



## Болезни у пациентов с ВИЧ– сегодня и завтра

By Prof. Juergen Rockstroh

**GreenShoots**  
FOUNDATION

# Болезни у пациентов с ВИЧ— сегодня и завтра

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Department of Medicine I, University of Bonn, Bonn, Germany

**“Support needing populations through medical assistance and the transfer of knowledge to local medical practitioners.”**

---

Our vision for the  
Medical Assistance & Medical Education  
(MAME) Programs

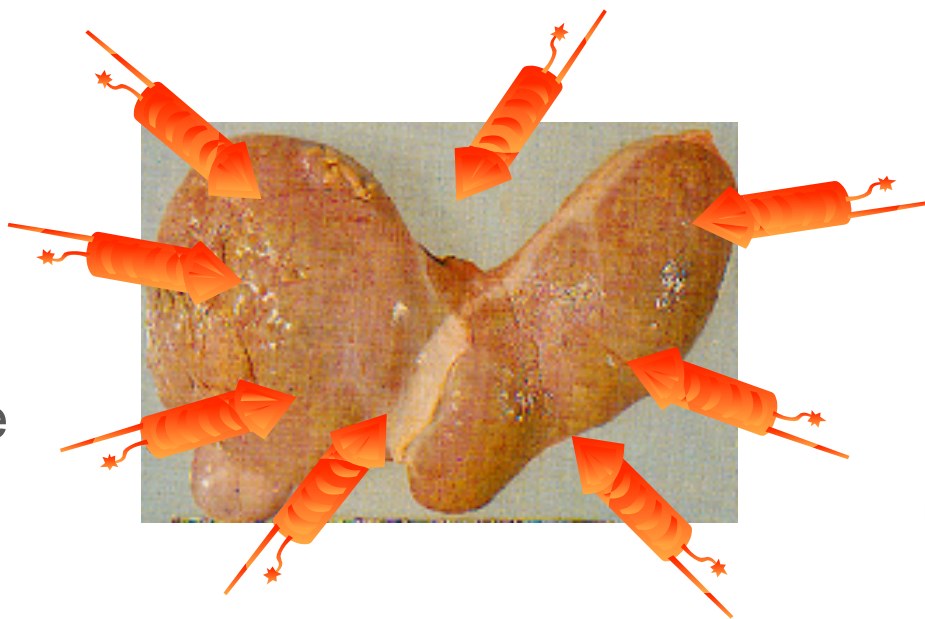
**GreenShoots**  
FOUNDATION

# Повышение АЛТ/АСТ у пациентов с ВИЧ

Вирусный гепатит  
ВГС- ВГВ - ВГД - ВГА

Оппортунистические инфекции  
Холангиотопатия

**АЛТ**  
↓  
Иммунное  
восстановление



Алкоголь  
ПИН

Другой???

Другие эффекты

↓  
Метаболические нарушения



# Критерии АСГТ для степениности гепатотоксичности

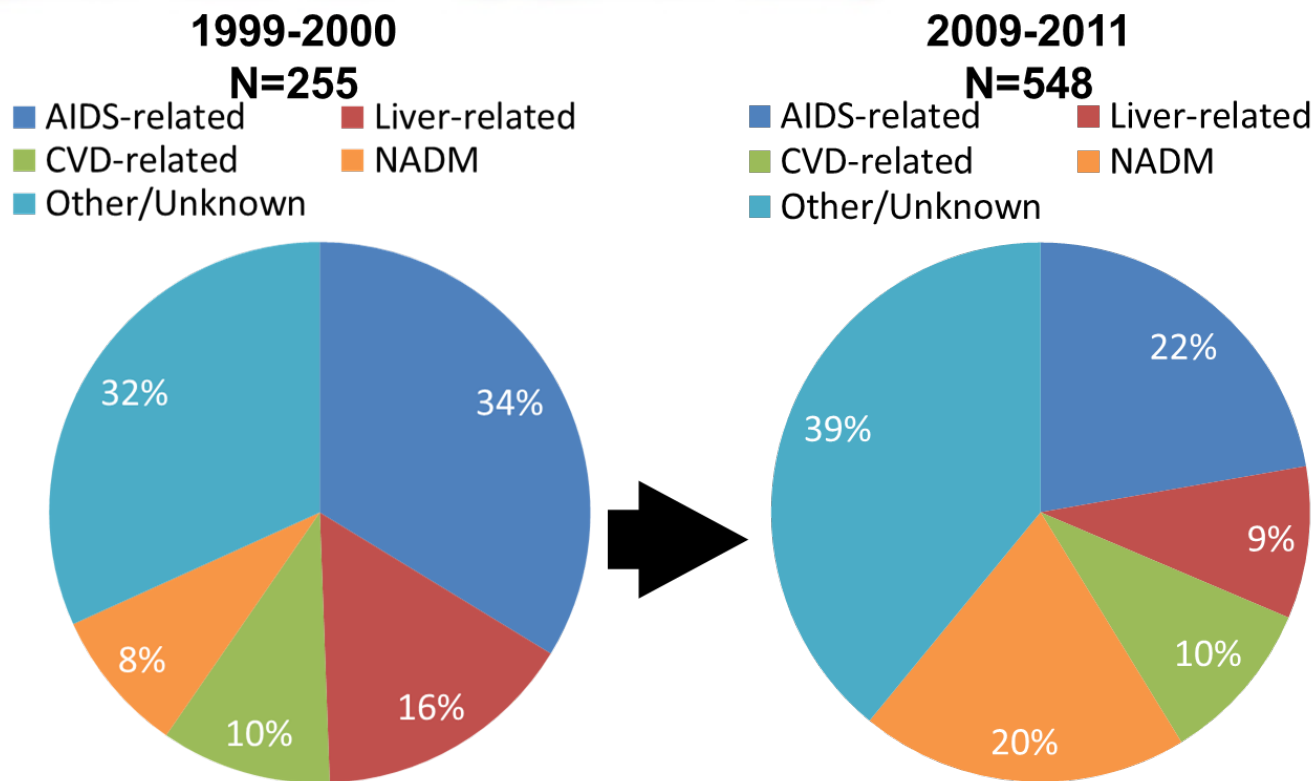
	АЛТ/АСТ	Билирубин
Класс 1	1,25-2,5 x ULN	1,1-1,5 x ULN
Класс 2	2,6-5,0 x ULN	1,6-3,0 x ULN
Класс 3	5,1-10,0 x ULN	3,1-5,0 x ULN
Класс 4	>10 x ULN	>5 x ULN

