

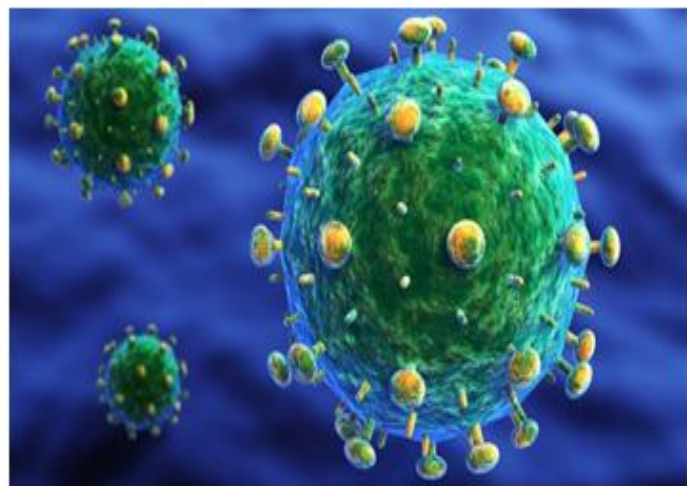


REGIONE CAMPANIA

Direzione Generale per la tutela della salute ed il
coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Ce.Rif.A.R.C.

CORSO DI FORMAZIONE AIDS PER DIRIGENTI
MEDICI - XII ANNUALITA' - 2014



IV GIORNATA

29 Novembre 2014

(Centro Congressi Holiday Inn – Centro Dir. Napoli)

HIV E COINFEZIONI CON VIRUS EPATITICI

Coordinatore: Prof. Pietro Filippini

Ore 08.00 – 08.45

Introduzione

Prof. Pietro Filippini

Ore 08.45 – 09.30

Istologia epatica delle Coinfezioni

Prof. Giuseppe Pasquale

Ore 09.30 – 11.00

Presentazione di casi Clinici con discussione ed indicazioni terapeutiche

Prof. Nicola Coppola

Dott. Vincenzo Selva

Ore 11.00 – 11.30

Pausa

Ore 11.30 – 13.30

Presentazione di casi Clinici con discussione ed indicazioni terapeutiche

Dott. Salvatore Martini

Dott.ssa Filomena Simeone

Dott. Angelo Iodice

Ore 13.30 – 14.00

Discussione interattiva

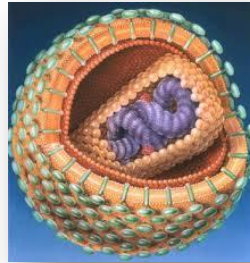


PROF. PIETRO FILIPPINI
MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI
S.U.N. CdL CASERTA

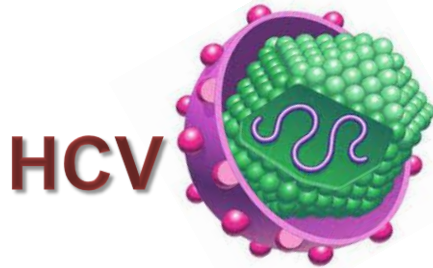
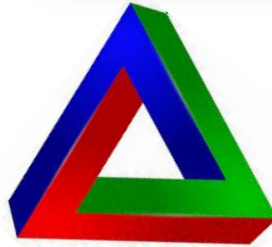
Direttore: UOC Malattie Infettive e Tropicali
AORN Sant'Anna e San Sebastiano CASERTA

E-mail: pietro.filippini@unina2.it
Tel. ospedale: 0823 232296
Mobile : 338 8267157

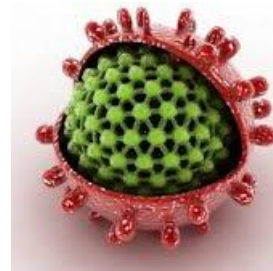
LA COINFEZIONE HIV e Virus Epatitici



HIV



HCV



HBV

Prefazione

A partire dalla metà degli anni '90, la HAART ha aumentato significativamente l'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV.

Di converso, è andata progressivamente ad aumentare la mortalità per *end-stage liver disease* (ESLD) nei pazienti con coinfezione con virus epatitici.

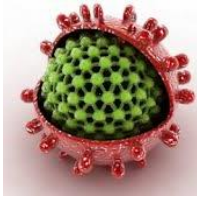
In questi ultimi è ormai dimostrato che la progressione della fibrosi ed eventualmente l'evoluzione in epatocarcinoma sono, rispettivamente, più rapida e probabile.

Prefazione

La stessa terapia antiretrovirale, se da un lato ha prodotto un miglioramento in termini di sopravvivenza, dall'altro contribuisce attraverso meccanismi di epatotossicità alla progressione del danno epatico.

Sulla scorta di questi presupposti, è oggi imprescindibile un trattamento specifico anti-epatite nei pazienti coinfectati con HIV.

HBV

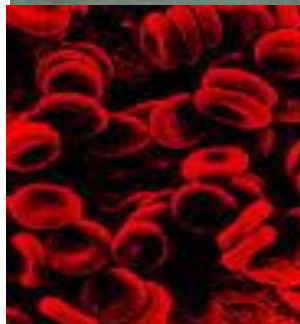


I Virus

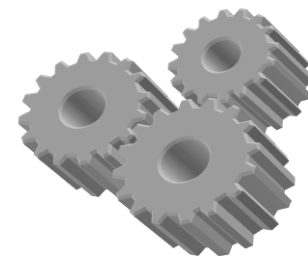
HCV



	HBV	HCV
Family	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>
Diameter (nm)	42	30-60
Genome	ss/ds DNA (3.2 Kb)	ssRNA (9.5 Kb)
Transmission	Parenteral, sexual and vertical	Parenteral
Epidemiology	Endemic	Endemic
Risk group	Politransfused, IVDU, MSM, health workers, hemodialyzed	IVDU, politransfused, hemodialyzed
Acute hepatitis	50-75%	20%
Chronic hepatitis	10%	80%
Fulminant hepatitis	< 2%	< 0,2%
Treatment	Peg-Interferon Lamivudina Adefovir Entecavir/Tenofovir	Peg-Interferon + ribavirin New drugs



HIV ↔ HCV-HBV



Stesse vie di trasmissione:

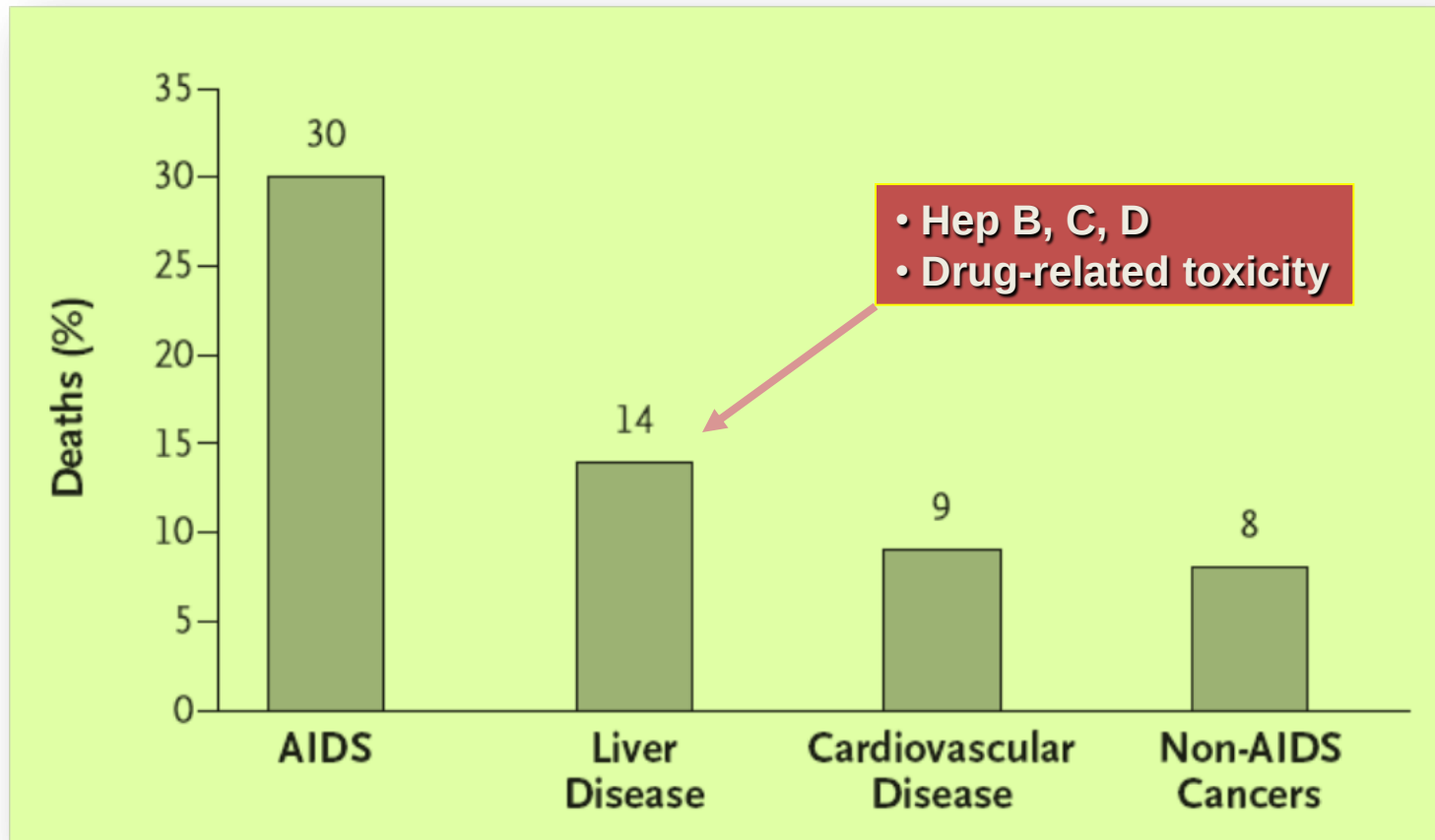
il Sangue,

- la via Materno-infantile,



Rapporti sessuali.

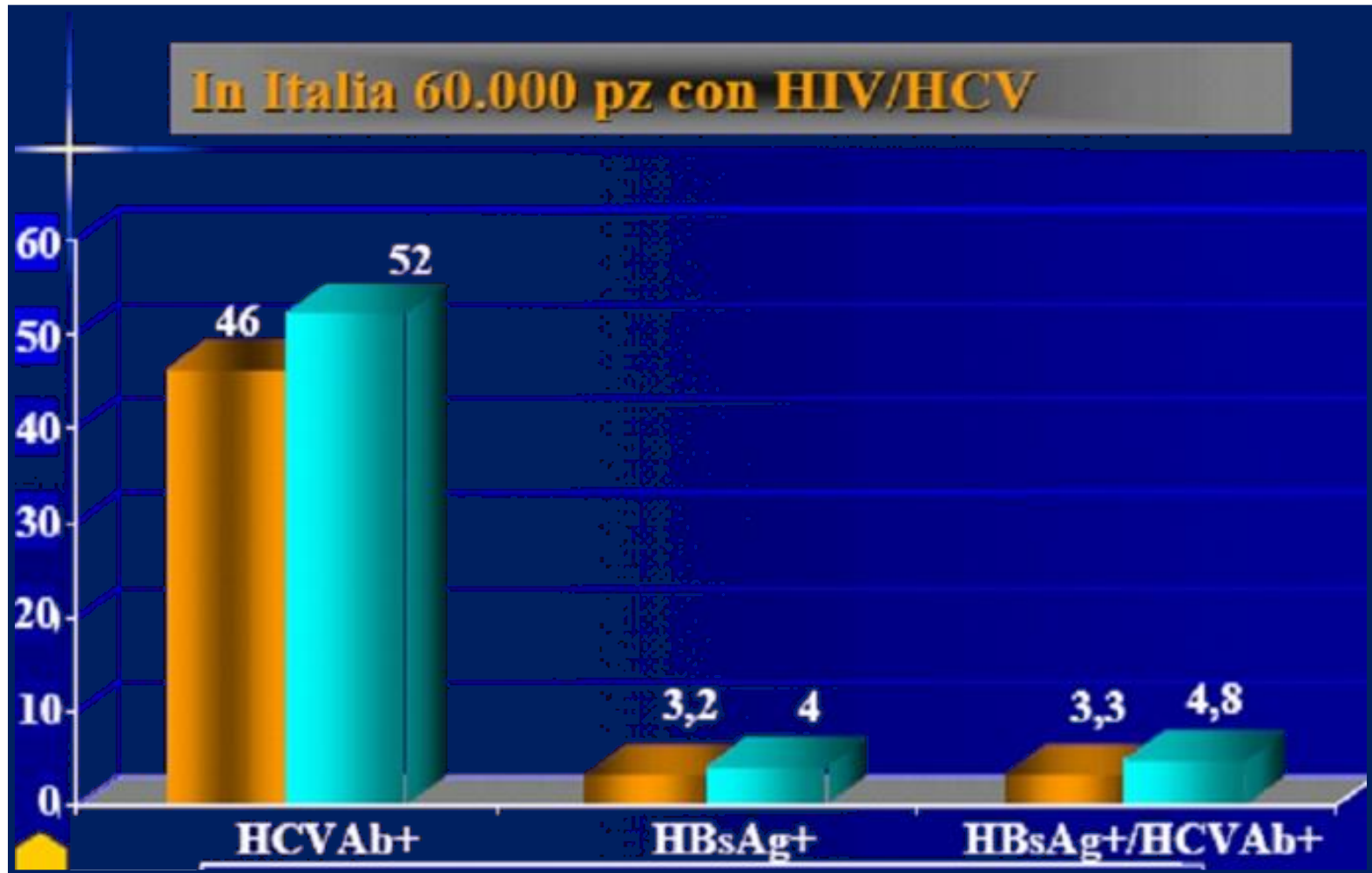
Deaths in a cohort of 23.441 HIV patients on antiretrovirals



