

Hepatitis und HIV-Koinfektion

**Jörg Claus, Dipl.-Psych.
FA für Allg.med.**

Oranienstr. 159, 10969 Berlin

Epidemiologie

- **Hepatitis C weltweit > 200 Millionen Menschen infiziert; HIV weltweit 40 Millionen Menschen infiziert**
- **In Deutschland sind ca 500.000 and in den USA 4 Millionen Menschen mit Hepatitis C infiziert**

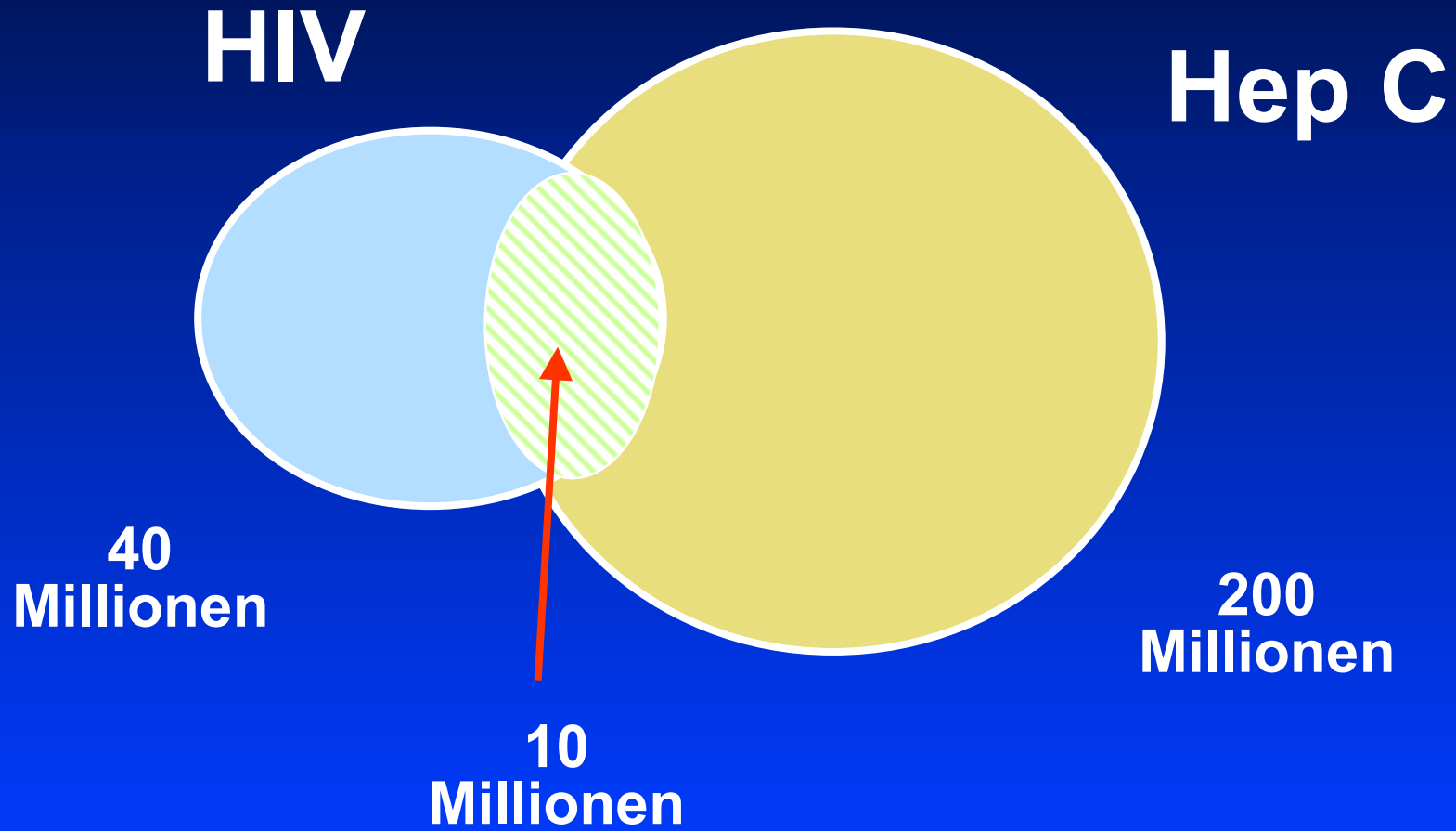
INZIDENZ von HCV

- Ca. 500.000 Infizierte in Deutschland
- Etwa 5.000 Neuinfektionen pro Jahr

Natürlicher Verlauf der Hepatitis C

- 60 bis 85% aller HCV-infizierten Personen entwickeln eine chronische Infektion
- Anteil der Personen mit chronischer Hepatitis C, die eine Zirrhose 20 Jahre nach initialer Infektion entwickeln variiert stark von 2 bis 4% in Studien bei jungen Kindern und jungen Frauen und bis zu 20-30% bei transfundierten Erwachsenen mittleren Alters

Überschneidende HCV & HIV Epidemie

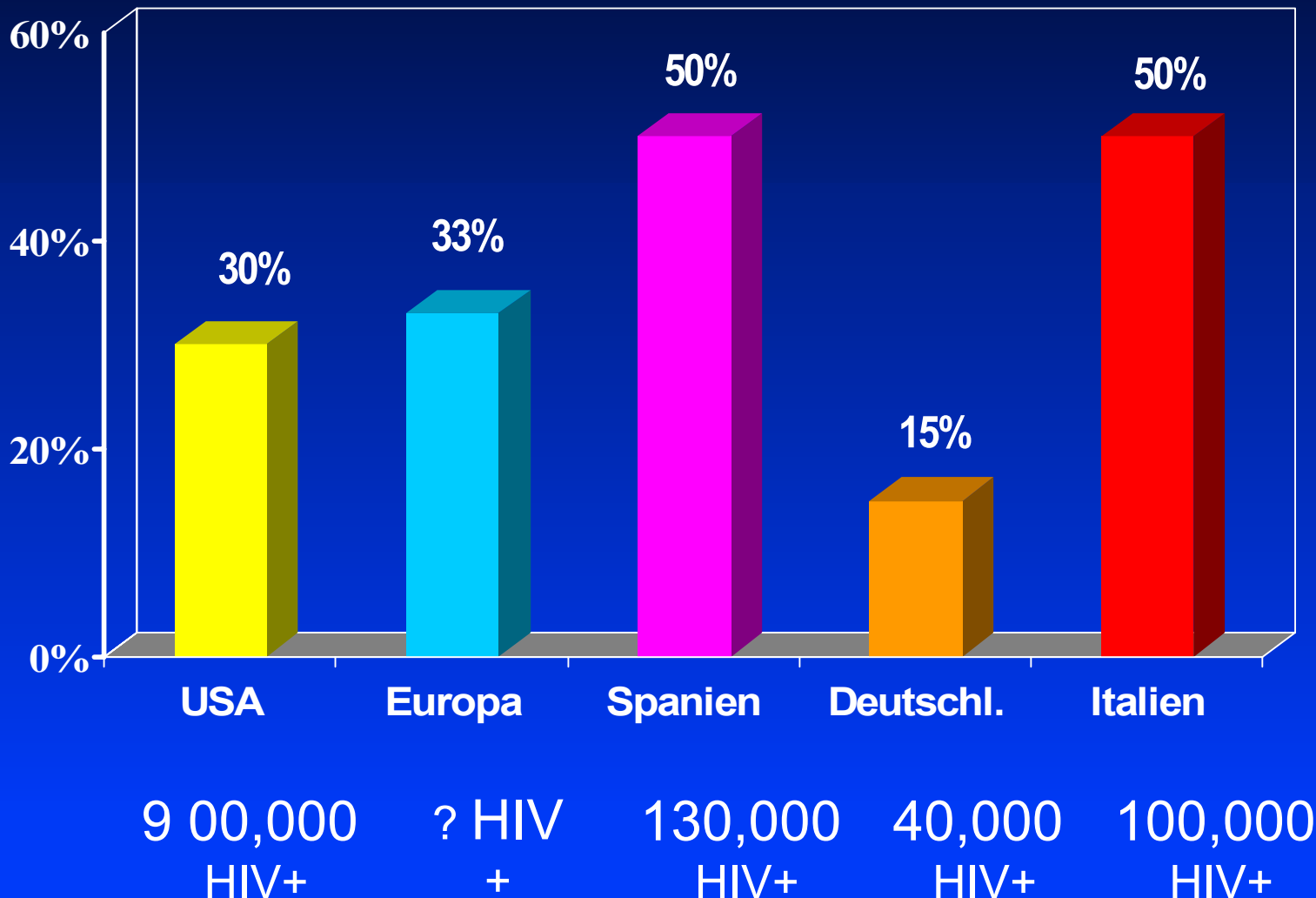


EuroSIDA: 34% HIV+ Patienten in der EU sind HCV+

Epidemiologie von HIV und HCV

- **HIV und HCV werden beide über Blut und Blutprodukte übertragen**
- **hohe Rate von Doppelinfektionen bei Personen mit häufigen Blut-Blut-Kontakten**
- **Bei Hämophilen, die Anfang der 80er Jahre mit Blutprodukten behandelt wurden, sind 50% HIV und 90% HCV-seropositiv**

