



XVIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología
Valencia 27 al 29 de Octubre de 2010

**COHORTE DE GESIDA DE PACIENTES
COINFECTADOS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL VIRUS
DE LA HEPATITIS C**

Juan Berenguer¹, Elena Barquilla², Juan González-
García³ y Grupo de Estudio GESIDA 3603

*¹Hosp Gregorio Marañón, ²Fundación SEIMC GESIDA, ³IdiPaz-Hosp Universitario
La Paz.*

Financiación: FIPSE (Refs. 36443/03 and 36702/07)

¿Porqué?

Antecedentes

- La infección por el VIH modifica la historia natural de la hepatitis C, acelerando el proceso de fibrosis y el desarrollo de cirrosis y enfermedad hepática terminal ⁽¹⁾
- A pesar de la disminución en la morbilidad y mortalidad por infecciones oportunistas desde la introducción del TARGA, la enfermedad hepática es una causa frecuente de ingreso hospitalario y de muerte en pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) ^(2, 3)

1. Graham CS, et al. Clin Infect Dis 2001;33:562-569.
2. Bica I, et al. Clin Infect Dis 2001;32:492-497.
3. Cacoub P, et al. Clin Infect Dis 2001;32:1207-1214.



Fundamentos

- La respuesta al tratamiento antiviral, particularmente respuesta viral sostenida (RVS), se asocia con una reducción de las complicaciones de la hepatitis crónica C ⁽¹⁾
- No se conocían las consecuencias clínicas del logro de RVS con interferón + ribavirina (IFN-RBV) en pacientes coinfectados por VIH y VHC

- 1) Coverdale SA, et al. Am J Gastroenterol 2004;99(4):636-44



Objetivos



Objetivos Primarios

- Estudiar el efecto a largo plazo de la RVS sobre la evolución clínica de pacientes VIH/VHC+ incluyendo mortalidad, complicaciones hepáticas y progresión del VIH



Descripción de la cohorte



Diseño

Setting	19 centros en España
Pacientes	Pacientes VIH/VHC+ que comenzaron IF-RB entre Enero 2000 y Julio 2007
Datos	Grabados en cada centro en una base de datos común mediante una aplicación online <i>ad hoc</i>
Tratamiento	▪ Características de los pacientes, del VIH, del VHC, de la hepatopatía, tratamiento del VIH y VHC, eficacia, seguridad
Seguimiento(cada 6 m)	▪ Supervivencia ▪ Descompensaciones ▪ Enfermeades asociadas al VIH ▪ TAR y resultados Lab (CD4+, ARN-VIH, ARN-VHC) ▪ Biopsias hepáticas, marcadores no invasivos, FBscan ▪ En cirróticos: AFP y ecografía
Duración del estudio	Desde la fecha de interrupción de IF-RB hasta la muerte o última visita de seguimiento



Definiciones

Respuesta Viral Sostenida (RVS)

- ARN-VHC indetectable 24 sem después de haber suspendido el tratamiento con IFN-RB

Respuesta Fin del Tratamiento (RFT)

- ARN-VHC al final del tratamiento con recidiva posterior

No Respuesta (NR)

- Cuando no se logra RVS ni RFT



Endpoints

Liver-related complications

Liver decompensation

- Ascites, porto-systemic encephalopathy, upper GI bleeding

Hepatocellular carcinoma (HCC)

- Histologically or clinically confirmed (high AFP values and imaging)

Liver transplantation

HIV progression

New AIDS-defining conditions (ADC);

1993 CDC Clinical Classification

Mortality*

Liver-related death

- When the train of events that ended in death was caused by liver decompensation or HCC

AIDS-related death

- When death was directly related to one ADC

Other causes

- Non-liver-related and non-AIDS-related

* Death reports, autopsy reports (if available), and protocolized forms were requested. All the information was reviewed by a "mortality committee", which classified deaths in accordance with the opinion of the attending clinician



Monitorizaciones y control de calidad

- Monitorización de variables sensibles de TODOS los pacientes de la cohorte (FSG)

