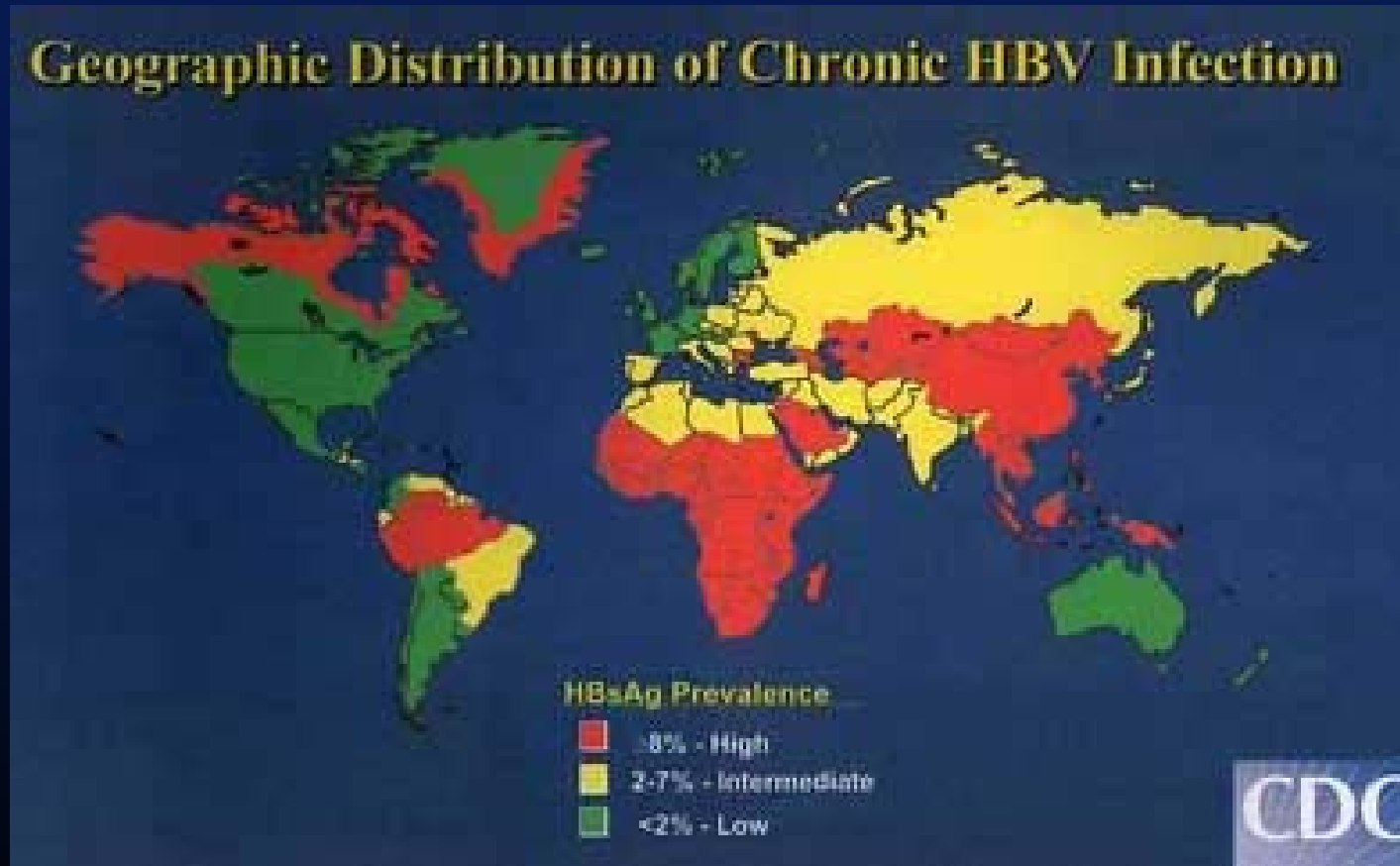


# HBV, HBV + HIV

*Isabelle Pache, 08.12.2005*

# Prévalence HBV

350 millions de personnes infectées à travers le monde



# Classification initiale des patients HBV+

Classification	Serologic Markers	HBV DNA (copies/mL)	ALT
Immunotolerant	<ul style="list-style-type: none"><li>• HBsAg-positive</li><li>• HBeAg-positive</li></ul>	> 10 <sup>5</sup>	Normal
Inactive carrier	<ul style="list-style-type: none"><li>• HBsAg-positive</li><li>• HBeAb-positive</li></ul>	< 10 <sup>5</sup>	Normal
Immunoactive hepatitis	<ul style="list-style-type: none"><li>• HBsAg-positive</li><li>• HBeAg-positive or HBeAb-positive</li></ul>	> 10 <sup>5</sup>	Elevated