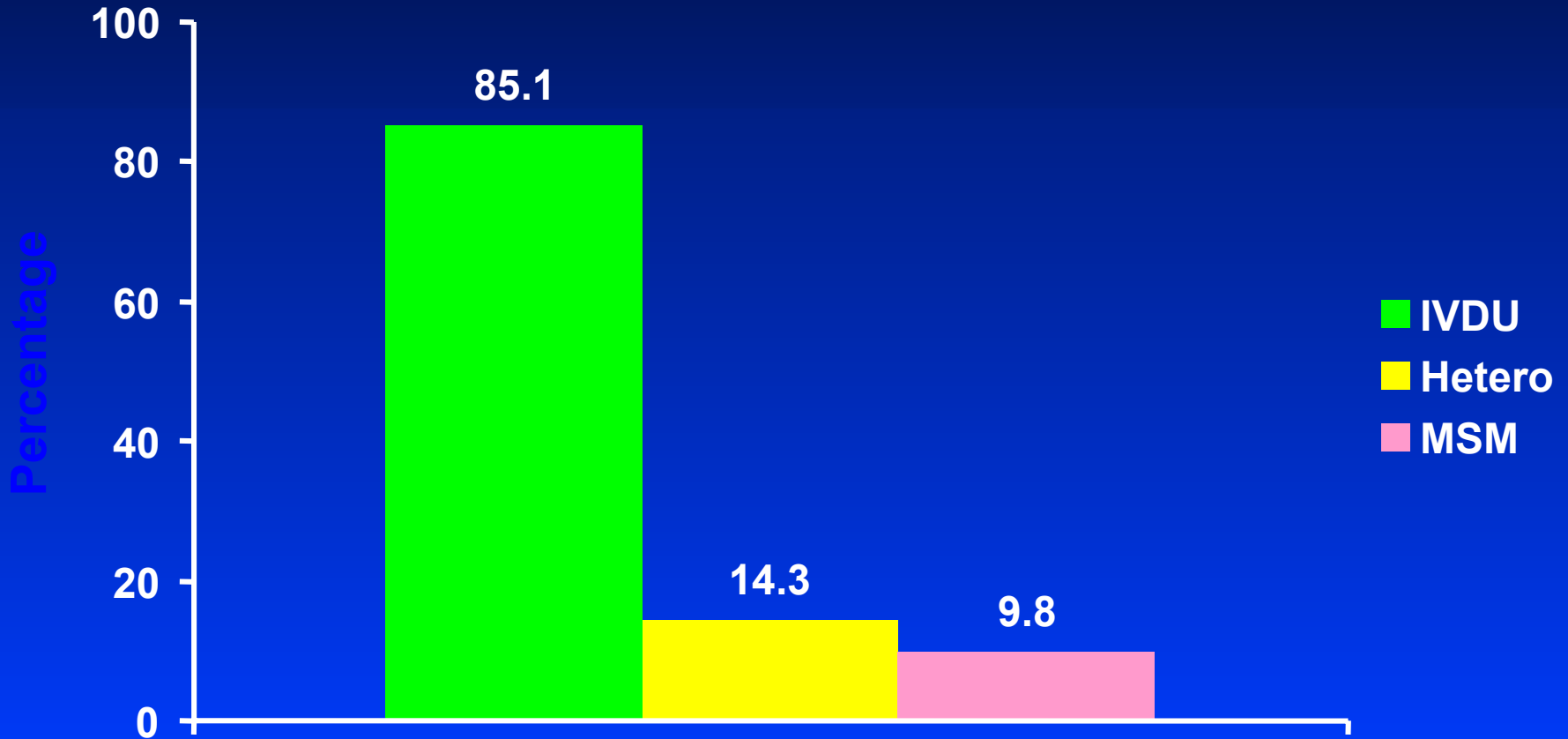
Häufigkeit einer HIV/HCV-Koinfektion



Prävalenz der HCV-Infektion bei HIV-seropositiven Individuen

IVDG	-	50-90%
Hämophile	-	60-90%
Homosexuelle	-	4 -10%
Neugeborene koinfizierter Mütter-		8 -30%

Prevalence of HIV-HCV co-infection varies by risk group – US data



HIV/HCV-Koinfektion: Epidemiologie

- Zunahme der sexuellen Transmission von HCV bei HIV-koinfizierten Patienten auf bis zu 3%
- Anstieg der vertikalen Transmission von HCV bei HIV-Koinfektion auf bis zu 10-30% insbesondere bei progredienter Immundefizienz

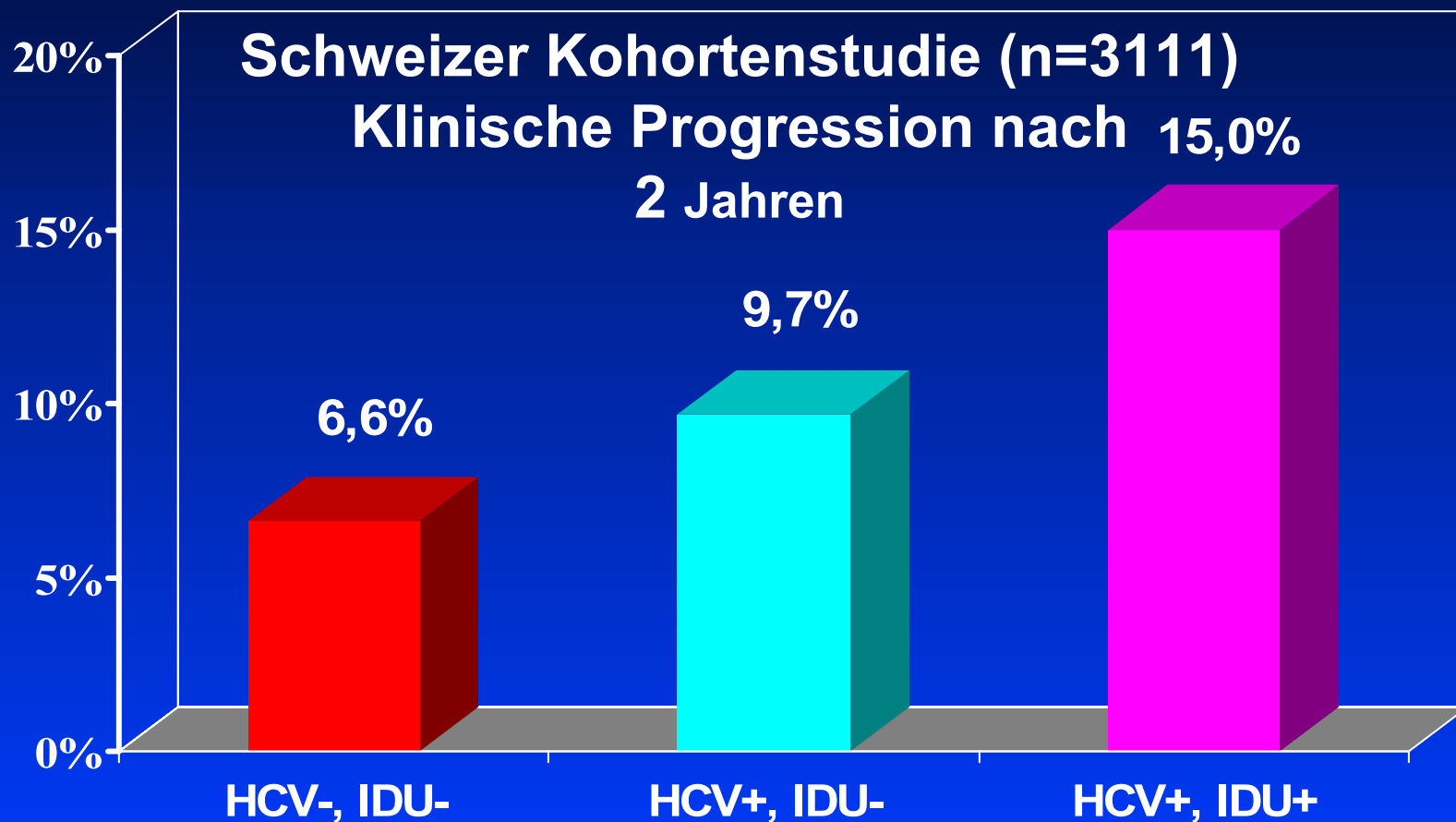
Nelson K et al., *Clinical and Diagnostic Laboratory immunology* 2001;8:867-870