ANTES DE TRATAMIENTO	DURANTE EL TRATAMIENTO	REVISIONES
Variable	Variable	Variable
Fecha nacimiento	Fecha inicio tto	Continúa seguimiento
Sexo	Pauta	Fallecimiento
CDC	S12: CV VHC	Nueva enfermedad B
CD4 nadir	S12: TAR	Nueva enfermedad C
Genotipo VHC	S24: CV VHC	Nueva descompensación hepática
CV VHC	S24: TAR	Hepatocarcinoma
TAR	Fecha fin tto	TAR
Estadio fibrosis	Motivo fin tto	CD4
	Fin tto: CV VHC	CV VIH
	Fin tto: TAR	PCR VHC
	S24 tras tto: CV VHC	Nuevo tto anti-VHC
	S24 tras tto: TAR	

Patient Characteristics

Characteristic	Patients (N=1428)
Male sex – n (%)	1047 (74)
Age – yr, median (IQR)	42 (38-45)
Prior injection drug use – n (%)	1142 (81)
CDC category C – n (%)	310 (22)
CD4 cells nadir-n/mm ³ – median (IQR)	216 (116-333)
CD4 cells baseline-n/mm ³ –median (IQR)	528 (384-719)
HIV RNA 50 copies/mL baseline – n (%)	848 (62)
HCV genotype 1-4 – n (%)	858 (60)
HCV RNA ≥ 500,000 IU/mL	931 (65)
Advanced fibrosis (F>3 or APRI >2)	429 (30)
Alcohol intake >50 g/d – n (%)	69 (5)
HAART during HCV treatment – n (%)	1205 (84)

Treatment Regimens and Response

Treatment Regimen	n (%)	Treatment Response	n (%)
Non-peg IF + RB	194 (14)	SVR	520 (36)
Peg IF 2b + RB	549 (38)	ETR	211 (15)
Peg IF 2a + RB	685 (48)	NR	697 (49)

Factors independently associated with SVR

Variable	OR	95% CI	P
Type of IF			
Non-peg IF	Ref	-	
Peg IF 2b	1.72	1.05 - 2.82	.031
Peg IF 2a	2.13	1.30 - 3.50	.003
CDC category A/B	1.71	1.13 - 2.60	.012
Nadir CD4+cell count	1.00	1.00 - 1.00	.125
HCV genotype 2-3	4.70	3.39 - 6.52	.000
HCV-RNA < 500 k IU/mL	1.95	1.40 - 2.69	.000
META VIR F0-F2	2.25	1.61 - 3.13	.000
Alcohol intake < 50 g/d	2.46	1.03 - 5.88	.043

¿Qué hemos aprendido?

Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Liver-Related Complications and Mortality in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus

Juan Berenguer,^{1*} Julio Álvarez-Pellicer,² Pilar Miralles Martín,¹ José López-Aldeguer,³ Miguel Angel Von-Wichmann,⁴ Carmen Quereda,⁵ Josep Mallolas,⁶ José Sanz,⁷ Cristina Tural,⁸ José María Bellón,¹ Juan González-García,^{2*} and The GESIDA3603/5607 Study Group

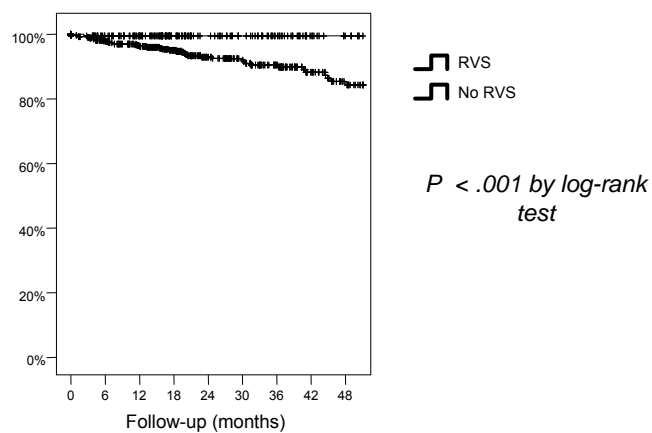
(HEPATOLOGY 2009;50:407-413.)



Kaplan-Meier Estimator of Liver-related Events*

in 711 HIV/HCV+ patients stratified according to response to IFN-RBV

* Liver-related death, liver decompensation, HCC, and liver transplantation



(HEPATOLOGY 2009;50:407-413.)

