

# Survival Of HIV-HCV Co-infected Patients With Compensated Liver Cirrhosis: Impact Of Hepatitis C Therapy

M Montes, J Pascual, M Lopez-Dieguez, C Tural, C Quereda, E Ortega, A Arranz, M Von Wichmann, E Barquilla, J Arribas, and GESIDA 37/03-FIPSE 36680/07 Study Group.

Oral Presentation at CROI 2009 (Q128 , paper 106)



# JUSTIFICACIÓN

- La cirrosis hepática es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en sujetos infectados por VIH.
- La hepatitis crónica C es la causa de más del 90% de los casos de cirrosis hepática en sujetos infectados por VIH.
- Existen pocos estudios que analicen el beneficio del tratamiento de la hepatitis C en sujetos coinfectados por VIH-VHC con cirrosis hepática compensada.

# OBJETIVO

- Evaluar el efecto del tratamiento frente a la hepatitis crónica C en sujetos coinfectados por VIH-VHC con cirrosis hepática compensada sobre:
  - La supervivencia
  - La incidencia de la primera descompensación hepática.

# DISEÑO DEL ESTUDIO (1)

- Cohorte prospectiva multicéntrica nacional.
- Diagnóstico de cirrosis hepática compensada:
  - Cirrosis o fibrosis en puentes demostrada por **biopsia**.
  - **Score Bonacini\***  $\geq 8$ : Sensibilidad: 46%, Especificidad 98% (en sujetos sin VIH).
  - **Ausencia de** historia previa de descompensación hepática (sangrado gastrointestinal, ascitis, encefalopatía, PBE, síndrome hepatorenal).

\*Bonacini et al. Am J Gastroenterol 1997;92:1302. .

# DISEÑO DEL ESTUDIO (2)

- Seguimiento completo planificado: 60 meses.
- Visitas: basal y después cada 6 meses.
  - En cada visita:
    - Historia clínica.
    - Hematología, bioquímica, inmunología, virología y alfa-fetoproteína.
    - Ecografía abdominal.
  - Anualmente:
    - Endoscopia digestiva alta para detectar varices esofágicas ( de acuerdo con criterios de Schepis \*).

\*Schepis et al. Hepatology 2001; 33:471-2.

# DISEÑO DEL ESTUDIO (3)

- **SUPERVIVENCIA:** tiempo desde visita basal hasta que ocurrió el resultado principal: muerte, hepatocarcinoma o transplante hepático.
- **TIEMPO HASTA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN :** tiempo desde visita basal hasta que ocurrió la primera descompensación: hemorragia gastrointestinal, ascitis, encefalopatía, PBE o síndrome hepatorenal.
- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** el análisis de tiempo hasta evento se realizó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, test long rank, y modelo de regresión de Cox.

# CARACTERISTICAS BASALES (1)

	Todos	Tratados VHC	No tratados VHC	P
N	248	184	64	
Edad media (años)	42	42	42	0.54
Mujeres n (%)	55 (22,2)	40 (21,7)	15 (23,4%)	0.86
Diagnóstico cirrosis (%)				
- Biopsia	213 (85,9)	172 (94)	40 (62,5)	< 0.001
- Score Bonacini $\geq 8$	35 (14,1)	11 (6)	24 (37,5)	< 0.001
Causas cirrosis (%)				
- Hepatitis C	248 (100)	184 (100)	64 (100)	
- Genotipos 2,3	59 (23,8)	50 (27,2)	9 (14)	0.04
- Hepatitis B	9 (4,3)	6 (3,8)	3 (6,1)	0.48
- Abuso alcohol	68 (27,4)	46 (25)	22 (34,4)	0.19
Tiempo Dx cirrosis - tto VHC (m)		6	-	-
Score Child Pugh				
- A	224 (90,3%)	171 (93%)	52 (82,5%)	0.02
- B,C	24 (9,7%)	13 (7%)	11 (17,5%)	