Craib KJP et al., 8th CROI, Chicago 2001;#561

Zanetti AR, et al., *Lancet* 1995;345:289-291

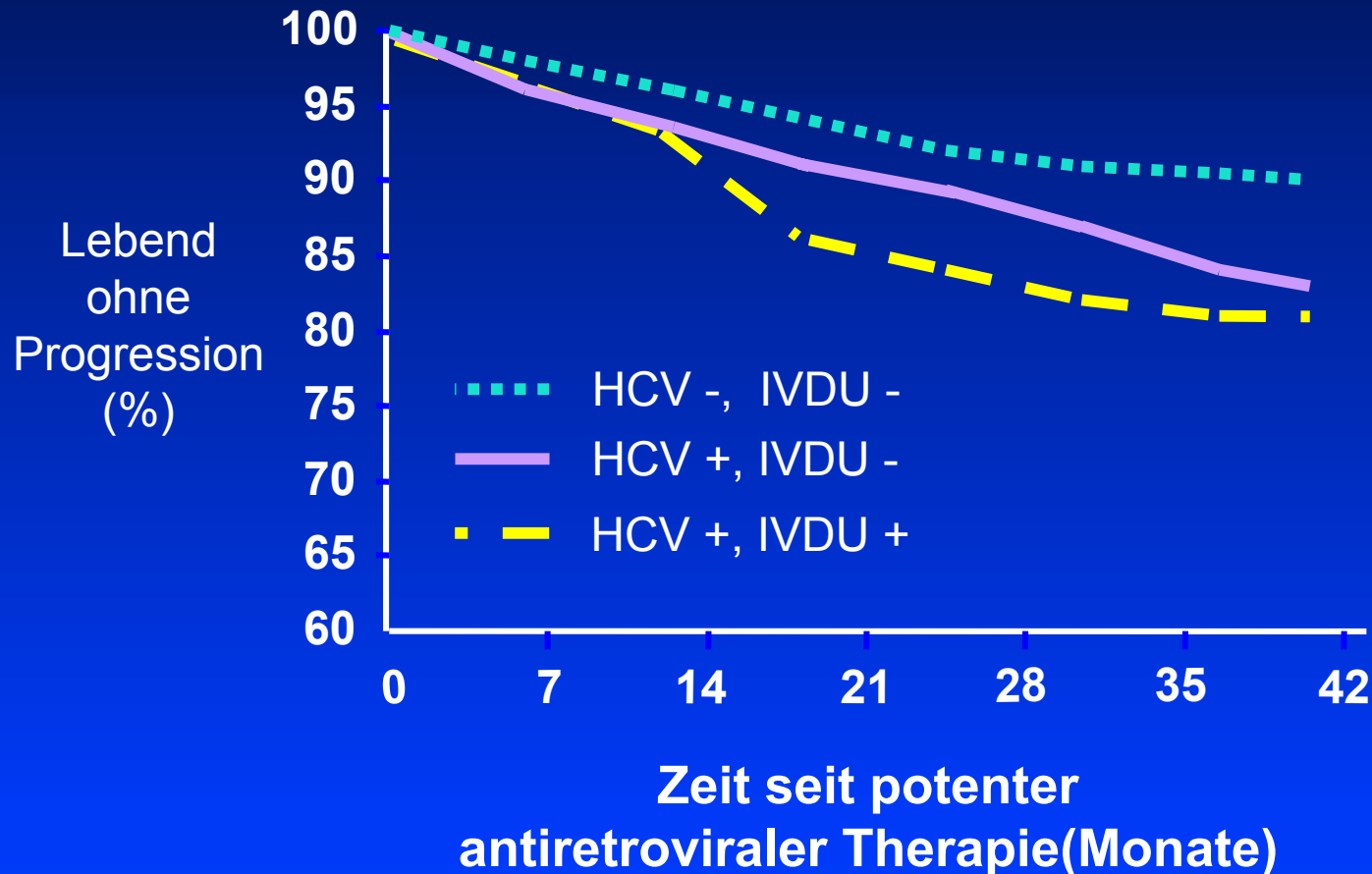
Brown R, et al., 6th Int. Congress on rug Therapy in HIV-Infection 2002, Glasgow; P283

HCV beschleunigt die klinische Progression von HIV

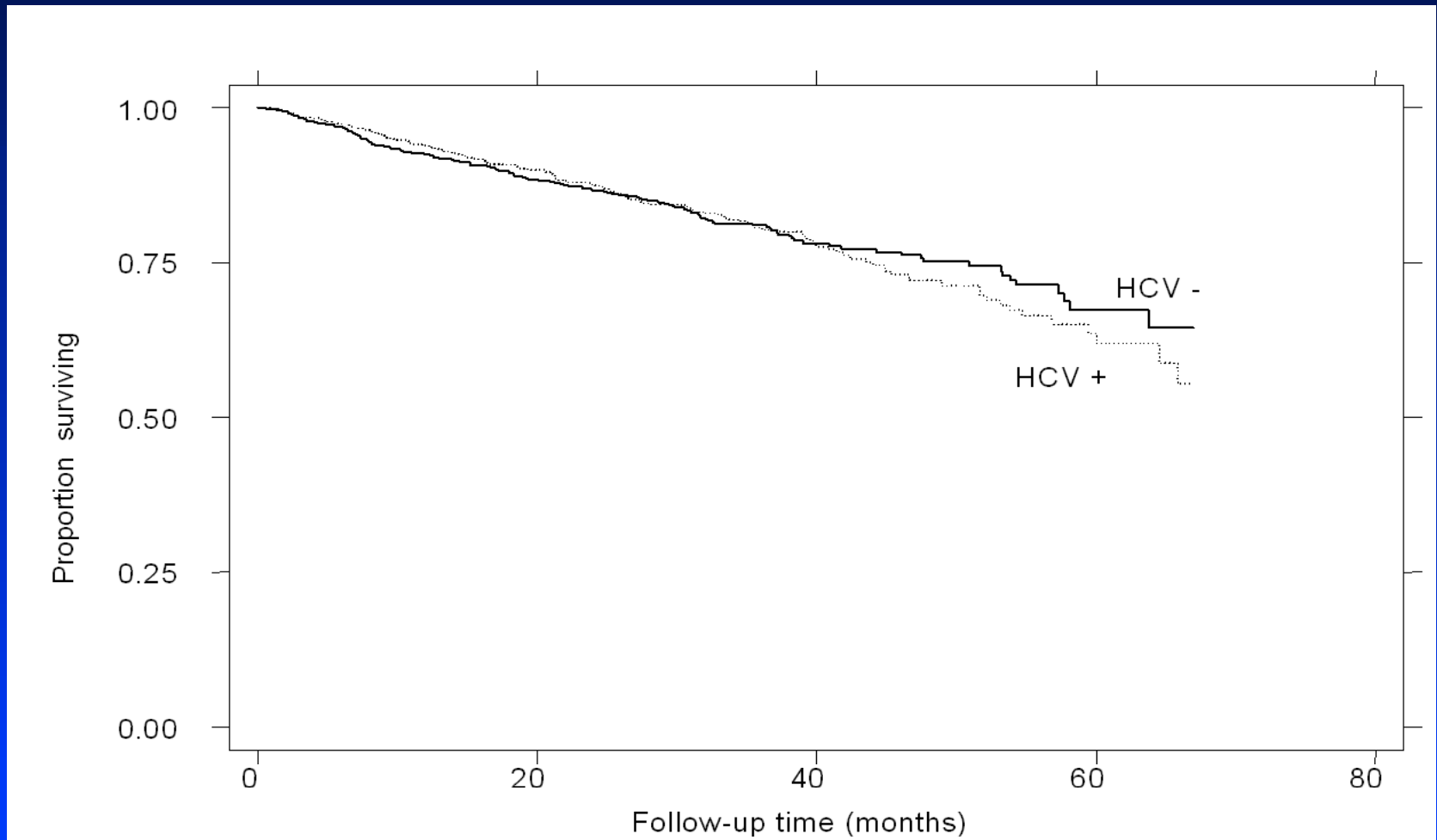


Swiss HIV Cohort Study

Einfluss des HCV Status auf HIV Progression



Hepatitis C und Progression der HIV-Erkrankung: (n=1955) John Hopkins HIV observational cohort