} severe

- Острый цитолитический процесс (АЛТ ↑↑ или АЛТ/ЩФ >5)
- Острый холестатический процесс (ЩФ↑↑ или АЛТ/ЩФ <2)
- Смешанный процесс (АЛТ и ЩФ↑↑ АЛТ/ЩФ >2 до <5)



# Изменения в причинах смерти



3 802 смерти среди 49 734 серопозитивных человек под наблюдением на 304 695 чел/лет

Процент летальности снижается с 17,4 смертей 1000/людей в год в 1999-2000 до 8,3 смертей в 2009-2011



# Вирусный гепатит

- Гепатит А
  - **Гепатит В**
  - **Гепатит С**
  - Гепатит Д
  - Гепатит Е
  - Гепатит F
  - Гепатит G
- Вирус Епштейн-Бар (ВЕБ)
  - Вирус простого герпеса
  - Цитомегаловирус
  - ВИЧ
  - Аденовирус



# Вирусные болезни передающиеся через кровь

	Число хронических инфекций
<b>ВГВ</b>	350 миллионов
<b>ВГС</b>	170 миллионов
<b>ВИЧ</b>	33 миллиона
<b>ВИЧ / ВГВ</b>	2 – 4 миллиона
<b>ВИЧ / ВГС</b>	4 – 5 миллионов





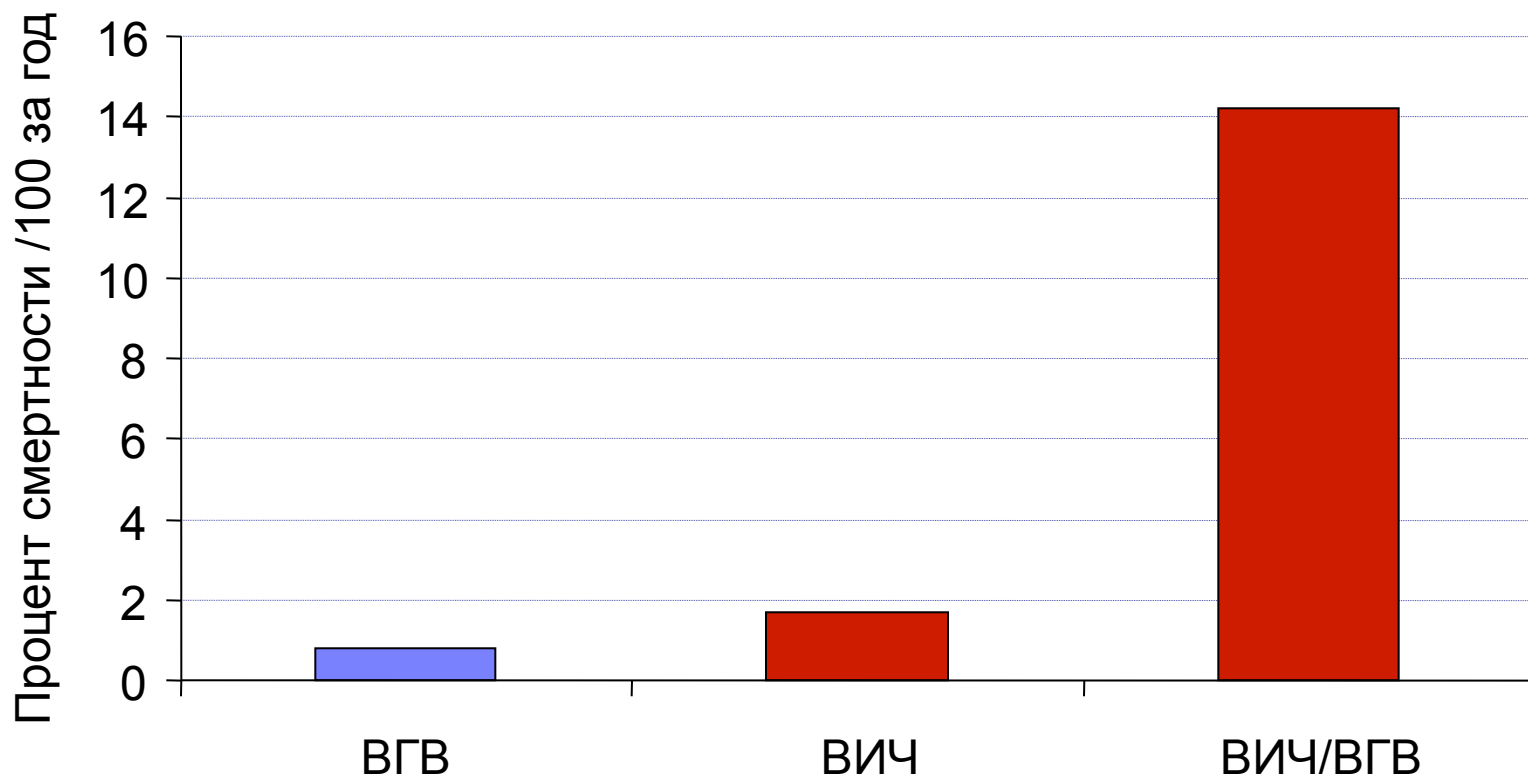
**ВИЧ/ВГВ :**

## **Естественное течение ВГВ**

- У пациентов с ВИЧ могут 3-6 раз более часто развивается хроническое течение ВГВ чем у пациентов без ВИЧ
- ВГВ при ВИЧ охарактеризован особенно высоким уровнем маркеров репликации ВГВ
- Наоборот ферменты печени часто невысокие или даже нормальные