# CARACTERISTICAS BASALES (2)

	Todos	Tratados VHC	No tratados VHC	P
Duración media infección VIH (años), (IQR)	13 (9-17)	12 (8-16)	13(9-17)	0.18
Duración media infección VHC (años), (IQR)	23	23	23	0.77
Vía transmisión UDVP (%)	213 (85.9)	158 (86)	55 (86)	1
Estadio CDC C (%)	79 (32)	58 (31.5)	21 (33.3)	0.96
Recibir TAR basalmente (%)	218 (88.3)	166 (90.2)	52 (82.5)	0.11
- ARN VIH *Debajo limite cuantificación (50-200) c/ml.				
- Basal (mediana, IQR)	50 (49-199)	50 (49-199)	50 (50-1765)	0.001
- % VIH RNA *	60.4	66.5	51.7	0.04
Cifra CD4+ basales (mediana, IQR)	437 (284-646)	441 (293-644)	424 (212-648)	0.71
Cifra nadir CD4 (median IQR)	179 (83 - 272)	180 (91-261)	160 (72-333)	0.25
Tratamiento VHC (%)	184 (74,2)	184	-	-
-Respuesta viral sostenida (%)		44 (24)	-	-
-En tratamiento (%)		3 (1.6%)	-	-
-No respondedores o recidivantes (%)		137 (74.4)	-	-
-Tratados con PegIFN+RIB		160 (87%)	-	-



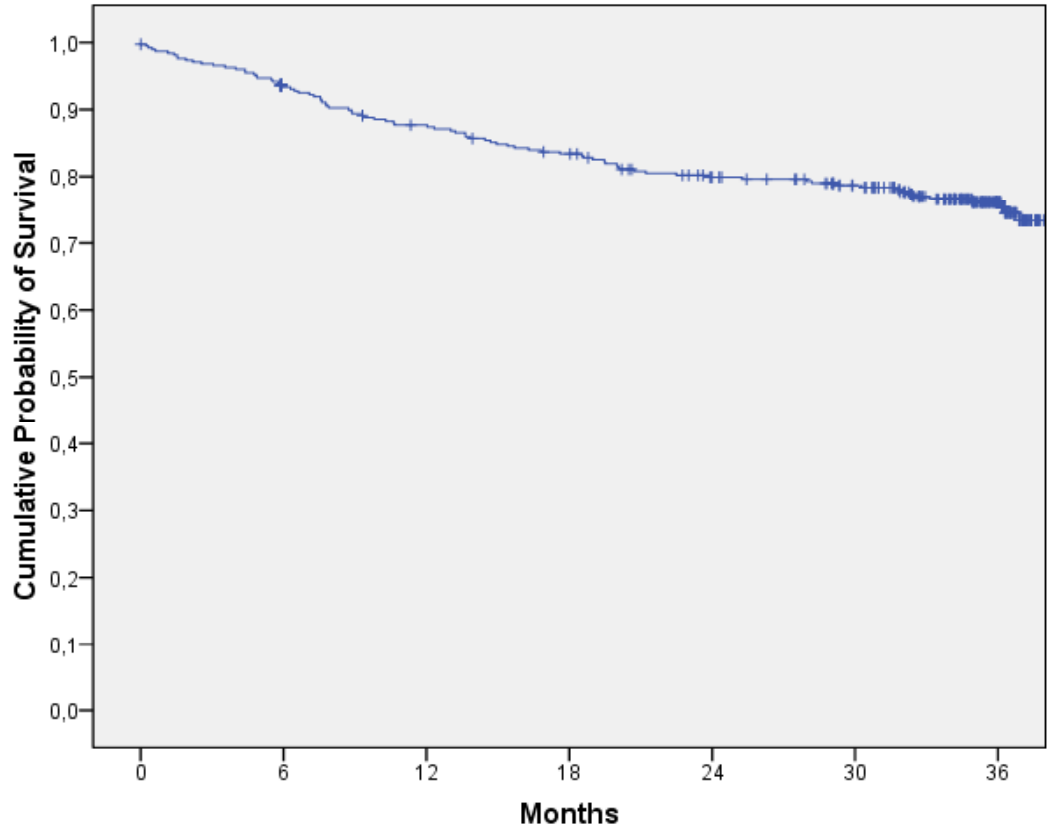
# RESULTADOS (1)