- **changement possible de catégorie**

- ALAT et HBV-DNA 1-2x/an
- ttt prophylactique si chimiothérapie ou immunosuppression

# Recommandations

- **pas d'accord sur toutes les situations cliniques**
- **accord sur importance charge virale et élévation des ALAT, mais à quel niveau?**
  - **HBV-DNA:  $> 10^5$ ?  $> 10^4$ ?**
  - **ALAT:  $> 1.2x$  norme sup?  $> 2x$  norme sup?**
- **accord sur certaines indications au traitement**
  - **pts cirrhotiques avec ALAT et/ou HBV-DNA élevés**
  - **pts avec HBV-DNA  $> 10^5$  et ALAT élevés**

Lok AS, et al. Hepatology. 2004;39(3):857-86

de Franchis R, et al. J Hepatol. 2003;39(Suppl 1):S3-S25

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:87-106

# Buts du traitements

1. Suppression HBV-DNA
2. Normalisation ALAT
3. Séroconversion HBeAg+ / anti-HBe
4. Améliorations histologiques
5. Eviter résistances

# Suppression du HBV-DNA

- HBV jamais totalement éradiqué
- diminution à un taux  $<10^4$  copies/ml suffisantes (?) car associé à ALAT N
- marqueur d'amélioration histologique

Gauthier J, et al. J Infect Dis. 1999;180:1757-1762.

Mommeja-Marin H, et al. Hepatology. 2003;37:1309-1319

# Normalisation des ALAT

- atteint par 70-90% des pts HBeAg- après un an de traitement par un agent oral
- diminution parallèle à HBV-DNA
- corrélation avec amélioration inflammation histologique
- flare
  - séroconversion eAg+/eAg-
  - parfois à l'induction
  - apparition résistance

Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med. 2005;352:2673-2681 – Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med. 2003;348:800-807 -  
Dienstag JL, et al. N Engl J Med. 1999;341:1256-1263 - . Shouval D, Lai et al. Hepatology 2004 ;41 : LB-07. - Lok  
AS. N Engl J Med. 2005;352:2743-2746

# Séroconversion eAg/eAc

- **taux séroconversion selon: ALAT départ (>60% si ALAT > 200 UI), génotype (A > autres)**
- **séroconversion = réponse soutenue chez 90% des pts non-résistants**
- **séroconversion lors d'un traitement**

	1 an	2 ans	3 ans
lamivudine	17 %	29 %	40 %
adéfovir dip.	14 %	28 %	42 %
entécavir	21 %		
interféron $\alpha$	31 %		

- **séroconversion anti-HBs: < 0.5% spontanée, 2% ttt oral, 7% IFN $\alpha$**

Chang T, et al. Hepatology 2004;40:A 70 Dienstag JL, et al. Hepatology. 2003;37:748-755 - Ryu SH, et al. J Hepatol. 2003;39:614-619 - Yao GB, et al. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004;3:188-193 - Chu CJ, et al. Gastroenterology. 2003;125:444-451 - Leung NW, et al. Hepatology. 2001;33:1527-1532 - Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695 - Janssen HL, et al.. Lancet. 2005;365:123-129. Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2003;348:808-816.

