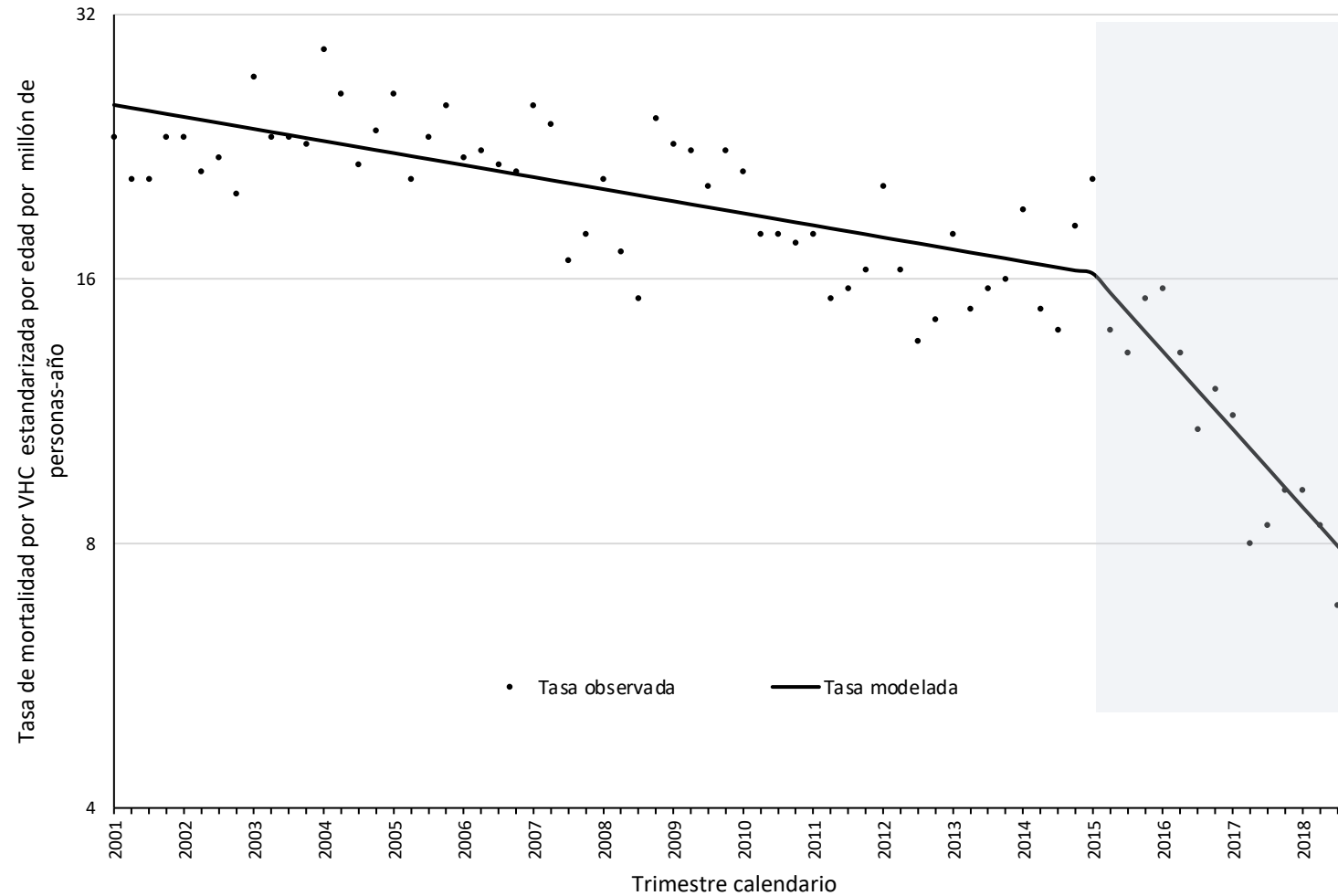
Tras la intervención, se aprecia una gran aceleración en el descenso de la mortalidad por VHC, y también por carcinoma hepatocelular y VIH, mientras que no cambia para cirrosis, hepatitis no-C y otras enfermedades hepáticas y no hepáticas.