Multivariate Analysis of Factors Associated with Liver-related Events* by Cox Regression Analysis

	Adjusted HR	95% CI	P
Non-SVR vs. SVR	8.92	(1.20; 66.11)	.032
F3-4 vs F0-2	4.96	(2.27; 10.85)	.000
Genotype 1-4 vs 2-3	1.35	(.63; 2.88)	.443
HCV-ARN < 500 K IU/mL	.73	(.33;1.62)	.444
CDC Category C vs. A/B	.95	(.49; 1.87)	.327
Nadir CD4+ cells	.99	(.99;1.00)	.319

* Liver-related death, liver decompensation, HCC, and liver transplantation

(HEPATOLOGY 2009;50:407-413.)



Clinical Consequences of Achieving End-of- Treatment Response but Not Sustained Virologic Response to Interferon Plus Ribavirin in HIV/HCV-Coinfected Patients

J Berenguer¹, J Alvarez-Pellicer², P Miralles¹, M Crespo³, MJ Tellez⁴, I Santos⁵, Rodriguez-Zapata⁶, J Jurdado⁷, G Gaspar⁸, JM Bellón¹, E Barquilla⁹, J González-García² and the GESIDA 3603 Cohort Study Group

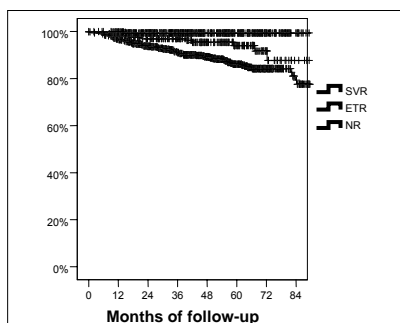
¹Hosp Gregorio Marañón, ²IdiPaz-Hosp Universitario La Paz, ³Hosp Val d'Hebron, ⁴Hosp Clínico San Carlos, ⁵Hosp La Princesa, ⁶Hosp de Guadalajara, ⁷Hosp Severo Ochoa, ⁸Hosp de Getafe and ⁹Fundación SEIMC GESIDA

Funding sources:

Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE)
(Refs. 36443/03 and 36702/07)

50th ICAAC. Boston. Sep 12-15, 2010. Presentation#: V-1784

Liver-related Events* in 1428 HIV/HCV+ Patients According to Response to IF-RB



* Liver-related death, liver decompensation, HCC, and transplantation



Multivariate Analysis of Factors Associated With Liver-related Events* Cox Regression Analysis

Outcome	Adjusted HR [‡]	95% CI	P
NR	1.00	-	-
ETR	0.40	0.17 - 0.9	.032
SVR	0.08	0.03 - 0.3	<.001

[‡] Age, sex, HCV genotype, HCV-RNA, CDC clinical category, nadir CD4+ cell count, HIV transmission category, liver fibrosis

* Liver-related death, liver decompensation, HCC, and transplantation





Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces HIV Progression and Non-Liver-Related Mortality in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus

Juan Berenguer*¹, Manel Crespo², María José Galindo³, María Jesús Téllez⁴, Carlos Barros⁵, José María Guardiola⁶, Rafael Rubio⁷, Elena Barquilla⁸, José María Bellón¹, Juan González-García⁹, and the Gesida 3603 Study Group

¹Hosp. Gen. Univ. Gregorio Marañón- ²Hosp. Univ. Vall d'Hebrón- ³Hosp. Clínico Valencia- ⁴Hosp. Clínico San Carlos- ⁵Hosp. de Móstoles- ⁶Hosp. Santa Creu y Sant Pau- ⁷Hosp. 12 Octubre- ⁸Fundación SEIMC/GESIDA- and ⁹Hosp. La Paz

Oral Communication 167. 17th CROI. 2010

Funding sources:
Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE)
(Refs. 36443/03 and 36702/07)

Incidence Rates of Events During Follow-up Stratified According to Response to IFN-RBV

Event	Rate/100 person-years (95% CI)				P *
	Non-SVR (n=908)		SVR (n=520)		
Follow-up – mo, median (IQR)	48.6	(31-65.8)	41.7	(26.5-62.2)	.002
Lost to follow-up – n (%)	3.87	(3.23-4.51)	2.61	(1.89-3.34)	.020
Deaths – n (%)	1.71	(1.29-2.13)	0.31	(0.06-0.56)	<.001
Liver-related – n (%)	0.98	(0.66-1.30)	0.1	(-0.04 to 0.25)	<.001
Non-Liver-related – n (%)	0.73	(0.46-1.01)	0.21	(0-0.41)	.013
AIDS-related – n (%)	0.08	(0-0.17)	0	(0-0.19)	.207
Other causes – n (%)	0.65	(0.39-0.91)	0.21	(0-0.41)	.027
New CDC category C	0.94	(0.62-1.25)	0.26	(0.03-0.48)	.004
New CDC category C/Non-Liver-related deaths	1.54	(1.14-1.95)	0.47	(0.16-0.77)	<.001
Liver decompensation – n (%)	2.37	(1.86-2.87)	0.1	(-0.04 to 0.25)	<.001
Hepatocarcinoma – n (%)	0.44	(0.22-0.65)	0	(0-0.19)	.004
Liver transplantation – n (%)	0.44	(0.22-0.65)	0	(0-0.19)	.003