	Todos	Tratados VHC	No tratados VHC
Seguimiento (mediana, IQR) mes	34 (17-38)	35 (32-36)	31 (9-36)
Pérdidas seguimiento (%)	27 (10,9)	12 (6,5)	15 (23,4)
Endpoints, n (%)			
Cualquiera	30 (12)	16 (8.7)	14 (21.9)
Muerte	25 (10)	12 (6.5)	13 (20.3)
Hepatocarcinoma	2 (0.8)	2 (1.1)	0
Transplante	5 (2)	4 (2.2)	1 (1.6)
Muertes, n (%)			
Causa hepática	18 (72)	7 (58.3)	11 (84.6)
Otras causas	7 (28)	5 (41.7)	2 (15.4)
Desconocidas	–	–	–

# RESULTADOS (2)

	Todos	Tratados VHC	No tratados VHC
Descompensaciones n (%)	28 (11)	17 (9.2)	11 (17.2)
Tipo de Descompensación n (%)			
Ascitis	23 (82)	14 (82.4)	9 (81.8)
Sangrado digestivo	4 (14.3)	3 (17.6)	1 (9.1)
Encefalopatía	15 (53.6)	7 (41.2)	8 (72.7)
Sd hepatorrenal	3 (10.7)	2 (11.8)	1 (9.1)
PBE	2 (7.1)	1 (5.9)	1 (9.1)
Desconocida	–	–	–