# Смертность от ВИЧ/ВГВ в эпоху ВААРТ

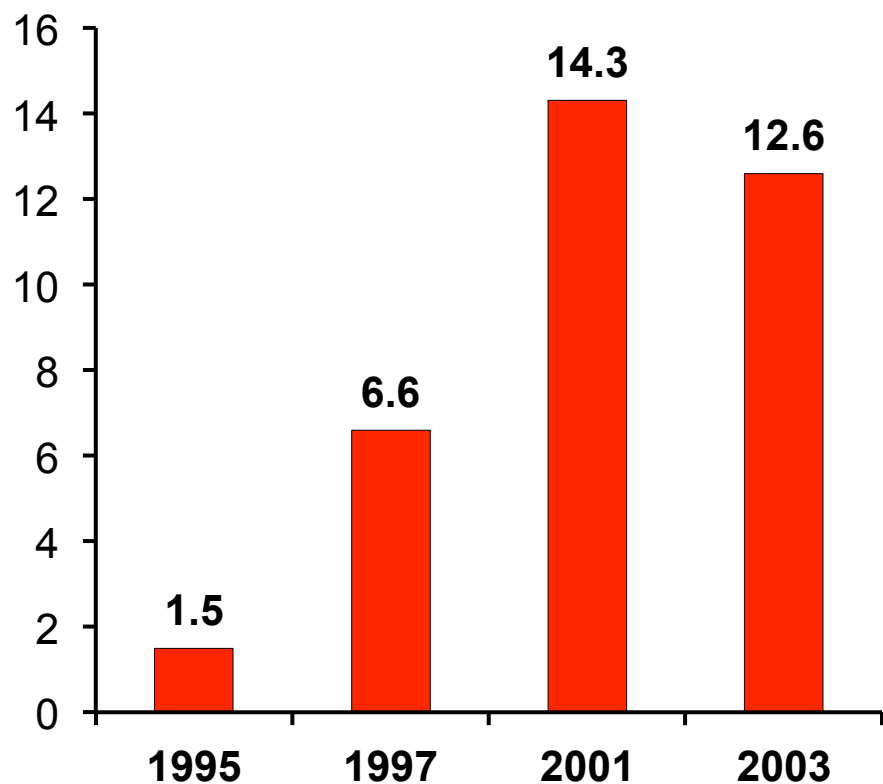


Thio CL, et al. Lancet 2002;360:1921–6

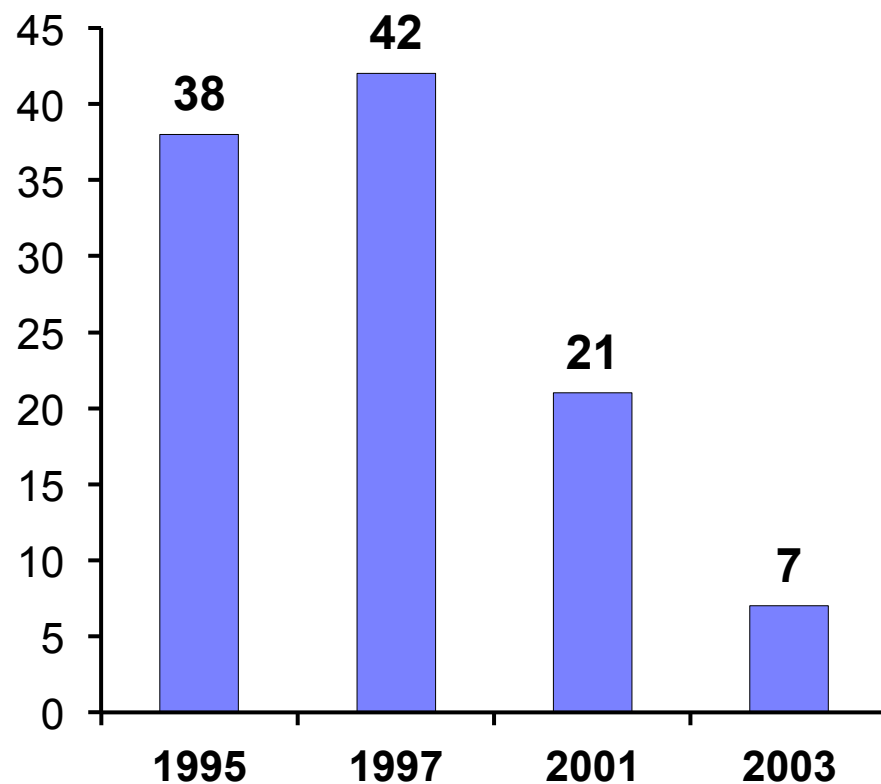


# Смертность связанная с болезнями печени при ВИЧ 1995–2003 GERMIVIC

ESLD ассос. смерть:  
% общей смертности



ESLD ассос. смерть:  
% HBsAg+



# Защитный эффект ВГВ-активной АРТ против при первичной ВГВинфекции

- **Вопрос:** Защищают ли ВГВ активная АРТ инфицирования?
- **Отбор пациентов:** Все пациенты потенциально чувствительные к ВГВ anti-HBc и anti-HBs негативные (<10 IU/L) и 2-й образец доступен серологического исследования
- Все пациенты 2924, MSM n=2280, чувствительные к ВГВ+ 2 образца доступно n=349