Incidence Rates of Events During Follow-up Stratified According to Response to IFN-RBV

Event	Rate/100 person-years (95% CI)				P *
	Non-SVR (n=908)		SVR (n=520)		
Follow-up – mo, median (IQR)	48.6	(31-65.8)	41.7	(26.5-62.2)	.002
Lost to follow-up – n (%)	3.87	(3.23-4.51)	2.61	(1.89-3.34)	.020
Deaths – n (%)	1.71	(1.29-2.13)	0.31	(0.06-0.56)	<.001
Liver-related – n (%)	0.98	(0.66-1.30)	0.1	(-0.04 to 0.25)	<.001
Non-Liver-related – n (%)	0.73	(0.46-1.01)	0.21	(0-0.41)	.013
AIDS-related – n (%)	0.08	(0-0.17)	0	(0-0.19)	.207
Other causes – n (%)	0.65	(0.39-0.91)	0.21	(0-0.41)	.027
New CDC category C	0.94	(0.62-1.25)	0.26	(0.03-0.48)	.004
New CDC category C/Non-Liver-related deaths	1.54	(1.14-1.95)	0.47	(0.16-0.77)	<.001
Liver decompensation – n (%)	2.37	(1.86-2.87)	0.1	(-0.04 to 0.25)	<.001
Hepatocarcinoma – n (%)	0.44	(0.22-0.65)	0	(0-0.19)	.004
Liver transplantation – n (%)	0.44	(0.22-0.65)	0	(0-0.19)	.003

New AIDS-Related Conditions

	Non-SVR (n=908)	SVR (n=520)
Any	34	5
Recurrent pneumonia	5	2
PML	5	-
Mycobacterium tuberculosis, any site	5	-
Candidiasis, esophageal	3	-
Invasive cervical cancer	3	-
Pneumocystis jiroveci pneumonia	2	-
Wasting syndrome due to HIV	2	-
Other (oneeach)	9	3*

*Salmonella septicemia, lymphoma, toxoplasmosis

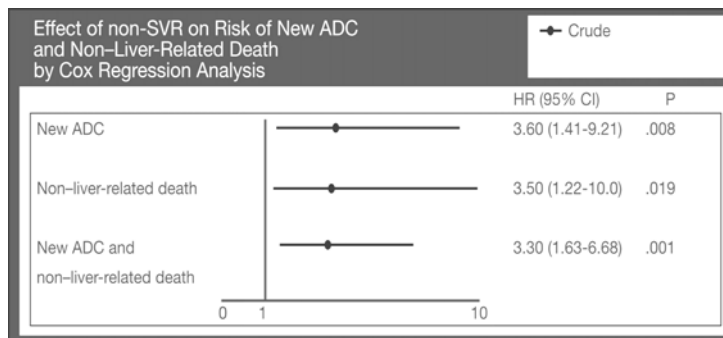
Non-Liver Non-AIDS-Related Deaths

	Non-SVR (n=908)	SVR (n=520)
All non-Liver-Related Deaths	24	4
Bacterial infection	7	-
Cardiovascular event	6	1
Non-AIDS-related malignancy	5	2
Sudden death	4	-
Traumatic death	1	-
Suicide	1	1

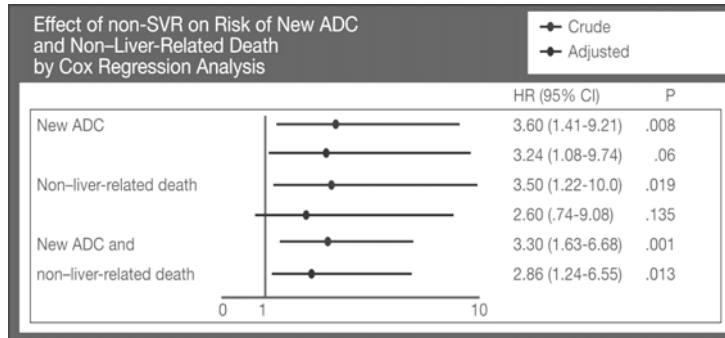


Berenguer J et al. Paper 167. 17th CROI. 2010

Effect of non-SVR on Risk of New ADC and Non-Liver-Related Death by Cox Regression Analysis