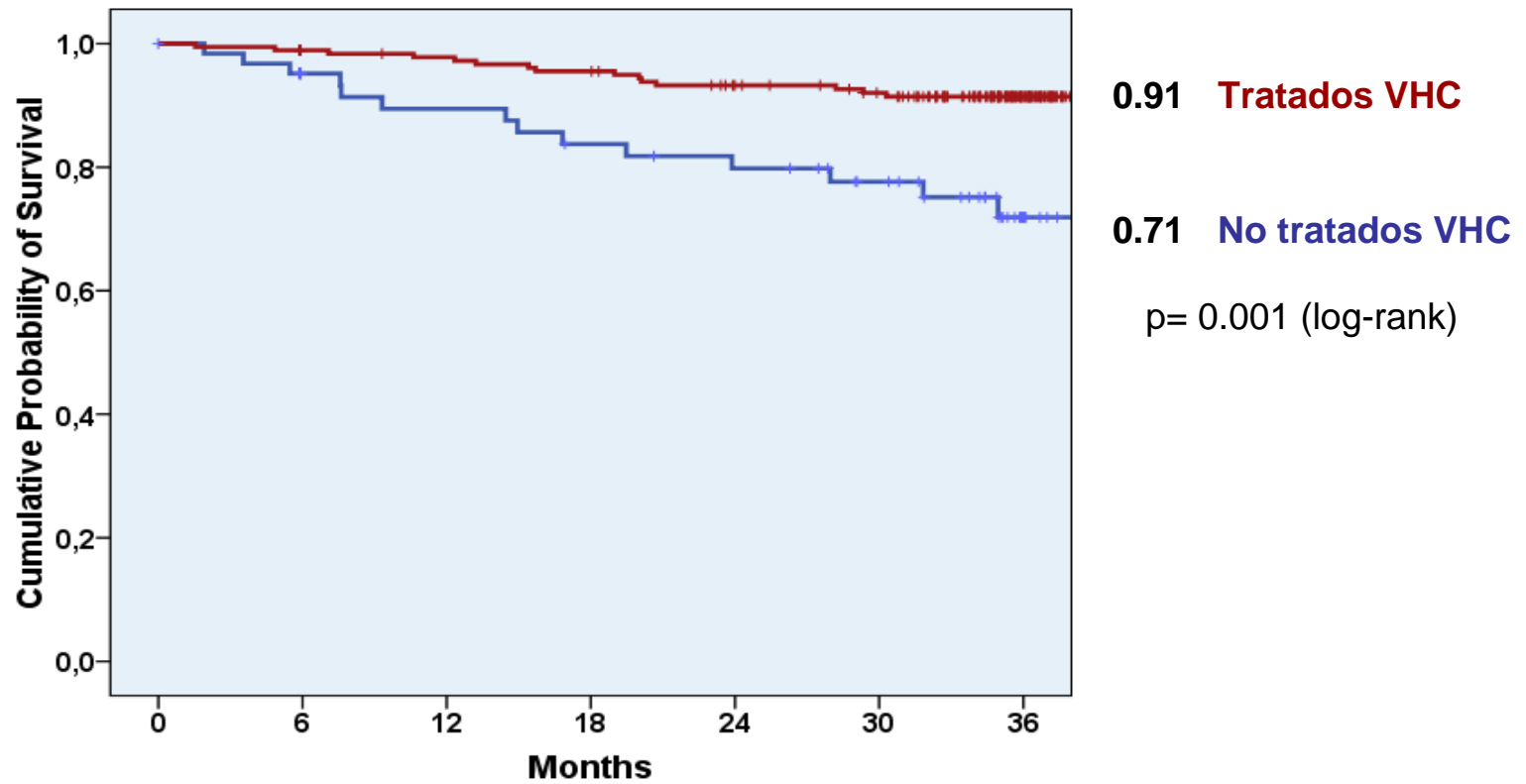
# GLOBAL SURVIVAL



0.85

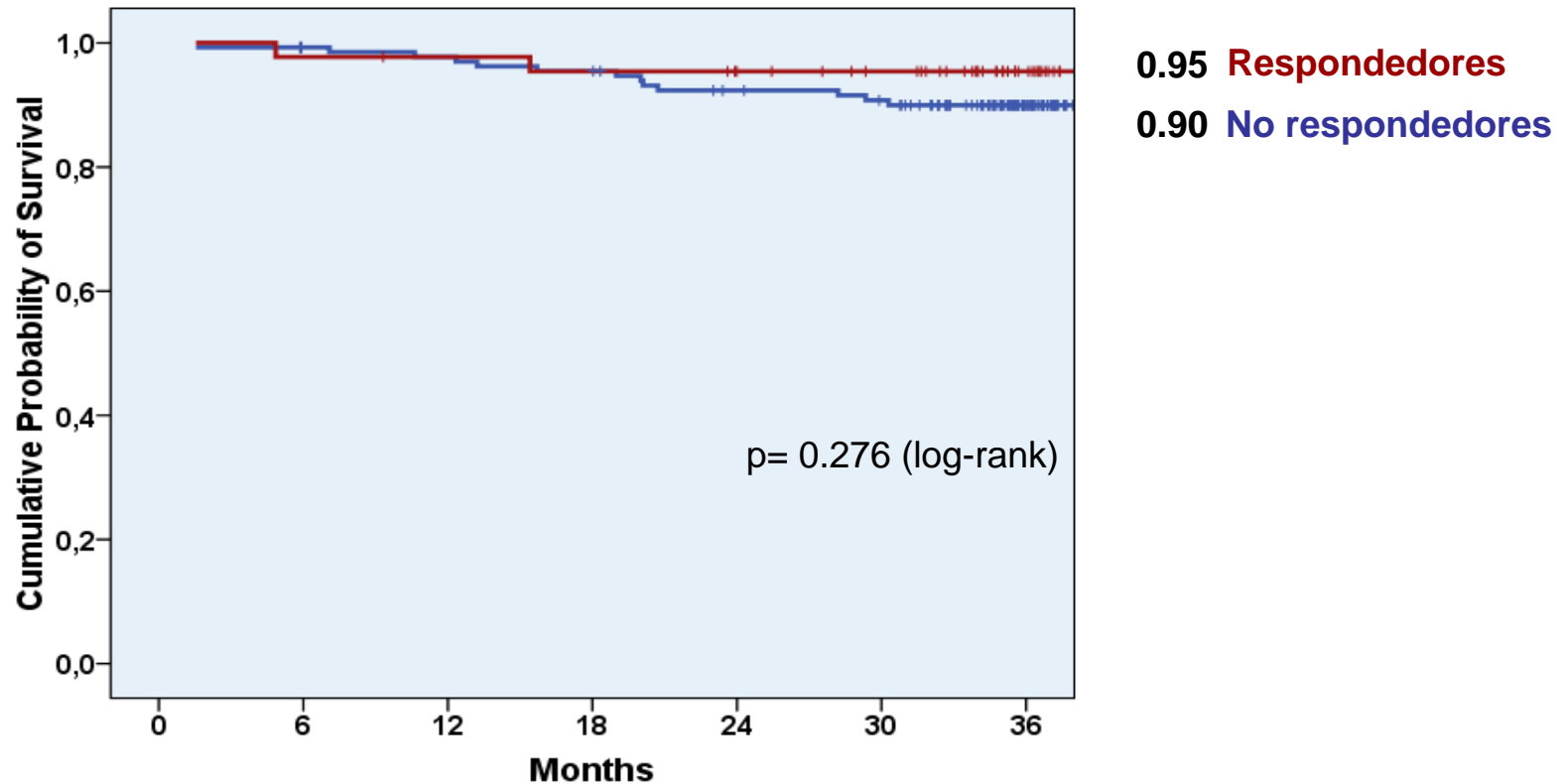
N 247 226 220 212 199 184 81

# SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO VHC



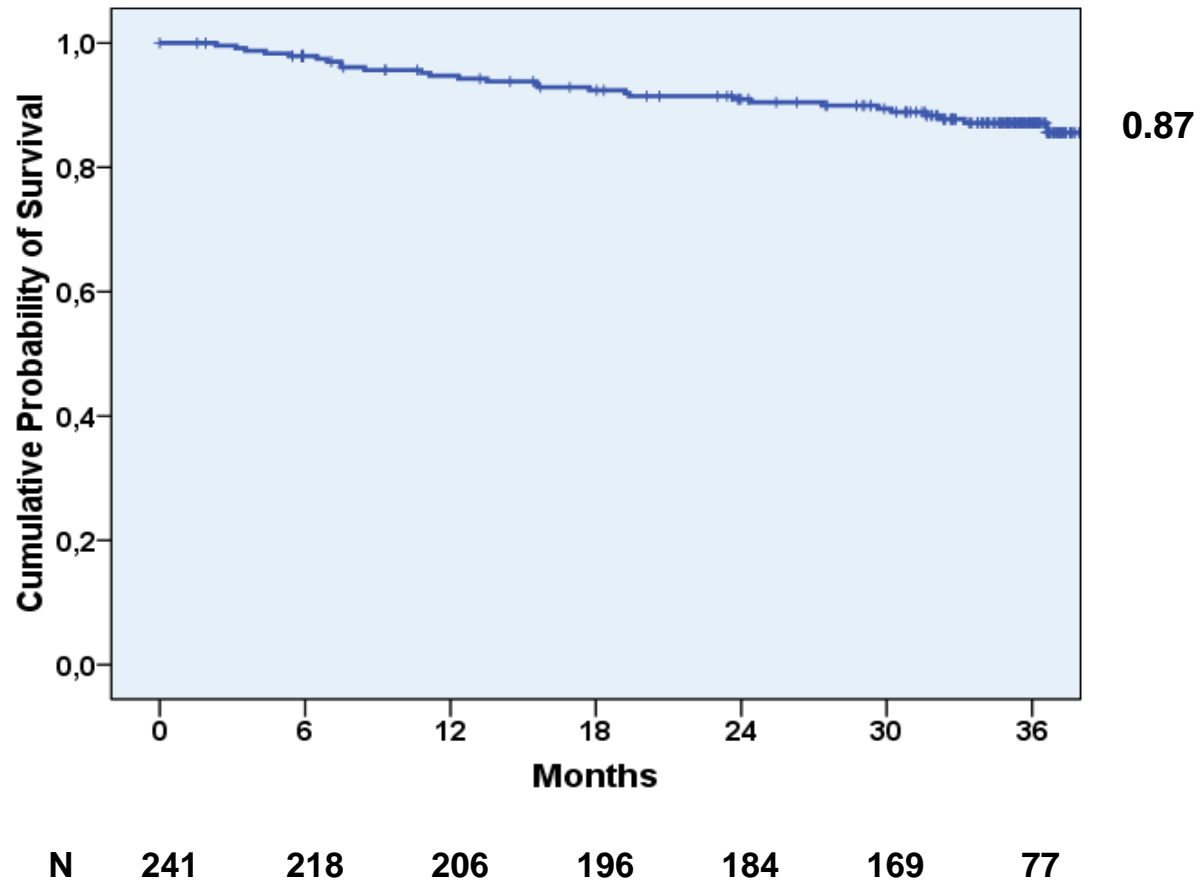
<b>N</b>	<b>63</b>	<b>50</b>	<b>47</b>	<b>43</b>	<b>40</b>	<b>34</b>	<b>12</b>	<b>No Tratados VHC</b>
	<b>184</b>	<b>176</b>	<b>173</b>	<b>169</b>	<b>159</b>	<b>150</b>	<b>69</b>	<b>Tratados VHC</b>