Thomas D. Annu.Rev. Med. 2008; 59: 473-85

Weber R., et al. Arch Intern Med 2006; 166: 1632-1641

Prevalence of HCV and HBV Co-infection in persons living with HIV in Italy: ICONA and MASTER coorts (2002)



● I.Co.N.A. 3917 pz

● MASTER D BASE 8183 pz



Background

HBV 370-400 millions

HCV 180 millions

HCV-HIV coinfectcd 3-5 millions

HBV-HIV coinfectcd 2-4 millions

In Europe

HIV patients

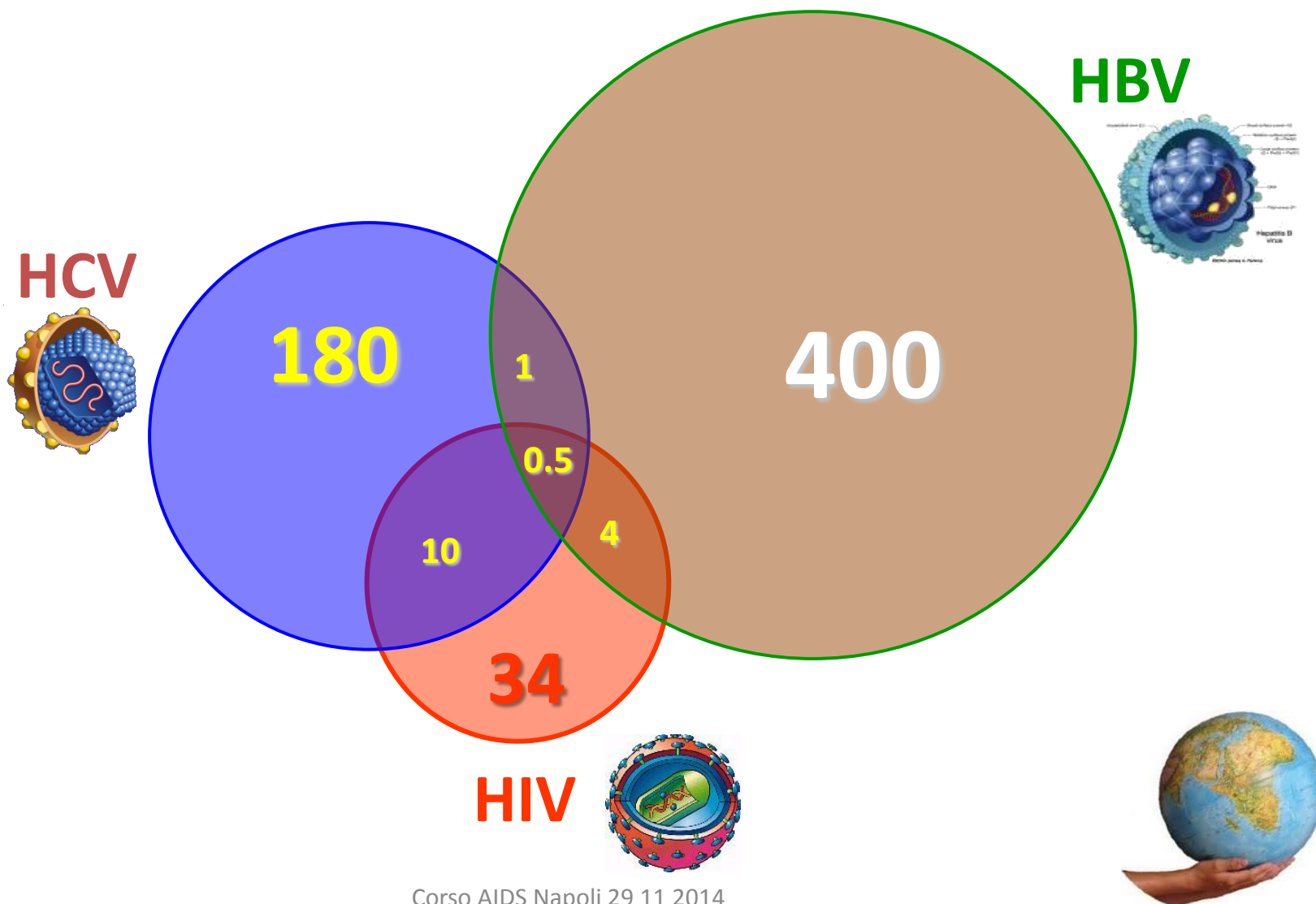
(Eurosida)

40% HCV coinfection

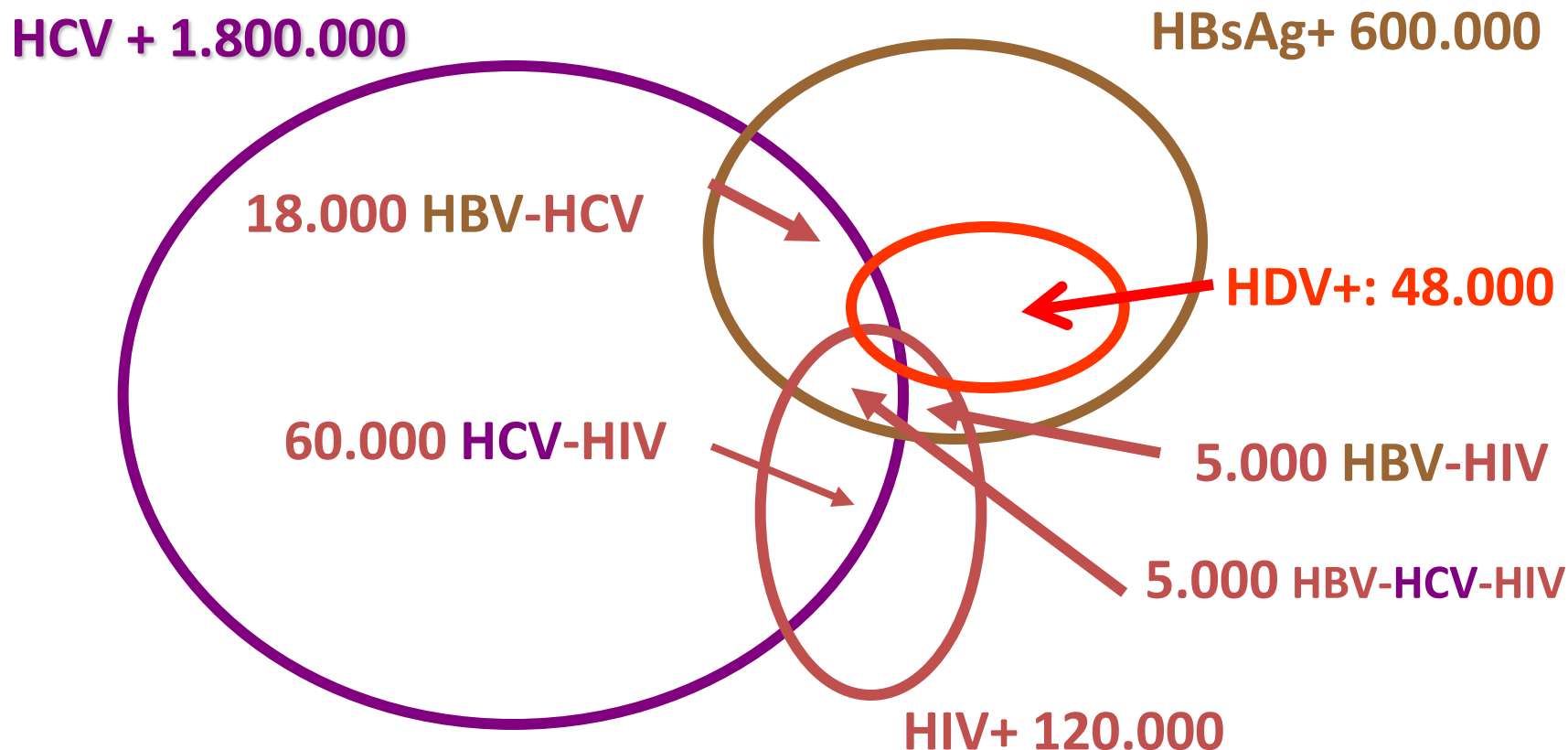
8% HBV coinfection

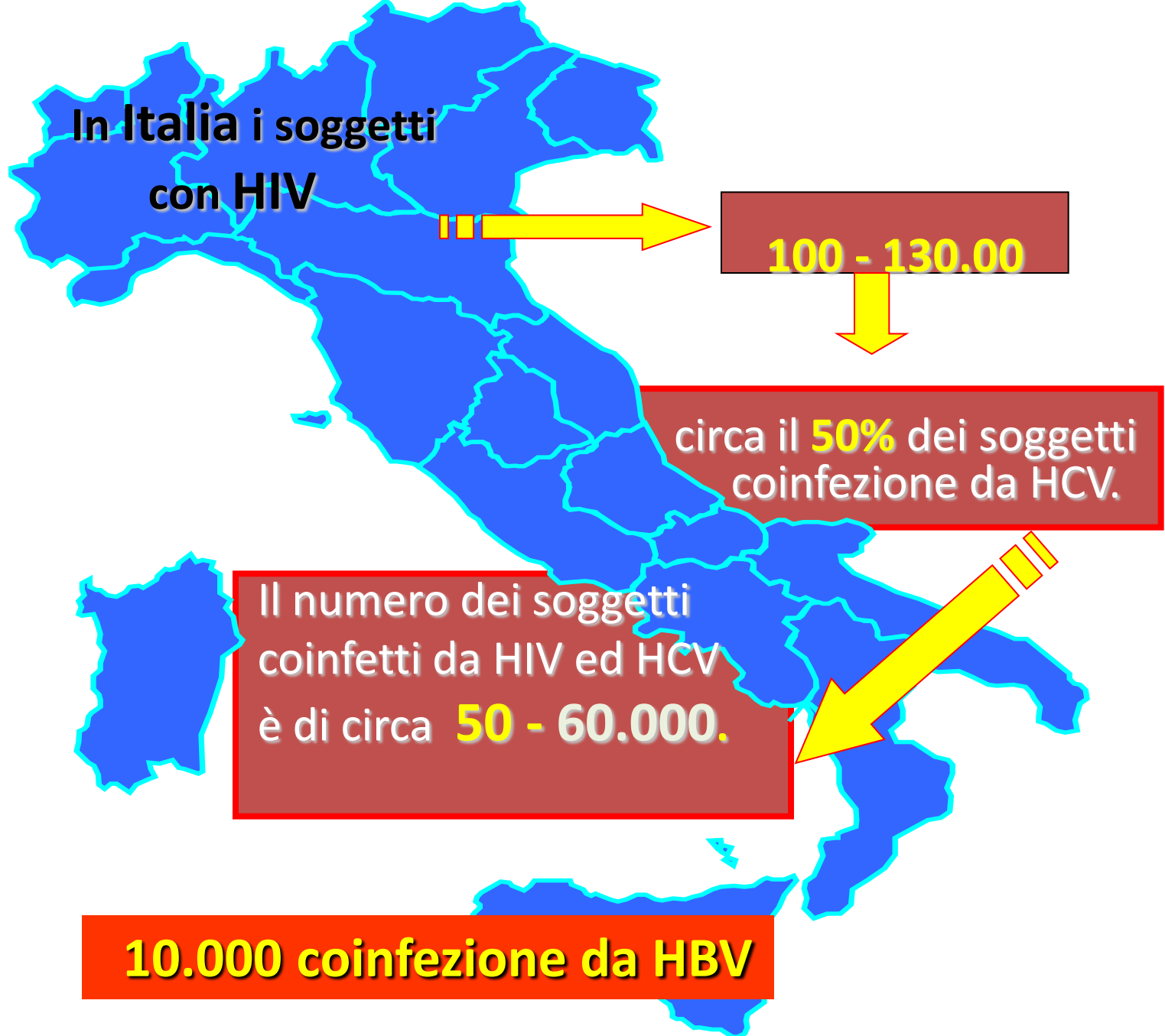


Milioni di Persone nel Mondo con HIV, HBV ed HCV



Stima del numero di pazienti con coinfezioni HIV-HBV-HCV-HDV in **Italia**





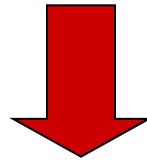


HIV



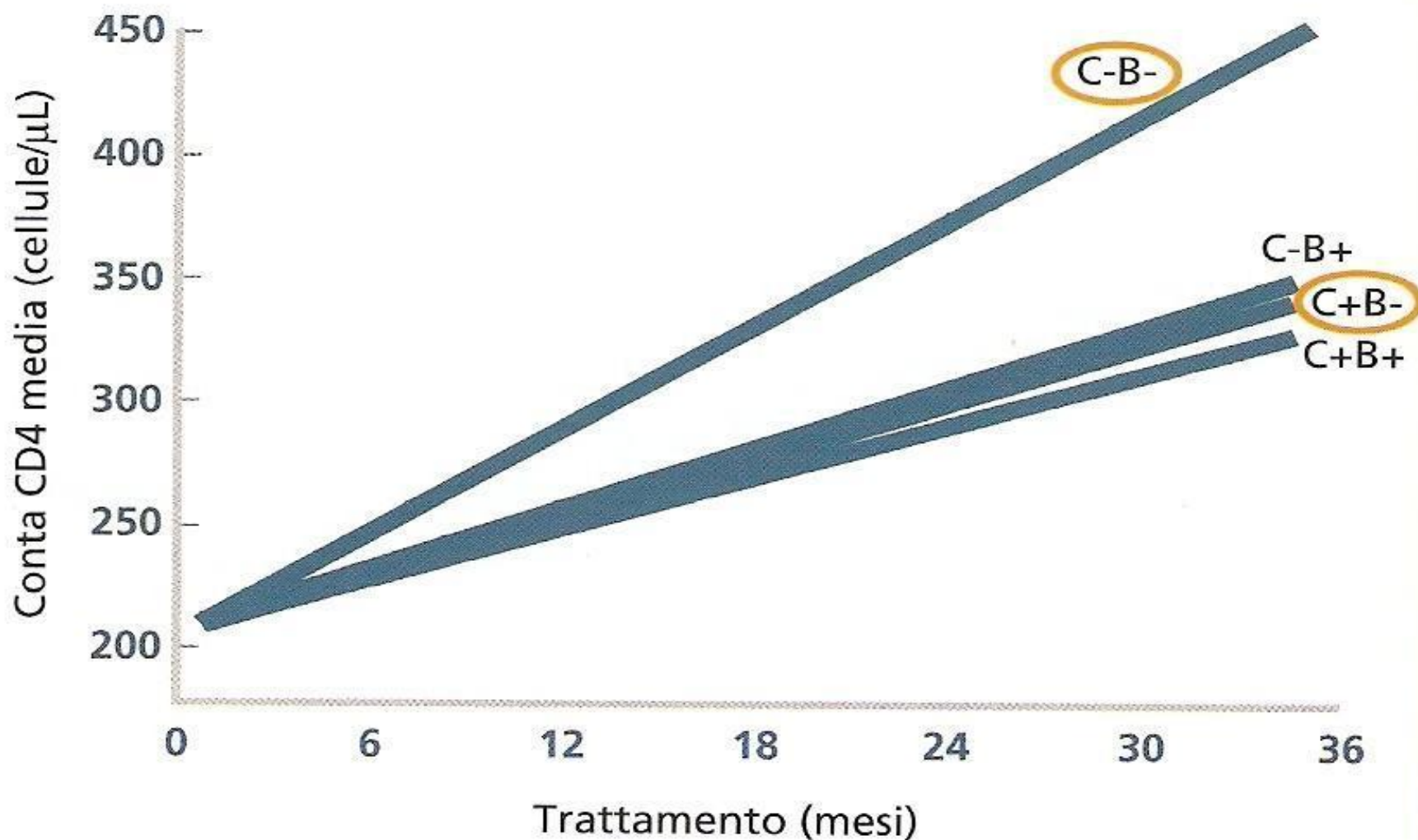
Virus epatitici

Alterazioni **quantitative e qualitative** del sistema immunitario
in paziente con infezione da HIV



