



## Consecuencias Clínicas de la Respuesta al Fin del Tratamiento sin Respuesta Viral Sostenida al Interferón y Ribavirina en Pacientes Coinfectados por VIH y VHC

J Berenguer<sup>1</sup>, J Alvarez-Pellicer<sup>2</sup>, T Adamiz<sup>1</sup>, M Crespo<sup>3</sup>, MJ Tellez<sup>4</sup>, I Santos<sup>5</sup>, ML Montes<sup>6</sup>, J Jurdado<sup>7</sup>, G Gaspar<sup>8</sup>, JM Bellón<sup>1</sup>, E Barquilla<sup>9</sup>, J González-García<sup>2</sup> y el Grupo de Estudio de la Cohorte de GESIDA 3603

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

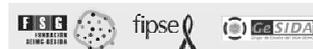
Financiación: FIPSE Refs. 36443/03 y 36702/07

## Fundamentos y Objetivos

- La respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento con interferón y ribavirina (IFN-RBV) reduce las descompensaciones y mortalidad de causa hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC <sup>1</sup> así como la progresión del VIH y la mortalidad no relacionada con la enfermedad hepática <sup>2</sup>.
- Nuestro objetivo es conocer el efecto de la respuesta al fin del tratamiento (RFT) sin RVS sobre
  - La morbilidad y mortalidad de causa hepática
  - La progresión del VIH y mortalidad no hepática

<sup>1</sup>Berenguer, J. et al. *Hepatology* 2009;50:407-413

<sup>2</sup>Berenguer J, et al. 17th CROI, 2010. (Oral Presentation #167).



## Diseño del Estudio

<b>Entorno</b>	19 Hospitales en España
<b>Pacientes</b>	Pacientes VIH/VHC+ que iniciaron IFN-RBV entre enero 2000 y Julio 2007
<b>Recogida de datos</b>	Base de datos común. Aplicación online <i>ad hoc</i>
<b>Seguimiento( cada 6 m)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Supervivencia</li><li>▪ Descompensación hepática</li><li>▪ Enfermedades relacionadas con el VIH</li><li>▪ TAR y pruebas de laboratorio (CD4+, ARN-VIH, ARN-VHC)</li><li>▪ Biopsias hepáticas, FibroScan®</li></ul>
<b>Duración del estudio</b>	Desde la interrupción de IFN-RBV hasta la muerte o última visita de seguimiento
<b>Censura</b>	31 de abril de 2009
<b>Monitorización</b>	Todos los pacientes incluidos en el estudio

n



## Definiciones

### Respuesta Viral Sostenida (RVS)

- VHC-RNA indetectable a las 24 sem de haber interrumpido el tratamiento con IFN-RBV

### Respuesta al fin del Tratamiento (RFT)

- VHC-RNA indetectable al interrumpir el tratamiento programado con IFN-RBV (48 sem) con recidiva posterior

### No Respuesta (NR)

- Cuando no se lograba RFT ni RVS



## Variables de Desenlace

### Complicaciones hepáticas

Descompensación hepática  
 ▪ Ascitis, encefalopatía PS, hemorragia digestiva por varices esofágicas  
 Carcinoma hepatocelular (CHC)  
 ▪ Confirmación histológica o clínica (AFP y técnicas de imagen)  
 Trasplante de hígado

### Progresión del VIH

Nuevas enfermedades C  
 (Clasificación Clínica del CDC de 1993)

\*Se solicitó de cada paciente una hoja protocolizada de exitus así como informes clínicos y de autopsia (si disponibles). La información fue revisada por un Comité de Mortalidad que clasificó las muertes valorando la información disponible y teniendo en cuenta la opinión del clínico responsable.

### Mortalidad\*

Mortalidad hepática  
 ▪ Cuando el tren de eventos que condujo a la muerte estuvo causado por descompensación hepática o CHC  
 Mortalidad por sida  
 ▪ Cuando la muerte estuvo causada directamente por una enfermedad C  
 Otras causas  
 ▪ Muerte no debida a complicación hepática ni al sida