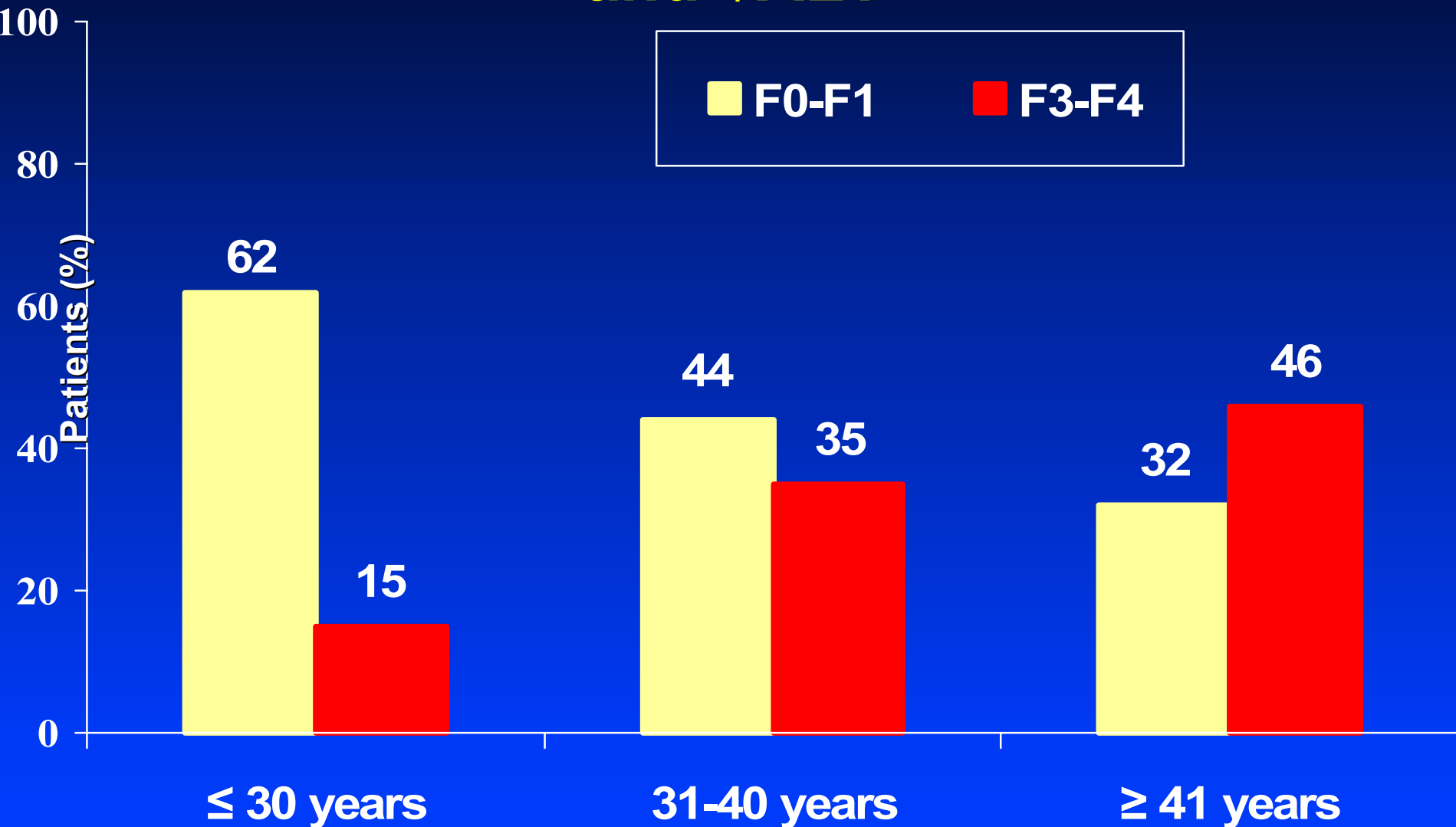
Sulkowski MS et al. JAMA 2002;288:199

Warum zuerst Hepatitis C-Behandlung bei HIV koinfizierten Patienten?

- Beschleunigte Progression zu Leberzirrhose
 - ~ 50% F3-F4 durchschnittlich nach 25 Jahren HCV-Infektion
- Höheres Risiko von Hepatotoxizität durch ARV-Drogen
 - 12-15% (HCV-pos) versus 5-7% (HCV-neg)

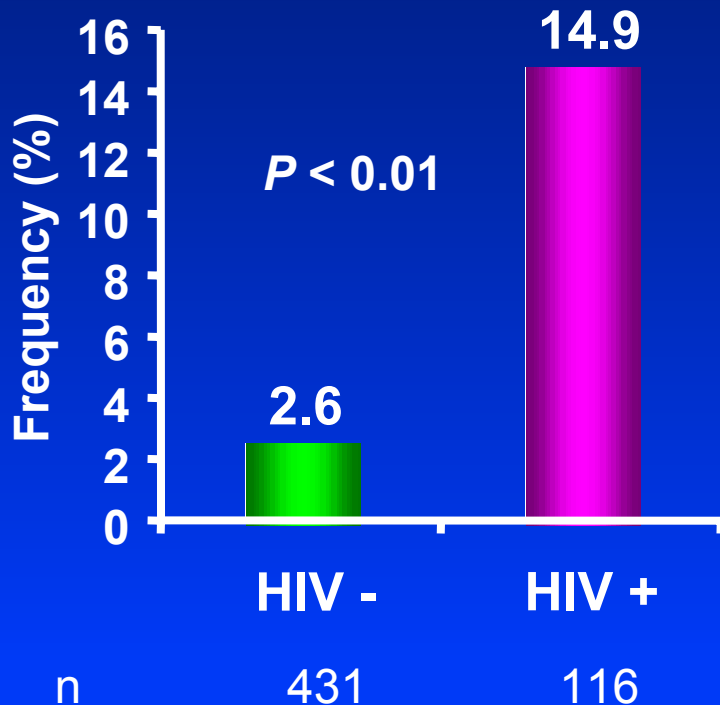
European Collaborative Study

914 HIV+ patients with chronic hep C and \uparrow ALT

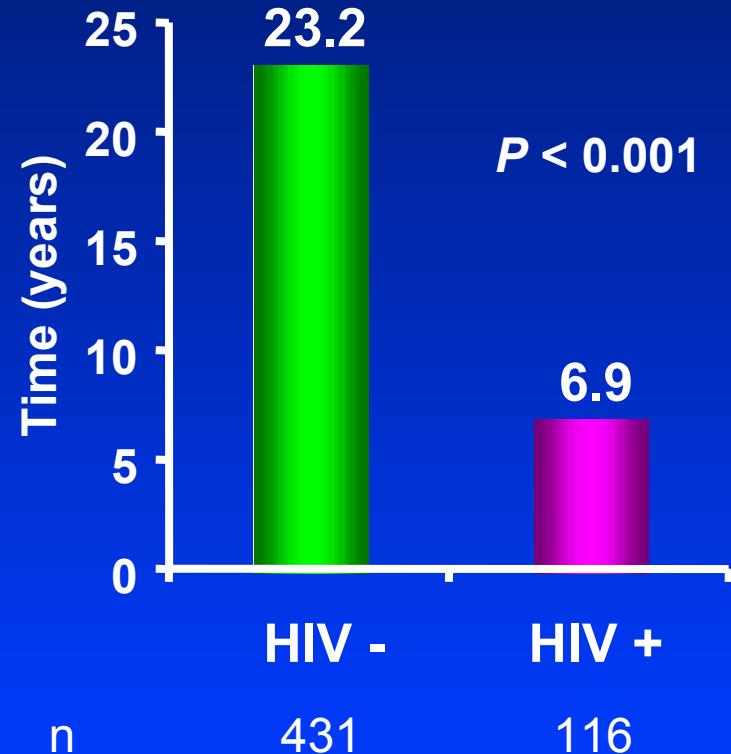


Effekt von HIV auf Progression zur Zirrrose bei HCV-Infizierten

10-Jahres Inzidenz von Zirrrose(%)

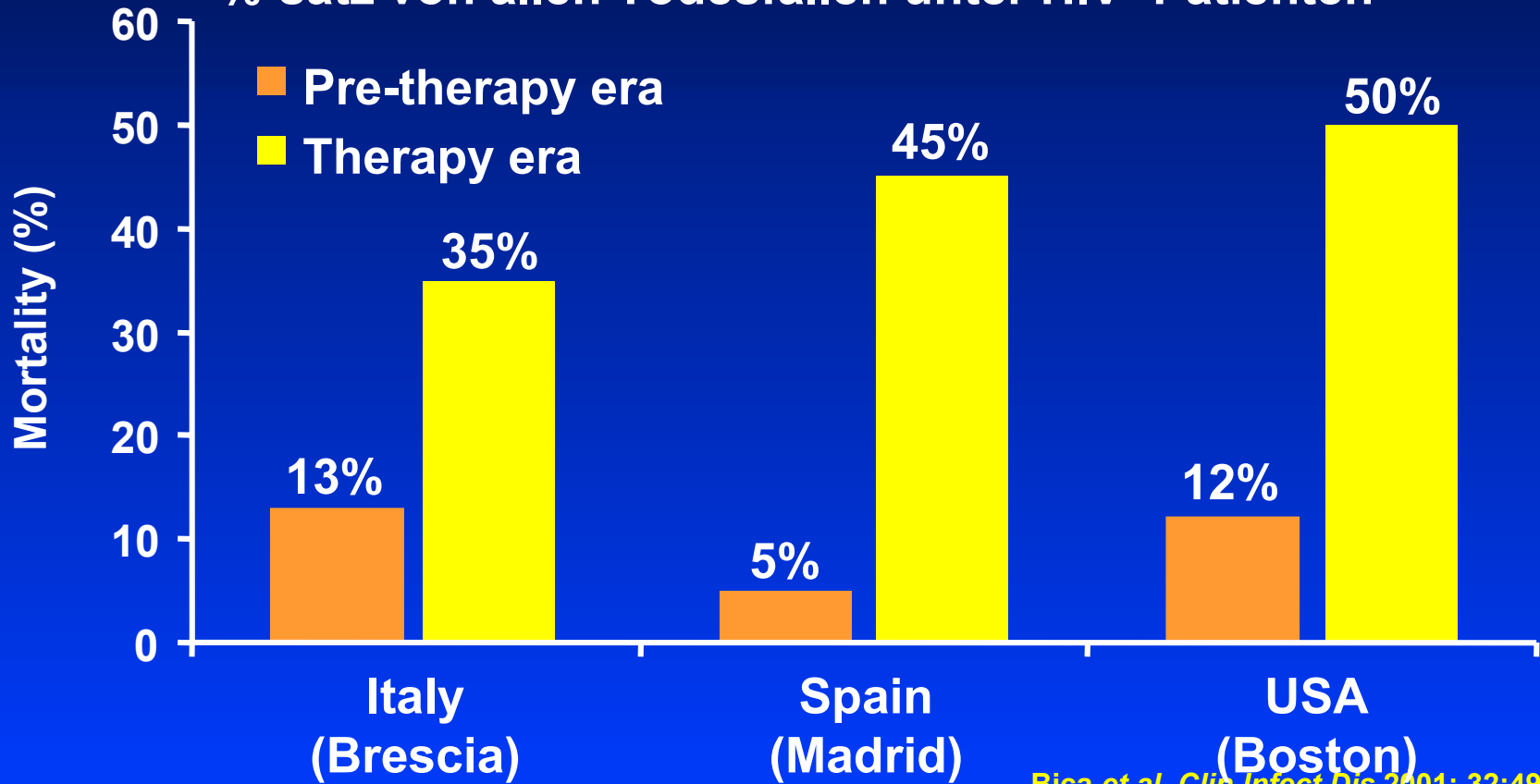


Durchschnittliche Zeit bis Zirrrose (Jahre)