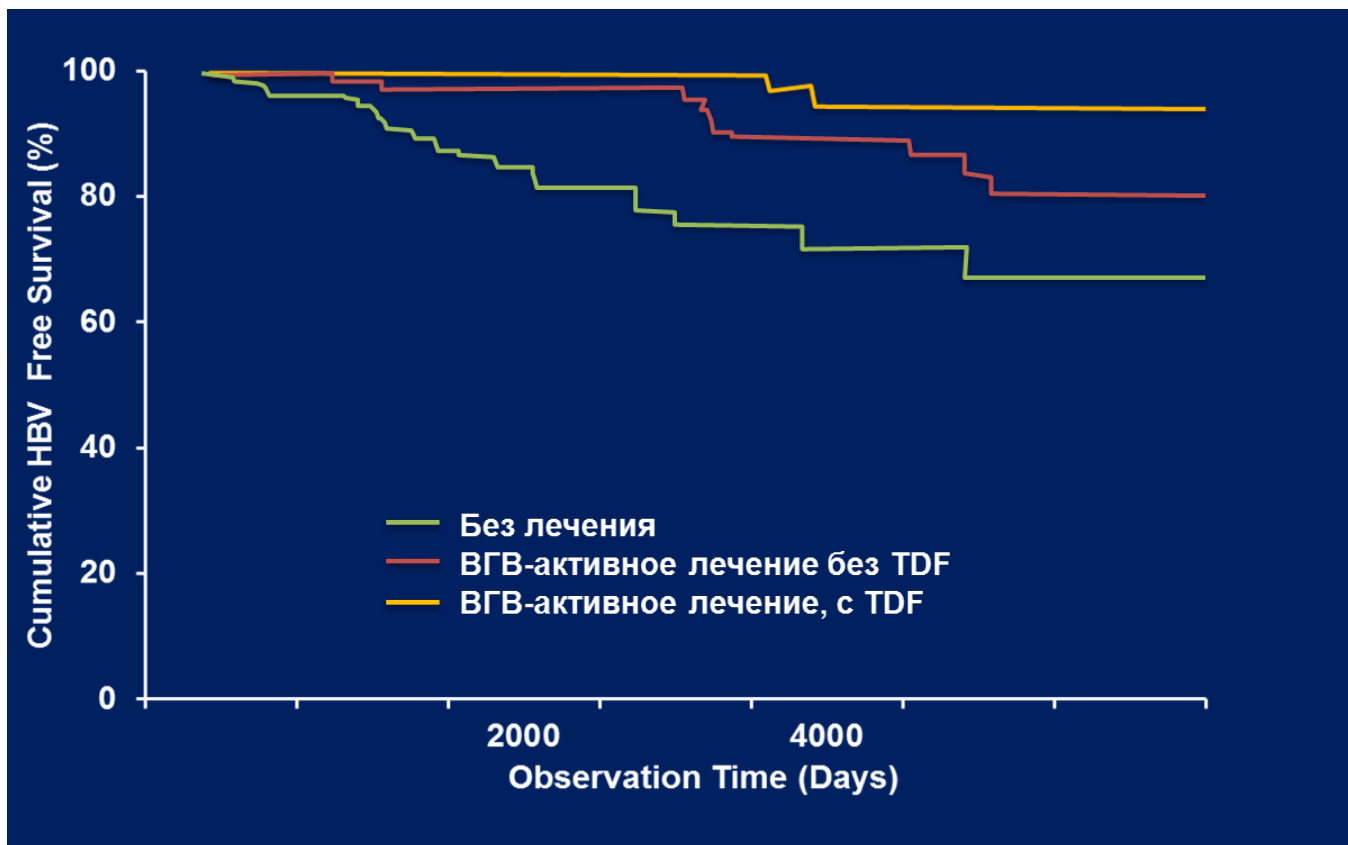
## Новые случаи ВГВ (N=35)

- 1 случай женщина (HBsAg негативная)
- 1 случай: гетеросексуальный мужчина (HBsAg негативный)
- 33 случая MSM

- Гепатит (ALT 2x) 7 (20.0%)
- HBsAg + 6 (17.1%)
- HBeAg + 6 (17.1%)



# Карлан Мејер: Выживание при избавлении от вируса (МСМ)



Число на наблюдение

Без лечения	107	50	19	8
Лечение, без TDF	86	67	36	16
Лечение, с TDF	189	49	38	12



G Model  
JCV-2786; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

Journal of Clinical Virology xxx (2013) xxx–xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)



## Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective

D.J.W. Westdorp<sup>a,1</sup>, M. Knoester<sup>b,1</sup>, A.E. Braat<sup>c</sup>, M.J. Coenraad<sup>a</sup>,  
A.C.T.M. Vossen<sup>b</sup>, E.C.J. Claas<sup>b</sup>, B. van Hoek<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

<sup>b</sup> Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

<sup>c</sup> Department of Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands



# ВГВ преэкспозиционная профилактика?

**Table 3**

Cost in Euro's for HBV prophylaxis post OLT in chronic hepatitis B in 2012 in the Netherlands.

Medication	€ Cost per dose	€ Yearly cost
Subcutaneous 1000 IU HBIG, >75 kg	Weekly 427,96	22254,06
Subcutaneous 500 IU HBIG, <75 kg	Weekly 213,98	11127,03
Lamivudine 100 mg	Daily 272	1058,06
Adefovir dipivoxil 10 mg	Daily 1489	5823,89
Subcutaneous 1000 IU HBIG & Lamivudine 100 mg		23312,12
Subcutaneous 500 IU HBIG & Lamivudine 100 mg		12185,09
Lamivudine 100 mg & Adefovir 10 mg	Daily 1761	6881,95
Tenofovir 245 mg & Emtricitabine 200 mg	Daily 1802	7049,59
Tenofovir 245 mg	Daily 1184	4632,24
Entecavir 1 mg	Daily 1597	6249,48

Tenofovir and emtricitabine use saves €16262/year over standard-of-care (HBIG+ lamivudine). IU, international units.