# SUPERVIVENCIA Y RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

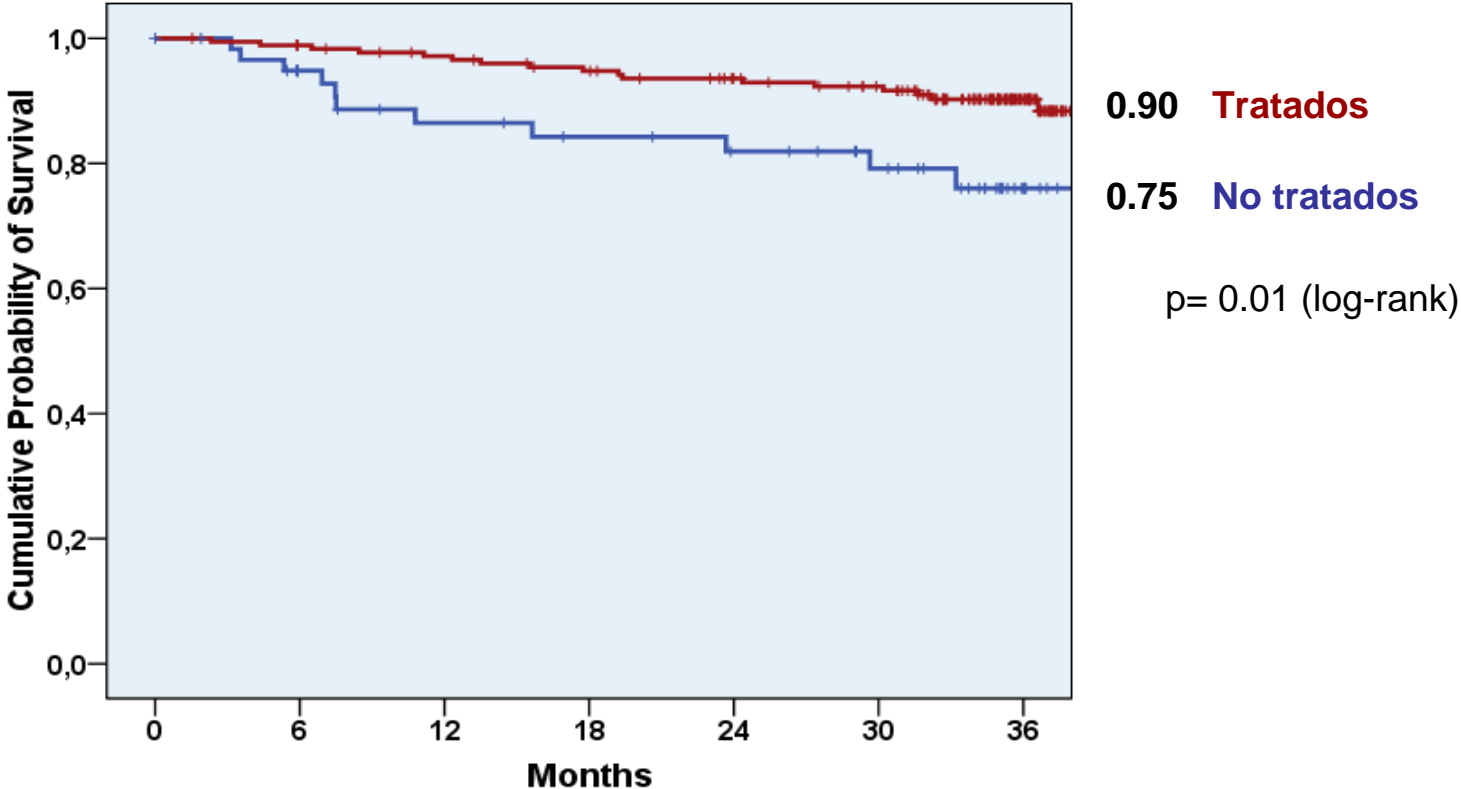


N	137	130	128	125	117	113	53	Respondedores
	44	43	42	41	39	34	15	No respondedores