Lebererkrankung als Haupttodesursache in der Ära von potenter antiretroviraler Therapie

Mortalität durch "end-stage liver disease" (ESLD) als % -satz von allen Todesfällen unter HIV- Patienten



Bica et al. *Clin Infect Dis* 2001; 32:492-497

Puoti et al. *JAIDS* 2000; 24:211-217

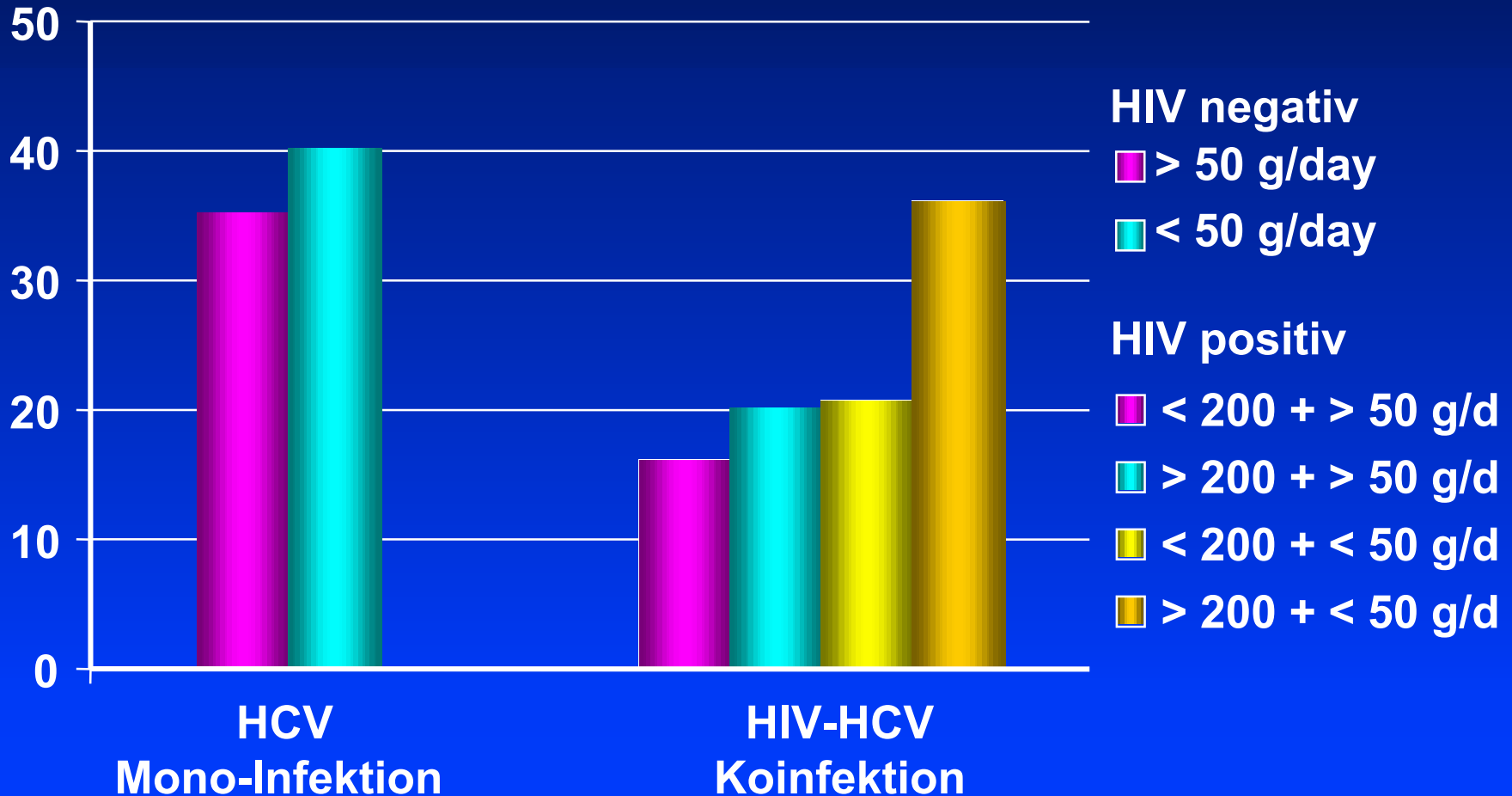
Soriano et al. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:1-4

Soriano et al. *PRN Notebook* 2002; 7:10-15

Martin-Carbonero et al. *AIDS Res Human Retrovirus* 2001; 17:1467-1471

Effekt von Alkohol und CD4- Zahl auf Progression zu Zirrhose bei HCV- Patienten

Jahre



Hepatotoxizität unter ART

Autor	N	ART	HCV	CD4	Rate	Prädiktoren
Rodriguez ¹	132	PI-basiert	62%	324	11%	HCV, Alk.
Sulkowski ²	211	PI-basiert	51%	109	12%	HCV, ↑CD4
Saves ³	1249	2 NRTIs	44%	234	6%	HCV, HBV
den Brinker ⁴	394	PI-basiert	22%	150	18%	HCV, HBV
Martínez ⁵	610	NVP-basiert	51%	279	9.7%	HCV, ALT
Núñez ⁶	222	ART	40%	337	9%	HCV, Alter, Alk.

1. Rodriguez-Rosado et al. *AIDS* 1998;12:1256.

3. Saves et al. *AIDS* 1999;13:F115.

5. Martínez et al. *AIDS* 2001;15:1261.

2. Sulkowski et al. *JAMA* 2000;283:74.

4. den Brinker et al. *AIDS* 2000;14:2895.

6. Núñez et al. *J AIDS* 2001;27:426.

Interactions between anti-HIV and anti-HCV therapy

- Ribavirin
 - May interfere with phosphorylation of zidovudine and stavudine (theoretical)
 - May increase mitochondrial toxicity of didanosine or zidovudine
 - metabolic acidosis
 - pancreatitis

Interactions between anti-HIV and anti-HCV therapy

- Interferons
 - Overlapping CNS toxicity with efavirenz
 - High rates of pre-existing depression in HIV-HCV co-infected patients
 - Potentially hazardous combination?

Inter-relationships between HIV and anti-HCV therapy

- HIV co-infection:
 - Reduces the probability of response to anti-HCV therapy (lower SVRs)
 - Slower HCV clearance?
 - More frequent HCV relapse?
- Longer anti-HCV course needed (>48 wks)?

HIV/HCV co-infection

Consistent recommendations across guidelines

- Screen *all* HIV-infected patients for HCV antibodies
- To treat HCV, consider
 - Liver biopsy score
 - CD4+ cell count
 - HIV RNA viral load
 - Substance abuse
 - History of depression
 - Active opportunistic infection

HIV/HCV co-infection

Other recommendations

- HCV genotype and viral load for ALL patients
- Encourage liver biopsy staging of disease
- Intervention based on assessment of HIV and HCV prognosis and likelihood of treatment success

Anti-HCV treatment in HIV+ patients

	IFN + RBV ¹	Peg-IFN + RBV ²
No.	111	68
Mean age	36	37
Sex (male)	82%	81%
IDUs	80%	94%
With ARV	82%	94%
HCV gen. 1 & 4	62%	70%
HCV-RNA >8 x 10 ⁵	66%	55%
EOT response	29%	50%
SVR	22.3%	33%
Stop due to AEs	12%	14%

When to treat

Grade and stage
of liver disease

CD4+ count (cells/mm³)

>350

200-350

<200

Low activity
(Consistently normal
ALT)

No antiretroviral
therapy
No HCV therapy

Antiretroviral
therapy
No HCV therapy

Antiretroviral
therapy
No HCV therapy

**Moderate activity or
early disease**
(abnormal ALT,
no-minimal hepatic
fibrosis)

No antiretroviral
therapy
IFN/RBV for
genotype 2,3
No HCV therapy for
genotype 1,4

Antiretroviral
therapy
IFN/RBV for
genotype 2,3
No HCV therapy for
genotype 1,4

Antiretroviral
therapy
No HCV therapy

Slide courtesy of David Cooper, MD, DSc

When to treat (continued)

Grade and stage
of liver disease

CD4+ count (cells/mm³)

>350

200-350

<200

**Progressive liver
disease**

(moderate-severe
hepatic fibrosis or cirrhosis)