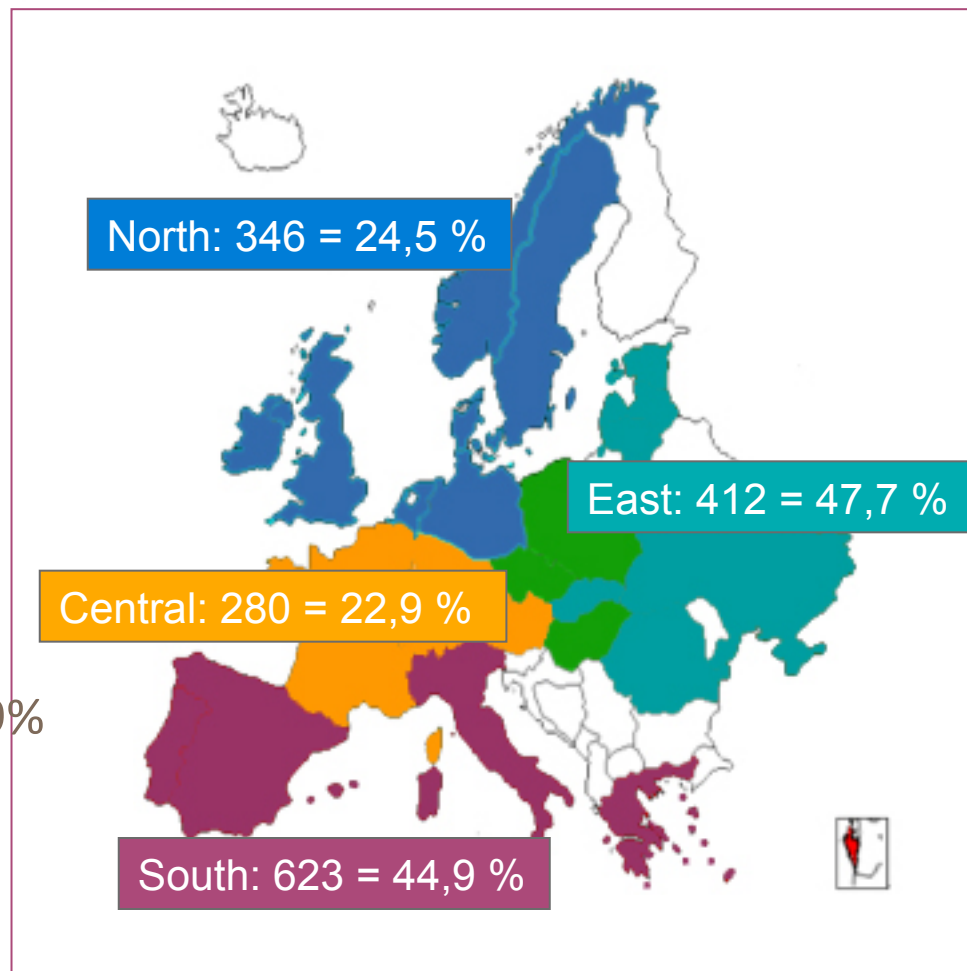
# Распространенность ВГС/ВИЧ в Европе

## Исследование EUROSida

Процент ВГС/ВИЧ в общей когорте пациентов:  
1.685 / 4.957 (33,9 %)

### Области :

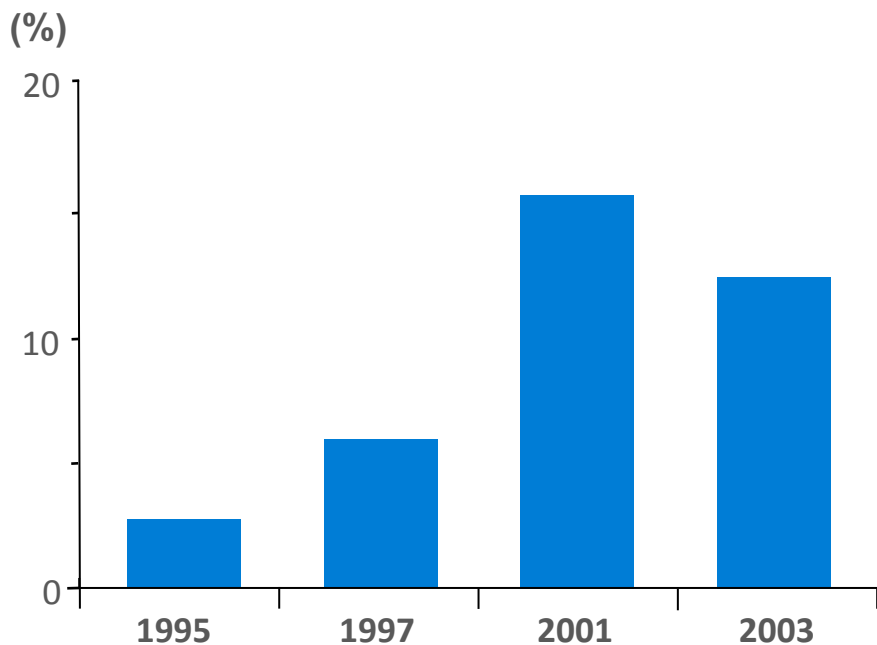
- Восток 412 = 47,7%
- Юг 623 = 44,9%
- Север 346 = 24,5%
- **Центральный район** 280 = 22,9%