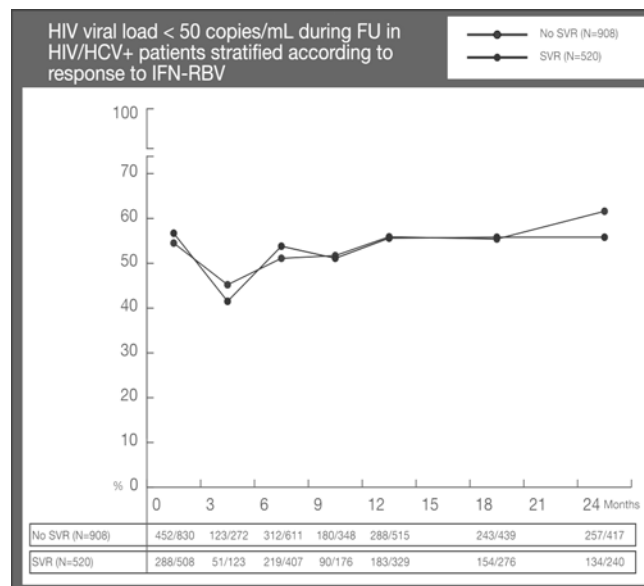
Effect of non-SVR on Risk of New ADC and Non-Liver-Related Death by Cox Regression Analysis



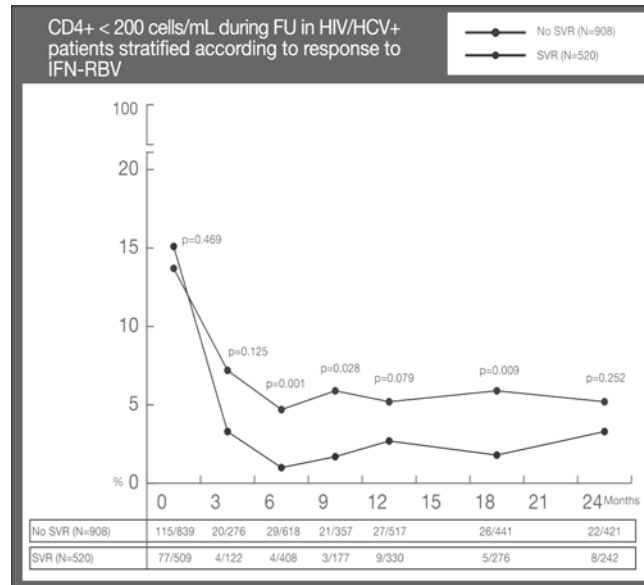
*Adjusted for age, sex, prior IDU, HCV genotype, prior ADC, CD4+ nadir, and advanced fibrosis (F3-F4 on liver biopsy or APRI Index > 2)



HIV viral load < 50 copies/mL during FU in HIV/HCV+ patients stratified according to response to IFN-RBV



CD4+ < 200 cells/mL during FU in HIV/HCV+ patients stratified according to response to IFN-RBV

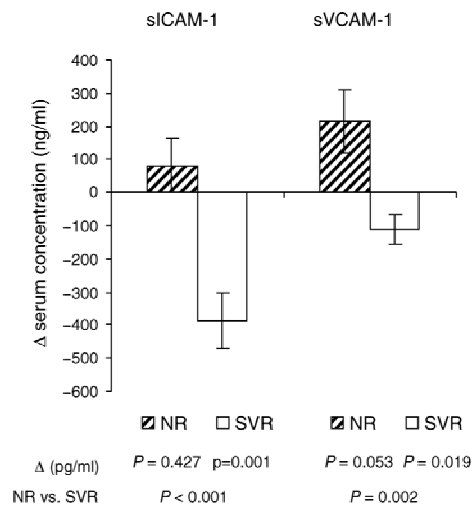


Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients

Isabel Fernández de Castro^a, Dariela Micheloud^{a,b}, Juan Berenguer^c,
 María Guzmán-Fulgencio^a, Pilar Catalán^d, Pilar Miralles^c,
 Emilio Álvarez^e, Juan Carlos López^c, Jaime Cosín^c, Raquel Lorente^f,
 M^a Ángeles Muñoz-Fernández^f and Salvador Resino^a

AIDS 2010, **24**:2059–2067

Serum concentration of sICAM-1 and sVCAM-1 in HIV/HCV+ patients on HCV antiviral therapy



AIDS 2010, **24**:2059–2067

¿Qué hemos aprendido?