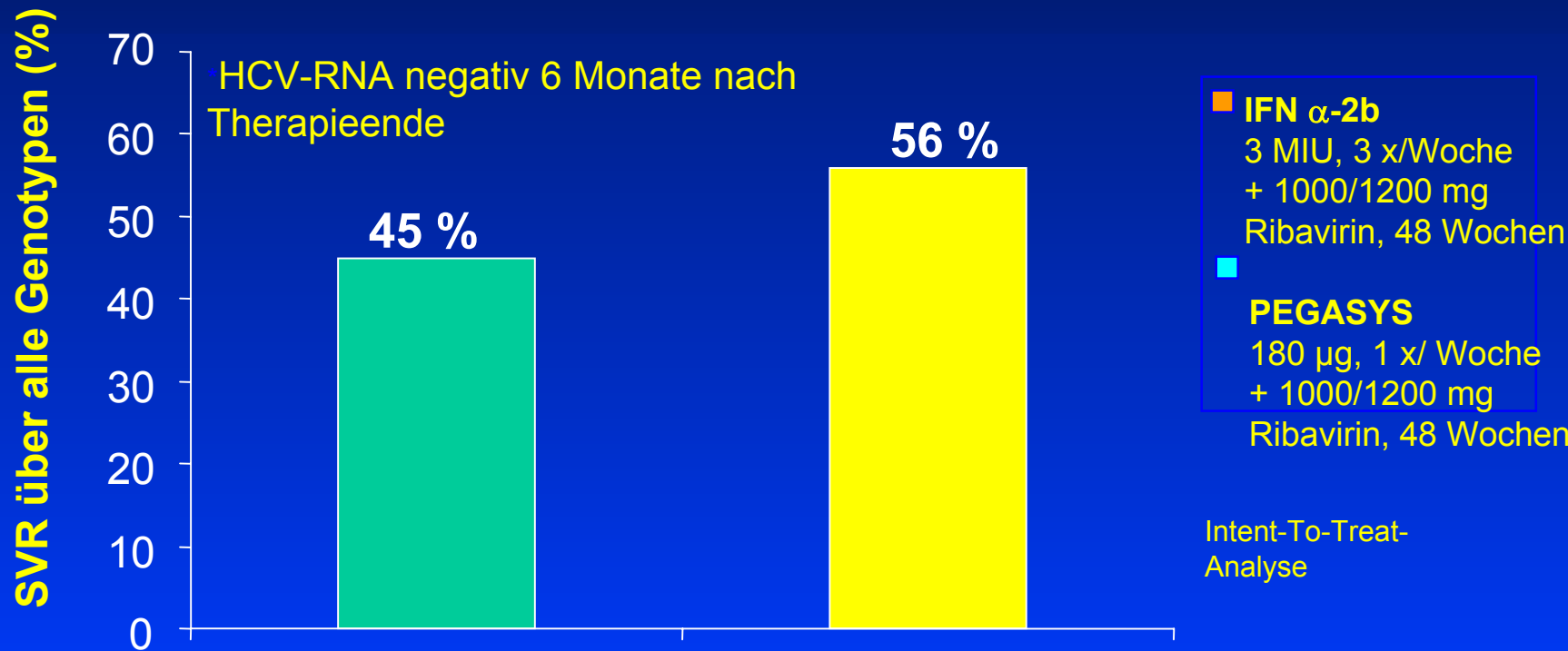
No antiretroviral
therapy
PEG-IFN/RBV
for all genotypes

Potent antiretroviral
therapy
PEG-IFN/RBV
for all genotypes

Based on HIV and
HCV morbidity risk

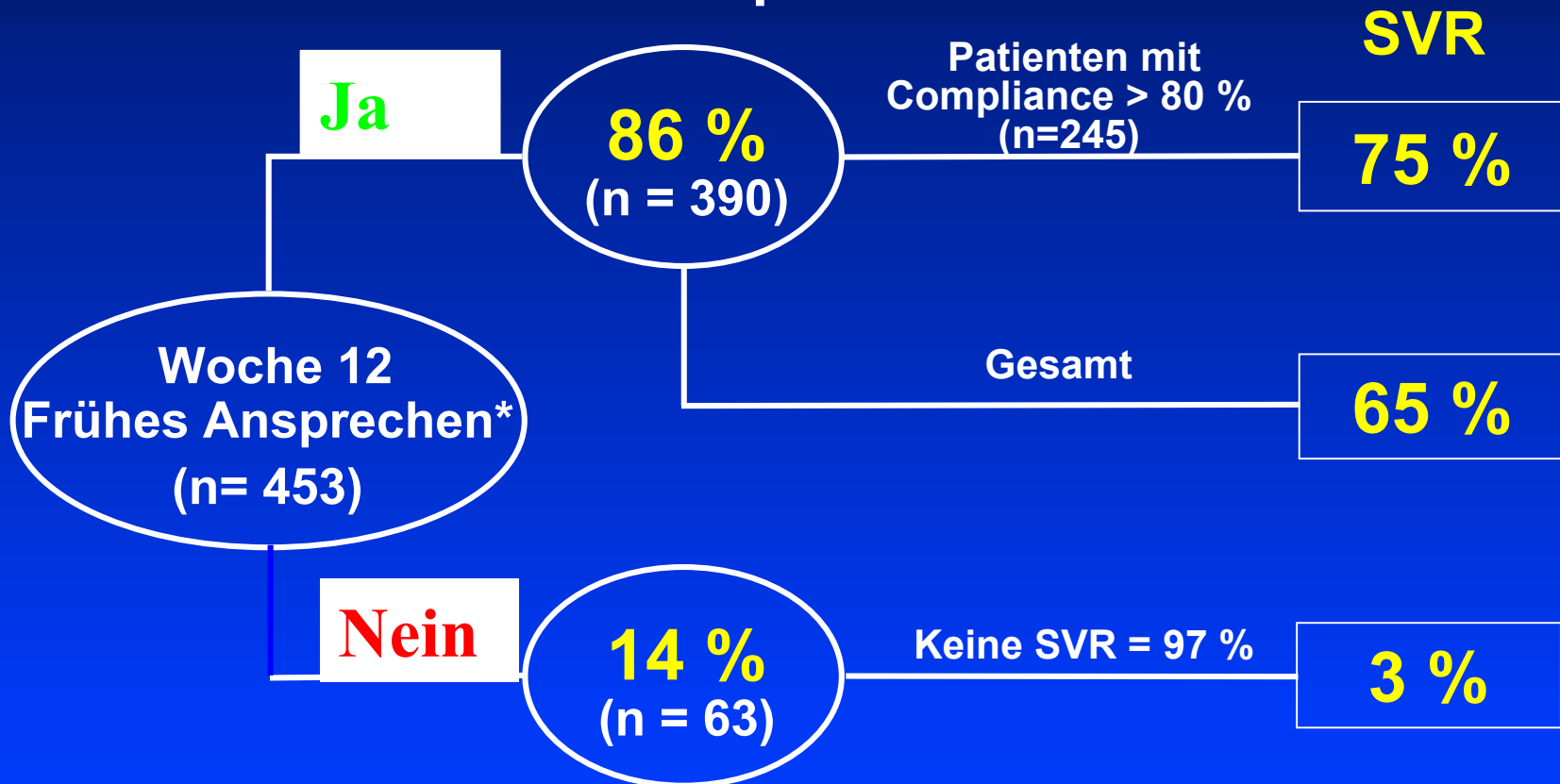
Slide courtesy of David Cooper, MD, DSc

Therapie der Hepatitis C bei Patienten mit chronischer Hepatitis C: PEGASYS in Kombination mit Ribavirin

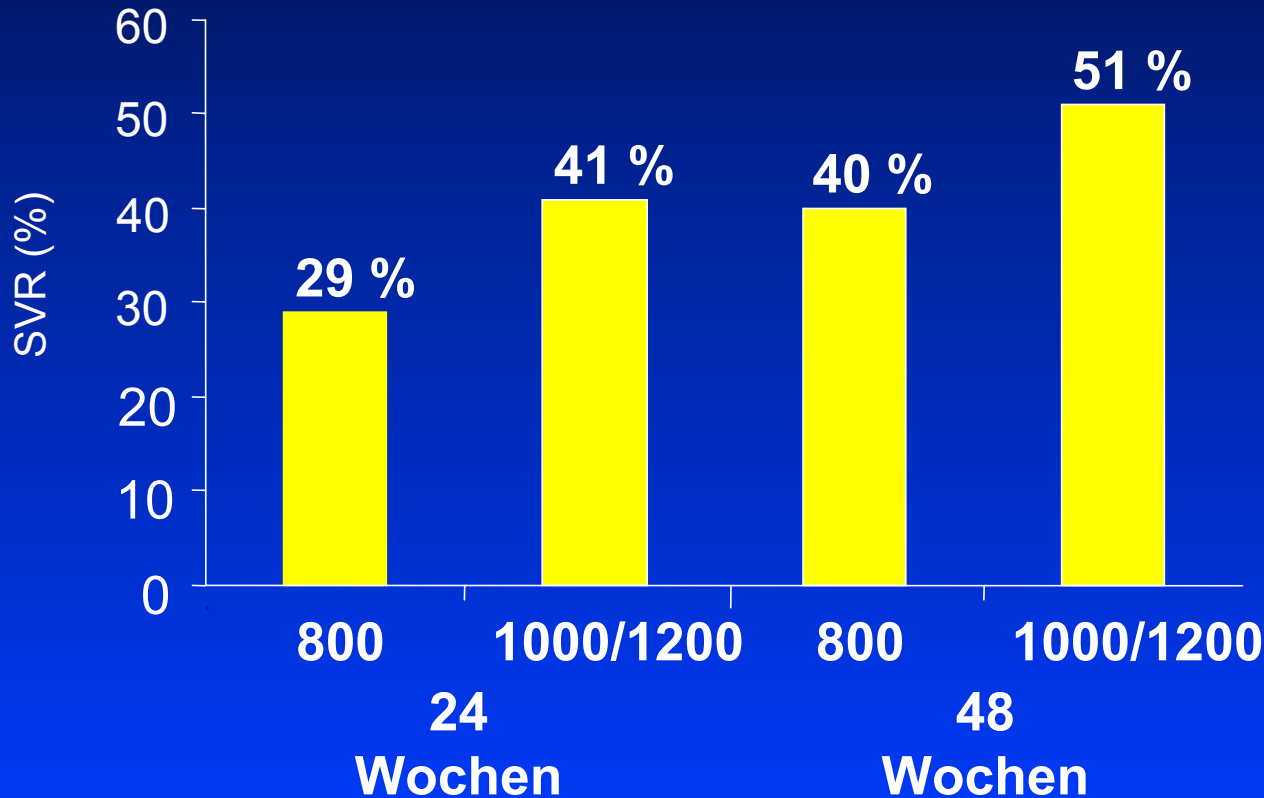


PEGASYS + Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C: Therapieprognose / Compliance Analyse über alle Genotypen