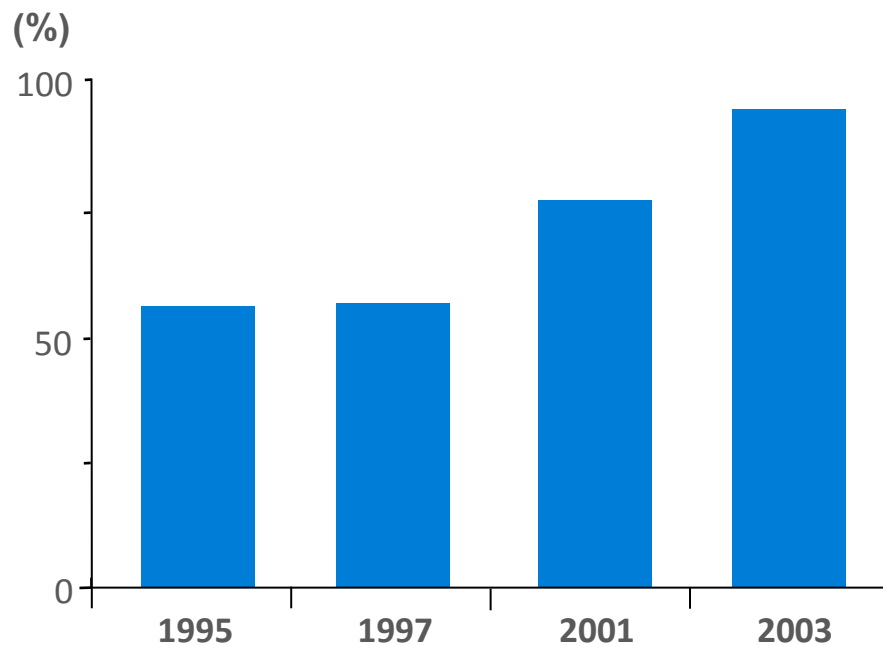


# Изменение в структуре смертности из-за болезней печени ассоциированных с ВГС после начала ВААРТ

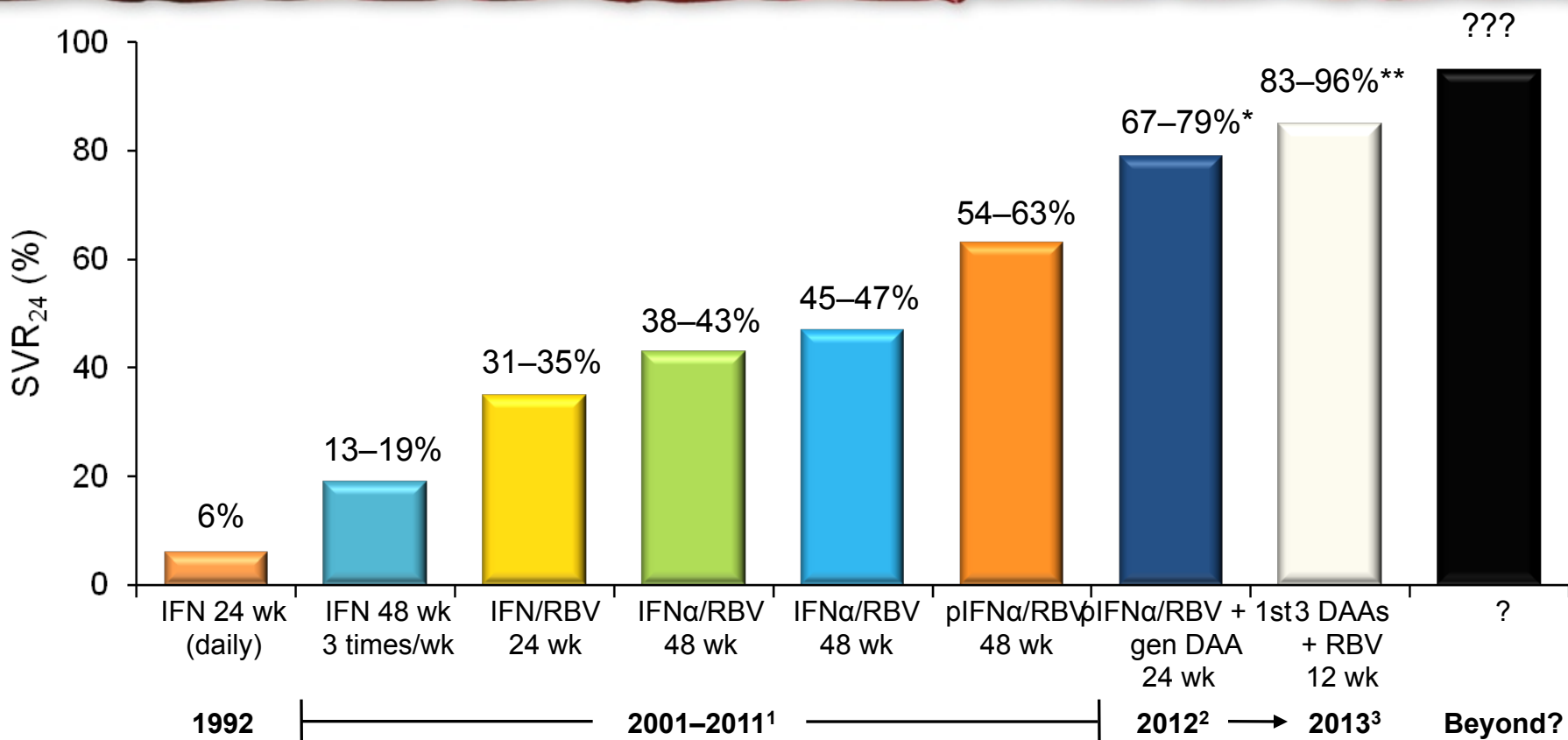
Процент болезней печени среди всеобщей смертности у пациентов ВИЧ



Процент ВГС/ВИЧ среди смертности из-за болезней печени



# Успешное исцеление от ВГС: современные препараты



\*У пациентов с ВГСy 1ого генотипа; \*\* У наивних пациентов лечения

IFN, interferon; RBV, ribavirin; УВР, устойчивой вирусологической реакции

1. Adapted from Manns MP, et al. Gut 2006;55:1350–59. 2. Tran TT. Am J Manag Care 2012;18(14 Suppl):S340–9. 3. Kowdley KV, et al. EASL 2013. Abstr 3. Available at: [www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Conference%20Coverage/Amsterdam%202013/Viral%20Hepatitis/Capsules/3.aspx](http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Conference%20Coverage/Amsterdam%202013/Viral%20Hepatitis/Capsules/3.aspx). Accessed 25Jul13



# Многочисленные препараты разных классов

NS3/4A	NS5A	NS5B		IFN-lambda	Cyclophilin A
Протеаз серина, важно для пост-трансляционного процесса полипротеинах ВГСa	Асоциированная мембрана, Многофункциональн ый фосфопротеин существенный компонент сложные реплики РНК-ВГСa	Полимераза РНК ВГ		Интерферон Тип III	Протеин _ взаимодействия с NS5A и полимеразы ВГС
ABT-450/r <sup>2</sup> Sovaprevir <sup>3</sup> Asunaprevir <sup>11</sup> Simeprevir <sup>9</sup> Faldaprevir <sup>12</sup> Danoprevir <sup>12</sup> GS-9451 <sup>13</sup> MK-5172 <sup>14</sup> ACH-806/GS-9132 <sup>1</sup>	Daclatasvir <sup>4</sup> Ledipasvir <sup>4</sup> ABT-267 <sup>2</sup> PPI-668 <sup>6</sup> AZ-689 <sup>4</sup> BMS-824393 <sup>4</sup> PPI-461 <sup>4</sup>	<u>Nucleos(t)ide analogue</u> Sofosbuvir <sup>10</sup> Mericitabine <sup>15</sup> VX-135 <sup>20</sup>	<u>Non-nucleoside analogue</u> BI-207127 <sup>16</sup> ABT-333 <sup>2</sup> ABT-072 <sup>17</sup> BMS-791325 <sup>18</sup> Tegobuvir <sup>12</sup> Setrobuvir <sup>12</sup> VX-222 <sup>19</sup> Filibuvir <sup>12</sup>	BMS-914143 <sup>8</sup>	Alisporivir <sup>5,*</sup> SCY-635 <sup>1</sup>