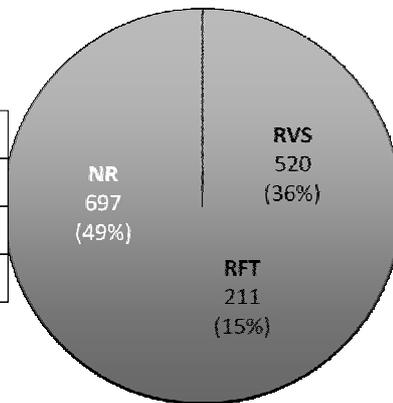


## Características de los Pacientes

Característica	N=1428
Sexo masculino – n (%)	1047 (74)
Edad – años, mediana (RIQ)	42 (38-45)
ADVP – n (%)	1142 (81)
Categoría C CDC – n (%)	310 (22)
CD4+ nadir/mm <sup>3</sup> – mediana (RIQ)	216 (116-333)
CD4+ basal/mm <sup>3</sup> – mediana (RIQ)	528 (384-719)
ARN-VIH < 50 copias/mL basal – n (%)	848 (62)
VHC genotipo 1-4 – n (%)	858 (60)
ARN-VHC ≥ 500.000 UI/mL – n (%)	931 (65)
Fibrosis avanzada (F > 3 o APRI > 2) – n	429 (30)
Alcohol > 50 g/d – n (%)	69 (5)
TARGA durante IFN-RBV – n (%)	1205 (84)

## Regimenes Terapéuticos y Respuesta

Tratamiento	n (%)
IFN convencional +	194 (14)
Peg IFN 2b + RBV	549 (38)
Peg IFN 2a + RBV	685 (48)



## Factores asociados con RVS

Variable	OR	IC 95%	P
Genotipo 2-3	4,70	3,39 -	,000
ARN-VHC < 500 K UI/mL	1,95	1,40 -	,000
Ausencia de Fibrosis	2,25	1,61 -	,000
CDC categoría A/B	1,71	1,13 -	,012
Nadir CD4+	1,00	1,00 -	,125
Alcohol < 50 g/d	2,46	1,03 -	,043
Tipo de IFN			
No Peg IFN	Ref	-	
Peg IFN 2b	1,72	1,05 -	,031
Peg IFN 2a	2,13	2,82	,003

1,30 -  
0,50

## Frecuencia de Eventos en el Seguimiento Según Respuesta a IFN-RBV

	NR (n=697)	RFT (n=211)	RVS (n=520)
Seguimiento –m, mediana (RIQ)	49,1 (31,5 - 66,2)	46,8 (28,5 - 64,3)	46,6 (29,4 - 64,7) *
Pérdida seguimiento –n (%)	119 (17,1)	22 (10,4)	50 (9,6) *
Muertes –n (%)	59 (8,5)	4 (1,9) *	6 (1,2) *
Hepáticas –n (%)	35 (5)	1 (0,5) *	2 (0,4) *
Sida –n (%)	3 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Otras –n (%)	21 (3)	3 (1,4)	4 (0,8) *
Sida y otras –n (%)	24 (3,4)	3 (1,4)	4 (0,8) *
Nuevo evento C	21 (3,1)	9 (4,3)	3 (0,6) * †
Nuevo evento C/Muerte no Hepática	41 (6)	11 (5,2)	7 (1,4) * †
Descompensación hepática –n (%)	75 (11)	9 (4,3) *	2 (0,4) * †
Carcinoma hepatocelular –n (%)	15 (2,2)	1 (0,5)	0 (0)
Trasplante hepático –n (%)	14 (2,1)	2 (1)	0 (0)

\*  $P < ,05$  con el grupo NR.

†  $P < ,05$  con el grupo RFT.