# TIEMPO HASTA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN

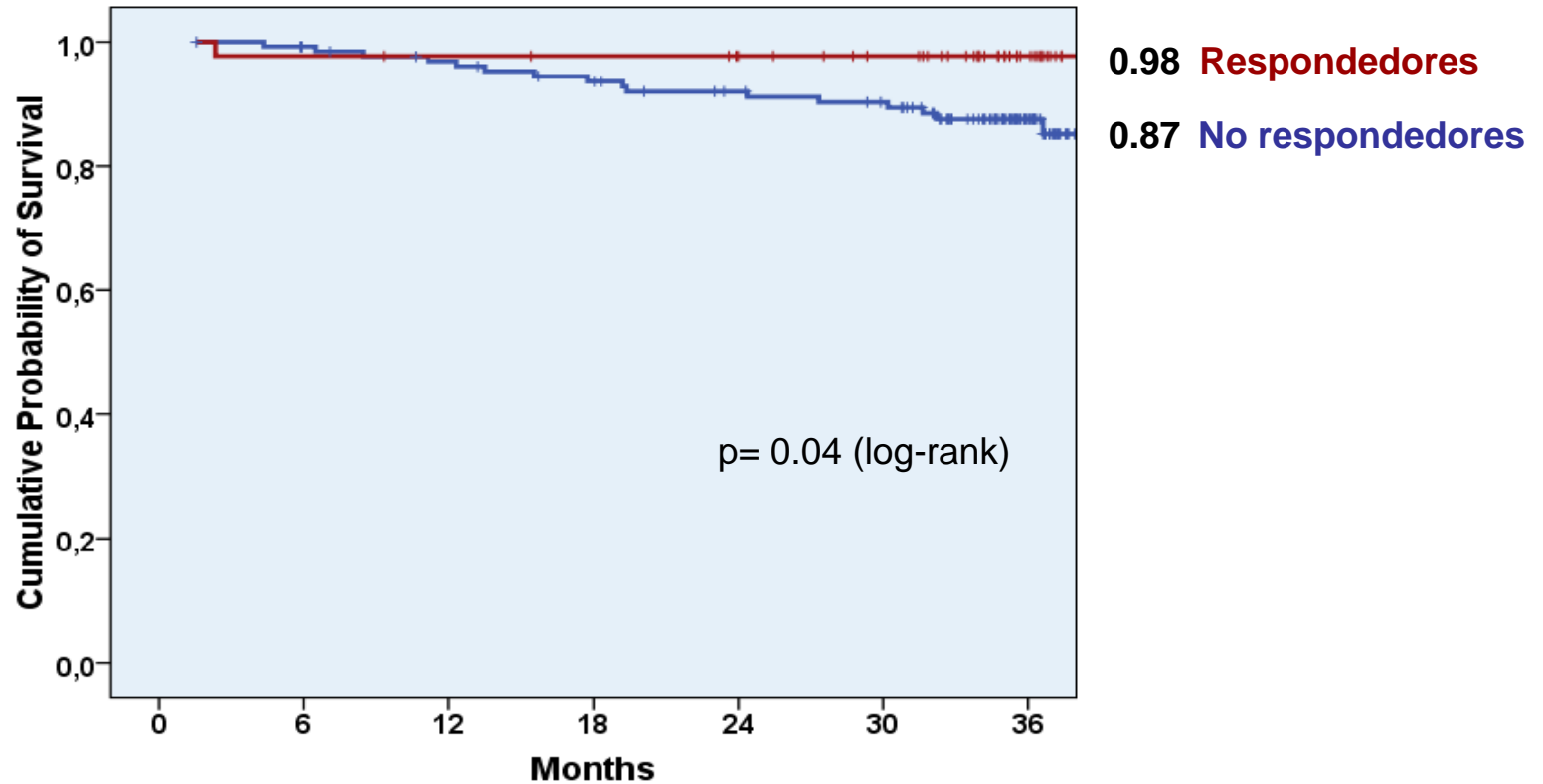


# TIEMPO HASTA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN Y TRATAMIENTO VHC



N	60	46	40	37	34	29	12	No tratados
	181	172	166	159	150	140	65	Tratados

# TIEMPO HASTA PRIMERA DESCOMPENSACIÓN Y RVS



N	134	126	121	115	108	103	49	No respondedores
	44	43	42	41	39	34	15	Respondedores