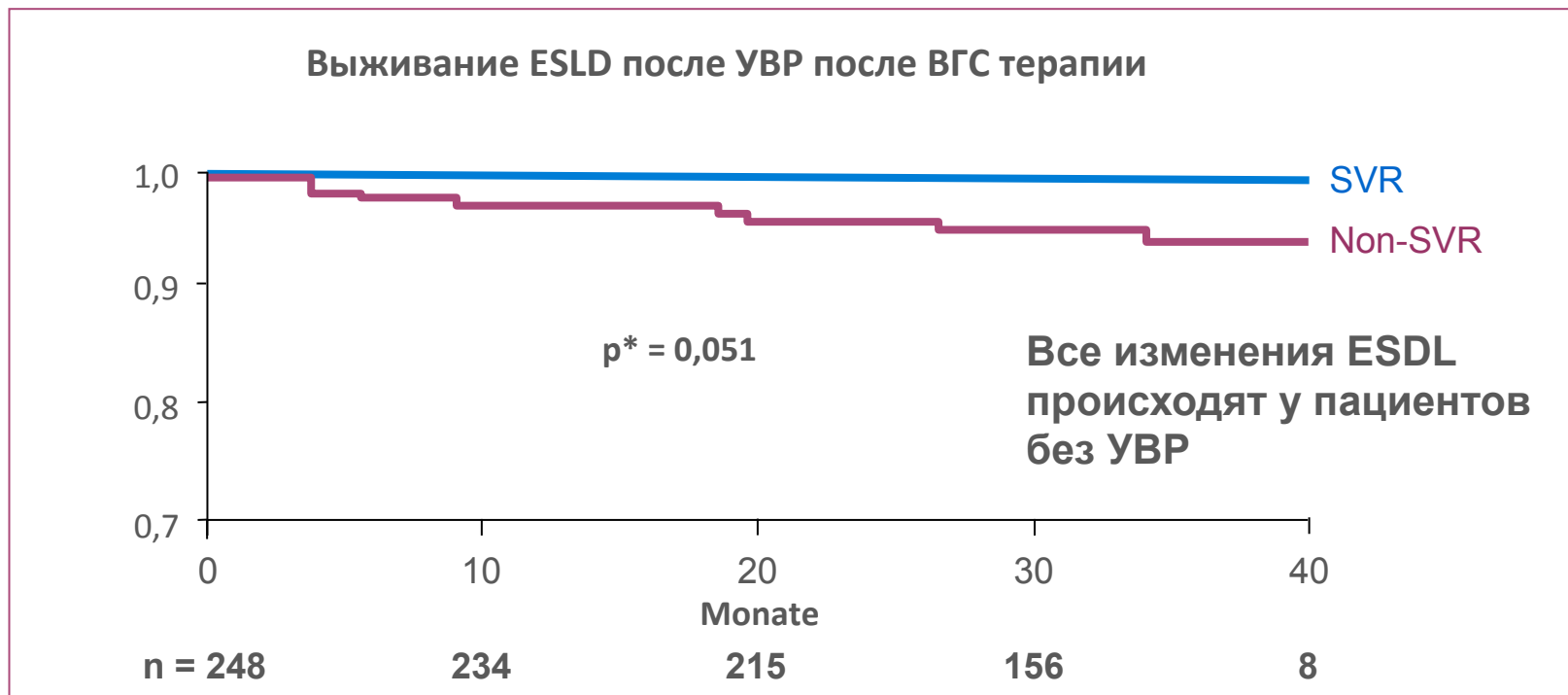
\*On clinical hold, Novartis press release

1. Rehman S, et al. Genet Vaccines Ther 2011;9:11.
2. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464827>.
3. <http://ir.achillion.com/releasedetail.cfm?releaseid=698938>.
4. Gish RG & Meanwell NA. Clin Liver Dis 2011;15:627–39.
5. Coelmont et al. PLoS One 2010;5:e13678.
6. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448200>.
7. Miller DM, et al. Ann N Y Acad Sci 2009;1182:80–7.
8. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01309932>.
9. Poordad F, et al. AASLD 2012. Abstract 83.
10. Gane EJ, et al. EASL 2012. Poster 1113.
11. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030432>.
12. Delang L, et al. Viruses 2010;2:826–66.
13. [www.gilead.com/research](http://www.gilead.com/research).
14. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353911>.
15. Wedemeyer H, et al. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26274 [Epub ahead of print].
16. [www.pipelinereport.org/browse/hcv-treatment/bi-207127](http://www.pipelinereport.org/browse/hcv-treatment/bi-207127).
17. [www.pipelinereport.org/browse/hcv-treatment/abt-072](http://www.pipelinereport.org/browse/hcv-treatment/abt-072).
18. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01193361>.
19. <http://www.vrtx.com/research-development/pipeline>.
20. <http://news.bms.com/press-release/financial-news/bristol-myers-squibb-present-new-data-hepatitis-c-and-hepatitis-b-compo>. [Accessed 10 April 2013].