- **Maggiore capacità replicativa**
- **Maggiore frequenza di cronicizzazione**
- **Più rapido sviluppo di cirrosi**

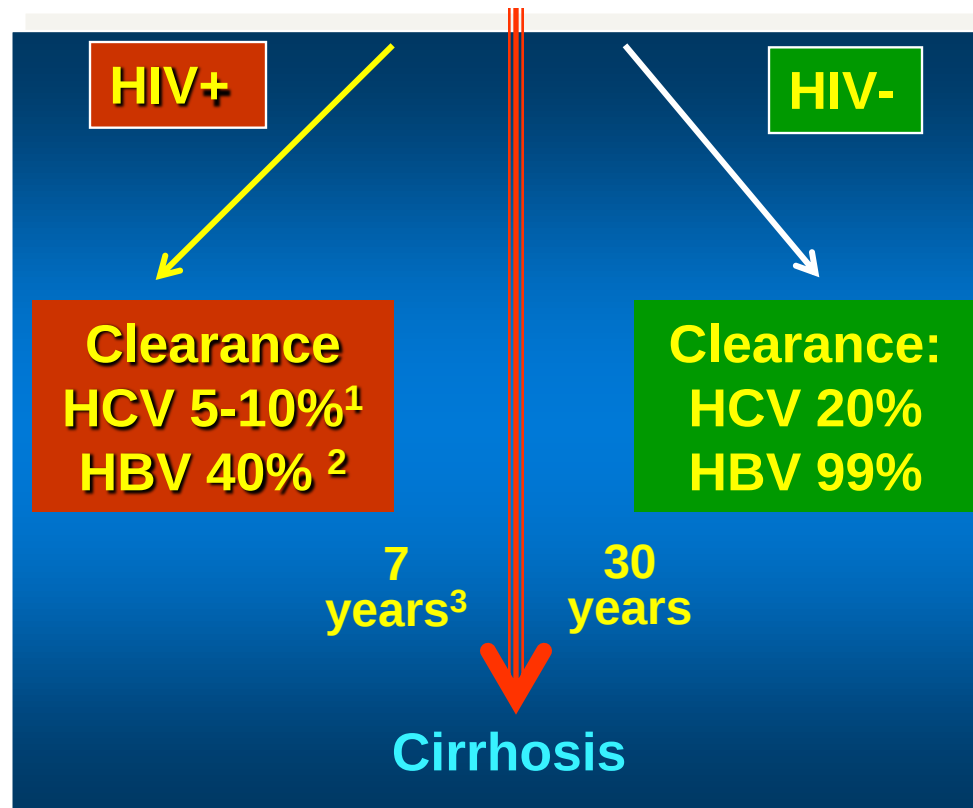
Recupero immunologico nei pazienti con infezione da HIV e virus epatitici



De Luca et al, Arch Intern Med 2002

IMPACT OF HIV ON THE NATURAL HISTORY OF HBV-HCV INFECTION

HBV-HCV INFECTION



¹Villano SA et al *Hepatology* 1999;29:908-14
Alter MJ et al *N Engl J Med* 1992;327:1899-905
Thomas DL et al *JAMA* 2000;284:450-6

² Sinicco A et al *Scand J Infect Dis.* 1997;2:111-5

³ Puoti M et al *AIDS rev* 2002;4:27-35
Benhamou Y et al *Hepatology* 1999;30:1054-58

Soto B et al *J Hepatol* 1997;26:1-5
Benhamou Y et al *Hepatology* 2001;34:283-87



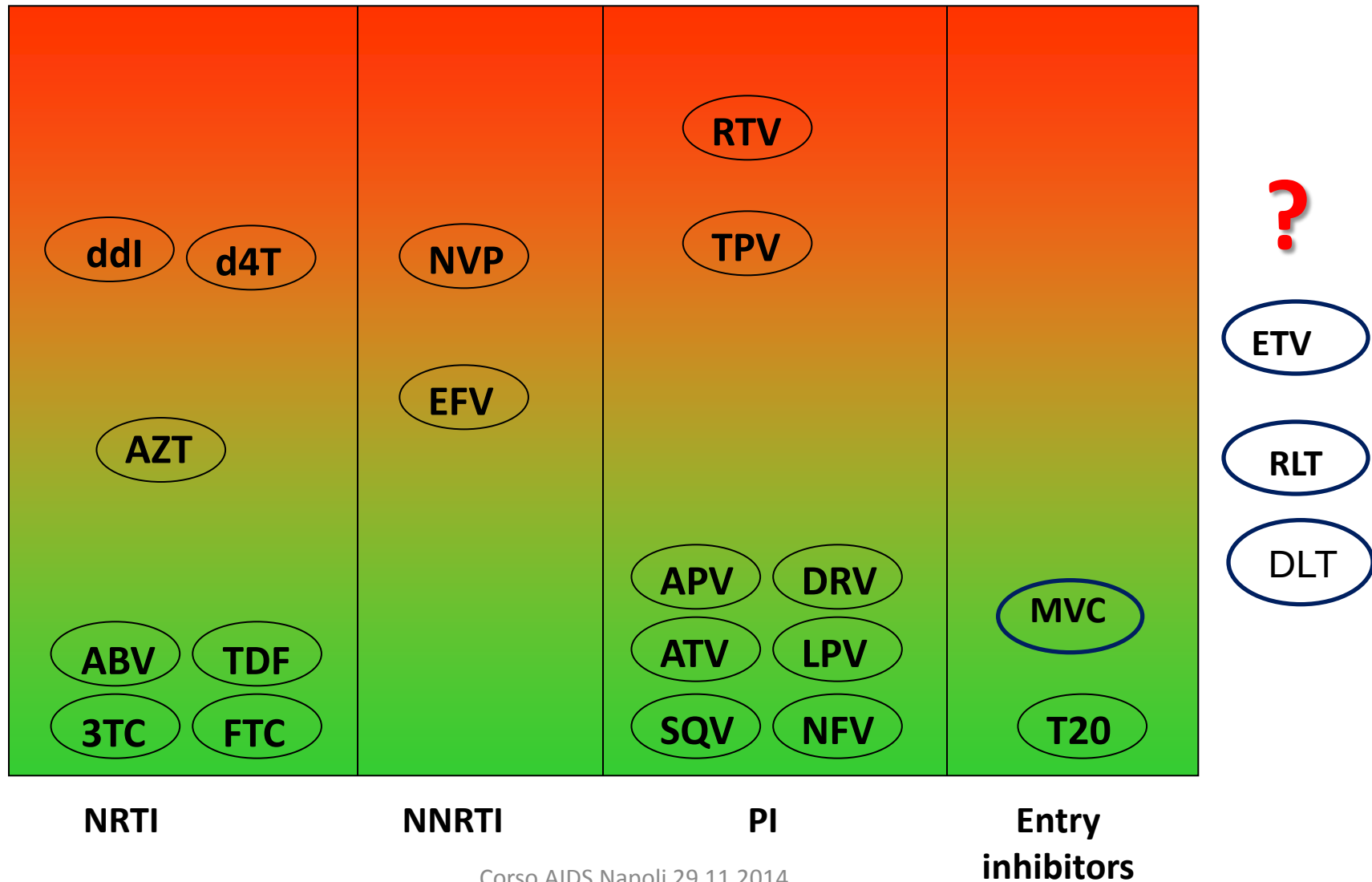
Virus Epatitici



HIV

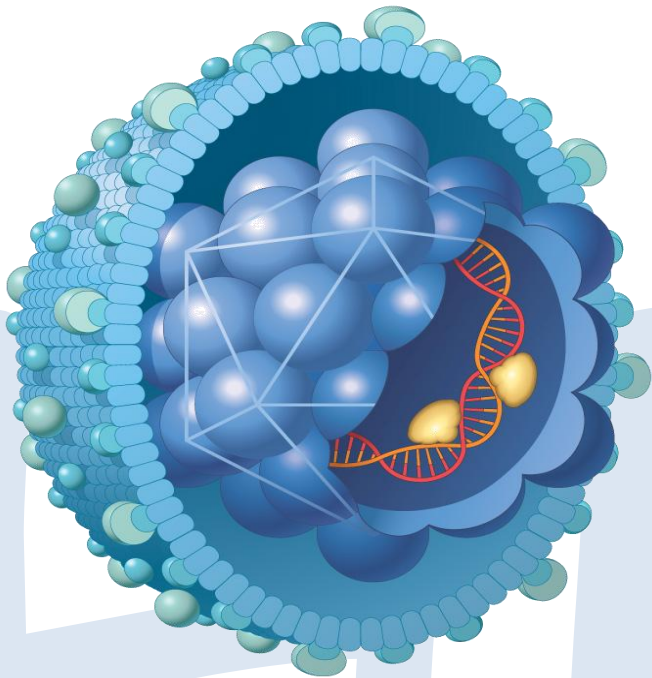
- I virus epatitici condizionano in maniera **indiretta** la *gestione dell'infezione* da HIV poiché limitano l'utilizzo di regimi HAART con profilo di epatotossicità.

Hepatic profile of antiretrovirals





HEPATITIS B



Worldwide public health problem

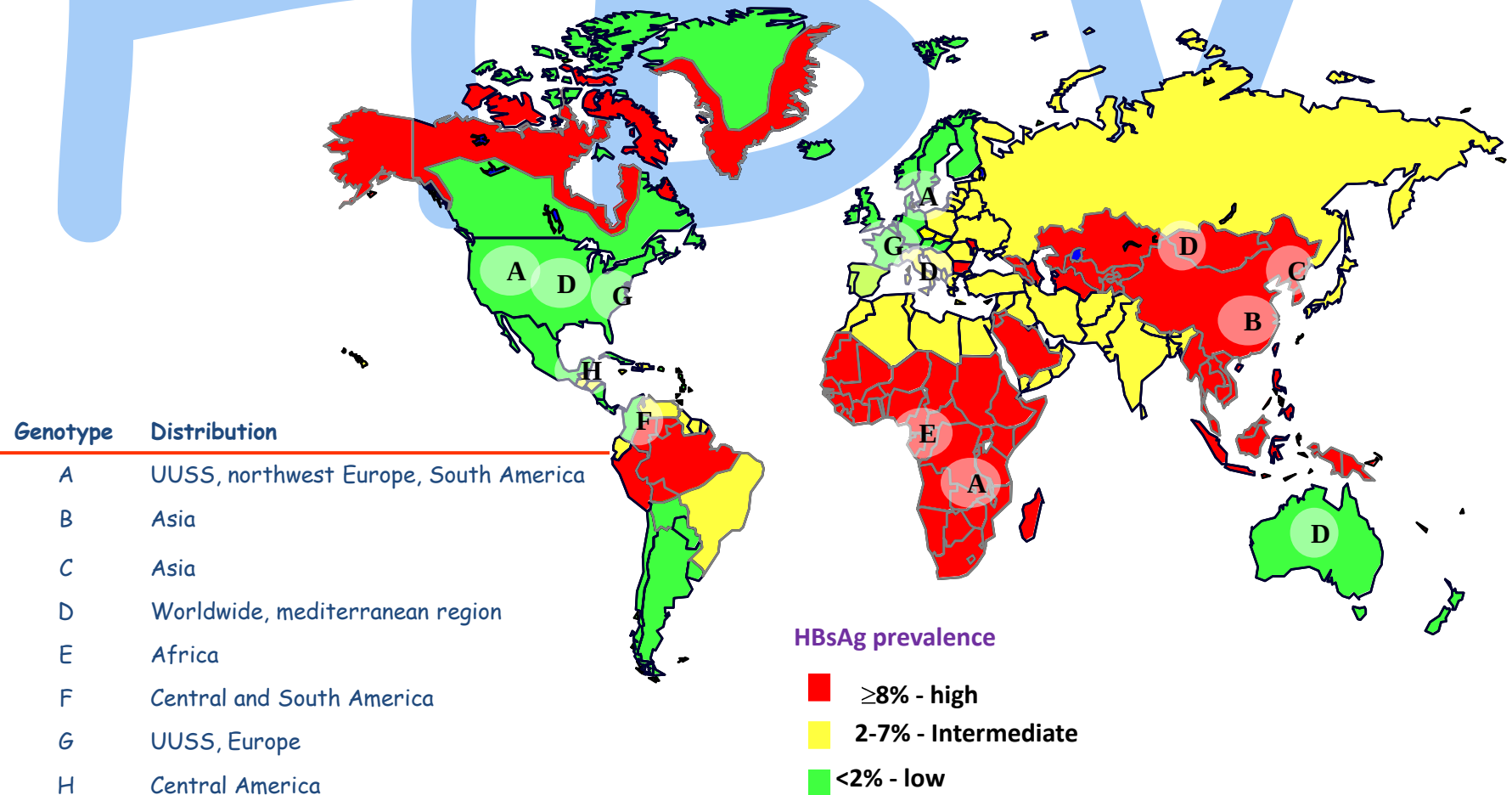
> 350 millions chronic carriers

- ➡ chronic hepatitis
- ➡ cirrhosis
- ➡ hepatocellular carcinoma (HCC)

