



COINFEZIONE HIV/HBV

Casi Clinici

Vincenzo Selva

U.O.C. Malattie Infettive e Tropicali

Direttore: Pietro Filippini

AORN S. Anna e S. Sebastiano –Caserta

CASO CLINICO

PAZIENTE sesso M. 35 ANNI, CAUCASICO, TD attivo
SIEROPOSITIVO HIV- B3 DAL 1993

HBsAg +, e-minus, HBV-DNA + , >Transaminasi (x2vn)

TERAPIA

1994: 1° linea **3TC+d4T** (bi-terapia)

Normalizzazione transaminasi e HBV-DNA

Aumento della transaminasi!!!!

(effetto collaterale “molto comune” 3TC > transaminasi)

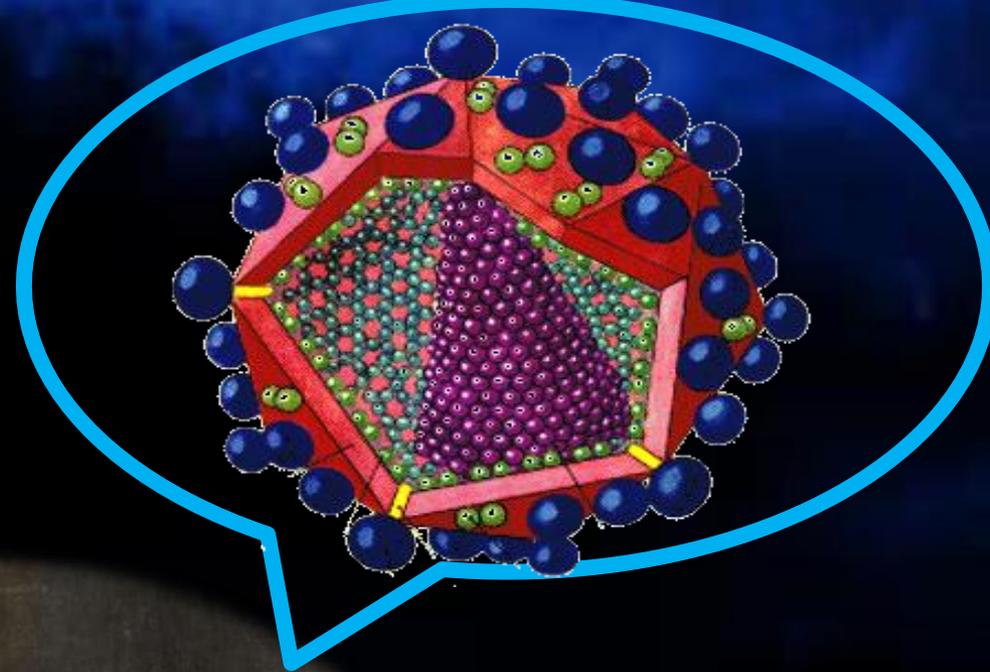
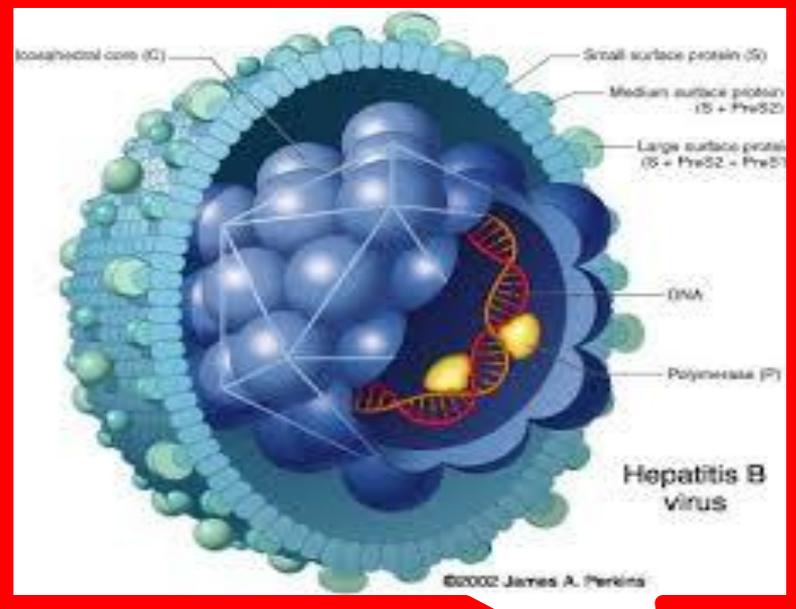
-1997: 2° linea: **AZT+d4T+ Crixivan**

-1998: 3° linea **Combivir + Crixivan**

Ipertransaminasemia e HBV-DNA +

HCC multifocale

exitus



UNA PARTITA CHE SI GIOCA A DUE...