Frühes Ansprechen



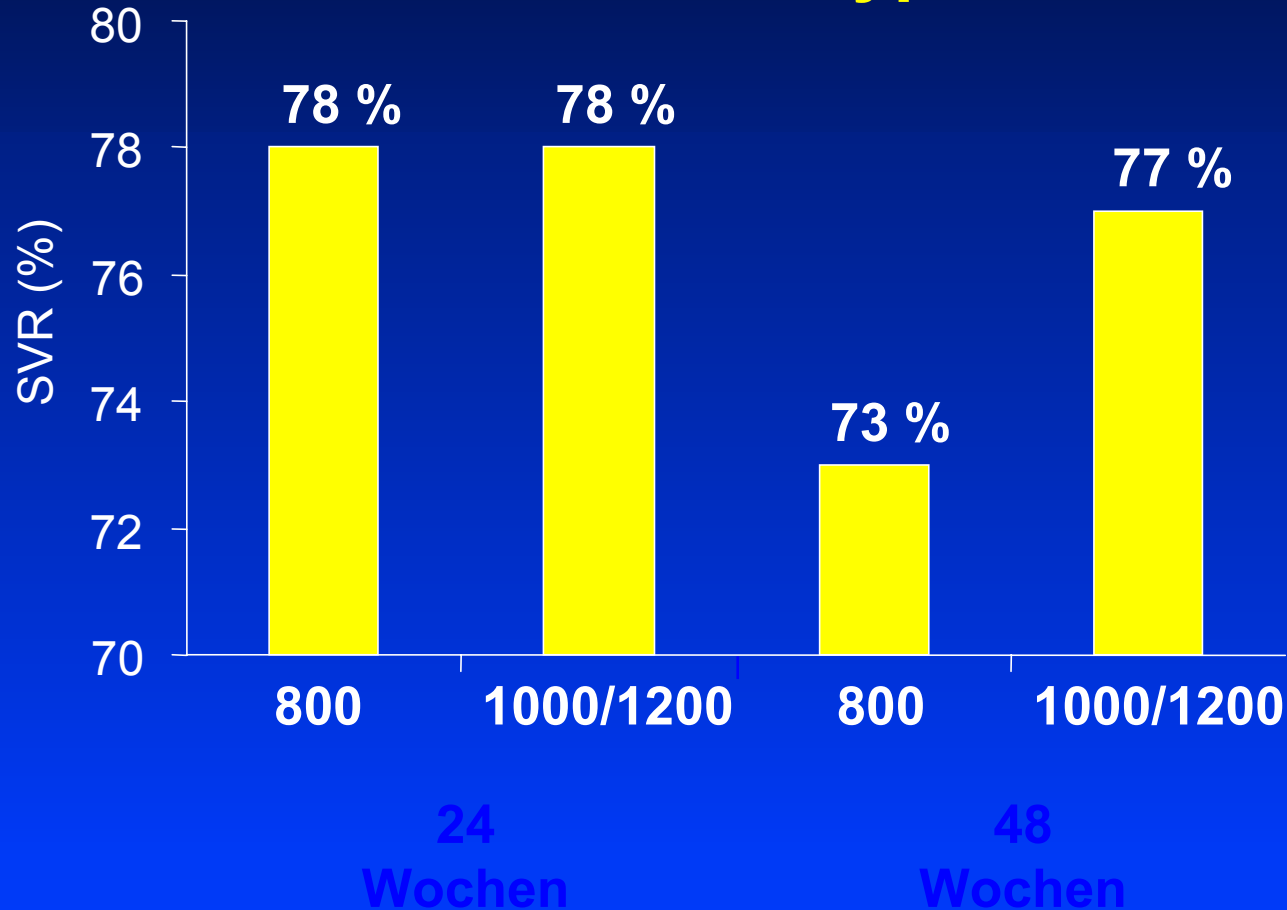
PEGASYS in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C: SVR in Abhängigkeit von Therapiedauer und Ribavirindosis bei Genotyp 1



Hadziyannis SJ et al., EASL, 2002, Madrid

Hoffmann-La Roche, data on file

PEGASYS in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C: SVR in Abhängigkeit von Therapiedauer und Ribavirindosis bei Genotyp 2/3



Hadziyannis SJ et al., EASL, 2002, Madrid

Hoffmann La Roche, data on file

Drawbacks of anti-HCV therapy in HIV coinfection

- Lower response rate
 - 25-35% SVR using Peg-IFN+RBV
- High rate of side effects (mainly due to interactions with ARV drugs)
 - Anemia, hyperlactatemia, pancreatitis, severe weight loss

HIV-HCV co-infection

What to treat with?

Combination therapy

PEGASYS

peginterferon alfa-2a



Fixed dose

180 µg once weekly SC

Peg-Intron

peginterferon alfa-2b



Weight-based

1.5 µg/kg once weekly SC

+ Ribavirin



800 mg/day

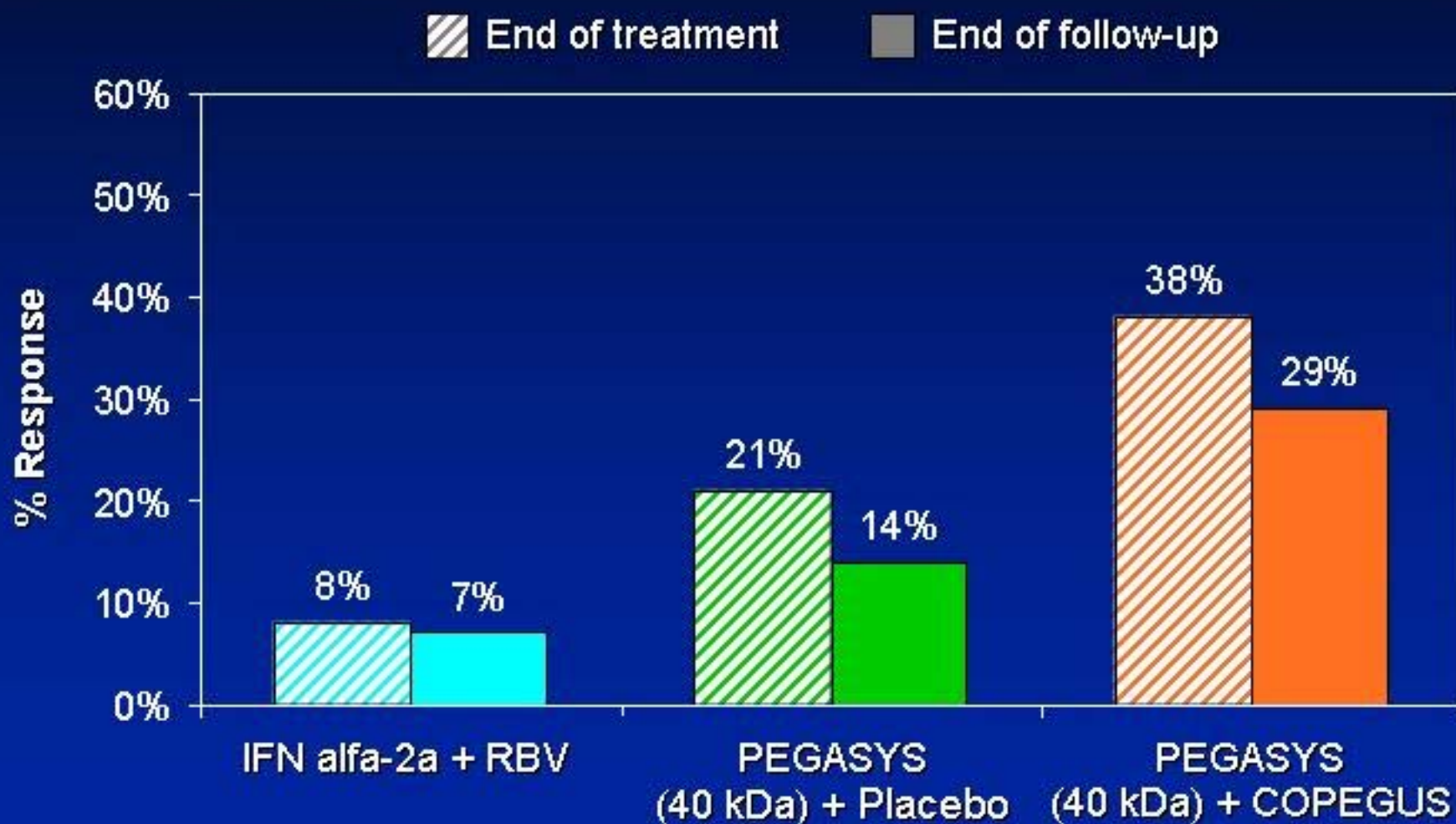
(all genotypes)