Transmission

- sexual
- parenteral
- perinatal

Prevalence and Genotype Distribution of HBV



Epidemiologia della coinfezione HIV-HBV

- 40 milioni di persone nel mondo sono stimate affette da infezione da HIV
- 400 milioni di persone nel mondo sono HBsAg positive
- 500.000-1 milione di persone all'anno muoiono per patologie correlate a HBV
- Negli USA circa 10% dei soggetti HIV positivi è coinfecto con HBV (MSM, IVDU a maggiore rischio)

Impatto di HIV su HBV

- **Maggiore tasso di cronicizzazione dell'epatite acuta**
- **Alti titoli di HBV-DNA, anche con bassi livelli di ALT ^{1,2}**
- **Bassi tassi di sieroconversione spontanea (anti-HBe o anti-HBs)**
- **Maggiore attività necroinfiammatoria epatica ³**
- **Rapida progressione verso la cirrosi e la morte per cause epatiche ^{4,5}**

¹ Bonacini et al. Am J Gastroenterol 1991; 86: 570

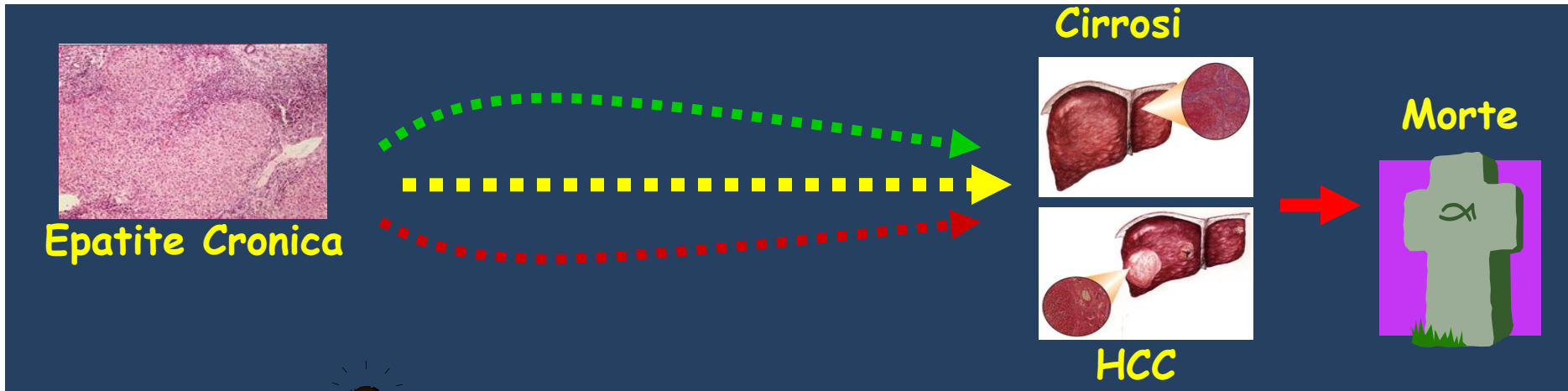
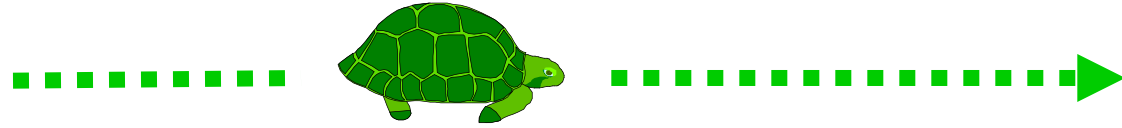
² Housset et al. Hepatology 1992; 15: 578

³ Colin et al. Hepatology 1999; 29: 1306

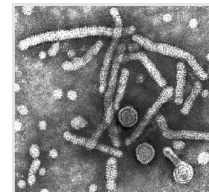
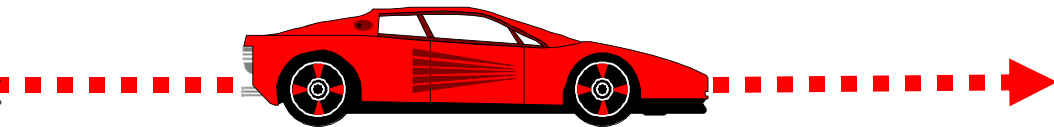
⁴ Puoti et al. J AIDS 2000; 24: 211

⁵ Thio et al. Lancet 2002; 360: 1921

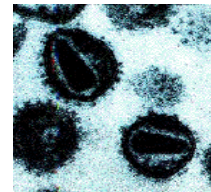
Cofattori e progressione



Fattori dell'ospite
(sesso, età, razza, fattori genetici,
obesità, diabete, steatosi)



HBV



HIV-1



Alcool

A composite image featuring a turtle resting on a log in a grassy field. The turtle's head is replaced by a blue, metallic robot head with a large, flared, trumpet-like mouthpiece. The robot head has visible internal wiring and a small antenna. The text 'HIV' is overlaid in yellow on the robot's face, 'HBV' is overlaid in white on the turtle's shell, and 'TURBO' is overlaid in large, 3D yellow letters within a red circle on the log.

HIV

HBV

TURBO

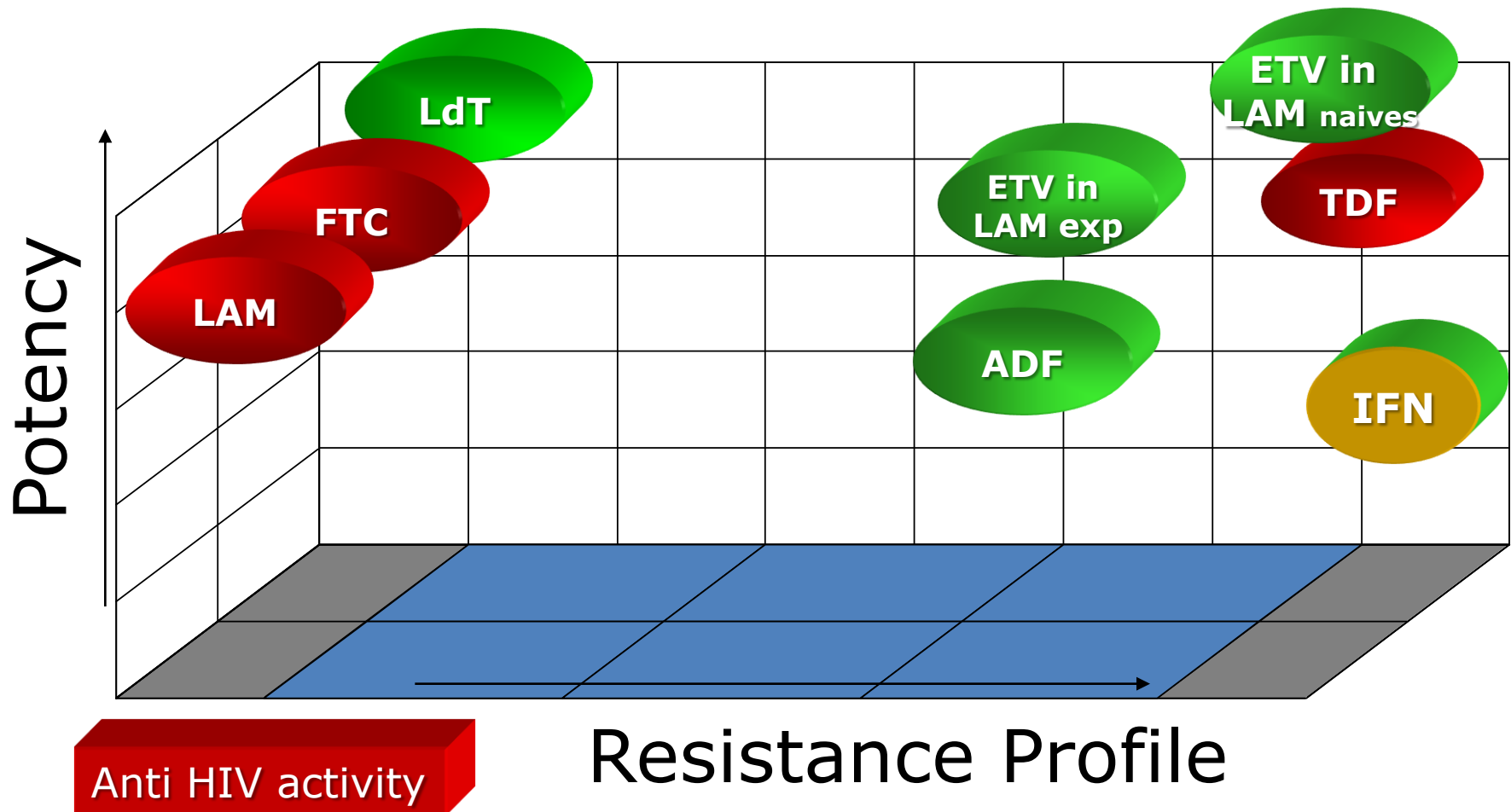
Therapies for *Chronic* Hepatitis B

- | | | |
|----------------------|------------------------------------|-------------|
| 1. RoferonA® | <i>(interferon a-2a)</i> | 2007 |
| 2. IntronA® | <i>(interferon a-2b)</i> | 2008 |
| 3. Pegasys® | <i>(pegylated interferon a-2a)</i> | 2007 |
| 4. Zeffix® | <i>(lamivudine)</i> | 2007 |
| 5. Hepsera® | <i>(adefovir dipivoxil)</i> | 2007 |
| 6. Baraclude® | <i>(entecavir)</i> | 2007 |
| 7. Sebivo® | <i>(telbivudine)</i> | 2008 |
| 8. Viread® | <i>(Tenofovir)</i> | 2008 |

Specific anti-HBV Activity and HIV

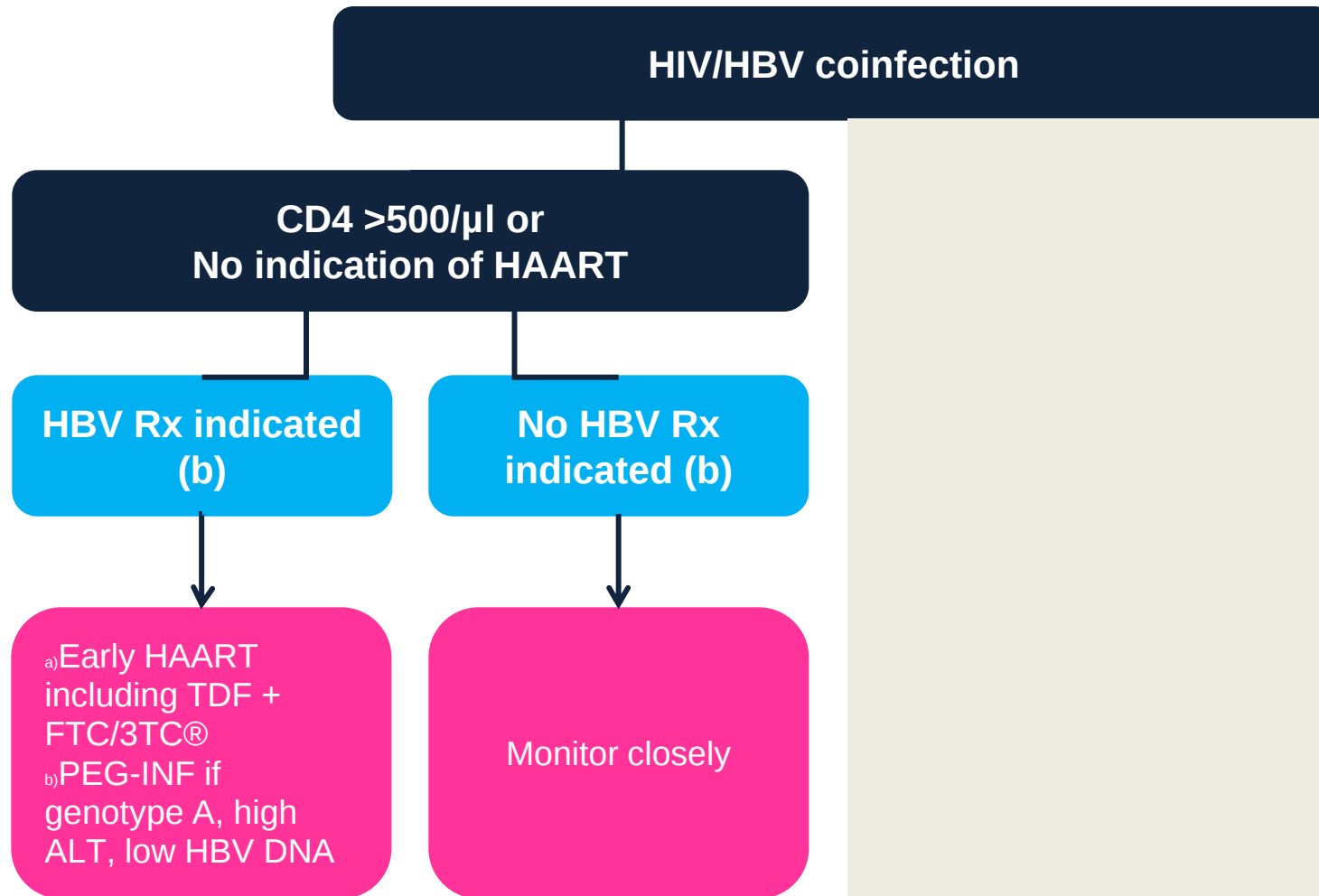
	Anti-HBV Activity	Anti-HIV Activity
Lamivudine	+	+
Entecavir	+	+
Telbivudine	+	-
Adefovir	+	+/-
Tenofovir	+	+