Storia Naturale dell'Infezione HBV

Una Lunga strada della vita del Paziente

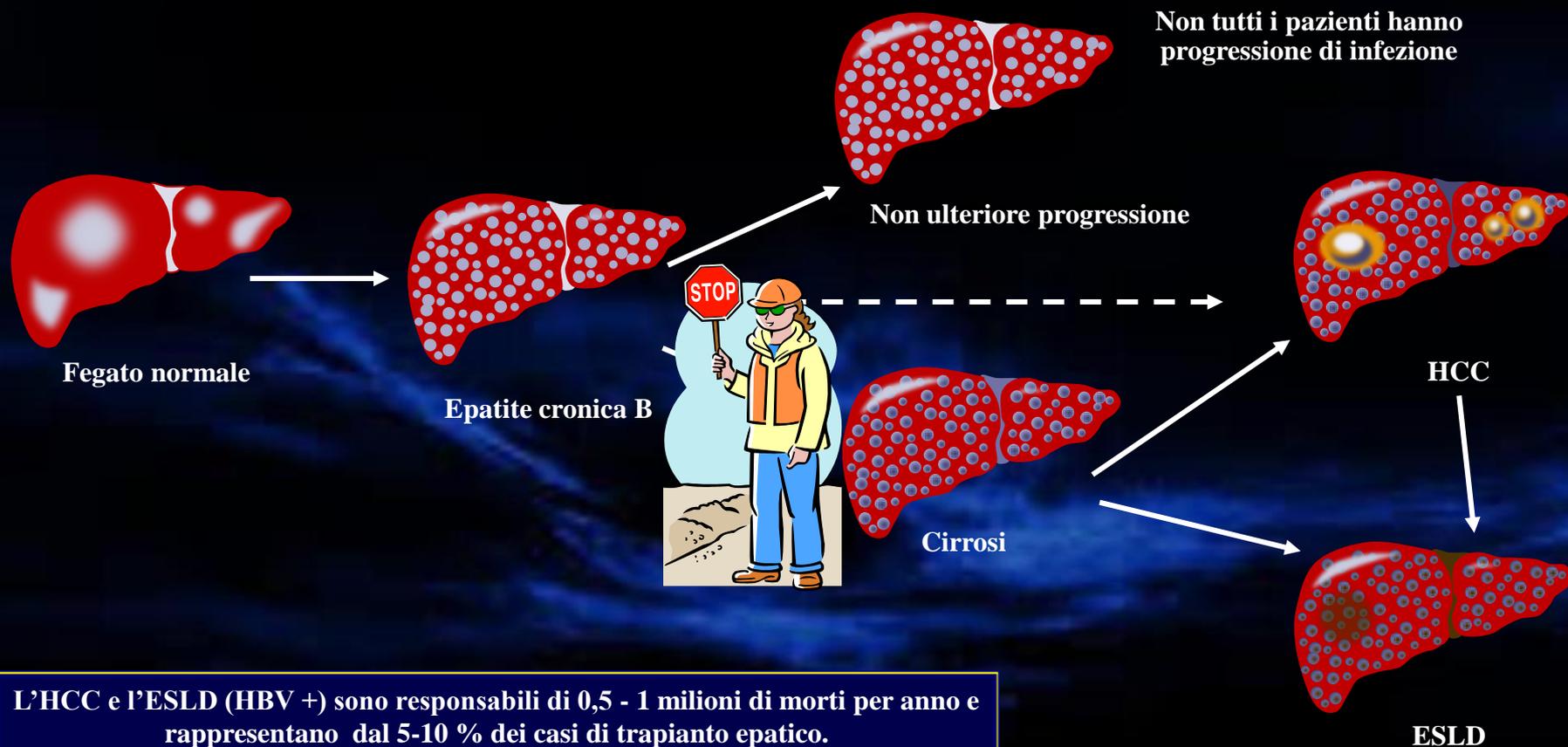


Storia Naturale dell'Infezione HIV/HBV

Una Lunga Tortuosa e Imprevedibile strada della vita del Paziente

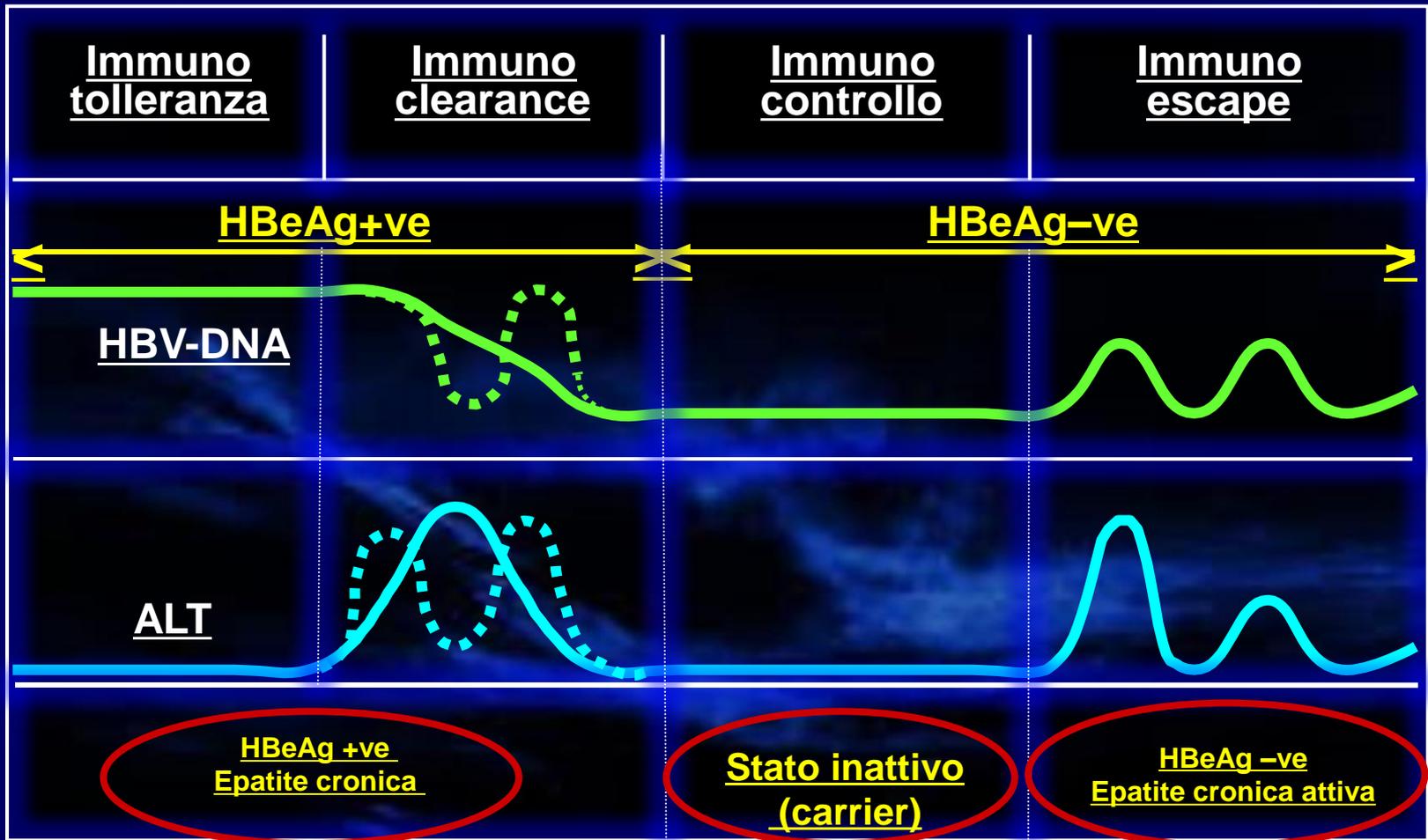


Storia Naturale dell'Epatite Cronica HBV relata



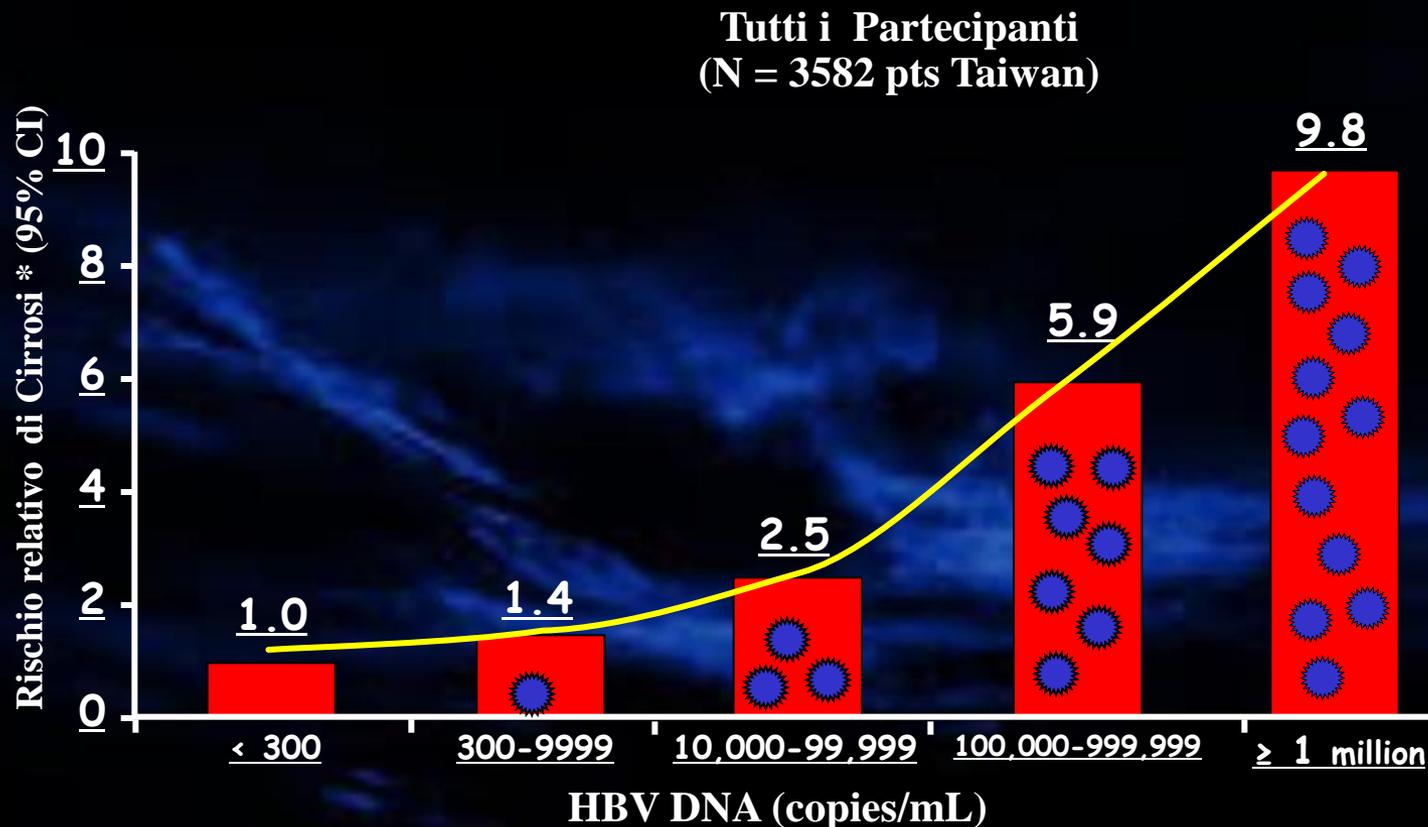
L'HCC e l'ESLD (HBV +) sono responsabili di 0,5 - 1 milioni di morti per anno e rappresentano dal 5-10 % dei casi di trapianto epatico.

Le **Fasi** dell'Epatite Cronica



REVEAL: **HBV DNA elevato** è associato con **Alto Rischio di Cirrosi nel tempo**

- **HBV DNA ~ 2000 IU/mL ($\geq 10^4$ copies/mL)** è un predittore indipendente di sviluppo di cirrosi

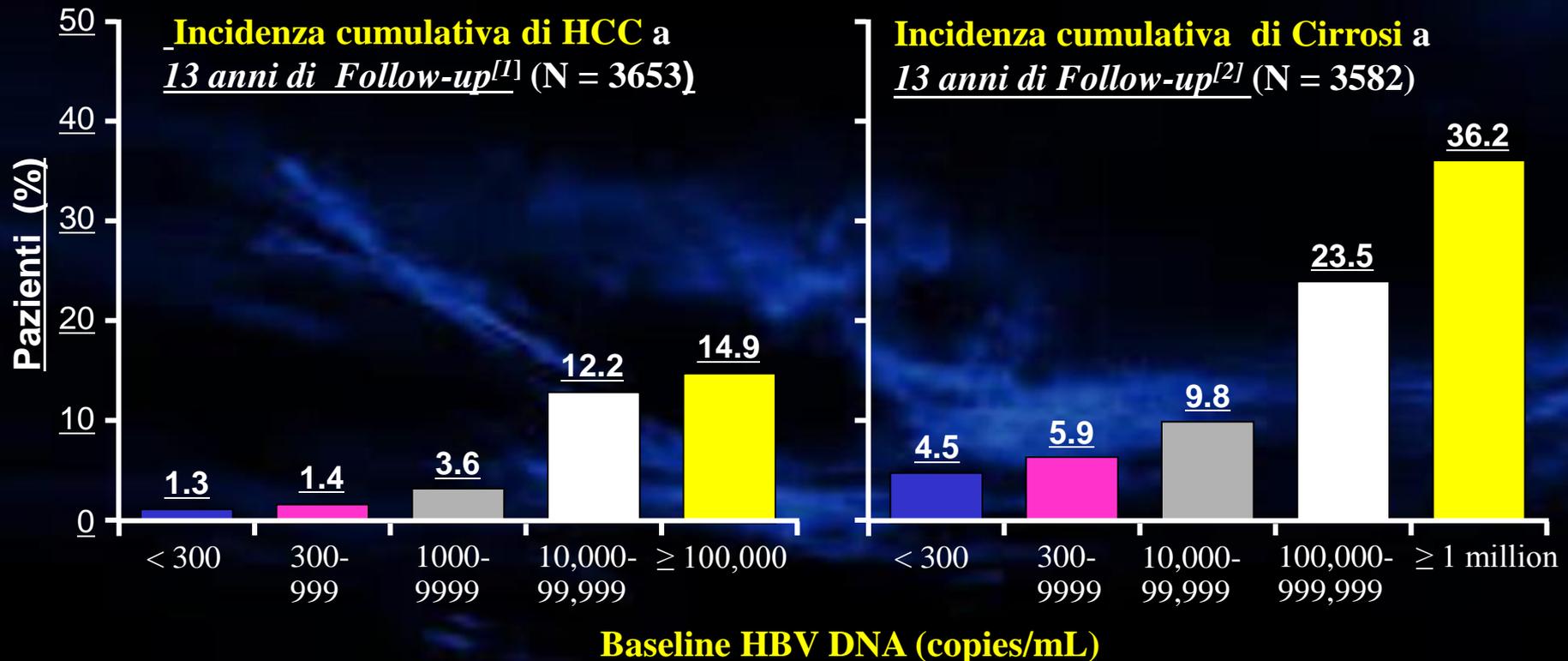


*Per età, sesso, fumo e alcol consumo

HBV DNA

Rischio di HCC e Cirrosi

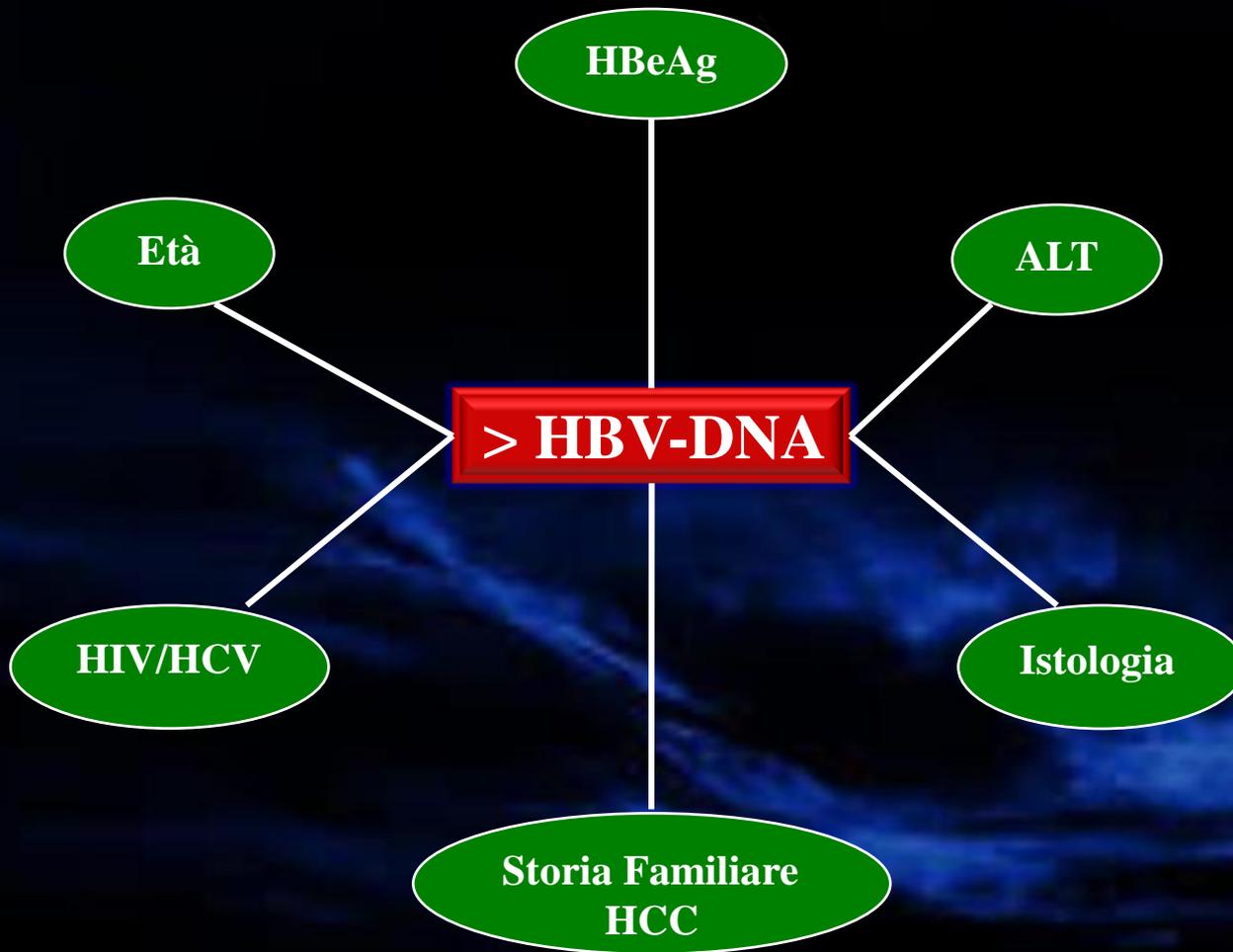
- **REVEAL**: Long-term follow-up di individui **HBsAg (+) non trattati** in Taiwan



1. Chen CJ, et al. *JAMA*. 2006;295:65-73.

2. Iloeje UH, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:678-686.

I livelli di DNA non devono essere interpretati in modo isolato



PER IL TRATTAMENTO

- ✓ Elevata ALT
- ✓ Infiammazione (fibrosi, cirrosi)
- ✓ HBAge (-)
- ✓ Età > 40 aa
- ✓ Storia familiare positiva
- ✓ Coinfezioni



Quali importanti criteri devono essere tenuti in considerazione nel trattamento di pazienti con una coinfezione da HIV e HBV?

EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012

- 40 milioni di persone hanno un'infezione da HIV
- 400 milioni un'infezione cronica da HBV
- 5 milioni sono co-infetti HIV-HBV

non certo

- Come l'infezione da HIV e quella da HBV influiscano l'una sull'altra
- come gestire una coinfezione da HIV-HBV

certo

- La percentuale di cronicità dell'infezione da HBV nei pazienti coinfezzati con HIV è superiore ai non coinfezzati

Caratteristiche paziente coinfecto HIV/HBV

- carica virale di HBV più elevata per gli stessi valori delle ALT o valori più bassi
- livelli di sieroconversione inferiori (per gli anti-HBs o gli anti-HBe)
- reazioni infiammatorie epatiche meno accentuate
- una più veloce progressione verso la cirrosi e il decesso per insufficienza epatica

- Messi a confronto, gli individui con una **coinfezione da HIV-HBV** sembrano avere una più **rapida diminuzione delle cellule CD4** e i pazienti con malattia da HIV clinicamente manifesta (AIDS) presentano una **sopravvivenza** più breve.

OHBI in HIV

- E' più frequente nei pazienti HIV+ rispetto a quelli HIV-
- E' più frequente la riattivazione
- E' più frequente nei viremici non TARV
- Il portatore inattivo di HBV ha un rischio di sviluppare HCC di 9 volte maggiore rispetto ai controlli *sani*

- Sagnelli E., Filippini P, et Al ; *World J Hepatol Jun 27, 6(6) 384-93 2014;*

- McDonald *World J Gastroenterol 2008;*

- Pollicino T. *Gastroenterology 2004*

- Alvarez-Munoz MT, et Al. *World J Gastroenterol 2014 , 7 oct ; 20 (37):13530-7;*

L'epatocarcinoma nei pazienti con Infezione da HIV/HBV

- L'incidenza di HCC nella popolazione HIV+ è in aumento?
- Il decorso clinico è diverso?
- L'esito del trattamento è diverso?

L'epatocarcinoma nei pazienti HIV+ coinfetti HBV o HCV

(Sulkowski, J of Hepatol 50 (2009)655-658,

McDonald. World J Gastroenterol 2008 march 21; 14 (11) 1657-1663)

- HIV influenza la storia dell'infezione da HCV ed HBV in 2 modi:
 - aumenta la probabilità di cronicizzazione dopo l'episodio acuto
 - accelera lo sviluppo di cirrosi da epatite cronica
- L'epatocarcinoma nella popolazione HIV+ quasi invariabilmente insorge su epatite virale HBV e/o HCV correlata :
 - 33% dei casi su epatite cronica HCV corelata
 - **6-10% su epatite cronica HBV correlata**

GICAT (Italian cooperative group on AIDS and Tumor) 2004

(PuotiM. AIDS 2004; 18: 2285-2293)

- Popolazione studiata: 41 casi di HCC in pt HIV+vs 384 controlli HIV-
- Periodo di osservazione . 1995-1998

Conclusioni

- i pt con HCC ed infezione da HIV rispetto ai controlli HIV-sono:
 - a. Più giovani (40 aa vs 60-70 aa)
 - b. hanno uno stadio clinico di cirrosi più avanzato al momento della diagnosi
 - c. Hanno una malattia tumorale più avanzata/ infiltrante

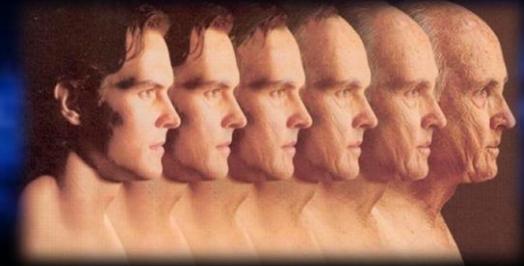
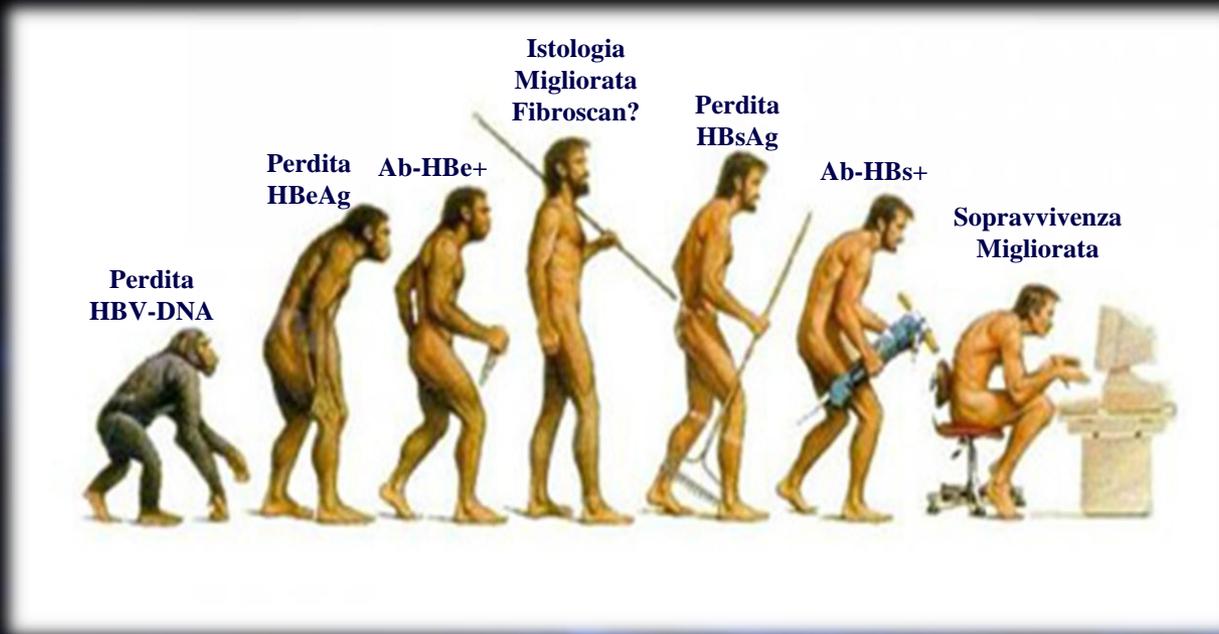
Prognosi dell'epatocarcinoma nei pt HIV/HBV

- •La prognosi dei pt HIV+con HCC è peggiore rispetto alla popolazione HIV-

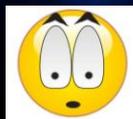
Il dato probabilmente dipende:

- dallo stato più avanzato della cirrosi (alto punteggio di CHILD) al momento della diagnosi
- dallo stato più avanzato di malattia neoplastica (grandezza del tumore, malattia infiltrante, presenza di metastasi)
- ***(Puoti 2004 ; Brau 2007)***

Endpoints Terapeutici nel tempo



TEMPO



TRATTAMENTO HIV/HBV

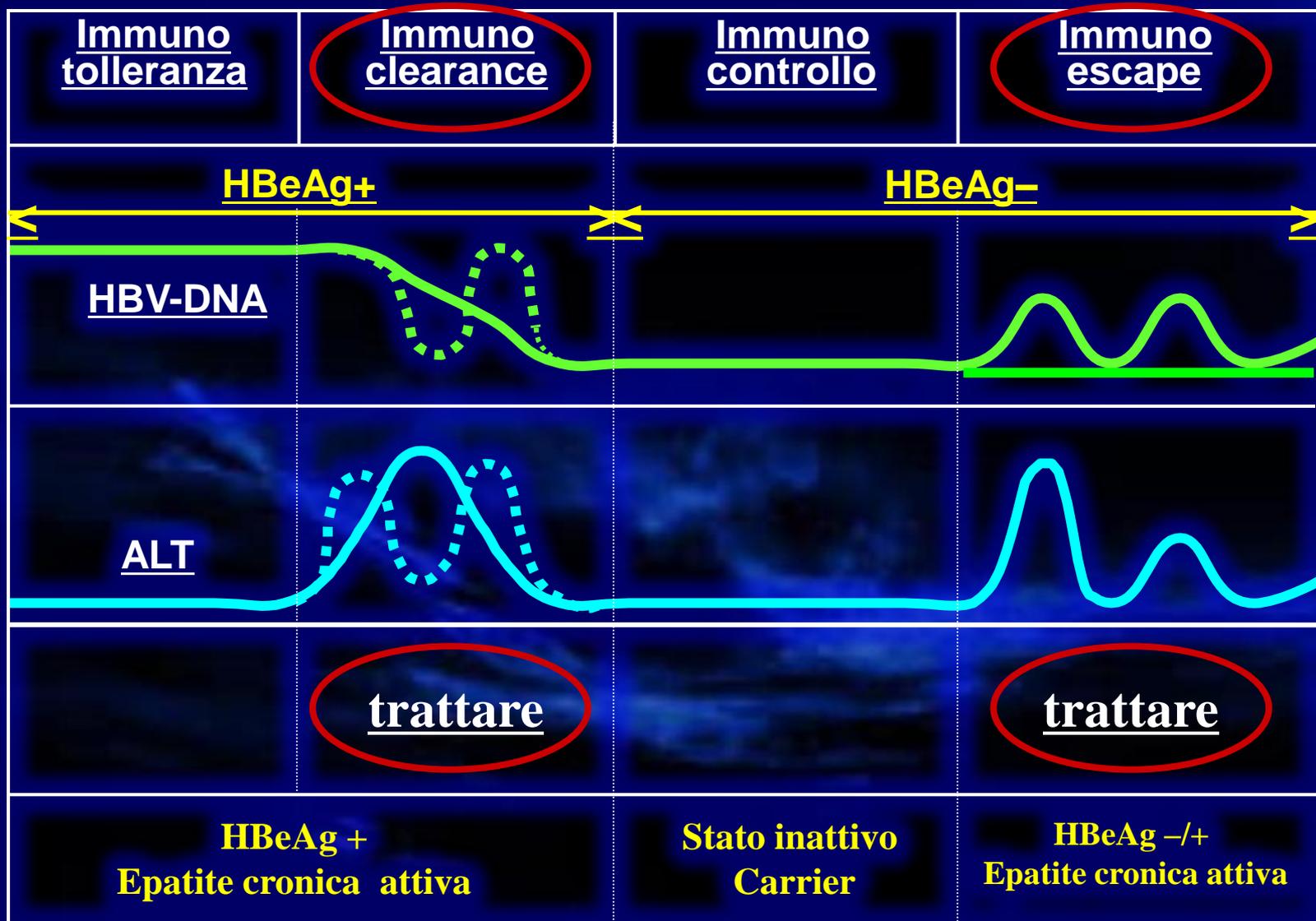
Quale Paziente



Quando iniziare



Quale paziente da trattare?





TRATTAMENTO HIV/HBV

Quale Paziente

Quando iniziare



Quando Trattare ?



	Attiva	Bassa Replicazione	Immuno Tolleranza
ALT	Elevata	Normale	Normale
HBV-DNA	> 20,000 IU (HBeAg+) > 2,000 IU (HBeAg -)	< 2,000 IU	> 20,000,000 IU
BIOPSIA EPATICA	Inflammatione +/- Fibrosi	NO Inflammatione +/- Fibrosi	NO Inflammatione +/- Fibrosi
APPROCCIO	TRATTARE	NON TRATTARE	NON TRATTARE

Inflammatione + Viremia = Trattare

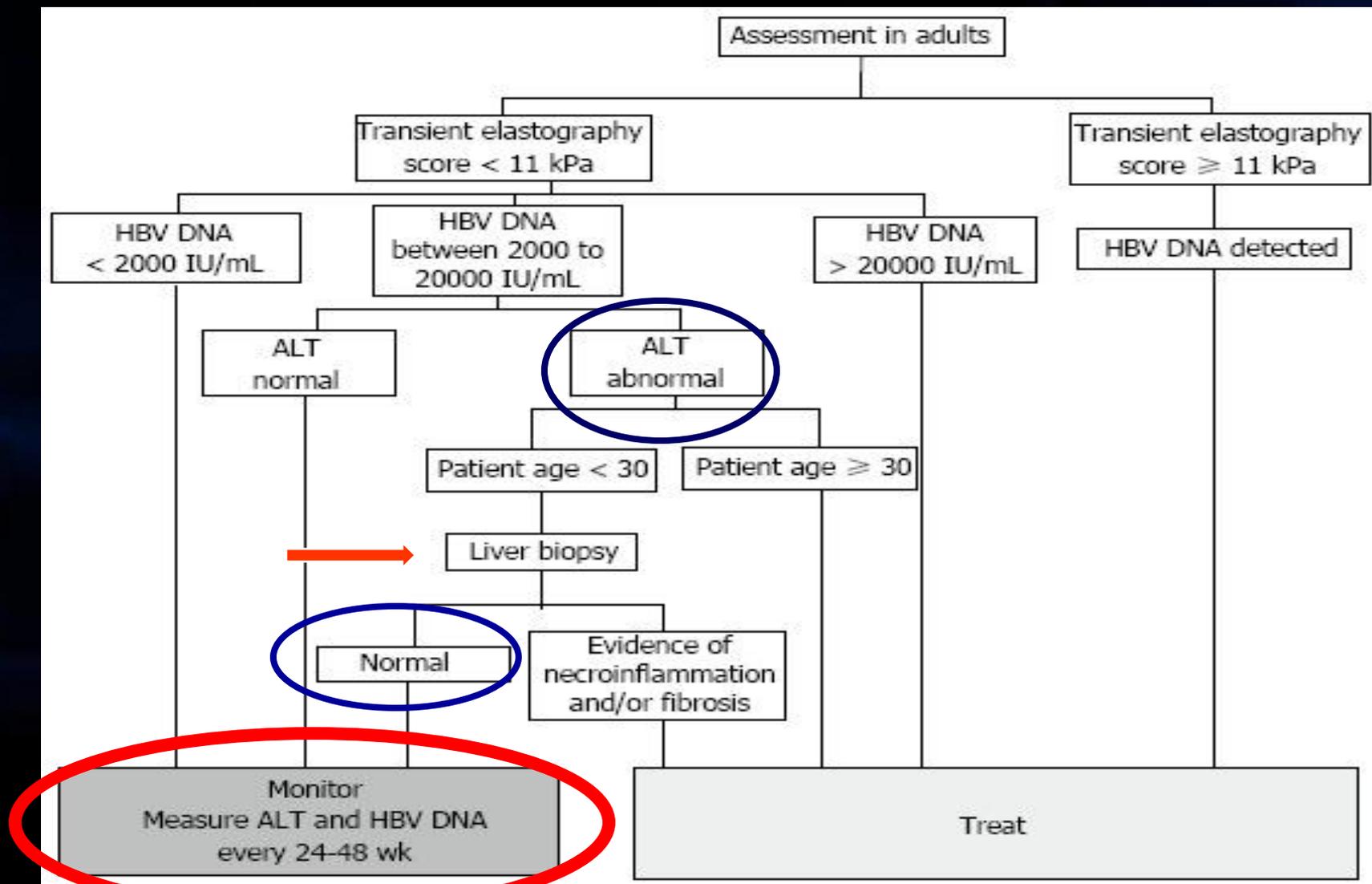
Immuno-Tollerante + Bassa Replicazione = NON Trattare



OSSERVAZIONE NEL TEMPO

**RISCHIO EVOLUTIVO DEL
SINGOLO PAZIENTE**

CEEN -MING TAN ET AL: *Mondiale J Gastroenterol.* 28 maggio 2014; 20 (20): 6262-6278.



Clinical impact of occult hepatitis B virus infection in immunosuppressed patients.

Sagnelli E., Filippini P, Coppola N, Martini S, Sagnelli C., Pisaturo M
World J Hepatol Jun 27, 6(6) 384-93 2014

HIV-anti HBC



HBV-DNA

Positivo



HAART +2 NRTI

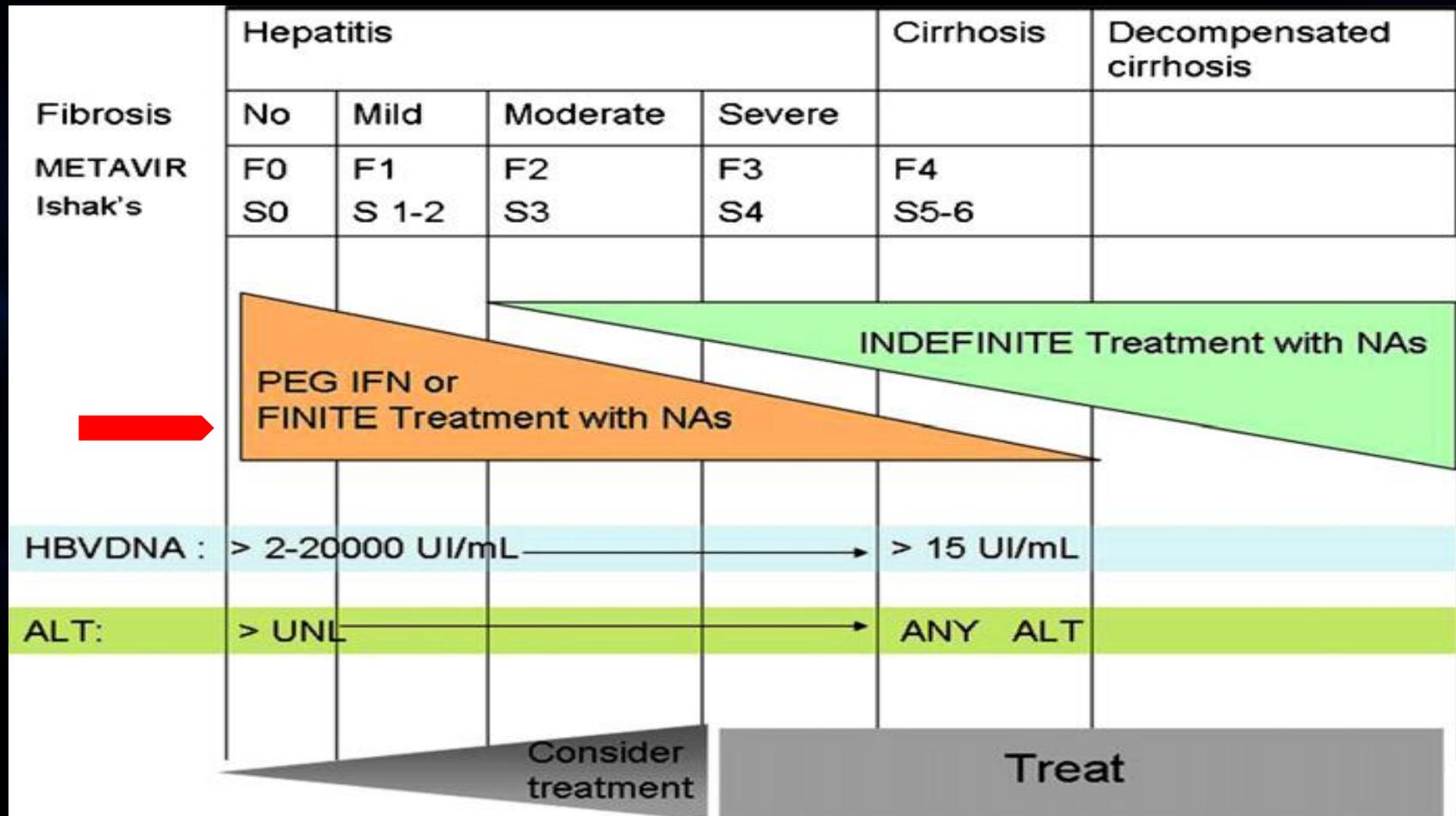
Negativo



Follow-up ogni 3 mesi
HBV e Transaminasi

•

The “Stresa Paradigm” summarizing the indications for treatment of patients with HBeAg positive hepatitis B with or without cirrhosis. NA: nucleoside/tide ana- logues.



PARADIGMA CAN-SHOULD-MUST
RELATIVO ALLA TERAPIA ANTIVIRALE IN
PZ HBeAg POSITIVI CON ALT NORMALI O
QUASI NORMALI (X 2 VN)

EASL: Management of chronic hepatitis B virus infection. J. Hepatology. 2012;57(1):167-85

AISF/SIMAST/SIMIT

CAN...

PAZIENTI CON FIBROSI LIEVE (ISHAK < S3, METAVIR < F2)

SHOULD?

SHOULD...

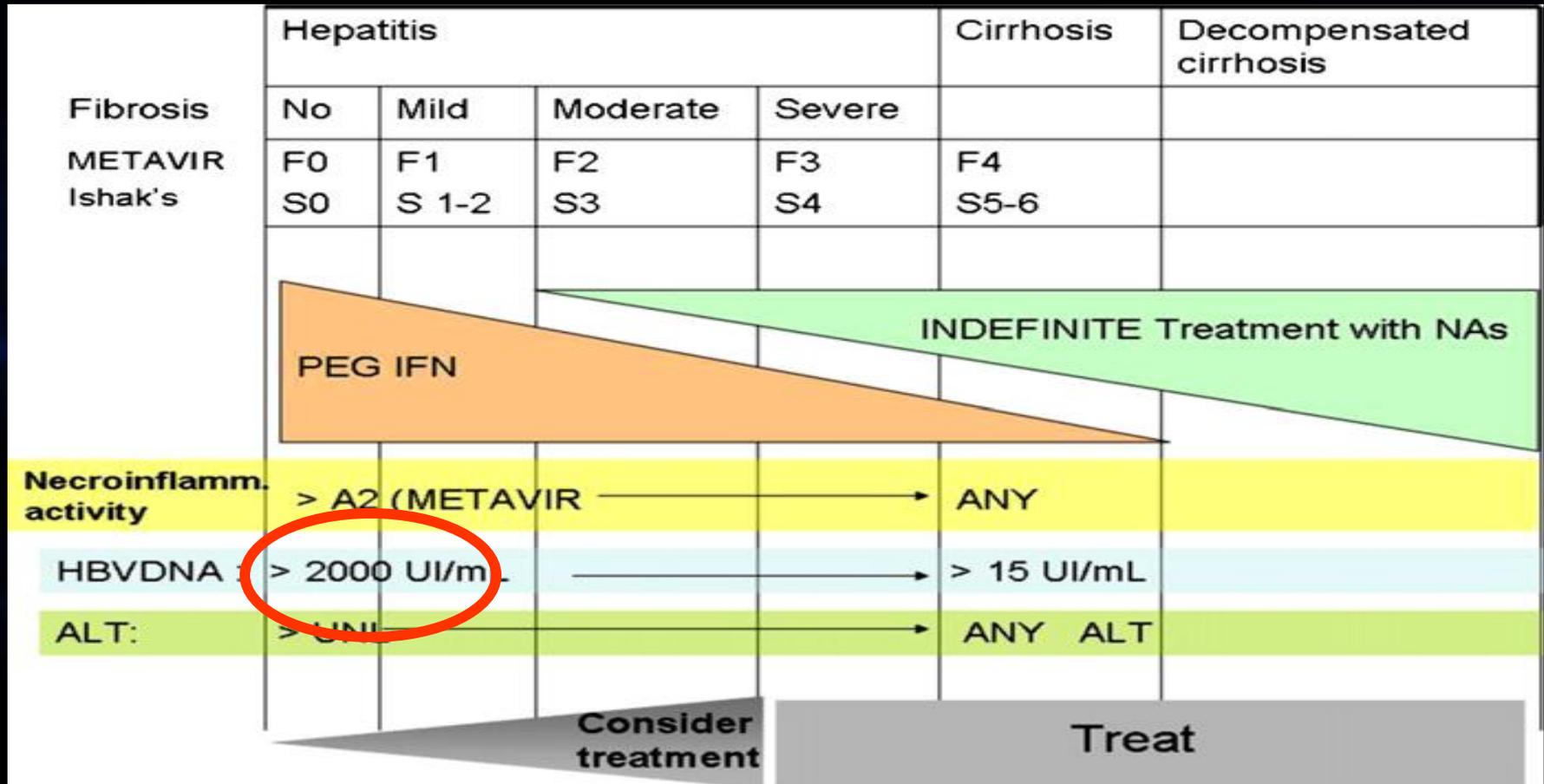
PAZIENTE CON FIBROSI MODERATA (ISHAK = S3, METAVIR = F2)

MUST?

MUST...

PAZIENTI CON FIBROSI AVANZATA (ISHAK >_ S4, METAVIR >_ F3)

The “Stresa Paradigm” summarizing the indications for treatment of patients with HBeAg negative hepatitis B with or without cirrhosis. NA: nucleoside/tide analogues.



Terapia dell'epatite cronica HBV/HIV con Peg-IFN

- Iniziare il trattamento con interferone **quando** i pazienti hanno ancora una conta elevata delle cellule CD4 e non hanno ancora bisogno di un trattamento anti-HIV
- Nella maggior parte dei pazienti con concomitante infezione da HIV e da HBV, tuttavia, si devono gestire contemporaneamente l'epatite cronica B e l'infezione da HIV.

Problemi della terapia con Peg-IFN nei pt HIV/HBV:

- > mielosoppressione IFN relata
- > anemia emolitica RBV relata
- Aumentato rischio di acidosi lattica
- Scarsa risposta alla terapia con bassi valori di CD4+

Tassi di risposta alla terapia con Peg-IFN

- EVR E SVR
- NEL TRATTAMENTO DELLA EPATITE CRONICA DA HBV NEL CO-INFETTO HIV SONO DECISAMENTE PIU' BASSI (15-35%)

Strategie terapeutiche

Infezione - **HBV**

TRATTAMENTO CURATIVO SHORT-TERM



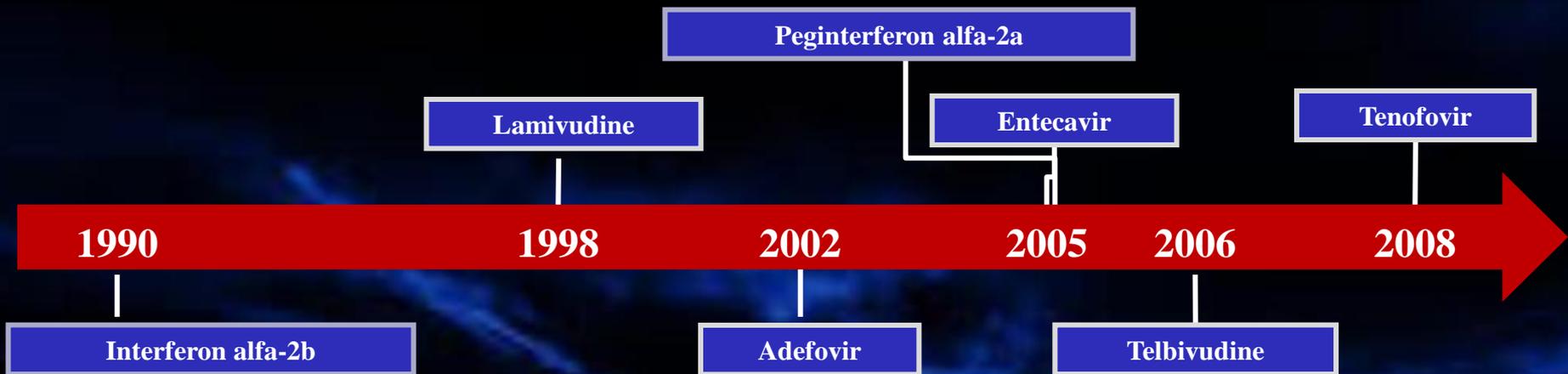
TRATTAMENTO SOPPRESSIVO LONG-TERM



Anni

HBV

Opzioni Terapeutiche



Terapia – NUC Epatite cronica HBV/HIV

Obiettivi



Prevenzione
dell'HCC

Regressione
istologica della
Fibrosi

Reversibilità
dello
scompenso
epatico

Prevenzione
dei flares HBV

Regressione della Cirrosi
❖ istologica
❖ indiretta (< ip.portale)

Terapia – NUC anti-HBV

Obiettivi

- **Infiammatoria:** normalizzare ALT, biopsia
- **Virologica:** negativizzare HBV DNA
- **Immune:** sieroconversione
 - HBeAg a HBeAb
 - HBsAg a HBsAb

HBV: mai “curata” ma controllata



Goals della Terapia

2 Distinte Popolazioni di Pazienti

HBeAg positivi (wild type)

- HBeAg perdita \pm sieroconversione
- Perdita HBsAg
- Soppressione di HBV DNA
- ALT normalizzazione



HBeAg negativi (mutanti precore and core)

- HBeAg sieroconversione non è un endpoint
- Perdita HBsAg
- Soppressione di HBV DNA
- ALT normalizzazione

Farmaci anti HBV efficaci anche per HIV

- LAMIVUDINA
- ADEFOVIR
- TELBIVUDINA
- ENTECAVIR
- TENOFOVIR
- EMTRICITABINA



da sola????



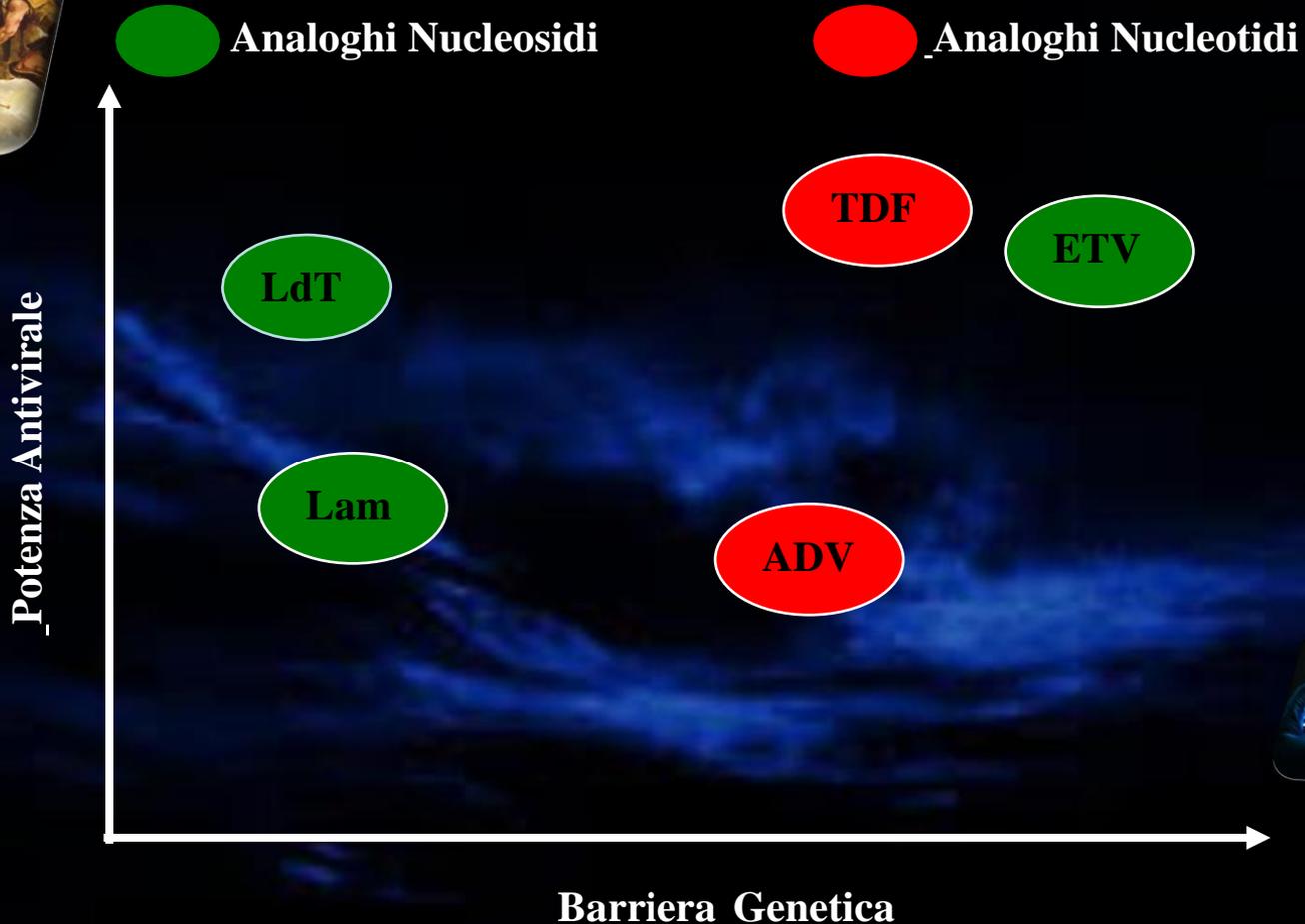
in duplice?

Non virological monitoring in patients assuming nucleos(t)ide analogues

Test	Frequency
Liver enzymes & Complete Blood counts	0, 3 months then every 3-6 months
Creatinine with eGFR calculation by MDRD formula	0, 6 months then every 6 months*
Anti HIV	At baseline in all pts assuming Tenofovir, or Entecavir or Lamivudine. Every year in pts with exposure to risk factors for HIV transmission.
CPK	0, 1, 3 months then every 3 months in pts assuming Telbivudine
Creatinine with e GFR calculation by MDRD formula phosphorus and urine dripstik	Every month during the 1 st year and then every 3 months in pts assuming Tenofovir or Adefovir

* Every 3 months in patients with renal impairment, monthly in pts with e GFR < 50 mL/min/1,73 m² body surface area treated with schedules adjusted according to renal function

Caratteristiche di Differenti Analoghi Nucleos(t)idi

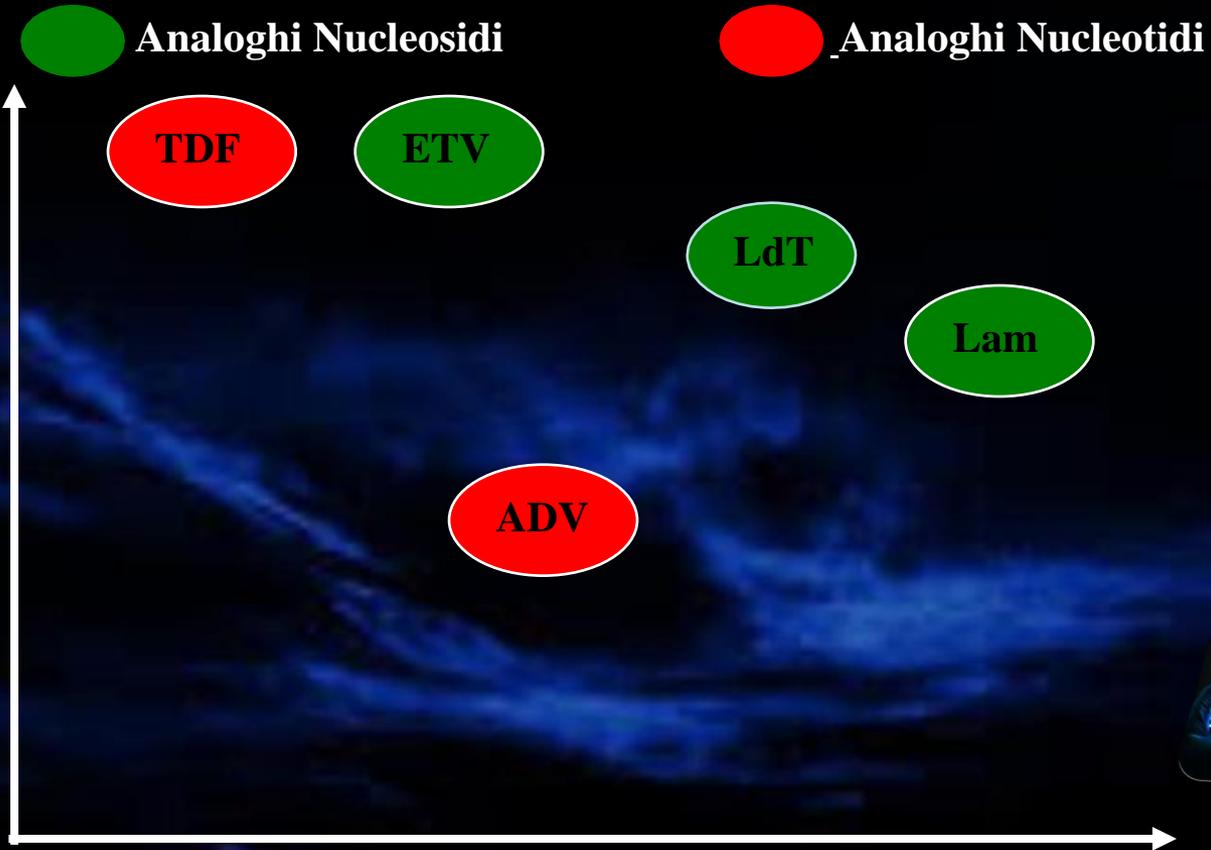


NAs

POTENZA VS RESISTENZA



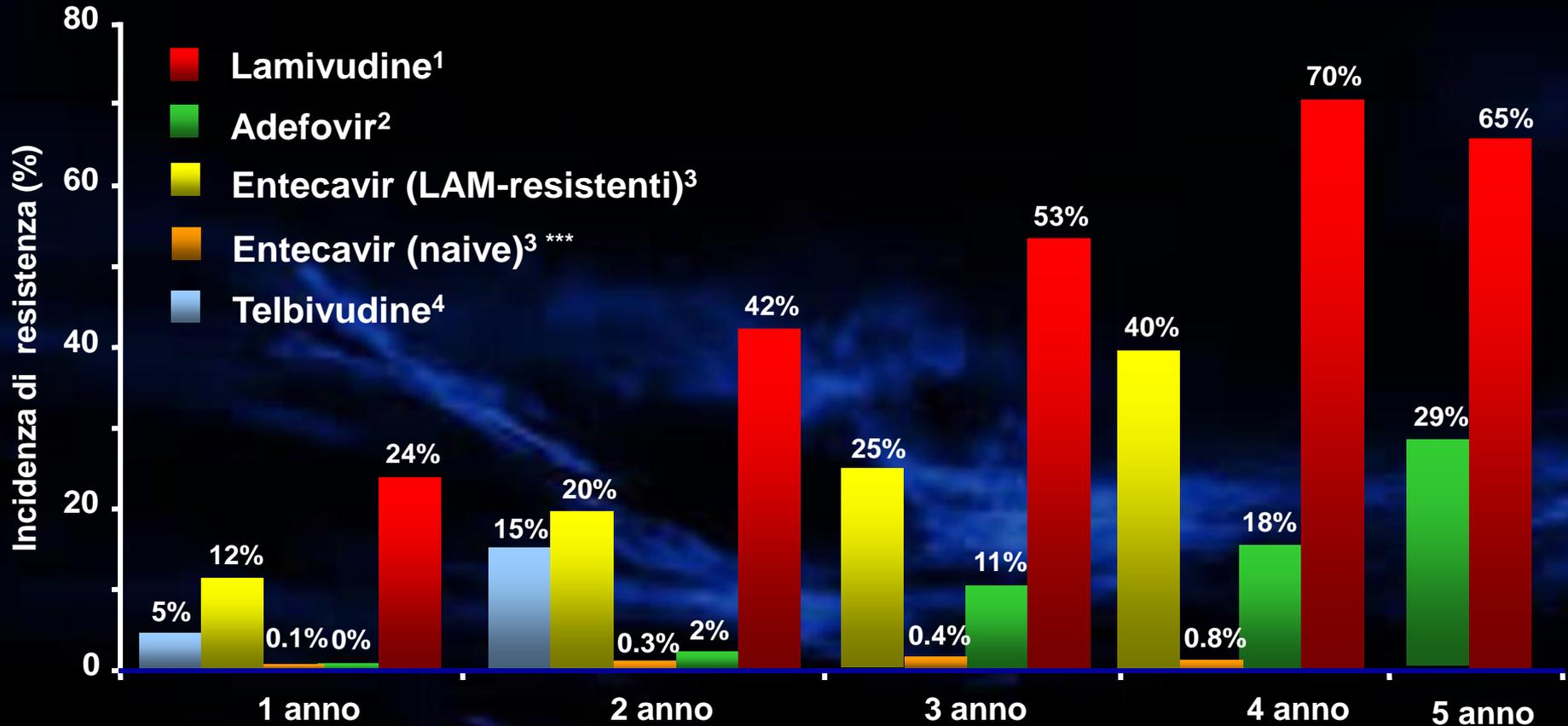
Potenza Antivirale



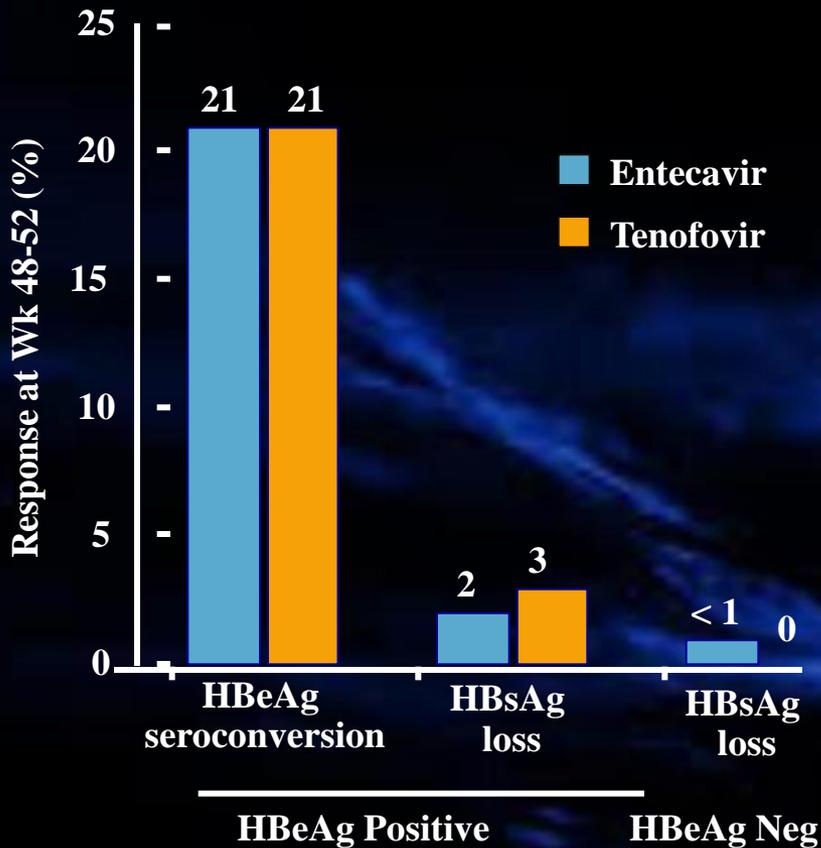
Facilità di sviluppare resistenza



Resistenza Antivirale



Selezione di Entecavir vs Tenofovir



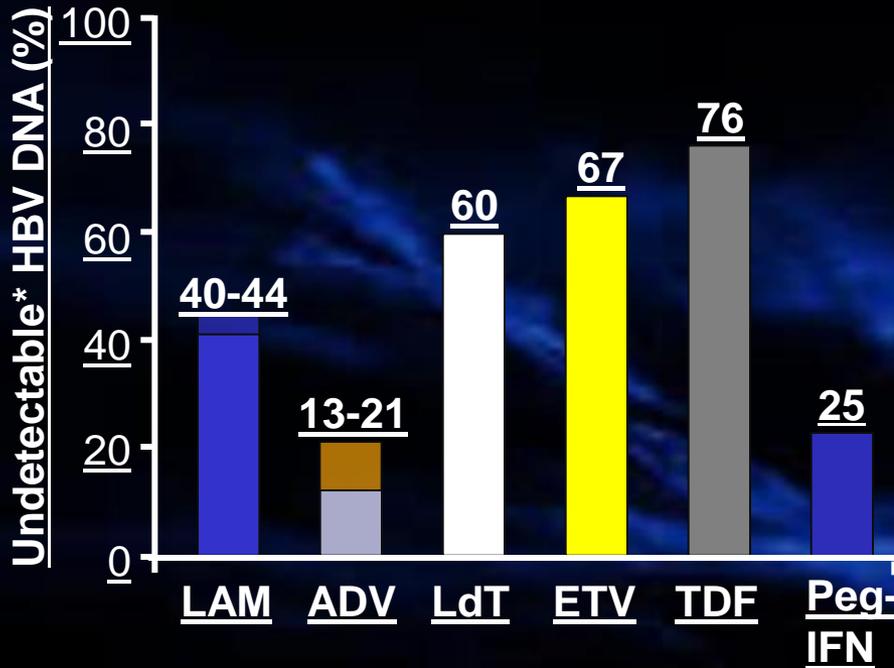
	Entecavir	Tenofovir
Resistenza %		
• NA naive	1.2 (5 anni)	0 (3 anni)
• Lamivudine experienced	51 (5 anni)	NR
Gravidanza	Class C	Class B
AEs	Nessuno	Tossicità renale; ↓ BMD

HBV DNA (Negativo*)

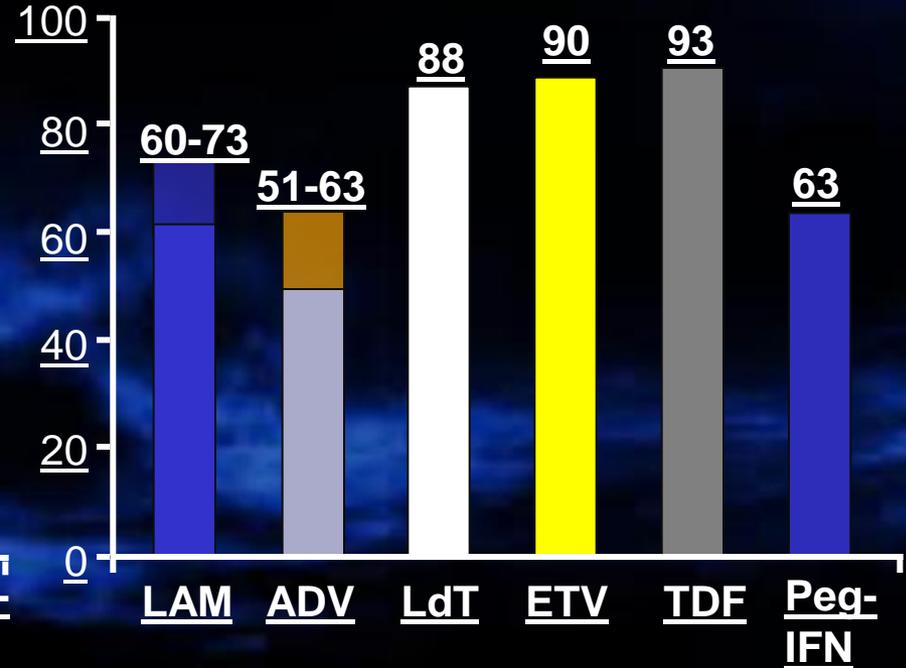
Dopo 1 anno di Trattamento

No head-to-head trials; differenti popolazioni di pazienti e trials

HBsAg Positivi



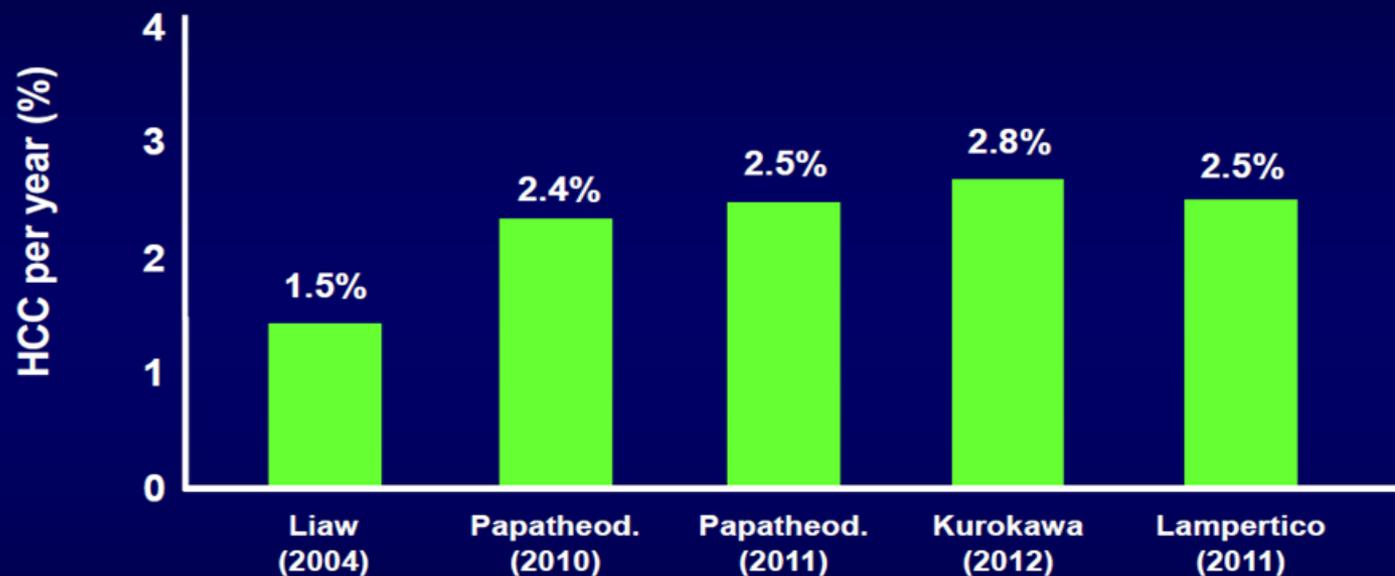
HBsAg Negativi



* Con PCR-valori (LLD ~ 50 IU/mL) eccetto per alcuni studi Lamivudina.

INCIDENZA - HCC

PTS CIRROTICI NAÏVE CON RISPOSTA LONG-TERM AI NUC



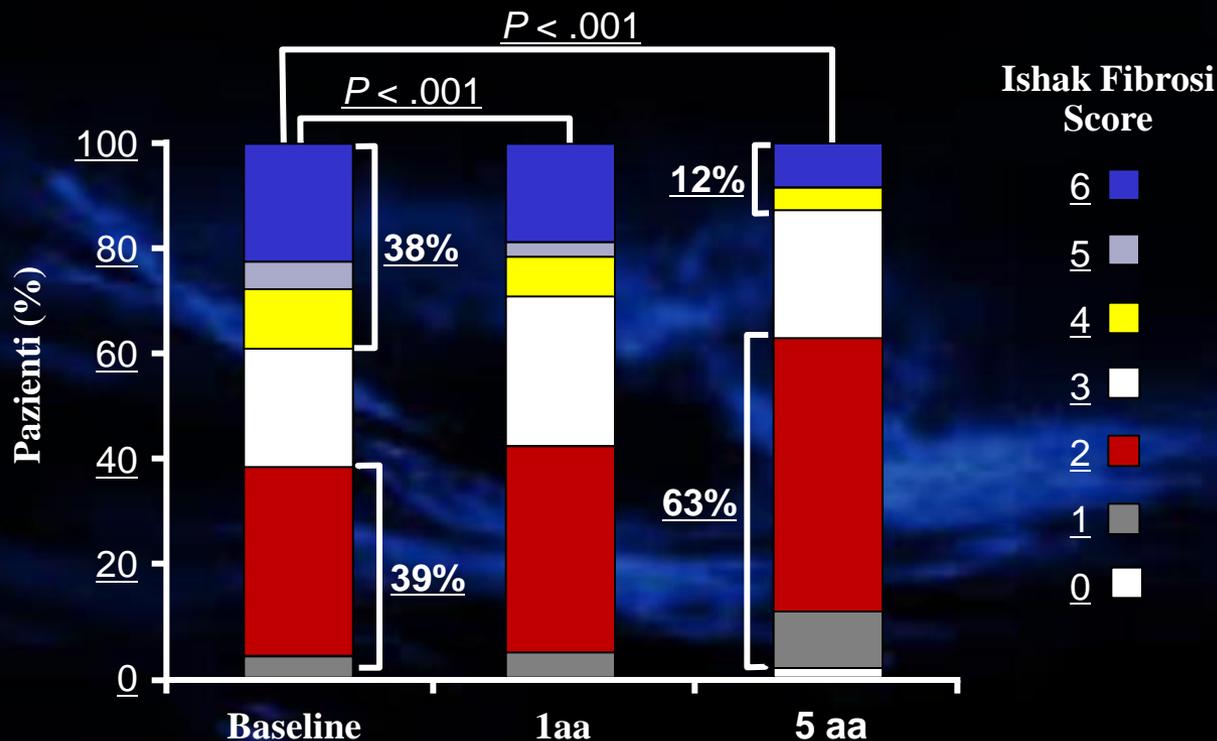
Num. of pts:	211	81	62	42	164
Drug:	LAM	LAM	LAM	LAM	ETV
Study:	RCT	Review	Retros.	Retros.	Cohort prosp.

study:	RCT	Review	Retros.	Retros.	Cohort prosp.
drug:	LAM	LAM	LAM	LAM	ETV
num. of pts:	211	81	62	42	164

Aghemo, Lampertico, Colombo J Hepatology 2012

96% dei Pts Trattati con Tenofovir hanno Stabile o Migliorata Fibrosi a 5 anni

- **Pts con Ishak score ≥ 4 : 38% a baseline, 12% a 5 anni**
- **Pts con cirrosi (Ishak score ≥ 5): 28% a baseline, 8% a 5 aa (n=96)**



N = 348 biopsie

HBV-DNA Negativo nel tempo

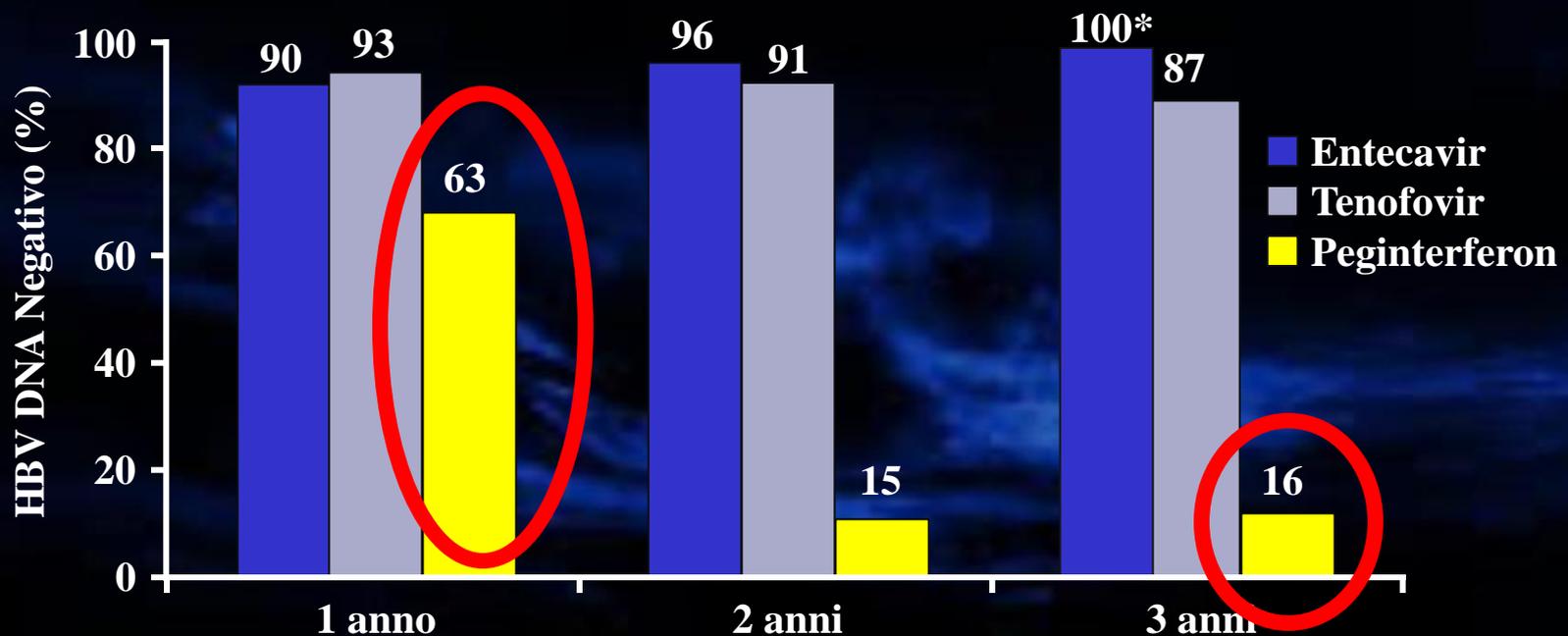
Pazienti HBeAg-Negativi

No head-to-head trials; differenti popolazioni di pazienti e trials

Trattamento Prolungato con Analoghi Nucleos(t)idi

VS

Durata limitata (1 anno) di trattamento con Peginterferone



Lok AS, et al. Hepatology. 2009;50:661-662. Marcellin P, et al. AASLD 2008. Abstract 146. Marcellin P, et al. AASLD 2009. Abstract 481. Marcellin P, et al. Gastroenterology. 2009;136:2169-2179. Baqai S, et al. AASLD 2009. Abstract 476. Lai CL, et al. Hong Kong International Liver Congress 2006.

HBeAg Sieroconversione

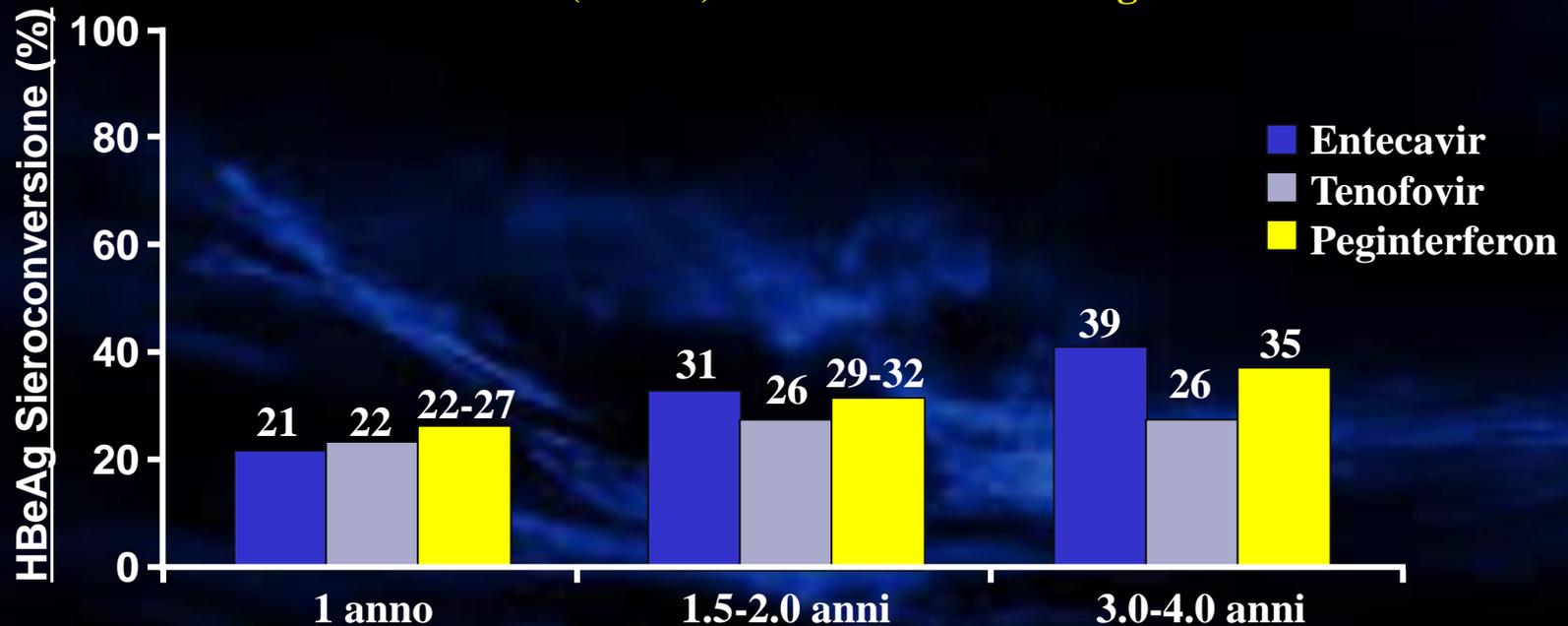
Pazienti HBeAg-Positive

No head-to-head trials; differenti popolazioni di pazienti e trials

Trattamento Prolungato con Analoghi Nucleos(t)idi*

vs

Durata limitata (1 anno) di trattamento con Peginterferone



***HBV DNA negativo**

Chang TT, et al. J Viral Hepat. 2009;16:784-789. Chang TT, et al. AASLD 2006. Abstract 109. Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2008;359:2442-2455. Buster EH, et al. Gastroenterology. 2008;135:459-467. Heathcote J, et al. AASLD 2008. Abstract 158. Heathcote J, et al. AASLD 2009. Abstract 483. Janssen HL, et al. Lancet. 2005;365:123-129.

FEGATO E FARMACI ANTI-HIV

• NRTIs



• NNRTIs



nevirapina



• PI



• INIBITORI DELL'INTEGRASI



STUDI????

• INIBITORI DELL'ENTRY :

STUDI??????

Inibitori della fusione



Inibitori dell'interazione con i co-recettori



Durata del trattamento con analoghi nucleosidi

HBV CRONICA

- **HBeAg-positivi:**
 - ❖ attendere sieroconversione HBeAg ad anti-HBe e consolidamento per 6-12 mesi
- **HBeAg-negativi:**
 - ❖ attendere HBsAg clearance

DUAL-MONO ?

- **Cirrosi Compensata:**
 - ❖ trattamento long-term fino a HBsAg clearance
- **Cirrosi Scompensata e post trapianto epatico:**
 - ❖ life-long trattamento

CASO CLINICOrivisto

PAZIENTE sesso M. 35 ANNI, CAUCASICO, TD attivo

SIEROPOSITIVO B3 DAL 1973

HBsAg +, e-minus, HBV-DNA +

TERAPIA



1994: 1° linea ~~3TC~~ AZT+DDC (bi-terapia)

Normalizzazione transaminasi e HBV-DNA?????

~~Aumento della transaminasi!!!!~~

(effetto collaterale molto comune 3TC > transaminasi)

-1997: 2° linea: AZT+DDC+ Crixivan

-1998: 3° linea ~~Combivir~~ + Crixivan

~~Ipertransaminasemia e HBV-DNA +~~

~~HCC multifocale~~

~~exitus~~



NAPOLI



IN OGNI PARTITA CHE SI GIOCA A DUE IL RISULTATO NON E' SEMPRE PREVEDIBILE...