

Progressie naar leverziekte en sterfte in patiënten met HIV/HCV co-infectie vergeleken met HIV/HBV co-infectie.

Colette Smit¹, Luuk Gras¹, Ard van Sighem¹, Joop Arends², Thomas Ruys³, Joep Lange³, Frank de Wolf^{1,4}

¹ Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, ² Interne geneeskunde en Infectieziekte, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³ Center for Infection and Immunity (CINIMA), Academische Medisch Centrum, Amsterdam, ⁴ Department of Infectious Diseases Epidemiology, Imperial College School of Medicine, London, United Kingdom



1. Achtergrond

Hepatitis B (HBV) en C (HCV) zijn geassocieerd met lever fibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC) en ziekte progressie is versneld in de aanwezigheid van HIV. Deze studie beschrijft de verschillen in ziekteprogressie en sterfte tussen HIV patiënten met een HCV en/of HBV co-infectie en zonder co-infectie.

2. Methode

Studie populatie:

- HIV-1 patiënten in het ATHENA observationeel cohort, waarin HIV-geïnfecteerde patiënten uit 23 erkende HIV behandelcentra worden gevolgd.
- Minimaal 18 jaar bij HIV diagnose en getest voor zowel HBV als HCV.

- Co-infectie HBV: HBs-Ag+
HCV: HCV-RNA+ of HCV antistoffen+

- Leverziekte: lever fibrose, cirrose, of HCC

Statistische analyses:

- Gestratificeerd naar (co-)infectie:
1) HIV/HBV 2) HIV/HCV 3) HIV/HBV/HCV 4) HIV
- Follow up is vanaf start met effectieve HIV therapie (HAART) tot leverziekte, sterfte, laatste bezoek of 1 juli 2006.
- Tijd tot leverziekte en sterfte: Kaplan Meier en Cox proportional hazards model.
- Bij HAART initiatie voor de systematische collectie van leverziekte (vanaf januari 2001) is gebruik gemaakt van left entry.

	totaal	geen co-infectie	HBV co-infectie	HCV co-infectie	Dubbele infectie
Patienten	9190	7515 (82%)	670 (7%)	891 (10%)	114 (2%)
Mannen	7130 (78%)	5812 (77%)	571 (85%)	654 (73%)	93 (82%)
Leeftijd (mediaan, IQR)	38 (32-45)	37 (31-45)	37 (32-43)	38 (33-43)	38 (33-44)
Transmissie route:					
Homosexueel	4783 (52%)	4151 (87%)	421 (9%)	190 (4%)	21 (0.4%)
Heterosexueel	3084 (34%)	2718 (88%)	197 (6%)	152 (5%)	127 (1%)
Injecteren drugs	481 (5%)	40 (6%)	3 (1%)	390 (81%)	58 (12%)
Overig	842 (9%)	616 (73%)	49 (6%)	159 (19%)	18 (2%)
Lever ziekte	110 (1%)	20 (0.3%)	36 (5%)	49 (6%)	5 (4%)
Sterfte	683 (7%)	452 (6%)	51 (8%)	153 (17%)	27 (24%)

3. Results

9190 (75%) van de 12.257 HIV patiënten in ATHENA zijn getest voor zowel HBV als HCV en geïncludeerd in deze studie

82% was geïnfecteerd met HIV alleen, 7% had een HBV co-infectie en 10% een HCV co-infectie (tabel 1).

Co-infecties komen het meest voor bij patiënten geïnfecteerd met HIV via het injecteren van drugs (HCV: 81%, dubbele co-infectie: 12%)

Morbiditeit

Tussen 2001 en 2006 ontwikkelden 24 (1%) patiënten leverfibrose, 63 (4%) levercirrose en 3 HCC.

85% van de patiënten met een co-infectie startte behandeling met HAART

Tijd van HAART initiatie tot leverziekte was geassocieerd met co-infectie ($p < 0.001$, log-rank test): na 5 jaar ontwikkelde 5% (95% CI: 3-7) van de HBV patiënten, 5% (95% CI: 4-8) van de HCV patiënten, en 1% (95% CI: 0-1) van de patiënten zonder co-infectie leverziekte.