Anti-HBV Drugs



Treatment Algorithm for HBV in HIV Co-infected Patients

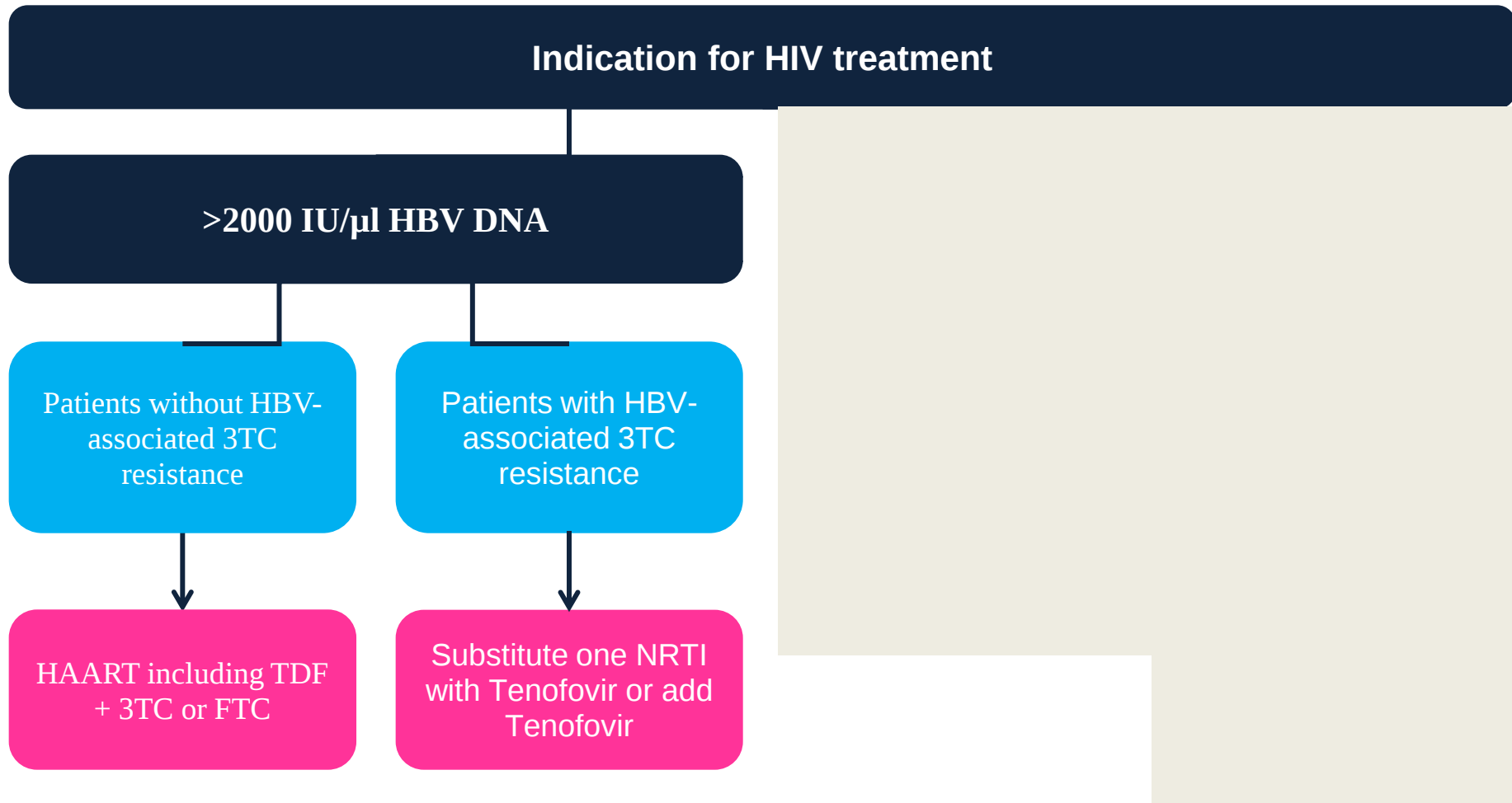
Source: EACS 2011



HIV / HBV Coinfection

Treatment Algorithm for HBV in Patients with ART

Source: EACS 2011



EPATITE OCCULTA DA HBV (**OBI**)

HCV blocca interamente l'espressione virale di HBV, ma gli **anticorpi anti-HBc** continuano ad essere presenti nel siero e ***HBV-DNA persiste negli epatociti***, con un quadro di **OBI** associata ad aumentata severità della malattia epatica !

Filippini P. et al.

Impact of occult HBV infection in HIV patients naïve for antiretroviral therapy. **AIDS** 2006; 20:1253-1260.



Paziente
non candidato
alla HAART

Terapia anti-HBV
non attiva su HIV
(*resistenze crociate*)

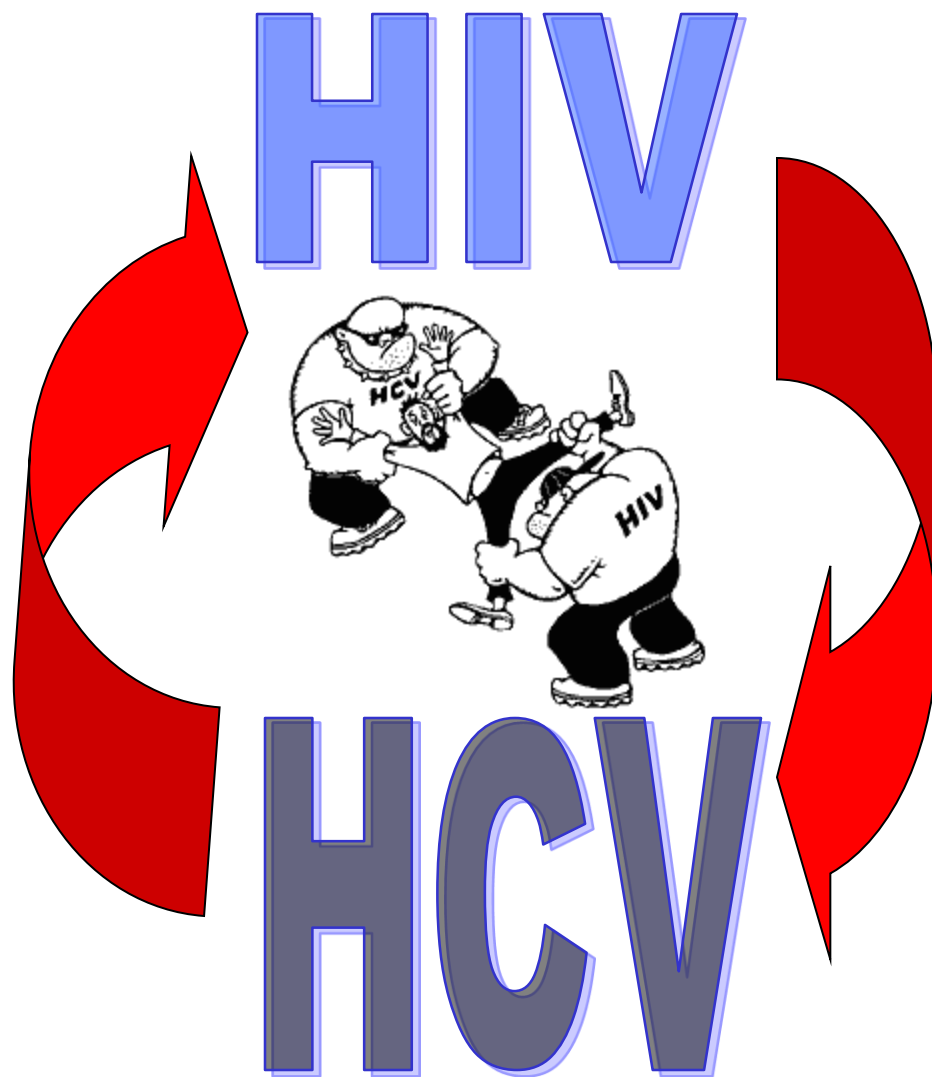
HIV-HBV coinfecto
con malattia HBV
da trattare



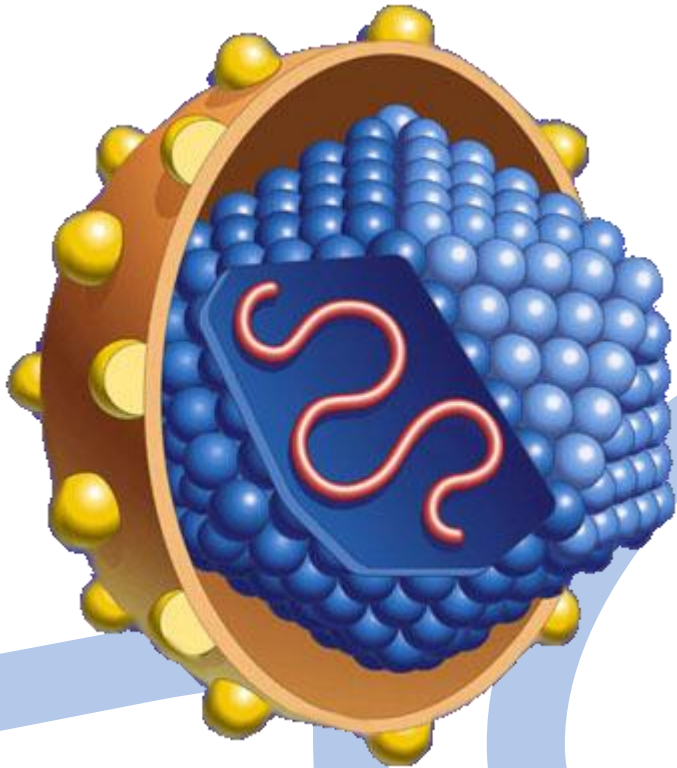
Necessita
HAART

Dual
Therapy

(efficace su entrambi i virus)



HEPATITIS C



Discovery 1989

Parenteral non-A non-B hepatitis

> 200 millions infected worldwide

- ➡ Chronic hepatitis
- ➡ cirrhosis
- ➡ hepatocellular carcinoma

Transmission

- PARENTERAL
- sexual
- perinatal

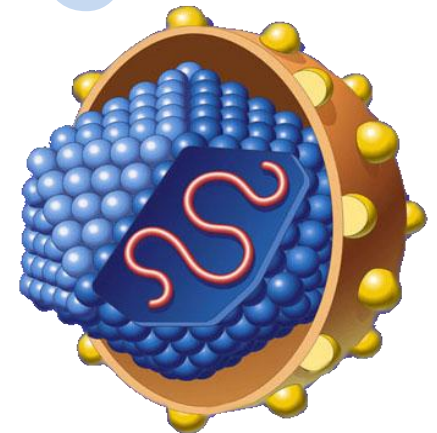
HCV

- *Flaviviridae* family,
genus Hepacivirus

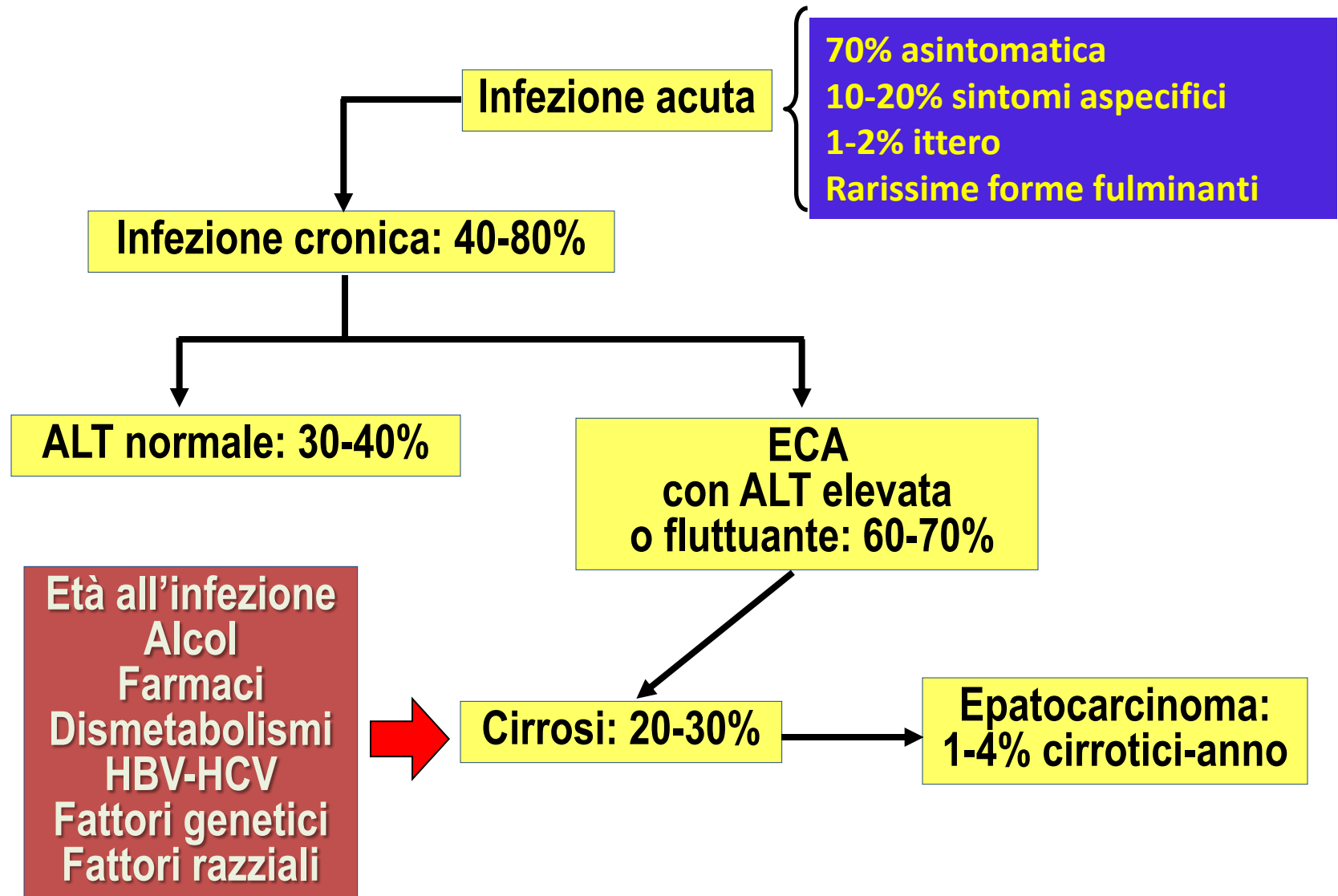
➡ 6 genotypes (1-6)

➡ Subtypes

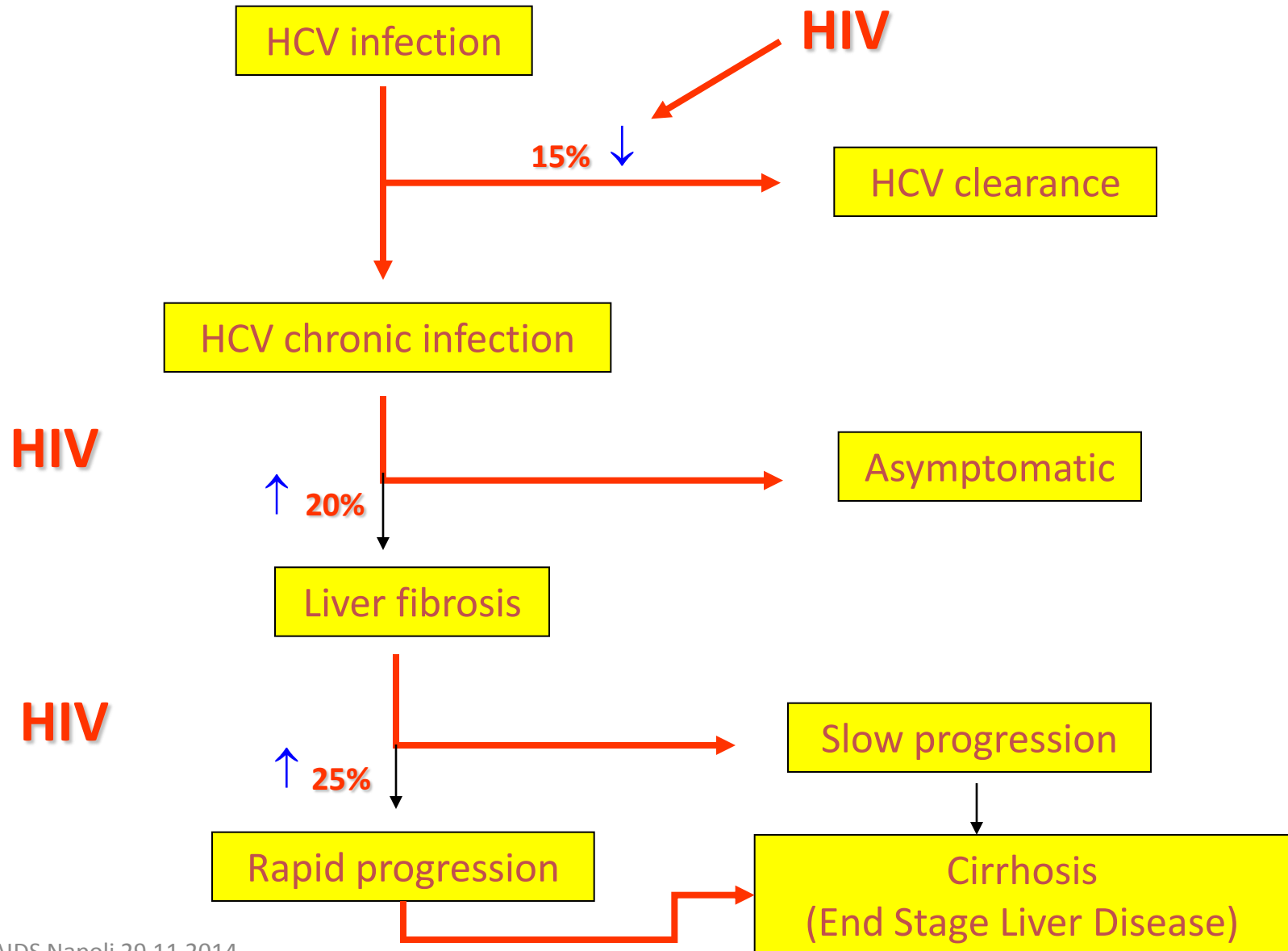
➡ quasispecies



Storia naturale dell'infezione da HCV

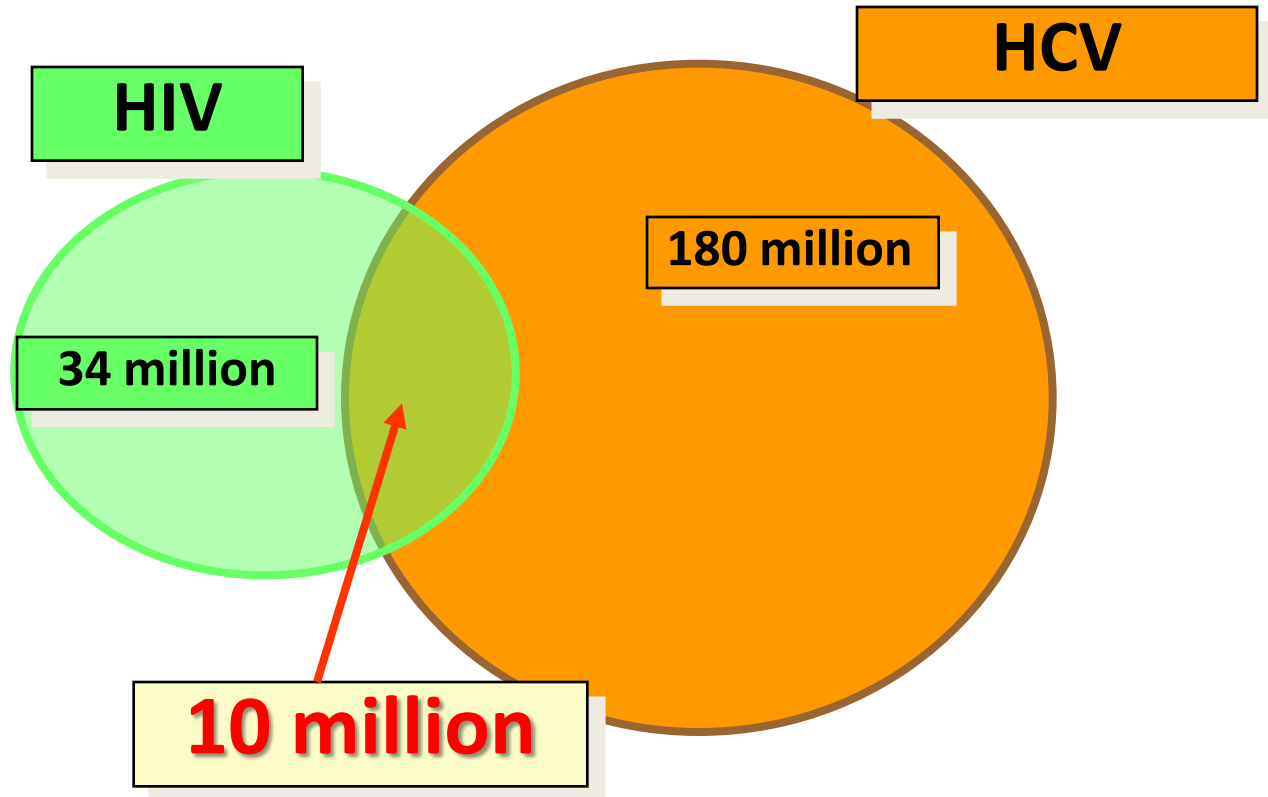


Natural history of HCV infection





Overlapping HCV & HIV epidemics worldwide

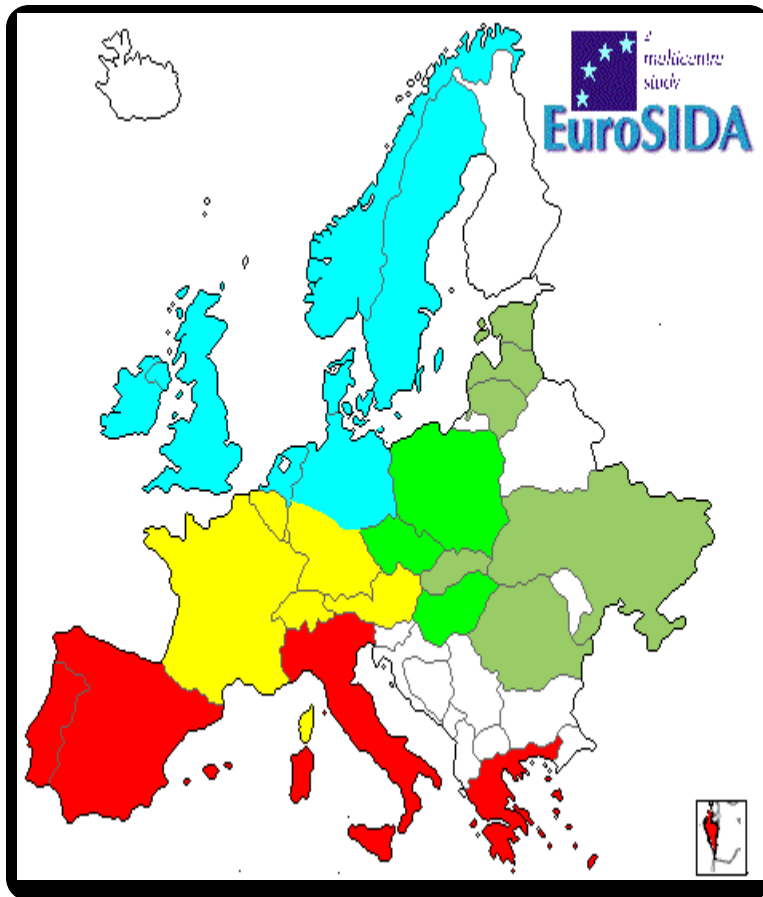


Coinfezione **HIV-HCV**

Epidemiologia

- Nel **mondo** sono portatori cronici di **HCV** circa 150-180 milioni di persone,
- 5-10 milioni in **Europa**,
- 1.5 milioni in **Italia**
- Nella popolazione TD dell'Europa meridionale prevalenza del 90%
- **Prevalenza della coinfezione HIV/HCV 22- 47%**