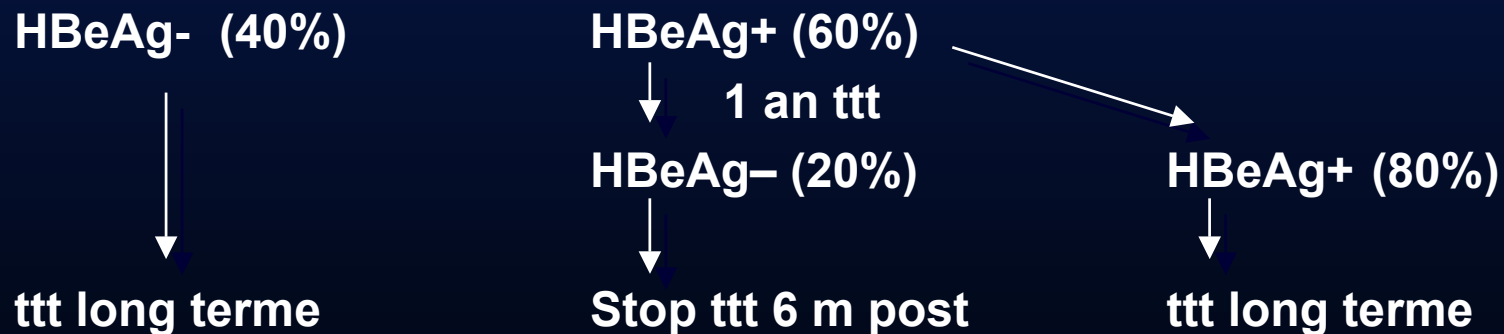
# Résistances

- lamivudine: - YMDD surtout
- adéfovir: - surtout HBeAg- et si HBV-DNA > 6 log après 48 sem. de ttt (3%)  
- N236T (domaine D HBV polymérase),  
A181V (domaine B HBV polymérase)
- entecavir - mutations proches de celles de la LAM

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
LAM	21-24%	38-42%	53%	70%	
ADP HBeAg+	0%		3%		
ADP HBeAg-	0%			6-18%	29%
Entecavir, naïf	0%	0%			
Entecavir, LAM-R	7%				

# Durée du traitement HBeAg-

- (PEG)-IFN $\alpha$ 
  - 1 an maximum
  - IFN $\alpha$ : SVR chez 18% à 7 ans de FU
  - PEGIFN $\alpha$ : 45% pts avec HBV-DNA < 20'000 copies/ml 6 mois après fin ttt
- Agents per os - ?????? (88% ttt long terme)



# (PEG)-Interferon alpha

- HBeAg+
  - séroconversion HBeAg 27-32%
  - HBV-DNA < 100'000 32-34%
  - séroconversion anti-HBs 2%
- HBeAg-
  - HBV-DNA < 1000 cp/ml 43-44%
  - ALAT normales 59-60%
  - perte HBsAg 3-4%
  - séroconversion anti-HBs 2-3%
- diminutions des complications cliniques à long terme si séroconversion HBeAg

Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695 - Janssen HL, et al. Lancet. 2005;365:123-129

Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2004;351:1206-1217

# Lamivudine 100 mg/j

HBeAg+	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
séroconversion eAg	17%	29%	40%	
résistance	21-24%	38-42%	53%	70%
↑ HBV-DNA post résistance (échappement)	7%	12%	20%	
récidive post séroconversion ttt encore 24 mois (HBV-DNA / eAg+)	21% / 13%	31% / 16%		

- **Cirrhose**
  - ALAT et/ou HBV-DNA élevé, quelque soit le status eAg
  - n = 651, LAM 100 mg/j jusqu'à 5 ans
  - ↓ significative progression Child-Pugh et développement hépatocarcinome, MAIS seulement sans échappement
- **Combinaison PEG IFN $\alpha$  + LAM supérieure à LAM en monothérapie, mais pas à PEG IFN $\alpha$  seul**

# Lamivudine 100 mg/j

- **bonne tolérance, prise facile**
- **nécessité compliance + + + + pour prévenir un risque de résistance encore plus élevé**
- **échappement viral surtout si cirrhose ou âge avancé**
- **si échappement, surtout chez cirrhotique, remplacement ou addition d'adéfovir**
- **si arrêt du ttt plusieurs mois après séroconversion et charge virale indétectable et ré-apparition HBV-DNA, 87% de réponse à un re-ttt**

# Adefovir 10 mg/j HBeAg+

	1 an	2 ans	3 ans
séroconversion	12-14%	33%	46%
HBV-DNA < 1000 cp/ml	29%	40%	48%
ALAT normales	63%	73%	80%
résistances	0%		3%

Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2003;348:808-816. - Marcellin P, et al. 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 13-17, 2005; Paris, France. Abstract 73

# Adefovir 10 mg/j HBeAg-

	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
HBV-DNA <1000 cp/ml	71%	79%	67%	
ALAT normales	73%	69%		69%
résistance			6-18%	29%

- maintien du ttt = maintien réponses virales et biologiques
- arrêt du ttt après 1 an = perte avantages
- amélioration fibrose

Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2003;348:808-816. - Marcellin P, et al. J Hepatol 2005; A 73  
Hadziyannis S, et al. Hepatology 2005 ;42(4) :A 438 - Locarnini S, Qi X, et al. J Hepatol 2005 Apr : A36  
Hadziyannis S, et al. N Engl J Med 2005;352(26):2673-81

# Entecavir 0.5 mg/j

- comparaison avec LAM monothérapie
- HBeAg+, naïfs
  - à 1 et 2 ans, HBV-DNA < 300 cp/ml: 67 et 80% (vs 36 et 60%)
  - à 2 ans, ALAT normalisées: 68% (vs 60%)
  - réponse soutenue (6 m après fin, DNA < 0.7 mEq, ALAT N, eAg-): 82%
  - résistance à 1 et 2 ans: 0%
- HBeAg-, naïfs, 1 an de ttt
  - HBV-DNA négatif: 90% (vs 72%)
  - ALAT N: 78% (vs 71%)
- cas de résistance chez pts LAM résistants (1% à 1 an, 9% à 2 ans)
- approuvé pr le ttt des pts résistants LAM, mais à double dose

# Tenofovir Following Suboptimal Response to Adefovir

- 6 individuals with suboptimal response to adefovir
  - 2 patients developed resistance on adefovir
  - 4 with suboptimal response but not genotypic resistance to adefovir
  - Tenofovir added to treatment regimen
- Significant reduction in viral load after 6-7 months of tenofovir for those with adefovir resistance
- > 1-log drop in viral load within 1 month of tenofovir for those with suboptimal response to adefovir

# Tenofovir in Patients With Lamivudine Resistance

- **Prospective, nonrandomized, single-arm, multicenter study (N = 20)**
  - Patients with lamivudine resistance and suboptimal response to adefovir
  - All patients switched to tenofovir 300 mg/day
- **18 patients achieved had HBV DNA < 400 copies/mL**
  - Median length of treatment to endpoint, 4 months
- **3 patients demonstrated HBeAg loss**
  - Length of treatment before reaching endpoint, 3-5 months

# Tenofovir vs Adefovir in Lamivudine-Refractory Patients

- Retrospective analysis: LAM-refractory patients switched to TDF 300 mg/day (n = 38) or ADV 10 mg/day (n = 68)
- More TDF patients with HBV DNA < 400 cp/ml at Month 6\*

Undetectable HBV DNA*	Tenofovir 300 mg/day (n = 38)	Adefovir 10 mg/day (n = 68)
<b>Month 12, %</b>	<b>94</b>	<b>32</b>
<b>Month 18, %</b>	<b>100</b>	<b>35</b>
<b>Month 24, %</b>	<b>100</b>	<b>49</b>

- Considerably more patients receiving TDF exhibited HBeAg and HBsAg loss vs ADV after up to 2 years

Outcome	Tenofovir 300 mg/day (n = 38)	Adefovir 10 mg/day (n = 68)
<b>HBeAg loss, %</b>	<b>49</b>	<b>13</b>
<b>HBsAg loss, %</b>	<b>19</b>	<b>6</b>

# Telbivudine 600 mg/j

	W52: Telbivudine	W76: Telbivudine	W76: Lam	
Week 52 Outcome N=1367				
<b>HBV DNA negative</b>	<b>60%</b>	<b>73%</b>	<b>45%</b>	
<b>Normal ALT levels</b>	<b>77%</b>			
<b>Resistance Virologic breakthrough</b>	<b>&lt; 1% (vs 5%) 0 (vs 3pts)</b>			
<b>HBeAg loss</b>	<b>26%</b>	<b>39</b>	<b>45</b>	

- à 1 an, telbivudine vs LAM**
- plus grande efficacité antivirale
  - moins de résistance
  - moins d'échappement

# Clevudine Treatment in HBeAg-Positive Patients

- Multicenter, randomized, phase 3 trial
  - Patients received 24 weeks clevudine 30 mg/day (n = 243) or placebo (n = 61)
  - Follow-up, 24 weeks

Outcome	Clevudine 30 mg/day (n = 182)	Placebo (n = 61)
<b>HBV DNA undetectable at treatment end, %</b>	<b>59</b>	<b>0</b>
<b>Normalized ALT, %</b>		
• End of treatment	<b>68*</b>	<b>18</b>
• End of follow-up	<b>61*</b>	<b>28</b>
<b>HBeAg seroconversion at end of follow-up, %</b>	<b>10</b>	<b>12</b>