Het risico op leverziekte in de HIV/HCV groep was hoger vergeleken met de HIV/HBV groep, dit verschil was niet significant.

Vergeleken met de HIV patiënten zonder hepatitis co-infectie was het risico op leverziekte 18 keer hoger in de HBV groep en 20 keer hoger in de HCV groep (tabel 2).

Patiënten met zowel HBV als HCV co-infectie hadden het hoogste risico op leverziekte.

Mortaliteit

Tijdens follow up zijn 231 (14%) patiënten overleden

Tijd tot dood was korter in de HIV/HCV en HIV/HBV/HCV patiënten vergeleken met HIV/HBV patiënten (p logrank test < 0.0001).

5 jaar na HAART was 16% (95% CI: 14-20) van de HIV/HCV patiënten, 14% (95% CI: 8-23) van de HIV/HBV/HCV patiënten, 7% (95% CI: 5-10) van HIV/HBV patiënten en 2% (95% CI: 1-2) van de HIV groep overleden.

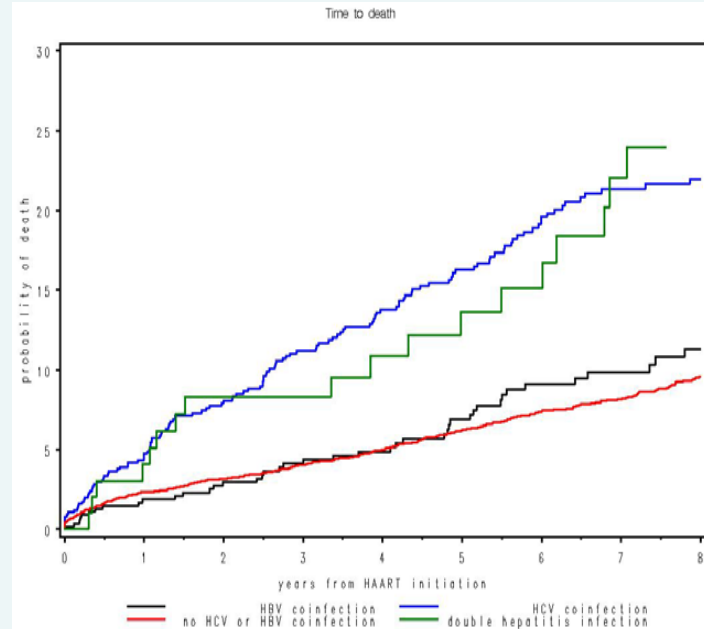
Na correctie voor demografische en baseline kenmerken hadden patiënten in de HIV/HBV/HCV groep een hoger risico op sterfte vergeleken met zowel HIV patiënten als HIV/HBV patiënten (tabel 2).

Risico op sterfte was hoger bij HIV/HCV patiënten vergeleken met HIV patiënten zonder co-infectie, terwijl HIV/HBV patiënten geen hoger risico op sterfte hadden ten opzichte van de HIV patiënten.

Tabel 2: Hazard ratio's (HR) voor het risico op leverziekte en sterfte na initiatie van HAART in HIV patiënten met en zonder zo-infectie.

Co-infectie	Morbiditeit gecorrigeerd HR (95% CI)	Mortaliteit gecorrigeerd HR (95% CI)
HBV-co-infectie	1	1
HCV-co-infectie	1.34 (0.58-3.10)	1.65 (0.94-2.92)
Dubbele co-infectie	1.36 (0.35-5.25)	2.14 (1.00-4.57)
Geen co-infectie	1	1
HBV-co-infectie	17.79 (7.24-43.75)	1.03 (0.67-1.58)
HCV-co-infectie	20.65 (8.19-52.01)	1.68 (1.17-2.43)
Dubbele co-infectie	21.70 (5.32-88.48)	2.11 (1.15-3.90)

Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, transmissie categorie, baseline CD4 en HIV RNA waarden)



4. Conclusies

10% van de HIV-geïnfecteerde populatie is geïnfecteerd met HCV. Ondanks behandeling met HAART is de progressie naar leverziekte en dood sneller dan in patiënten met alleen HIV.

Meer aandacht is nodig voor de vroege opsporing van HCV in de HIV populatie zodat de behandeling van HCV in een vroeger stadium mogelijk is.