# VARIABLES ASOCIADAS SUPERVIVENCIA

	Analisis Univariante	P	Análisis multivariante	P
Tratamiento VHC	0.3 (0.14-0.61)	0.001	0.75 (0.33-1.7)	ns
Respuesta viral sostenida VHC	0.44 (0.1-1.9)	0.27		
Recibir TAR basalmente	0.55 (0.21-1.44)	0.22		
CV VIH indetectable	0.62 (0.3-1.3)	0.19		
<b>TAR no continuo en seguimiento</b>	<b>5.7 (2.6-12.4)</b>	<b>0.000</b>	<b>3.94 (1.64-4.44)</b>	<b>0.002</b>
CD4 <100 cel/ $\mu$ L basalmente	1.4 (0.2-10.3)	0.73		
CD4 nadir	0.99 (0.99-1)	0.45		
<b>-Score Child Pugh B basal</b>	<b>9.4 (4.4-20.6)</b>	<b>0.000</b>	<b>4.22 (1.84-9.7)</b>	<b>0.002</b>
<b>- Socre Child Pugh C basal</b>	<b>44 (9.7-201)</b>	<b>0.000</b>	<b>17.2 (2.83-104)</b>	<b>0.001</b>
<b>-Descompensación en seguimiento</b>	<b>10.71 (5.21-22)</b>	<b>0.000</b>	<b>5.1 (2.35-11.3)</b>	<b>0.001</b>

# VARIABLES ASOCIADAS A PRIMERA DESCOMPENSACIÓN HEPÁTICA

	Analisis Univariante	P	Analisis Multivariante	P
Tratamiento VHC	0.33 (0.16-0.68)	0.003	1.31 (0.35-4.8)	0.7
<b>Respuesta viral sostenida</b>	<b>0.13 (0.17-0.96)</b>	<b>0.1</b>	<b>0,1 (0,13-0,78)</b>	<b>0,03</b>
Recibir TAR basalmente	1.4 (0.34-5.96)	0.63		
CV VIH indetectable	0.96 (0.43-2.1)	0.92		
<b>TAR no continuo en seguimiento</b>	<b>3.5 (1.6-7.83)</b>	<b>0.002</b>	<b>2.5 (1.02-6.1)</b>	<b>0.046</b>
CD4 <100 cel/ $\mu$ L en basal	0.048 (0-1382)	0.56		
CD4 nadir	0.99 (0.99-1)	0.41		
<b>- Score Child Pugh B en basal</b>	<b>8.2 (3.66-18.68)</b>	<b>0.000</b>	<b>5.8 (2.41-13.8)</b>	<b>0.001</b>
<b>- Score Child Pugh C en basal</b>	<b>60.5 (7.1-516.5)</b>	<b>0.000</b>	<b>62.2 (6.2-618)</b>	<b>0.001</b>

# CONCLUSIONES

- Después de 3 años de seguimiento el uso continuo de TAR y la puntuación de CP fueron factores pronósticos muy importantes.
- El tratamiento anti-VHC no fue un predictor de supervivencia pero los pacientes que alcanzaron RVS tuvieron menos probabilidades de sufrir una descompensación hepática.
- Los pacientes cirróticos compensados con infección por VHC que recibieron tratamiento anti-VHC tenían una enfermedad hepática menos avanzada y un mejor control de la infección por VIH.

# DISCUSIÓN

- Nuestro estudio no excluye un posible beneficio en la supervivencia para los pacientes con cirrosis compensada que alcanzan una RVS:
  - Escaso poder por la baja proporción de pacientes que alcanzan RVS
  - Serían necesarios seguimientos más largos
- Nuestro estudio pone de manifiesto la baja proporción de pacientes con cirrosis compensada por VHC que alcanza una RVS.
- Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para evitar la progresión de los pacientes coinfectados VIH-VHC con cirrosis hepática compensada.

# AGRADECIMIENTOS

- Pacientes.
- JR Arribas, J González García, JM Miró, F Pulido, C Quereda, C Tural, MA Von Wichmann, E Redondo, A Arranz, J Berenguer, L Serrano and H Esteban.
- H. Virgen de Aranzazu, H. General Universitario Valencia, H. Clinic y Provincial, H. Germans Trias i Pujol, H. Príncipe de Asturias, H. Gregorio Marañón, H. Ramón y Cajal, H. Doce de Octubre, H. La Paz.
- FUNDACIÓN GESIDA/FIPSE.



# I Congreso *GeSIDA*

madrid21-24octubre09

Palacio Municipal de Congresos de Madrid

[www.congresogesida.es](http://www.congresogesida.es)



**GeSIDA**

Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC