

1° Workshop  
**La Scuola Medica Salernitana**  
i Virus Epatitici e l'HIV

---

16 -17 Marzo 2016 Lloyd's Baia Hotel, Vietri sul mare (SA)

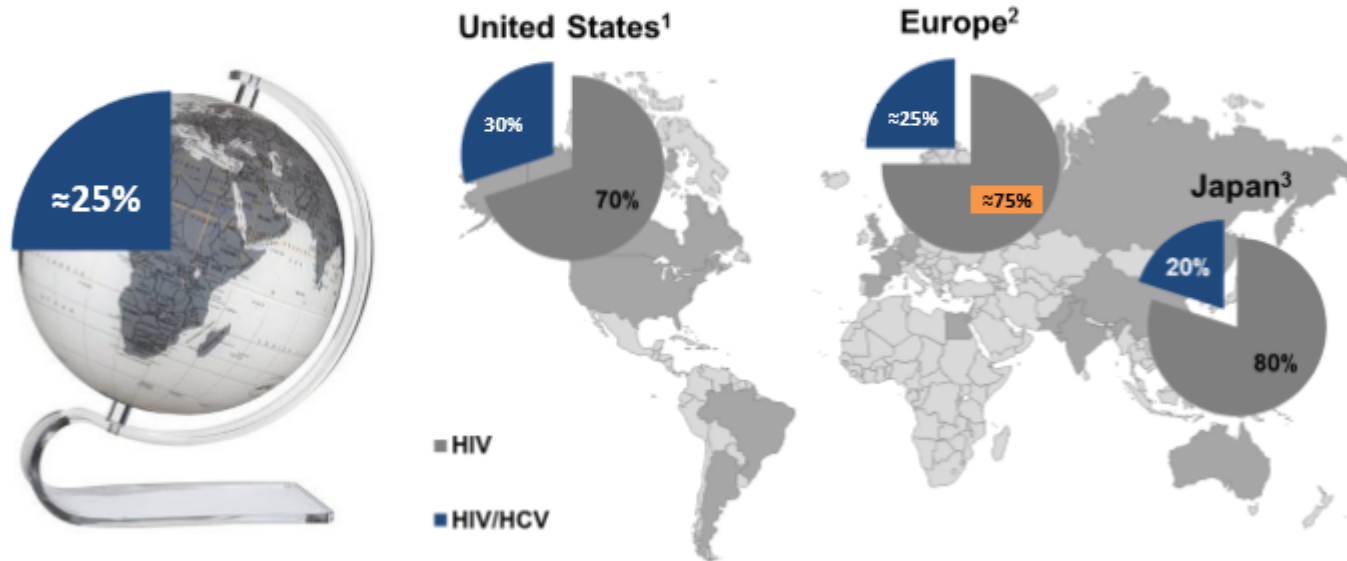
**Caso clinico**  
**La terapia dell'epatite C nel soggetto con infezione da HIV**

**Rodolfo Punzi**  
**U.O.C. Malattie Infettive**



## Globally, $\approx 7$ Million Patients Are Coinfected With HIV and HCV<sup>1</sup>

- The proportion of HIV-infected patients who are also infected with HCV varies from  $\approx 20\%$ - $30\%$



1. Taylor et al. *Clin Infect Dis*. 2012;55(suppl 1):S33.

2. Rockstroh and Munteanu. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1:71.

3. Koike et al. *Hepatal Res*. 2007;37:2.



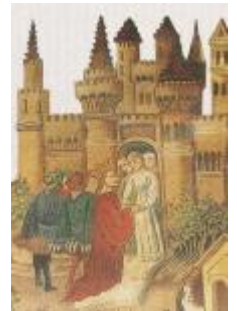
## Anti-HCV antibody prevalence in different EuroSIDA regions



18,786 HIV-positive  
16,371 tested for anti-HCV  
5,298 anti-HCV positive  
32.4% (95% CI 31.6 - 33.1)  
3,645 (68.8%) tested for HCV-RNA  
2,571 HCV-RNA positive  
70.5% (95% CI 69.1 - 72.0)

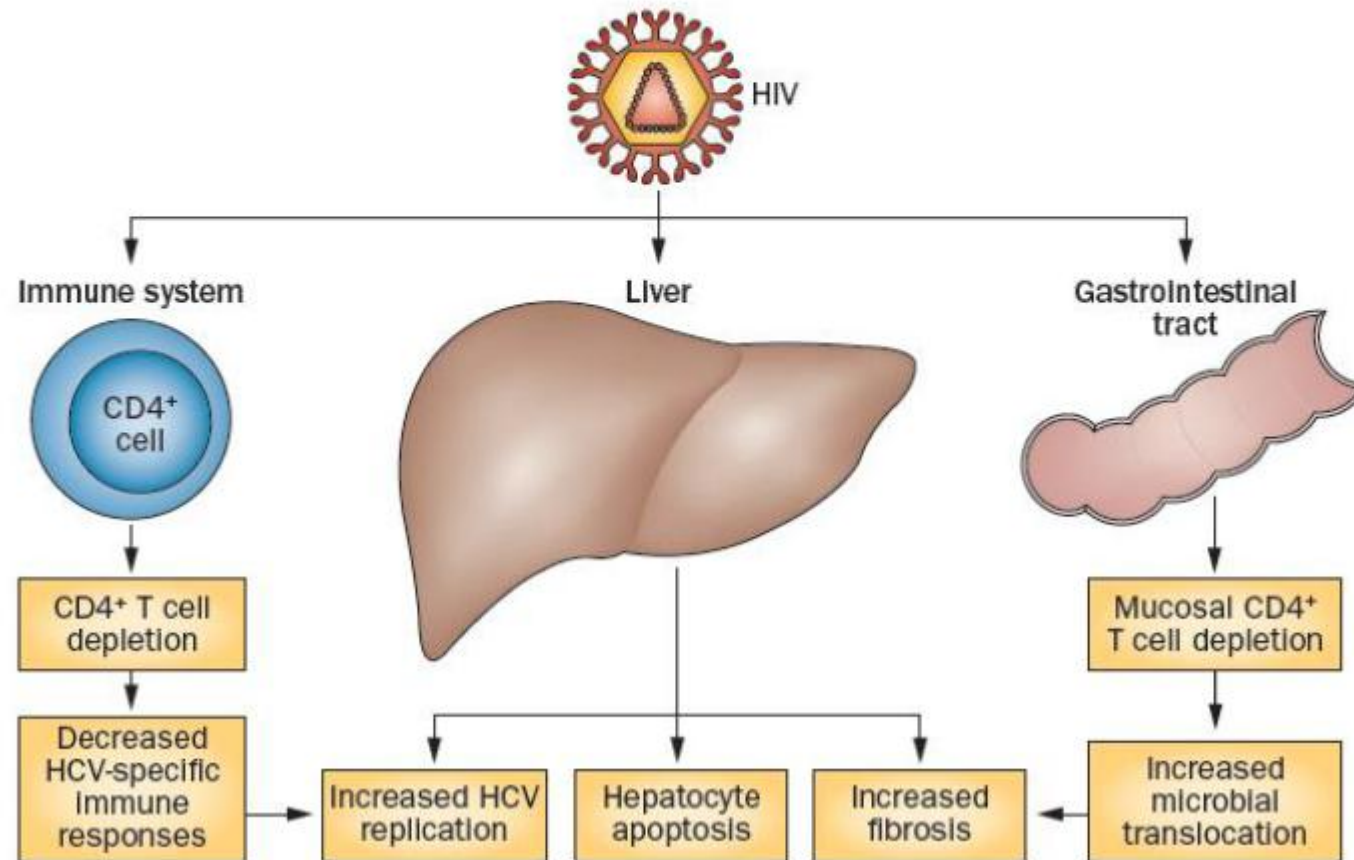
- **South: 28.8%**
- **West: 20.1%**
- **North: 17.3%**
- **East Central: 34.0%**
- **East: 57.7%**
- **Argentina: 20.6%**

*Peters L et al. BMC Infect Dis. 2014; 14(Suppl 6): S13.*





HIV infection leads to an impaired immune response against HCV, increased HCV replication, hepatic inflammation and apoptosis, increased microbial translocation from the gastrointestinal tract and increased fibrosis



# Sinergia HIV/HCV



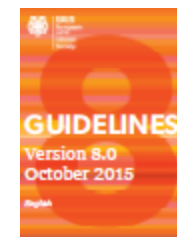
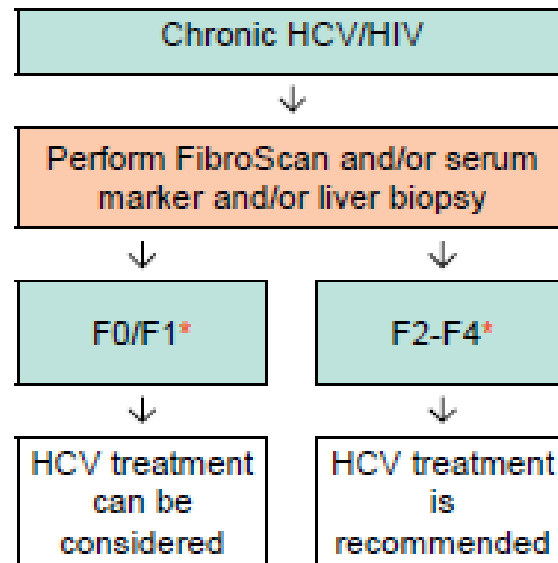
- La mortalità per malattia epatica rimane una delle principali cause di morte non AIDS correlate nei soggetti HIV in trattamento antiretrovirale
- ESLD e HCC sono le principali cause di morte nei coinfetti, a differenza della popolazione HIV+HCV- in cui le neoplasie non AIDS definenti, l'AIDS e gli accidenti cardiovascolari risultano i motivi più frequenti di exitus
- La terapia antiretrovirale si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di morte nei pazienti coinfetti, dimostrando che il rischio di tossicità epatica della HAART è inferiore al beneficio clinico



## Indications for treatment: who should be treated?

- All treatment-naive and treatment-experienced patients with compensated or decompensated chronic liver disease due to HCV should be considered for therapy **(A1)**
- Treatment should be prioritized for patients with significant fibrosis or cirrhosis (METAVIR score F3 to F4) **(A1)**
- Patients with decompensated cirrhosis (Child-Pugh B and C) should be urgently treated with an IFN-free regimen **(A1)**
- Treatment should be prioritized regardless of the fibrosis stage in patients with HIV or HBV coinfection, patients in the pre- or post-liver transplant setting, patients with clinically significant extra-hepatic manifestations (e.g. symptomatic vasculitis associated with HCV-related mixed cryoglobulinaemia, HCV immune complex-related nephropathy and non-Hodgkin B cell lymphoma), and patients with debilitating fatigue **(A1)**
- Treatment should be prioritized regardless of the fibrosis stage for individuals at risk of transmitting HCV, including active injection drug users, men who have sex with men with high-risk sexual practices, women of childbearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, and incarcerated individuals **(B1)**
- Treatment is justified in patients with moderate fibrosis (METAVIR score F2) **(A2)**
- In patients with no or mild disease (METAVIR score F0-F1) and none of the above-mentioned extra-hepatic manifestations, the indication for and timing of therapy can be individualized **(B1)**
- Treatment is not recommended in patients with limited life expectancy due to non-liver-related comorbidities **(B1)**

# Management of Persons with Chronic HCV/HIV Co-infection



**Tabella 4 - Indicazioni al trattamento della coinfezione da HCV.**

La coinfezione da HCV va eradicata in tutti i pazienti con infezione da HIV in ragione:

- Dell'elevata mortalità per epatocarcinoma e cirrosi scompensata correlate alla rapida progressione della malattia epatica [15].
- Dell'impatto negativo della coinfezione da HCV su:
  - a) Funzione renale [16] ed in genere sulla mortalità non correlata a malattia epatica od ad HIV [17];
  - b) Sul recupero delle cellule T CD4+ in coso di cART [18].
- Del possibile impatto negativo della coinfezione da HCV su:
  - a) Progressione della malattia da HIV anche in coso di cART [19];
  - b) Osteoporosi [20];
  - c) Malattia cardiovascolare [21];
  - d) Insorgenza di diabete [22].

L'eradicazione di HCV si associa a un decremento dell'incidenza dello scompenso epatico e della mortalità principalmente in pazienti con malattia epatica avanzata [23], ma anche in pazienti con fibrosi moderata [24,25].

LIVELLO DI PRIORITÀ PER IL TRATTAMENTO	CONDIZIONE CLINICA
<b>Massima [A]</b>	Pazienti con epatopatia scompensata o epatocarcinoma e candidati a trapianto di fegato.
	Pazienti trapiantati di fegato o che hanno ricevuto altri trapianti di organo solido.
	Pazienti con cirrosi epatica o fibrosi avanzata ( $\geq$ F2 METAVIR o S3 ISHAK all'istologia e/o con Stiffness $>$ 7.1 ad una misurazione adeguata con fibroscan e/o con FIB4 $>$ 1.45)§.
	Pazienti con crioglobulinemia e vasculite sintomatica.
	Pazienti con sindrome nefrosica o glomerulonefrite membranoproliferativa non HIV correlata.
<b>Molto Elevata [AII]</b>	Tutti gli altri pazienti con coinfezione da HIV [24,25].





# 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  
ECCCELLENZA 2011

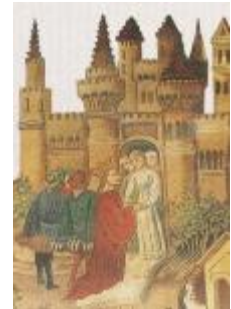
SOCIETA'  
ASSOCIAZIONI  
SCIENTIFICHE

- + TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI**
- + EPATITE RICORRENTE HCV-RNA POSITIVA DEL FEGATO TRAPIANTATO IN PAZIENTE STABILE CLINICAMENTE E CON LIVELLI OTTIMALI DI IMMUNOSOPPRESSIONE**
- + TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON GRAVI MANIFESTAZIONI EXTRA-EPATICHE HCV-CORRELATE (SINDROME CRIOGLOBULINEMICA CON DANNO D'ORGANO, SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE A CELLULE B)**
- + TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA CON FIBROSI METAVIR F3 (O CORRISPONDENTE ISHAK)**
- + TERAPIA DEL PAZIENTE IN LISTA PER TRAPIANTO EPATICO CON CIRROSI MELD <25 e/o CON HCC ALL'INTERNO DEI CRITERI DI MILANO CON LA POSSIBILITA' DI ATTESA IN LISTA DI ALMENO 2 MESI**
- + TERAPIA DEL PAZIENTE CON EPATITE CRONICA DOPO TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (NON FEGATO) O DI MIDOLLO CON FIBROSI METAVIR ≥2 (O CORRISPONDENTE ISHAK)**

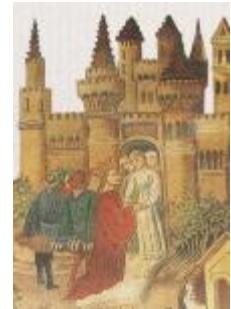
- C.S. Maschio F.R. TD anni 50
- A conoscenza di sieropositività per HIV dal 1990
- Viene alla nostra prima osservazione nel **2000** in ricovero in regime ordinario
  - Esofagite da Candida
  - Linfociti CD4+ 1% 4/mmc
  - HIV-RNAq 260.800 copie/ml
  - HCV- Ab positività
  - Combivir e Kaletra



- Ritorna alla nostra osservazione nel **2005**, dopo un lungo periodo di scarsa compliance ai controlli clinici e laboratoristici per ripresa dell'abitudine voluttuaria (eroina per vena)
  - Endocardite della tricuspide da *Stafilococcus Aureus*
  - Insufficienza tricuspidalica grave
  - Kaletra e Truvada



- Nel **2008** per lo scarso recupero immunologico e i frequenti blip viremici al paziente viene prescritta terapia con Truvada, Norvir, Prezista ed Isentress
  - Linfociti CD4+ 11% 156/mmc
  - HIV-RNA 718 copie/ml
  - ALTx2 vn
  - HCV-RNAq 470.000
  - Genotipo 1a





- Nell'**aprile 2011** per la grave insufficienza tricuspidalica con episodi di scompenso cuore destro il paziente viene sottoposto ad intervento di sostituzione della tricuspide con protesi St Jude Epic n.31.  
Miglioramento marcato delle performance cardiache
- Inizia TAO con Coumadin
- **Luglio 2011** HIV-RNA < 50 copie/ml linfocitiCD4+ 23% 350/mmc



## Aprile 2015

- Terapia ARV immodificata (Prezista, Norvir, Truvada e Isentress) con persistente recupero immunologico e saltuari blip viremici
- HCV RNA qt 857.000 copie/ml; genotipo 1 a; AST 67; ALT 77; colinesterasi 3860; piastrine 71.000 linfociti; CD4+ 24% 237/mmc; HIV-RNA 46 copie/ml
- Child Pugh A 5
  
- Sospende Norvir e Prezista, continua Truvada e Isentress
- Aggiunge Sovaldi e Olysio
- Continua Coumadin





**Documento di indirizzo**  
**dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato per**  
**l'uso razionale di antivirali diretti**  
**di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti**  
**da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in**  
**Italia**

Documento pubblicato on line in data 17 Dicembre 2014  
Aggiornamento del 24 Febbraio 2015



2

**TERAPIA DEL PAZIENTE CON CIRROSI IN CLASSE DI CHILD-PUGH A o B e/o  
CON HCC CON RISPOSTA COMPLETA A TERAPIE RESETTIVE CHIRURGICHE O  
LOCO-REGIONALI, NON CANDIDABILI A TRAPIANTO EPATICO, NEI QUALI LA  
MALATTIA EPATICA SIA DETERMINANTE PER LA PROGNOSI**

**Genotipo 1a, 1b naive o experienced con cirrosi CHILD A con qualsiasi tipo di risposta a  
precedente trattamento**

SOF + SMV ± RBV 12 settimane	Ottimale	
Rappresenta la terapia di scelta in questi pazienti, con maggiore efficacia e minori effetti indesiderati rispetto agli altri profili terapeutici. L'aggiunta della RBV è suggerita nei pazienti con precedenti fallimenti ad altre terapie.		


## DDIs between HCV DAAs and HIV antiretrovirals

		SIM	DAC	SOF	LDV/SOF	3D
NRTIs	Abacavir	♦	♦	♦	♦	♦
	Didanosine	♦	♦	♦	♦	♦
	Emtricitabine	♦	♦	♦	♦	♦
	Lamivudine	♦	♦	♦	♦	♦
	Stavudine	♦	♦	♦	♦	♦
	Tenofovir	♦	♦	♦	♦	♦
	Zidovudine	♦	♦	♦	♦	♦
NNRTIs	Efavirenz	♦	♦	♦	♦*	♦
	Etravirine	♦	♦	♦	♦	♦
	Nevirapine	♦	♦	♦	♦	♦
	Rilpivirine	♦	♦	♦	♦*	♦
Protease Inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	♦	♦	♦	♦*	♦
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	♦	♦	♦	♦*	♦
	Fosamprenavir	♦	♦	♦	♦*	♦
	Lopinavir	♦	♦	♦	♦*	♦
	Saquinavir	♦	♦	♦	♦*	♦
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	♦	♦	♦	♦	♦
	Elvitegravir/cobicistat	♦	♦	♦	♦*	♦
	Maraviroc	♦	♦	♦	♦	♦
	Raltegravir	♦	♦	♦	♦	♦

\*Known or anticipated increases in tenofovir with boosted regimens and efavirenz and rilpivirine when given LDV/SOF: caution and frequent renal monitoring needed.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; Available at <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines> (accessed May 2015).

Class:	Drug:	HEP Drug:
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	Warfarin	Sofosbuvir

 Potential interaction that may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration



Quality of Evidence:

## Summary

Coadministration has not been studied but based on metabolism and clearance a clinically significant interaction is unlikely. Warfarin is metabolised by CYPs 2C9, 2C19 and 3A4; these metabolic pathways are not affected by sofosbuvir. Sofosbuvir is a prodrug and formation of its active metabolite is unlikely to be affected by comedications. However, consider initially monitoring INR due to lack of data.

## Description

(See Summary)

Class:	Drug:	HEP Drug:
Anti-coagulant, Anti-platelet and Fibrinolytic	Warfarin	Simeprevir

- Potential interaction that may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration



Quality of Evidence:

## Summary

Coadministration of warfarin (10 mg single dose) and simeprevir (150 mg once daily for 11 days) was studied in 16 subjects. There was no change in warfarin C<sub>max</sub> and a 4% increase in AUC. No dose adjustment is required. However, it is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored.

## Description

Coadministration of simeprevir (150 mg once daily) and warfarin (10 mg) increased warfarin AUC by 4% and had no effect on C<sub>max</sub>. No dose adjustment is required. However, it is recommended that the international normalised ratio (INR) be monitored. No dose adjustment is required when simeprevir is co-administered with warfarin.  
*Olysio Summary of Product Characteristics, Janssen-Cilag, May 2014.*

The interaction between simeprevir and warfarin was evaluated in a clinical study and no dose adjustments are needed for either drug. Coadministration of warfarin (10 mg single dose) and simeprevir (150 mg once daily for 11 days) was studied in 16 subjects. There was no change in warfarin C<sub>max</sub> and a 4% increase in AUC.  
*Olysio US Prescribing Information, Janssen, November 2014.*



## Maggio 2015 (a 4 w dall'inizio)

- **HCV RNA non rilevabile**; AST 34; ALT 24; colinesterasi 3946; piastrine 62.000; linfociti CD4+ 25% 260/mmc; HIV-RNA 46 copie/ml

## Luglio 2015 (termina terapia con DAA)

- **HCV RNA non rilevabile**; AST 42; ALT 26; colinesterasi 4585; piastrine 56.000; linfociti CD4+ 24% 276/mmc; HIV-RNA 40 copie/ml



## Ottobre 2015 (a 12 w dalla sospensione)

- **HCV RNA non rilevabile**; AST 41; ALT 22; colinesterasi 4968; piastrine 64.000; linfociti CD4+ 28% 245/mmc; HIV-RNA <20 copie/ml
- SVR
- Nessuna interferenza con la TAO
- Buona compliance alla terapia



# CONCLUSIONI



- Terapia in coinfecto genotipo 1a con cirrosi per 12 settimane senza RBV con SVR
- Attenzione alle interazioni con i farmaci arv e non solo, ma anche con altri farmaci assunti dai coinfecti per co-morbidità (TAO in questo caso)
- De-intensificazione di HAART spesso possibile e auspicabile per ridurre il carico di effetti collaterali e perché no la spesa farmaceutica
- Persistente scarsa attenzione alla categoria dei coinfecti da parte delle linee guida AIFA



GRAZIE