Prevalenza coinfezione HIV-HCV nella Coorte EuroSIDA



Al 2005 arruolati 9803 soggetti



5957 soggetti testati per HCV-Ab

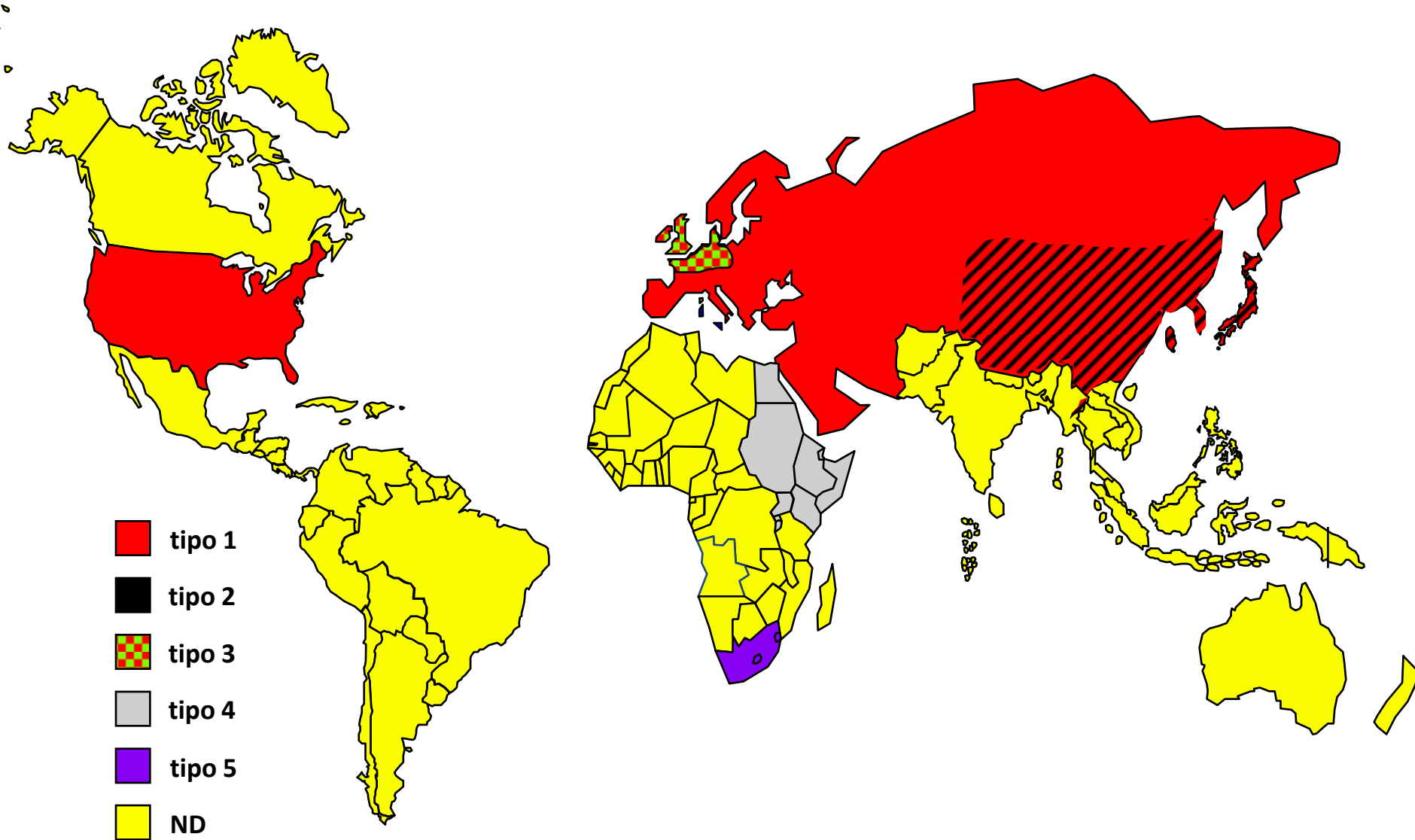


1960 = 33% HCV-Ab positivo

Distribuzione geografica

South	HCV+ 44.9%
Central	HCV+ 22.9%
North	HCV+ 24.5%
East	HCV+ 47.7%

Distribuzione dei genotipi di HCV nel mondo

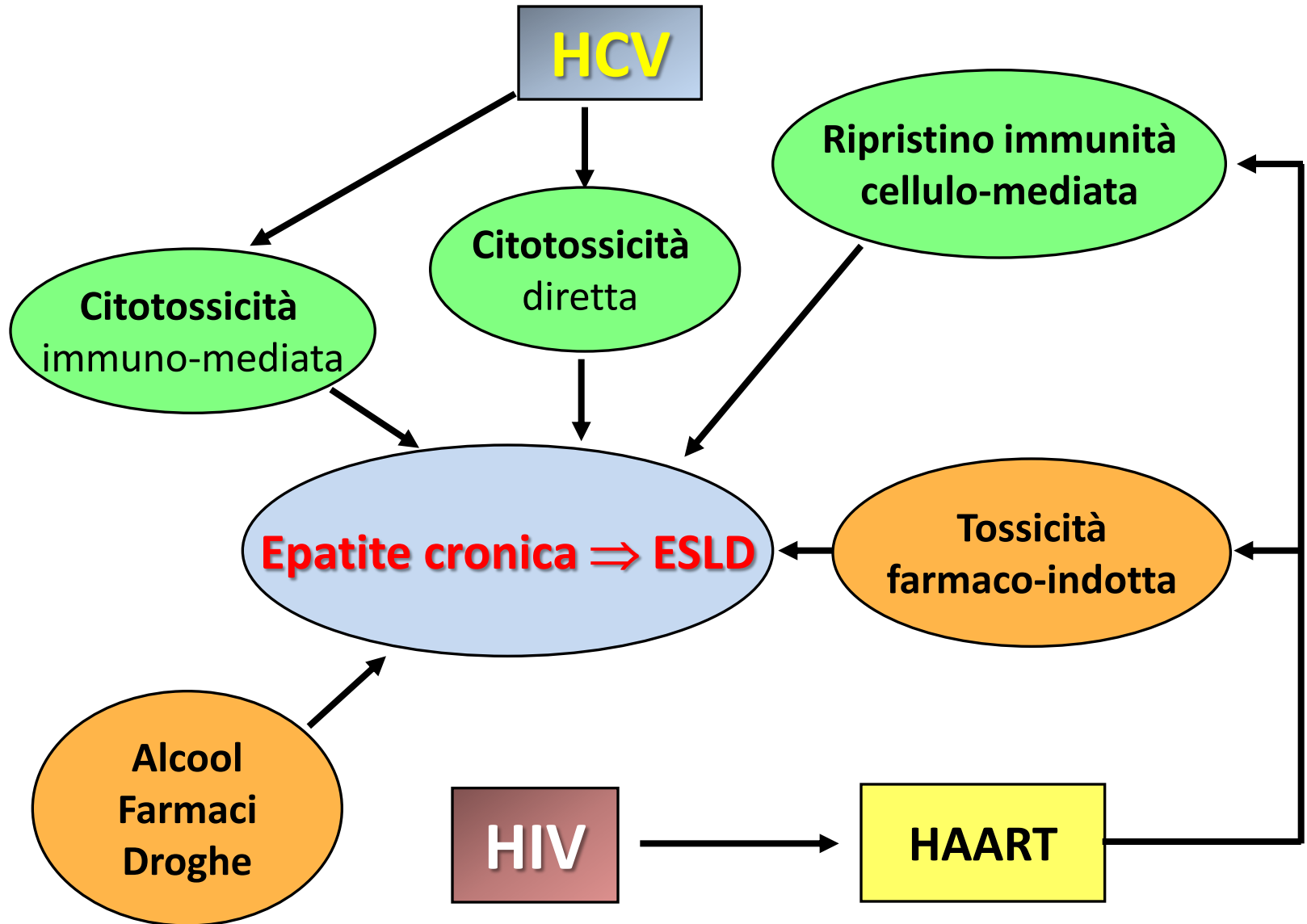


Distribuzione dei genotipi di HCV in Italia

	<i>Genotipo 1 (%)</i>	<i>Genotipo 2 (%)</i>	<i>Genotipo 3 (%)</i>	<i>Altri genotipi (%)</i>
<i>Nord</i>	51	34	11	4
<i>Centro</i>	56	33	9	2
<i>Sud</i>	56	35	3	6
<i>Sicilia</i>	91	7	2	0

Patogenesi di ESLD

(End Stage Liver Disease)=(insufficienza epatica terminale)



Rapida progressione a cirrosi:

possibili spiegazioni

1

↑ replicazione di HCV

2

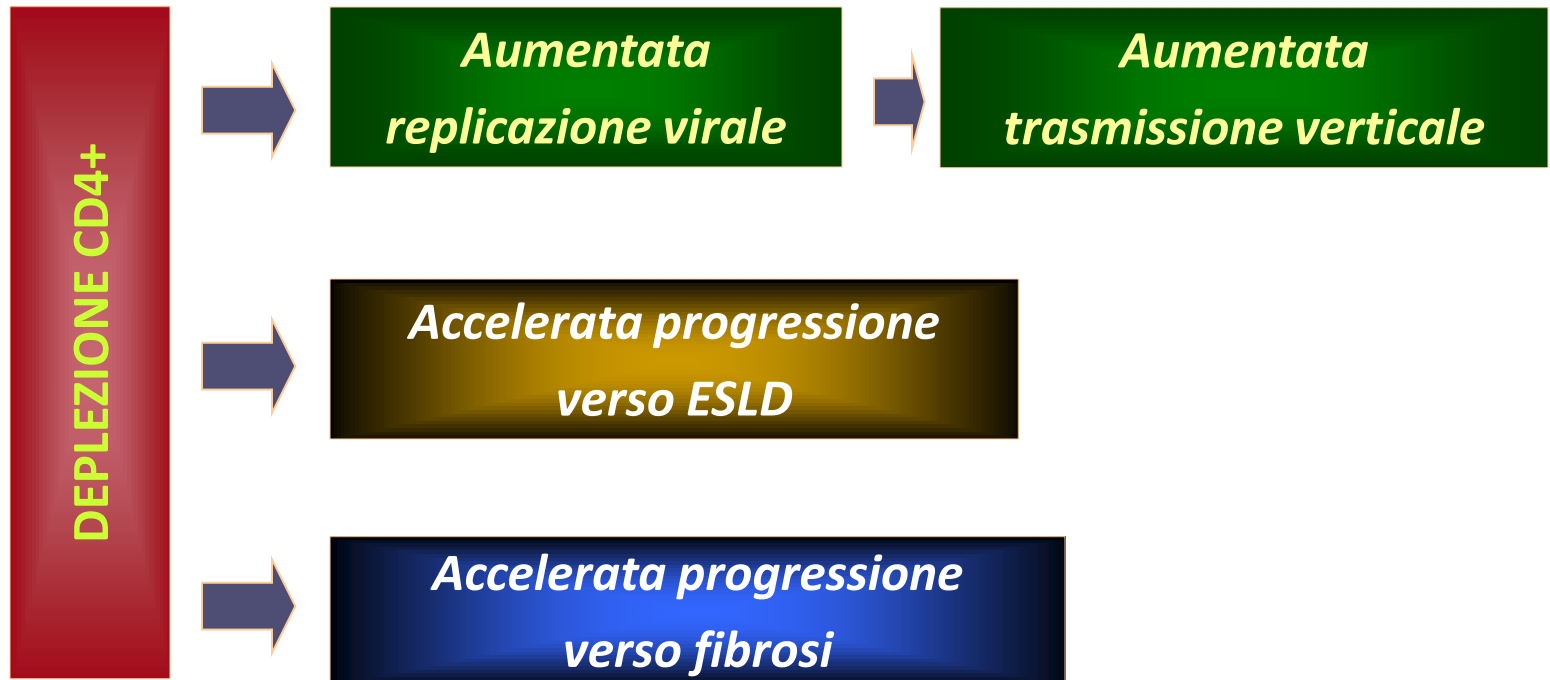
tossicità di HAART

3

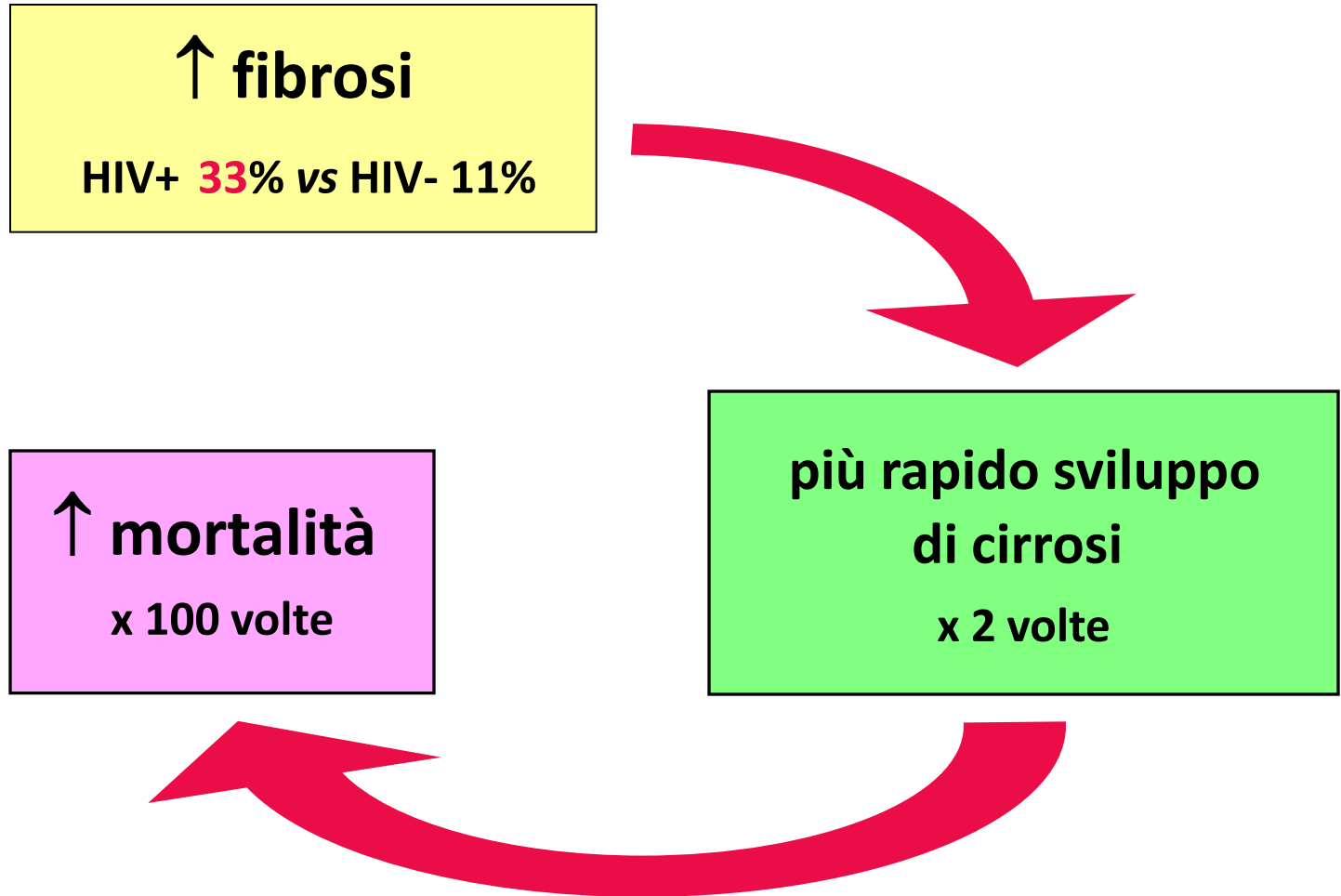
**ricostituzione immunologica con
↑ risposta cellulo-mediata anti-HCV**

Interazione di HIV e HCV:

Meccanismo Patogenetico



Influenza di HIV su HCV ⁽²⁾



Influenza di HIV su HCV

- ↑ trasmissione sessuale e verticale di HCV
- ↑ HCV-RNA
- ↑ progressione della malattia epatica
- danno epatico da HCV
- ↑ sviluppo di quasispecie
- ↑ tossicità epatica da HAART
- Nessun effetto su efficacia della terapia con IFN

Relazione tra HAART ed infezione da HCV

- HAART non ha effetto sulla replicazione da HCV
- Tutti i farmaci ARV possono aumentare gli indici di citotossicità epatica
- La tossicità epatica associata ad HAART può ridurre l'impiego della terapia ARV
- **La coinfezione da HIV/HCV aumenta il rischio di epatotossicità da HAART**
- ***Ritonavir*** è spesso associato ad un marcato incremento di ALT
- Il rischio di mitocondrio-patia da NRTI può essere aumentato dalla coinfezione da HCV

Coinfezione da HIV-HCV e HAART

- Incremento della sopravvivenza ed aumento della mortalità per ESLD
- Immunoricostituzione e peggioramento del danno epatico T-CD8+ mediato
- Tossicità epatica da HAART
- Nessun effetto di HAART su HCV-RNA



Razionale del trattamento della coinfezione HCV / HIV

- **Maggior rischio di cronicizzazione** rispetto ai soggetti con sola infezione da HCV (85-90% vs 70-80%)
- **Maggior rischio di trasmissione materno-fetale** (6% vs 20%) e **sessuale** (0 vs 3%) rispetto ai soggetti HCV monoinfetti
- Infezione da HCV può **ridurre l'efficacia e la tollerabilità** della HAART
- Coinfezione da HIV accelera il decorso dell'epatite cronica da HCV verso la cirrosi scompensata e l'epatocarcinoma
- Emergenza di **HCC in soggetti più giovani**, con ridotta durata di infezione da HCV.