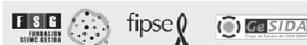


## Tasa de Eventos en el Seguimiento Según Respuesta a IFN-RBV

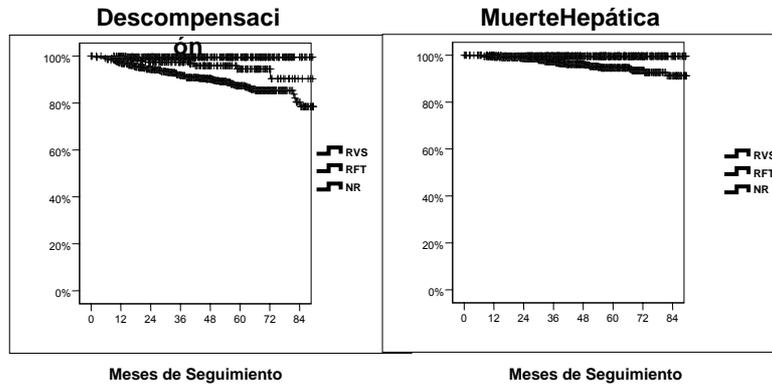
Evento	Tasa/100 personas-años (IC 95%)		
	NR (n=697)	RFT (n=211)	RVS (n=520)
Muertes –n (%)	2,06 (1,54 - 2,59)	0,49 (0,01 - 0,97) *	0,31 (0,06 - 0,56) *
Hepáticas –n (%)	1,22 (0,82 - 1,63)	0,12 (0 - 0,36) *	0,10 (0 - 0,25) *
Sida –n (%)	0,10 (0 - 0,22)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
Otras –n (%)	0,73 (0,42 - 1,05)	0,37 (0 - 0,78)	0,21 (0 - 0,41) *
Sida y otras –n (%)	0,84 (0,5 - 1,17)	0,37 (0 - 0,78)	0,21 (0 - 0,41) *
Nuevo evento C	0,74 (0,42 - 1,06)	1,11 (0,39 - 1,84)	0,15 (0 - 0,33) * †
Nuevo evento C/Muerte no Hepática	1,45 (1,01 - 1,89)	1,36 (0,56 - 2,16)	0,36 (0,09 - 0,63) * †
Descompensación hepática –n (%)	2,73 (2,11 - 3,35)	1,12 (0,39 - 1,85) *	0,10 (0 - 0,25) * †
Carcinoma hepatocelular –n (%)	0,53 (0,26 - 0,79)	0,12 (0 - 0,36)	0 (0 - 0) *
Trasplante hepático –n (%)	0,49 (0,23 - 0,75)	0,24 (0 - 0,58)	0 (0 - 0) * †

\*  $P < ,05$  con el grupo NR.

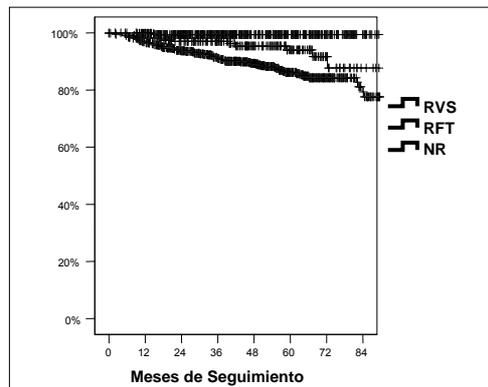
†  $P < ,05$  con el grupo RFT.



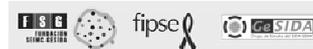
## Descompensación y Muerte Hepática en 1428 Pacientes VIH/VHC+ según Respuesta a IFN-RBV



## Eventos Hepáticos\* en 1428 Pacientes VIH/VHC+ según Respuesta a IFN-RBV



\* Muerte Hepática, Descompensación, Hepatocarcinoma, Trasplante



## **Analisis Multivariante de Factores Asociados con Eventos Hepáticos\***

### **Regresión de Cox**

<b>Respuest</b>	<b>HR Ajustada<sup>‡</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
NR	1,00	-	-
RFT	0,40	0,17 – 0,9	,032
RVS	0,08	0,03– 0,3	<,001

<sup>‡</sup>Edad, sexo, mecanismo de transmisión, genotipo VHC, ARN-VHC, categoría CDC, nadir CD4+, fibrosis hepática

\* Muerte hepática, descompensación, hepatocarcinoma, trasplante



## **Conclusiones**

- En esta cohorte ambispectiva de pacientes VIH/VHC+ tratados con IFN-RBV, la RVS se asoció con mejores resultados clínicos a largo plazo.
- Sin embargo, la RFT se asoció con menor mortalidad hepática y descompensaciones que la NR.
- La RVS, pero no la RFT, se asoció con menor progresión del VIH y mortalidad no relacionada con la hepatopatía.



## Grupo GESIDA 3603

Investigadores Principales    Coordinación Científica    Estadística  
J Berenguer, J Gonzalez    E Barquilla, H Esteban    JM Bellón

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

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

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

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

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

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

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

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

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

H. Getafe, Madrid  
G Pérez, G Gaspar

H. Guadalajara, Guadalajara  
M Rodríguez, ML Montes

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

H. La Princesa, Madrid  
J Sanz, I Santos

H. Móstoles, Madrid  
E Condés, C Barros

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

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

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

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

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

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