	<u>Pre-intervention period</u>		<u>Post-intervention period</u>	
	APC	95% CI	APC	95% CI
Overall				
Hepatitis C	-3.2	-3.6; -2.8	-18.4	-20.6; -16.3
Hepatocellular carcinoma	-0.9	-1.1; -0.6	-2.7	-3.8; -1.6
Cirrhosis	-3.7	-3.9; -3.5	-3.7	-4.8; -2.6
HIV disease	-8.3	-8.7; -8.0	-15.6	-18.0; -13.2
Non-C Hepatitis	-5.8	-6.8; -4.8	-1.4	-7.0; 4.5
Other Liver diseases	-3.1	-3.3; -3.0	-1.6	-2.4; -0.9
All non-hepatic causes	-2.2	-2.2; -2.2	0.1*	0.0; 0.3

APC: Annual expected percent change in mortality rates estimated by modeling the quarterly mortality rates using segmented log-linked Quasi-Poisson regression in the framework of generalized linear models and adjusted by quarter of the year (seasonality), region of residence, and five-year age groups (up to 85+). The **pre-intervention period** included 57 consecutive quarters from the first quarter 2001 to the first quarter 2015, inclusive. The **post-intervention period** included 15 consecutive quarters, from the second quarter 2015 to the last quarter 2018. **95% CI:** 95% Confidence Interval. **HIV:** Human Immunodeficiency virus. * Statistical significance of trend: p=0.05



Resultados



Evolución trimestral de las tasas observadas y modeladas de la mortalidad por VHC estandarizadas por edad en la población general. España, 2001-2018.

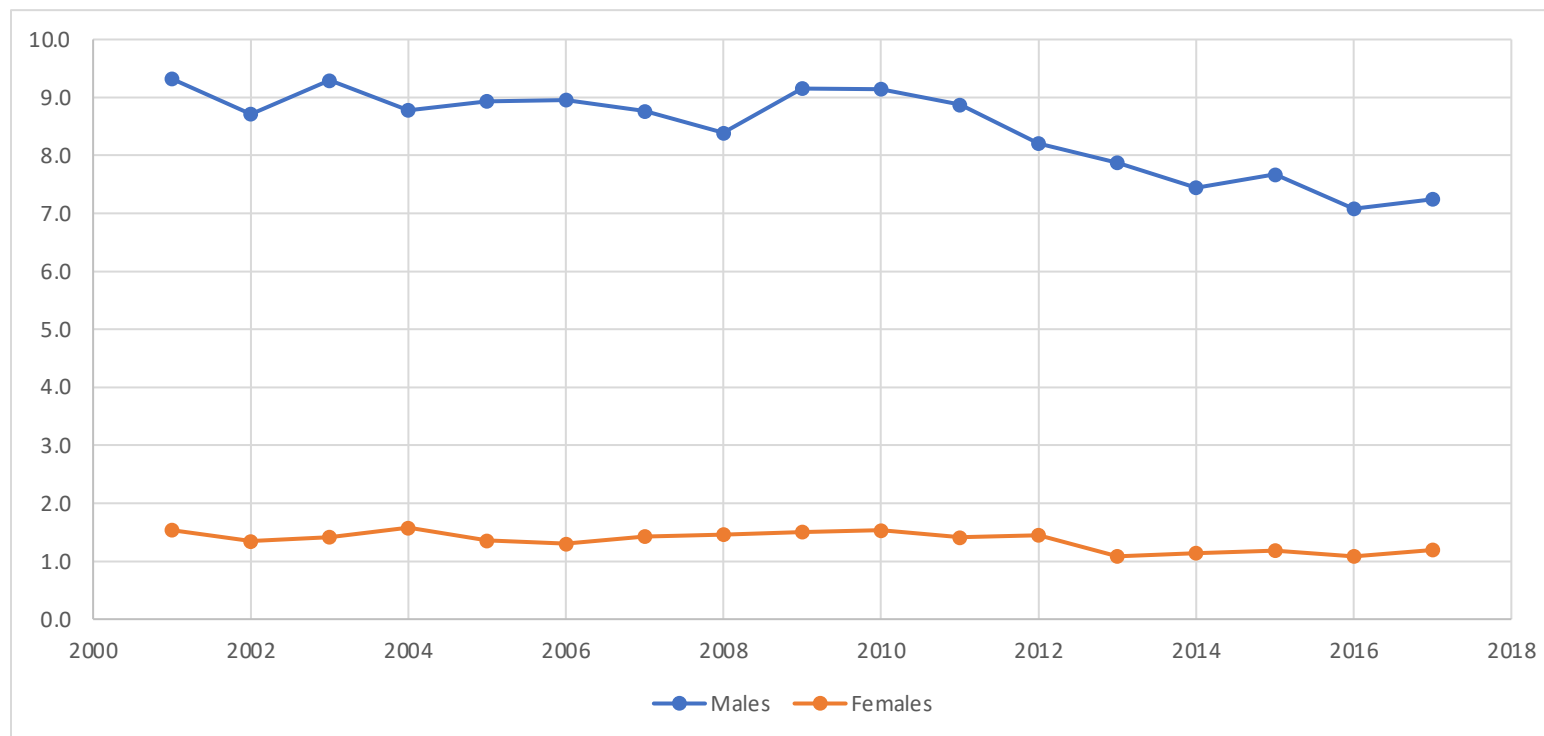


Resultados

Cirrosis?