Obiettivo primario

Terapia anti-HCV in pazienti HIV+

Eradicazione dell'infezione
cronica da HCV

2014



Fattori che inducono al **trattamento precoce**

- Evoluzione più rapida dell'epatopatia nei pazienti HIV+
- Maggiore mortalità per malattia epatica nei coinfezzati HIV-HCV trattati con HAART
- Aumento dell'epatotossicità da HAART nei pazienti HCV+

Scenari di intervento

- Trattamento dell'infezione da HCV in paziente **HIV+ naive** per HAART
- Trattamento dell'infezione da HCV in paziente **HIV+ in HAART**
- Trattamento dell'infezione da HCV in paziente **HIV+ che ha sospeso la HAART**

DUPLICE TERAPIA



PEG-IFN $\alpha 2a$ (180 μ g/weekly) or **PEG-IFN $\alpha 2b$** (1.5 μ g/Kg/weekly)

+ **Ribavirin**

800 mg

HCV-1 LVL, HCV-2, HCV-3

1000-1200 mg

HCV-1 HVL



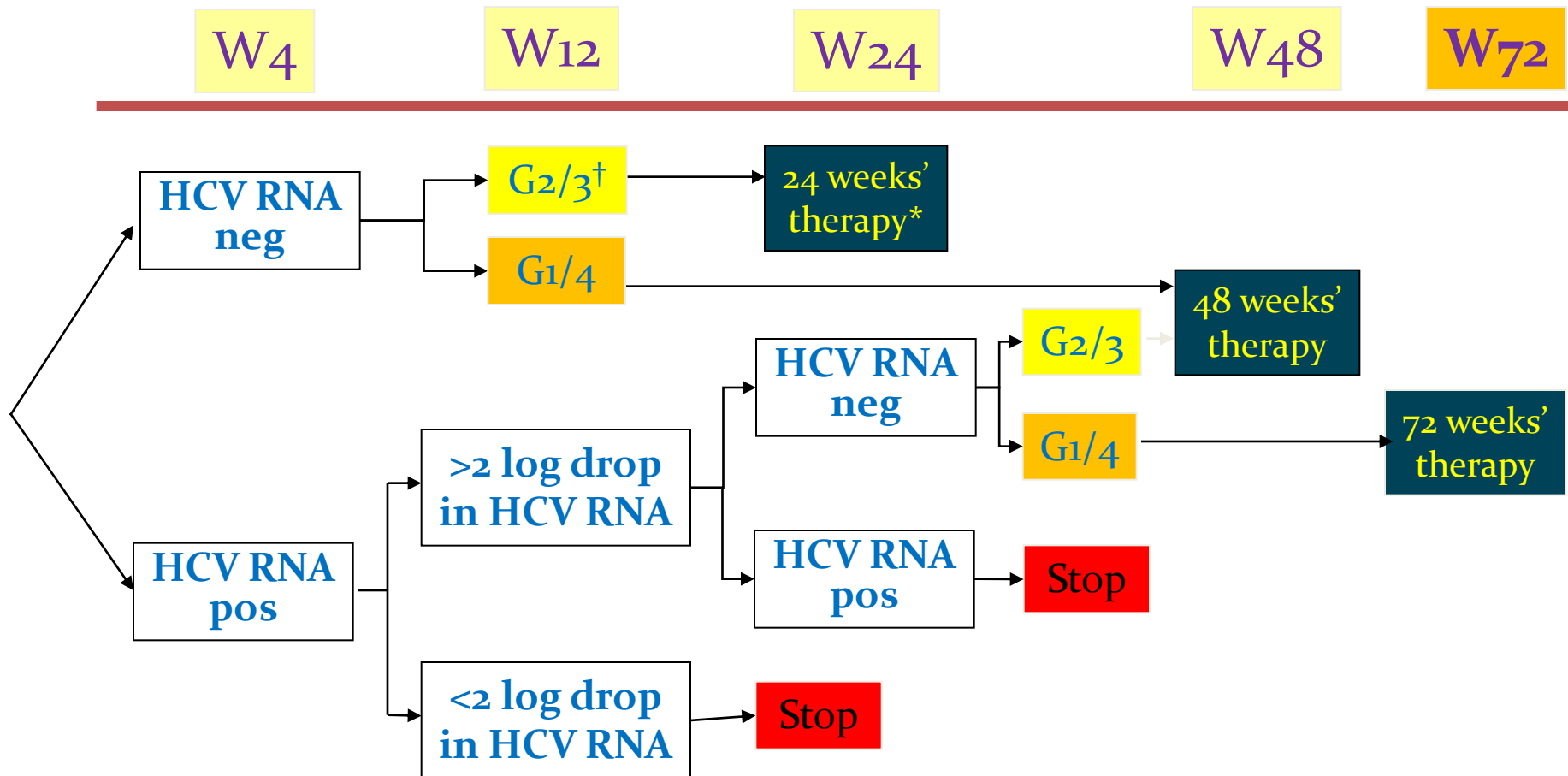
x 48 weeks *independently of genotype or viral load !!!*

CHI Trattare ?

- **Chronic hepatitis C:**
 - therapy advised with **CD4** >200
 - with **CD4** <200 start HAART first
 - HCV-2/3 → no biopsy needed
 - HCV-1 → biopsy useful → (treat ≥ F2)
- *Normal ALT not an exclusion criteria*
- **Cirrhosis** {
 - Compensated → Treat
 - Decompensated → No



Current Algorithm for HCV Therapy in HIV Co-infected Patients

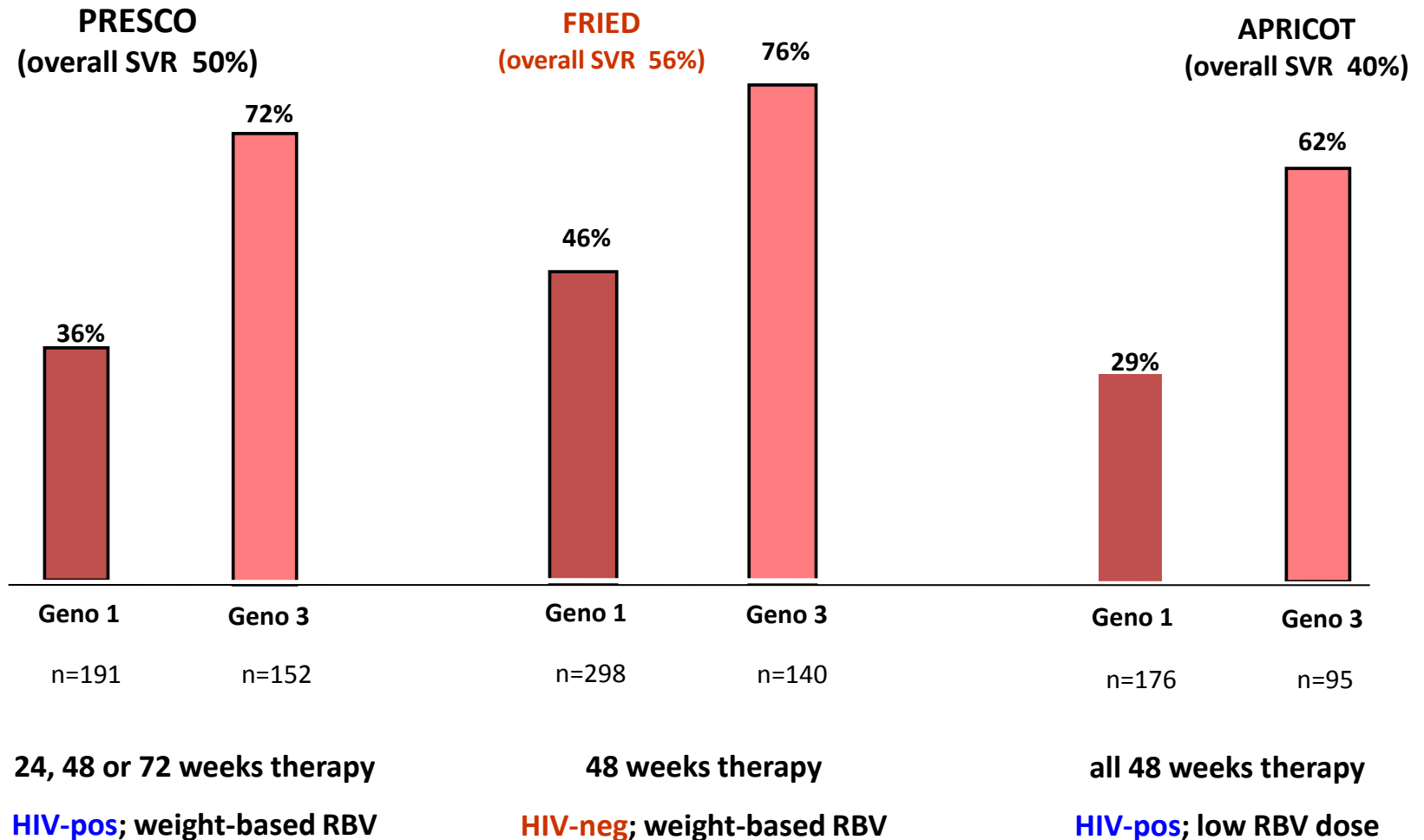


International Panel. *AIDS* 2007;21:1073–89.

*In patients with baseline low viral load and minimal liver fibrosis.

[†]G₁–G₄ refer to genotypes 1–4

Proportion of patients with sustained virological response (SVR) in three different large trials in HIV-positive (pos) and HIV-negative (neg) patients using low or weight-based ribavirin (RBV) doses (intent-to-treat analysis).



Nuovi farmaci disponibili

TRIPLICE TERAPIA

Prima generazione

- Telaprevir
- Boceprevir

EFFETTI COLLATERALI
Pochi pazienti !

Seconda generazione

Sofosbuvir
Simeprevir

.....



AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

Riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 1, comma 353, della Legge 23.12.2005 n. 266, D.P.C.M. 15.4.2011

Iscritta nell'Elenco di cui all'art. 14, comma 1, del D.L. 14.3.2005, n. 35, convertito nella Legge 14.5.2005 n. 80, D.P.C.M. 15.4.2011



PUBLIC AFFAIRS AWARDS

ECCELLENZA 2011

SOCIETÀ
ASSOCIAZIONI
SCIENTIFICHE

Indicazioni e gestione dei trattamenti anti-HCV nei pazienti con epatite cronica: linee di indirizzo dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)

Documento pubblicato on line in data 31 Marzo 2014

Aggiornamento del 20 Giugno 2014

Le indicazioni al trattamento con *Simeprevir* e *Sofosbuvir* nei pazienti con infezione da HIV sono le stesse dei soggetti HIV negativi.

Regime terapeutico	Regime terapeutico	Durata della terapia (settimane)	SVR (%)	N° pazienti trattati	Referenze	Note
Genotipo 1 naive	PegIFN+RBV+BOC	48	62	99	Sulkowski MS et al., Lancet Infect Dis. 2013	F0-2 29 (85%) 54 (84%) F3-4 2 (6%) 6 (9%) Missing 3 (9%) 4 (6%)"
Genotipo 1 naive	PegIFN+RBV+TVR	48	72	62	Sulkowski MS, et al. AnnInternMed. 2013	Non cirrotico (60) Cirrotico (2)
Genotipo 1 Relapser	PegIFN+RBV+TVR	48-72	90	27	Cotte L et al CROI 2014	F3-F4 39% Null-Responders 50% dei non responders
Genotipo 1 Non responder	PegIFN+RBV+TVR	48-72	83	42		
Genotipo 1 Relapser	PegIFN+RBV+BOC	48-72	53	20	Izopet Martin I et al. CROI 2014	F3-F4 40% Null-Responders 48% dei non responders
Genotipo 1 Non responder	PegIFN+RBV+BOC	48-72	38	42		
Genotipo 1 naive	PegIFN+RBV+SOF	12	89	19	Rodriguez Torres M et al IDSA week 2013	Non riportata stadiazione
	PegIFN+RBV+SMV	24/48	79	53	EACS, October 2014	
Genotipo 1 naive	SOF+RBV	24	76	223	Sulkowski MS, et al. AASLD 2013; Sulkowski MS, et al, CROI 2014	4% G1 cirrotico 4% G2 cirrotico 14% G3 cirrotico
Genotipo 2 naive	SOF+RBV	12	88			
Genotipo 3 naive	SOF+RBV	12	67			
Genotipo 2 experienced	SOF+RBV	24	92			
Genotipo 3 Experienced	SOF+RBV	24	94			
Genotipo 1 experienced	PegIFN+RBV+SMV	24/48	87	53	EACS, October 2014	Relapser Partial-Responder Null-Responders
		48	70			
		48	57			

Opzioni disponibili nel prossimo futuro



L'epatite cronica da HCV riduce la sopravvivenza e la qualità di vita dei soggetti con HIV

La cura dell'HCV è di fondamentale importanza e deve essere proposta quanto prima possibile al soggetto con HIV

La rapidità di sviluppo e commercializzazione dei nuovi farmaci anti HCV garantirà la possibilità di creare terapie duplici o triplici anche IFN FREE

Grazie

per l'attenzione