Recapitulación

- La RVS reduce las complicaciones y mortalidad de causa hepática
- El logro de RFT se asocia con menos morbimortalidad hepática que la NR
- La RVS reduce la progresión del VIH y la mortalidad no relacionada con el hígado
 - Esto puede deberse a una peor respuesta inmune no dependiente del control del VIH y/o a complicaciones de la viremia por VHC en pacientes que no logran RVS

¿Cuáles son nuestros principales objetivos para el futuro?

Objetivo Científico Principal

- Conocer los efectos a largo plazo de la erradicación del VHC en pacientes VIH/VHC+ sobre morbilidad y mortalidad no relacionada con la hepatopatía, especialmente
 - Sobre la progresión del VIH
 - Sobre el desarrollo de eventos no relacionados con el hígado ni con el VIH (Ej. cardiovasculares y las neoplasias no definitorias de sida)



Objetivos Científicos Secundarios

- Para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de los objetivos principales, pretendemos investigar el efecto de la erradicación del VHC en pacientes VIH/VHC+ sobre:
 - La activación inmune
 - El metabolismo de los hidratos de carbono
 - El metabolismo de los lípidos
 - El riesgo cardiovascular
 - Diferentes marcadores de inflamación crónica
 - Diferentes marcadores de daño endotelial.



Objetivo Operativo

- **Creación de un repositorio de muestras biológicas**, entre ellas ADN y plasma, de los pacientes de la Cohorte, en el BioBanco del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (BBHGM) para:
 - Facilitar la recogida y almacenamiento de muestras clínicas para los objetivos científicos del proyecto
 - De manera general, para contribuir al avance del conocimiento científico en el campo de la coinfección por VIH/VHC mediante el almacenamiento regulado de muestras para proyectos de investigación que se puedan diseñar a medida que avance el conocimiento de estas dos patologías y de la biotecnología.



The GESIDA 3603 Team

Principal Investigators	Study Coordinators	Statistician
J Berenguer, J Gonzalez	E Barquilla, H Esteban	JM Bellón

H. Gregorio Marañón, Madrid
JM Bellón, J Cosín, I Gutiérrez, JC López, P Miralles, B Padilla, M Ramírez, M Sánchez-Conde, J Berenguer,

H. La Paz, Madrid
J Alvarez, JR Arribas, I Bernardino, M Mora, F Pascual, JM Peña, E Rodríguez, I Valero, F Zamora, J González,

Fund SEIMC-GESIDA, Madrid
E Aznar, E Barquilla, H Esteban, B Moyano

H. 12 de Octubre, Madrid
MA Hernando, F Pulido, V Rodríguez, R Rubio

H. Germans Trias i Pujol
Badalona
B Clotet, A Jou, C Tural

H. Príncipe Asturias, Madrid
A Arranz, J de Miguel, J Sanz

H. Clínic, Barcelona
P Callau, JM Gatel, J Mallolas, JM Miro

H. Getafe, Madrid
G Gaspar, G Pérez
H. Guadalajara, Guadalajara
M Rodriguez, ML Montes

H. Ramón y Cajal, Madrid
A Moreno, S Moreno, C Quereda, MA Sanfrutos

H. Clínico Univ de Valencia, Valencia
A Ferrer, MJ Galindo

H. La Fe, Valencia
S Cuellar, J López-Aldeguer

H. Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
P Domingo, JM Guardiola

H. Clínico San Carlos, Madrid
MJ Téllez, J Vergas

H. La Princesa, Madrid
I Santos, J Sanz

H. Severo Ochoa, Madrid
M Cervero, JJ Jusdado, R Torre

H. Donostia, San Sebastián
J Arrizabalaga, JA Iribarren, MA Von Wichmann

H. Móstoles, Madrid
C Barros, E Condés

H. Vall d'Hebron, Barcelona
M Crespo, E Van den Eynde

H. General de Valencia, Valencia
E Ortega, L Ortiz