Resultados



Evolution of directly alcohol-attributable mortality in Spain during 2001-2018. Data source: Alcohol-attributable mortality report of the National Drug Plan. Directly alcohol-attributable mortality category includes: Alcohol induced pseudo-Cushing syndrome (E24.4), mental and behavioral disorders due to use of alcohol (F10), degeneration of nervous system due to alcohol (G31.2), alcoholic polyneuropathy (G62.1), alcoholic myopathy (G72.1), alcoholic cardiomyopathy (I42.6), alcoholic gastropathy (K29.2), alcoholic liver disease (K70), alcohol-induced acute pancreatitis (K85.2), alcohol-induced chronic pancreatitis (K86.0), maternal care for (suspected) damage to fetus from alcohol (O35.4), newborn affected by maternal use of alcohol (P04.3), fetal alcohol syndrome (dysmorphic) (Q86.0), finding of alcohol in blood (R78.0), accidental poisoning by and exposure to alcohol (X45), intentional self-poisoning by and exposure to alcohol (X65), poisoning by and exposure to alcohol, undetermined intent (Y15), and evidence of alcohol involvement (Y90-Y91).



Resultados - Sexo

La aceleración del descenso en la mortalidad por **carcinoma hepatocelular** fue significativamente mayor en mujeres respecto a hombres

La aceleración del descenso también fue mas marcada en mujeres para **VHC, VIH, y cirrosis**, aunque no fueron estadísticamente significativas

	<u>Pre-intervention period</u>		<u>Post-intervention period</u>	
	APC	95% CI	APC	95% CI
Males				
Hepatitis C	-3.3	-3.8; -2.8	-16.6	-19.3; -13.9
Hepatocellular carcinoma	-0.6	-0.9; -0.4	-1.5	-2.7; -0.2
Cirrhosis	-3.7	-4.0; -3.5	-3.1	-4.4; -1.8
HIV disease	-8.7	-9.1; -8.3	-15.0	-17.6; -12.4
Non-C Hepatitis	-5.4	-6.6; -4.2	-0.8	-7.5; 6.3
Other Liver diseases	-3.1	-3.3; -3.0	-1.5	-2.4; -0.6
All non-hepatic causes	-2.4	-2.5; -2.4	-0.2**	-0.4; 0.0
Females				
Hepatitis C	-3.1	-3.7; -2.4	-20.2	-23.5; -16.9
Hepatocellular carcinoma	-2.2	-2.7; -1.7	-7.5	-10.0; -5.0
Cirrhosis	-3.9	-4.2; -3.5	-5.2	-7.0; -3.4
HIV disease	-7.2	-8.0; -6.4	-17.0	-21.9; -11.8
Non-C Hepatitis	-6.7	-8.3; -5.0	-2.5	-11.6; 7.6
Other Liver diseases	-3.4	-3.6; -3.1	-1.8	-3.1; -0.6
All non-hepatic causes	-2.1	-2.2; -2.1	0.3	0.2; 0.5

APC: Annual expected percent change in mortality rates estimated by modeling the quarterly mortality rates using segmented log-linked Quasi-Poisson regression in the framework of generalized linear models and adjusted by quarter of the year (seasonality), region of residence, and five-year age groups (up to 85+). The **pre-intervention period** included 57 consecutive quarters from the first quarter 2001 to the first quarter 2015, inclusive. The **post-intervention period** included 15 consecutive quarters, from the second quarter 2015 to the last quarter 2018. **95% CI:** 95% Confidence Interval. **HIV:** Human Immunodeficiency virus. * **: Statistical significance of trend: p=0.03



Resultados – Sensibilidad

Objetivo: Descartar que el impacto en la mortalidad por hepatitis C se deba a cambios en las practicas de certificación

La aceleracion en el descenso se mantiene cuando VHC es combinada con hepatitis no-C, enfermedad hepatica terminal, y enfermedad hepatica no especificada (modelos SM3 – SM4)

Sensitivity Models (SM)	Specific causes of death included and ICD-10 codes
SM1	Hepatitis C + Hepatocellular carcinoma + Liver cirrhosis + Non-C hepatitis + Other liver diseases
SM 2	Unspecified liver failure (K72.9) + Unspecified liver disease (K76.9)
SM 3	Unspecified liver failure (K72.9) + Unspecified liver disease (K76.9) + Hepatitis C
SM 4	Hepatitis C + Non-C hepatitis + Unspecified liver failure (K72.9) + Unspecified liver disease (K76.9)
SM 5	Hepatitis C + Non-C hepatitis + Other liver cancers (C22.1-C22.9) + Unspecified jaundice (R17) + Liver diseases included in codes K71-K77, excluding unspecified cirrhosis (K74.6), unspecified liver failure (K72.9), and unspecified liver disease (K76.9).

	<u>Pre-intervention period</u>		<u>Post-intervention period</u>	
	APC	95% CI	APC	95% CI
SM1	-2.9	(-3.0; -2.8)	-2.9	(-3.5; -2.3)
SM2	-3.5	(-3.9; -3.1)	-1.0	(-3.2; 1.3)
SM3	-4.7	(-4.9; -4.4)	-9.3	(-10.8; -7.7)
SM4	-4.7	(-5.0; -4.5)	-8.8	(-10.3; -7.3)
SM5	-3.1	(-3.3; -3.0)	-2.5	(-3.2; -1.8)

Índice de la presentación



INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS



MATERIALES Y
MÉTODOS



RESULTADOS



CONCLUSIONES

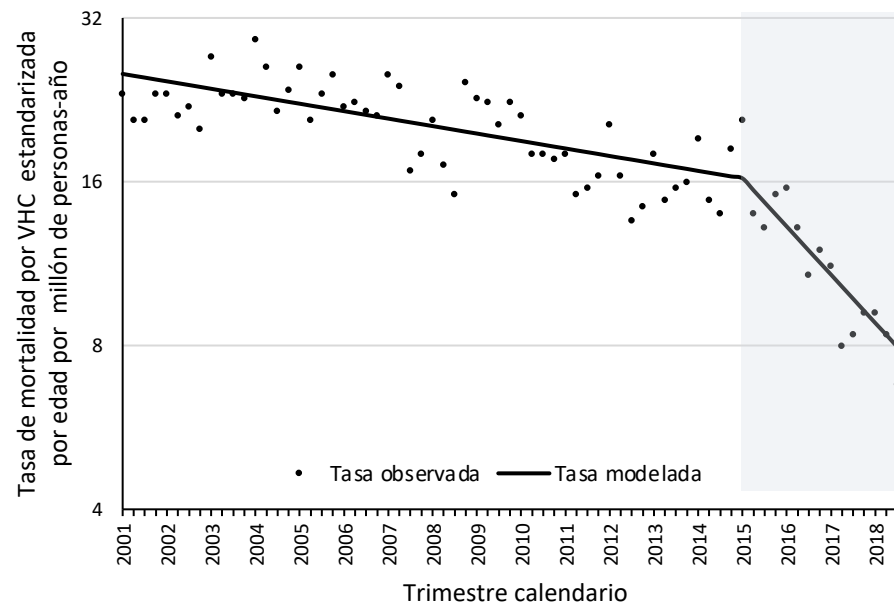


FUTURAS
DIRECCIONES



Conclusiones

El acceso a los AAD implementado a través del plan nacional de Hepatitis C fue efectivo en **reducir la mortalidad por VHC, carcinoma hepatocelular, y VIH**





Conclusiones

La no-reducción de la mortalidad en cirrosis fue un hallazgo inesperado.

Podría ser debido al estancamiento observado en el consumo de alcohol poblacional, que podría haber enmascarado el descenso. El estancamiento en la mortalidad directamente atribuible al alcohol refuerza esta hipótesis



Conclusiones

El descenso evidenciado en la mortalidad por VIH sugieren que los AADs son efectivos en reducir la mortalidad por VIH.

Sin embargo, otros factores podrían haber influenciado este descenso.





Conclusiones

Las diferencias en la aceleración del descenso observadas por sexo fueron significativas en mujeres para carcinoma hepatocelular y no significativas para VHC, cirrosis, VIH.

Posibles explicaciones:

La proporción de mayores de 60 años que inician tratamiento con AAD difiere por sexo

Menor prevalencia en el consumo de alcohol y actividades de riesgo en mujeres

Índice de la presentación



INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS



MATERIALES Y
MÉTODOS



RESULTADOS



CONCLUSIONES



DIRECCIONES
FUTURAS



Direcciones futuras



EUROPA



VARIABLES DE POSICION
SOCIOECONOMICA
INDIVIDUAL



VARIABLES
GEOGRAFICAS

Muchas gracias por su
atención!

j.politi@isciii.es