\* p<0.001

# Clevudine Treatment in HBeAg-Negative Patients

- Multicenter, randomized, phase 3 trial
  - Patients received 24 weeks clevudine 30 mg/day (n = 243) or placebo (n = 23)
  - Follow-up, 24 weeks

Outcome	Clevudine 30 mg/day (n = 63)	Placebo (n = 23)	P Value
<b>Undetectable HBV DNA, %</b>			
• End of treatment	<b>92</b>	<b>0</b>	<b>&lt; .0001</b>
• End of follow-up	<b>16</b>	<b>0</b>	
<b>Normal ALT, %</b>			
• End of treatment	<b>75</b>	<b>33</b>	<b>.006</b>
• End of follow-up	<b>71</b>	<b>29</b>	<b>.007</b>

# Treatment of chronic hepatitis D with PEGIFN

- PEG IFN  $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg/sem, 12 mois
- n = 14 (6 afro-américains)
- tous avec  $\uparrow$  ALT
- 4 HCV, 2 HIV
- 11 non répondeurs à IFN
  
- End of tx and 6 months after end of tx response
  - normal ALT
  - HDV-RNA negative
  - IgM anti-Delta negative

# Treatment of chronic hepatitis D with PEGIFN

- 13/14 complete tx (mild side effects)
- 6/13 end of tx response
  - 1 HBsAg loss
- 5/13 sustained virological response
  - all non responders to IFN
  - 4/5 significant improvement in fibrosis (> 1 stage Metavir)
  - 1 relapser: normal ALT during FU
- 4/7 non responders had a 2<sup>nd</sup> liver biopsy
  - 2/4 improvement in fibrosis ( $\geq$  1 stage Metavir)
  - 2/4 increase in histologic lesions (HIV)

# CO-INFECTION

# Prévalence co-infection

- HIV, HBV et HCV ont les mêmes modes de transmission, ce qui favorise le risque de co-infection
- co-infection HIV-HCV 15-45%, mais supérieure à 80% chez les hémophiles et utilisateurs de drogues iv et 4-8% chez les homosexuels masculins
- co-infection HIV-HBV 9%

Sulkowski MS, JAMA 2002;288:199 // Ragni MV, J Infect Dis 2001;183:1112  
Ockenga J, J Hepatol 1997;27(1):18 Sengupta B, Indian J Med Res 1992;95:256  
Hayashi PH, J Med Virol 1991;33:177 // Bodsworth NJ, J Infect Dis 1991;163:1138  
Mai AL, J Clin Gastroenterol 1996;22:299

# HIV-HBV coinfection

- **moins de clearance HBV chez pts HIV**

Bodsworth NJ, J Infect Dis 1991;163:1138 // Mai AL, J Clin Gastroenterol 1996;22:299

- **évolution clinique du HBV non modifiée par HIV**

Bonancini M, Am J Gastroenterol 1991;86:570 // Mai AL, J Clin Gastroenterol 1996;22:299

- **HBV associé à une augmentation de la mortalité**

Rockstroh J, EuroSIDA cohort, CROI 2004, A799

# Morbidité et mortalité liées au foie chez les patients HIV

Toutes les admissions dans 1 hôpital de Madrid entre 01.96 et 12.2000, 1334 admissions, 875 pts HIV, 158 (11.8%) admis pour une complication hépatique ou ayant développé une complication hépatique durant le séjour

	1996		2000	
	n =	%	n =	%
<b>Morbidité</b>	<b>31/330</b>	<b>9.4</b>	<b>46/159</b>	<b>29</b>
<b>Mortalité</b>	<b>5/54</b>	<b>9</b>	<b>9/20</b>	<b>45</b>

# Morbidité hépatique (cirrhose décompensée et CHC) et HAART

	Pre-HAART			Depuis HAART		
	Année	n =	%	Année	n =	%
Puoti, Italy, 2000	87	305	13	96	46	35
Martin-Carbonero, Spain, 2001	91-95	312	4.8	2000	20	45
Bica, USA, 2001	91	26	11.5	98-99	22	50
Cacoub, France, 2001	95	1327	1.6	97	543	7.8

n = mort de pts HIV, % mortalité liée aux hépatopathies chez pts HIV

# **HIV and liver diseases - HAART-induced liver toxicity I**

- **Early-onset hepatotoxicity**
  - **immune-mediated hypersensitivity**
  - **days to weeks after initiation**
  - **rash, fever**
  - **high CD4 count**
  - **abacavir (Ziagen), nevirapine (Viramune)**