Evidence for peginterferon alfa-ribavirin in HIV-HCV co-infection

- APRICOT International study *PEGASYS*
- ACTG A5071 US study *PEGASYS*
- RIBAVIC French study *Peg-Intron*

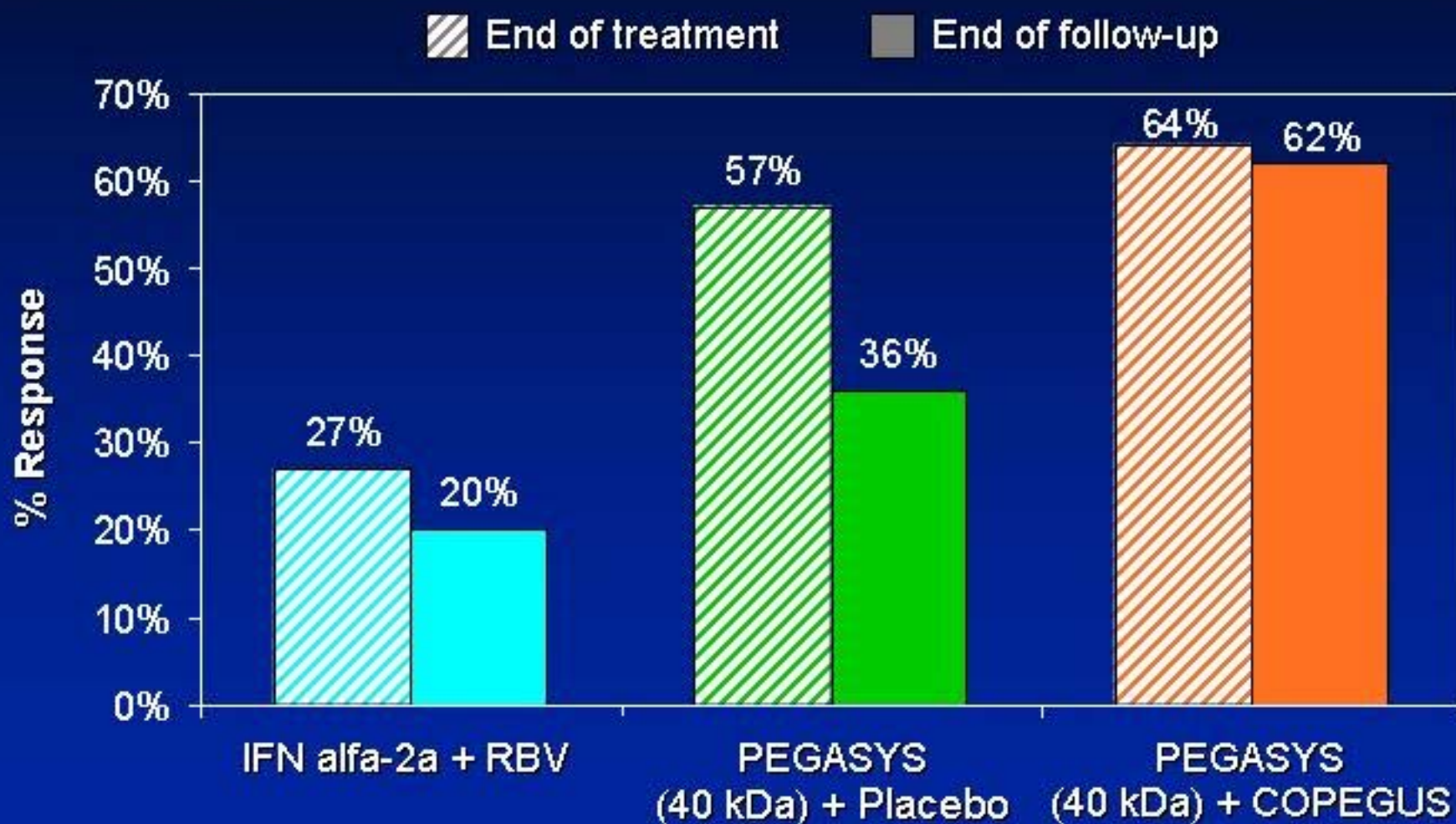
- Other smaller studies

Virologic Response* – End of Treatment vs End of Follow-up (Genotype 1)



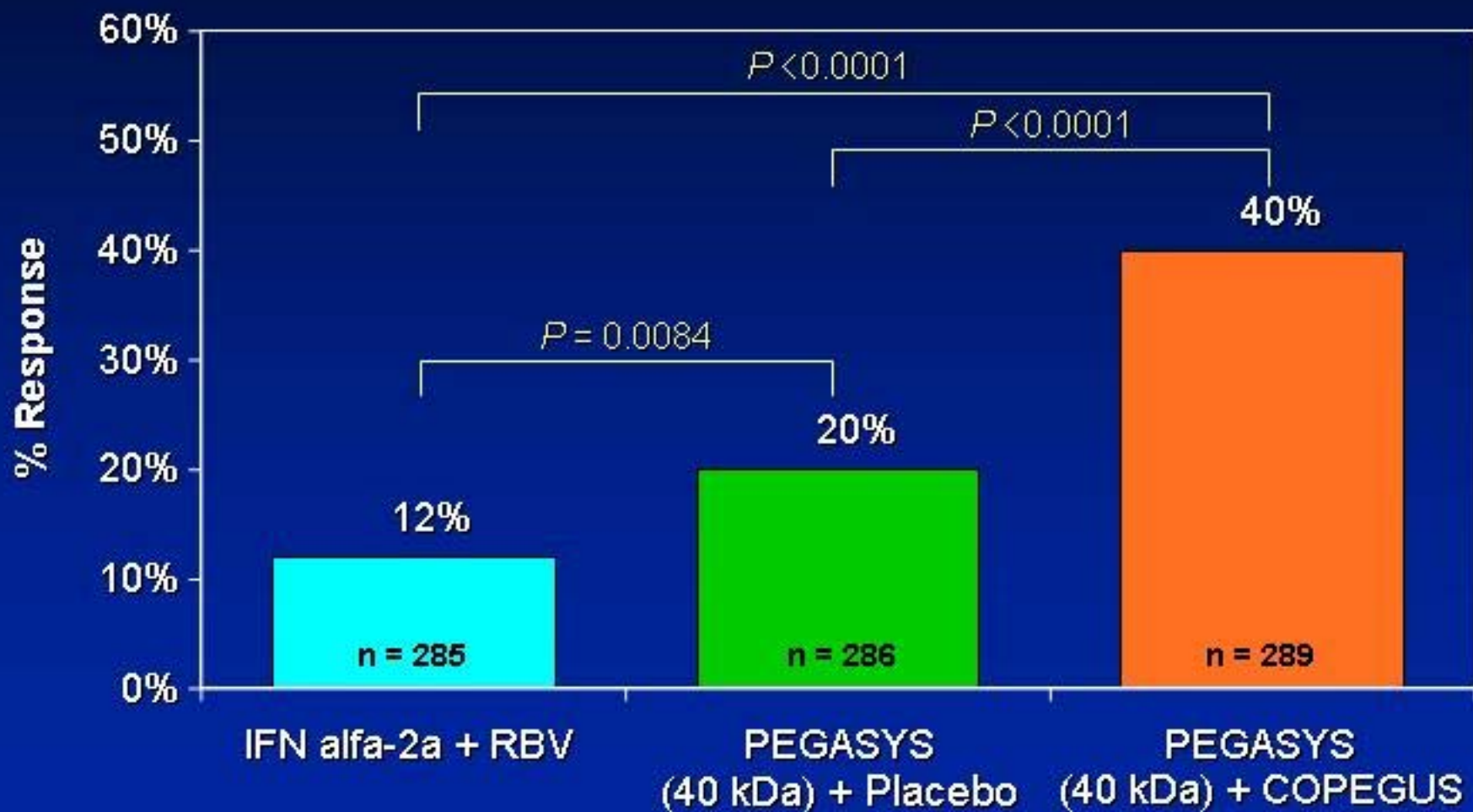
* Defined as <50 IU/mL HCV RNA

Virologic Response* – End of Treatment vs End of Follow-up (Genotype 2 and 3)



* Defined as <50 IU/mL HCV RNA

Sustained Virologic Response*



* Defined as <50 IU/mL HCV RNA at week 72; ITT

HCV-HIV treatment at CROI 2004

	ACTG 5071	APRICOT	RIBAVIC
No. with Peg + RBV	67	289	205
IDUs	80	62%	81%
Cirrhotics	11%	15%	18%
Genotypes 1 - 4	77%	67%	69%
Mean CD4 count	492	520	525
With HAART	85%	84%	82%
Discontinuations	–	25%	42%
EOT (ITT)	41%	49%	36%
SVR (ITT)	27%	40%	27%

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

**Jörg Claus, Dipl.-Psych.
FA für Allg.med.**

Oranienstr. 159, 10969 Berlin