# **HIV and liver diseases - HAART-induced liver toxicity II**

- **Delayed-onset hepatotoxicity**
  - **Several months after initiation**
  - **Direct toxic effect, particularly with heavy alcohol intake or HBV/HCV coinfecting pts**
  - **3 presentations**
    - **mitochondrial toxicity and steatosis with NRTI (microsteatosis, pancreatitis, lactic acidosis)**
    - **direct hepatocellular damage with ritonavir (Norvir), nevirapine (Viramune) (high transaminases +/- high Tbili, ALT/ALP ratio > 5)**
    - **cholestasis with indinavir (Crixivan) (high ALP +/- high Tbili, ALT/ALP ratio < 2)**

# Traitements

- **Traitements disponibles:**
  - **HAART: lamivudine, adéfovir, tenofovir, entecavir, emtricitabine**
  - **(PEG) IFN  $\alpha$**
- **moins de résistance avec analogues nucléotidiques**
- **pas de mutation communes entre analogues nucléosidiques et nucléotidiques**

# Traitements II

- **LAM: plus de résistance (90% à 4 ans)**
- **adéfovir:**
  - **bonne tolérance au long terme**
  - **peu d'effets secondaires rénaux**
  - **peu de résistance**
  - **efficace chez pts LAM-résistant**
  - **diminution des ALAT et de la charge virale plus lente mais continue (46% à 3 ans, 58% à 4 ans)**

Benhamou Y, et al. Hepatology. 1999;30:1302-1306. - Lai CL, et al. Clin Infect Dis. 2003;36:687-696.

Benhamou Y, et al. J Hepatol 2005

# Traitements III

- **ténofovir:**
  - bonne tolérance à moyen terme
  - 55% HBV-DNA < 200 cp/ml, 70% < 300 cp/ml
  - 10% perte eAg, 5% séroconversion anti-e
  - pas de résistance à 1 an

# Vaccination

- moins bonne réponse à la vaccination
- Engerix à double dose (40 microg) à 0, 1 et 6 mois seulement plus efficace si CD4 > 350
- Engerix (40 microg) avec adjuvant (oligodéoxynucléotide synthétique contenant un motif CpG immunostimulant) permet d'obtenir 100% de pts anti-HBs à 1 an (Engerix 40 microg seul = 63%)

# Conclusions mono-infectés

- difficultés dans la détermination, le choix et la durée du traitement
- avantages du PEG IFN $\alpha$  en termes de séroconversion e, voire s, de durée limitée du ttt, d'effet potentiellement après l'arrêt du ttt et de l'absence de résistance, MAIS coûts et effets secondaires plus marqués
- Problème de durée du traitement avec les agents per os (arrêt efficacité à l'arrêt du ttt oral)
- Malgré les résistances et les risques de décompensation à l'arrêt, la lamivudine reste le plus souvent le premier choix.
- Adéfovir, entécavir et ténofovir efficaces lors d'une résistance à la LAM
- Les nouvelles molécules ont moins de résistance et une plus grande efficacité dans la diminution de la charge virale et de la séroconversion anti-e

# Conclusions co-infectés

- **hépatopathies = 1ère cause de morbidité et de mortalité chez pts HIV**
- **en comparaison avec HCV, co-infection moins fréquente**
- **évolution clinique du HBV non modifié par le HIV**
- **traitement souvent inclus dans le HAART**
- **plus haut taux de résistance à la LAM**
- **réponse biologique, virologie, sérologique plus lente que chez mono-infectés, mais continue avec le temps**



# Ponction-biopsie du foie

- pas obligatoire avant chaque début de traitement
- traditionnellement, lien entre les ALAT et l'inflammation histologique, mais 24% des pts avec ALAT N et HBV-DNA  $> 10^4$  copies/ml ont un stade de fibrose  $\geq 3$
- propositions: biopsier au minimum les patients à risque de fibrose élevée:  $> 40$  ans, HBV-DNA  $> 10^5$  copies/ml (ALAT N ou élevées)