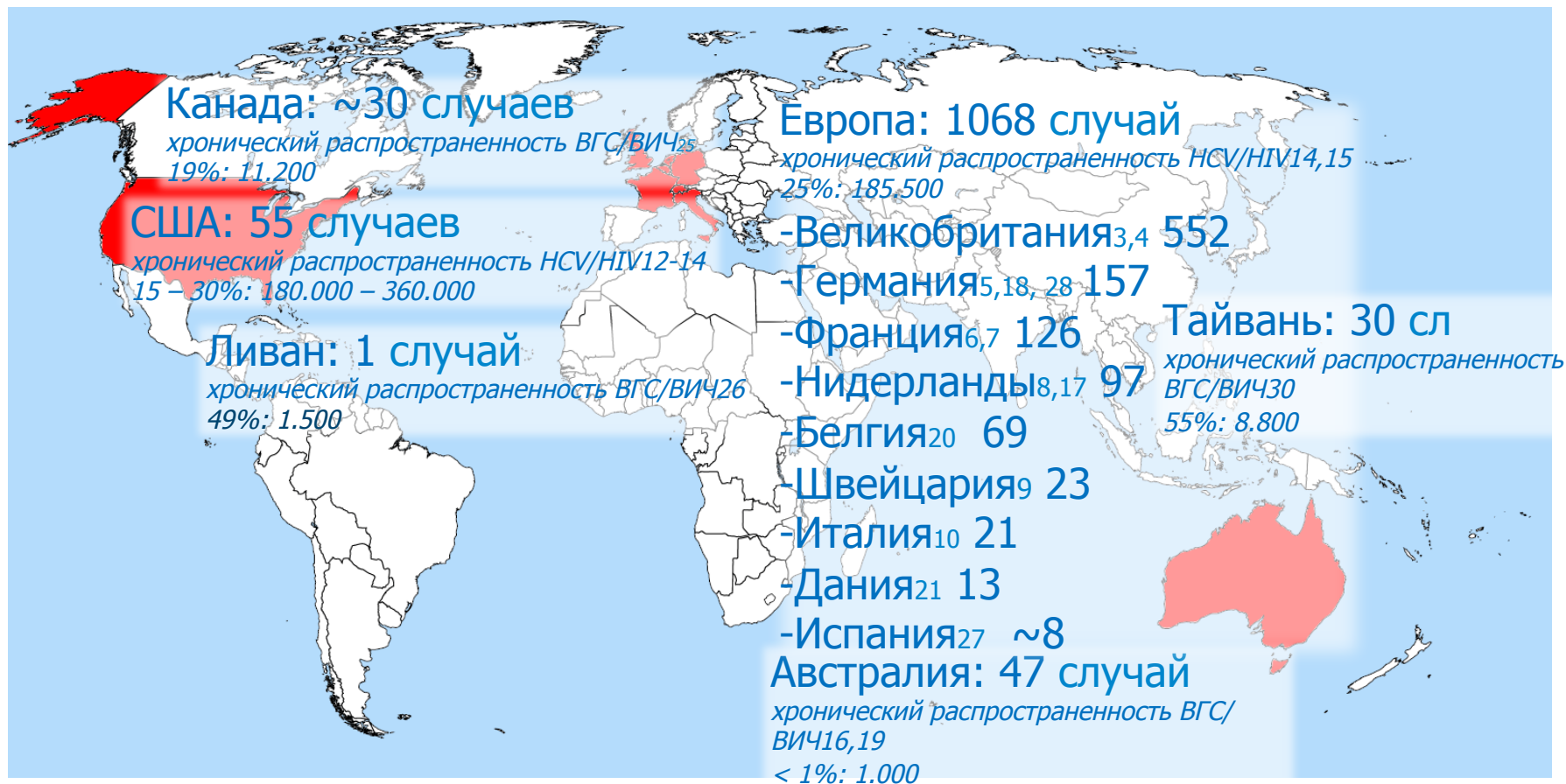


# Риски развития ESLD после конца терапии ВГС

- 3 года мониторинга пациентов ВГС/ВИЧа согласно исследованию RIBAVIC (n = 248); процент УВР в группе PEG-IFN / Ribavirin : 29%
- 9 пациентов (4%) развили ESLD во время мониторинга : 6 смертей
- Первое исследование, которое показало влияние на выживание после УВР



# Острый ВГС у МСМ при ВИЧ



1:Luetkemeyer JAIDS 2006; 2:Cox Gastroenterology 2008; 3:Giraudon Sex Transm Infect 2008; 4:Ruf Eurosurveill 2008; 5:Vogel CID 2009; 6:Gambotti Euro Surveill 2005; 7:Morin Eur J Gastro Hepat 2010; 8:Urbanus AIDS 2009; 9:Rauch CID 2005; 10:Gallotta 4th Works. HIV & Hep. Coinf. 2008; 11:Matthews CID 2009; 12:Sherman CID 2002; 13:Backus JAIDS 2005; 14:UNAIDS Report 2008; 15:Soriano JID 2008; 16:Matthews CID 2011; 17:Arends Neth J Med 2011; 18:Neukam HIV Med 2011; 19:Pfafferott PLoS One 2011; 20:Bottieau Euro Surveill 2010; 21:Barfod Scand JID 2011; 22:Dionne-Odom Lancet Infect Dis 2009; 23:Taylor Gastroenterology 2009; 24:Hull personal conversation 2011; 25:Remis 1<sup>st</sup> Canadian HCV Conference 2001; 26:UNGASS Country progress Report 2010; 27:Soriano personal conversation 2011; 28:Boesecke 18<sup>th</sup> CROI Boston 2011 abstract #113; 29:Sun Liver International 2011; 30:Lee J F Med Assoc 2008

# Рекомендации

## Острый ВГС у людей с ВИЧ : Рекомендации NEAT

The European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C  
Infection Consensus Panel

*AIDS 2011, 25:399-409*



# Печеночная токсисность

- АРТ
- Антибиотики (антибиотик который содержит сульфонамиды напр профилактика токсоплазмоза)
- Туберкулостатики (в частности isoniazid, rifampicin)



# Печеночная токсичность из-за ВААРТ

- У 14-20% пациентов развиваются высокие печеночные ферменты.
- У 2-10% пациентов прерывают ВААРТ из-за серьезных проблем с печенью
- Факторы рисков:
  - Вирусный гепатит В или С
  - Первый режим
  - Невирапи
  - Ритонавир тер дозировка
  - Женский пол





# Случаи заболевания печени неясного происхождения у пациентов ВИЧ без ВГС/ВГВ

- **Методы :**
  - Исследование которое включает людей с ВИЧ без заболевания печени или вируса гепатита В или С. Обследование пациентов в течение 6 месяцев. Измерение плотности печени выше 7,2 кПа( два последовательных измерения)
- **Результаты:**
  - 210 пациентов соответовали критериям включения и были включены. 198 пациентов окончили исследование. После мониторинга (Q1–Q3) до 18 (IQR 12–26) месяцев, 21 пациент (10.6%) бвл стеноз печени. Среди этих, диагностируют 15 пациентов как LDUO. Частота LDUO была 7.64 дела/100 пациент в год.

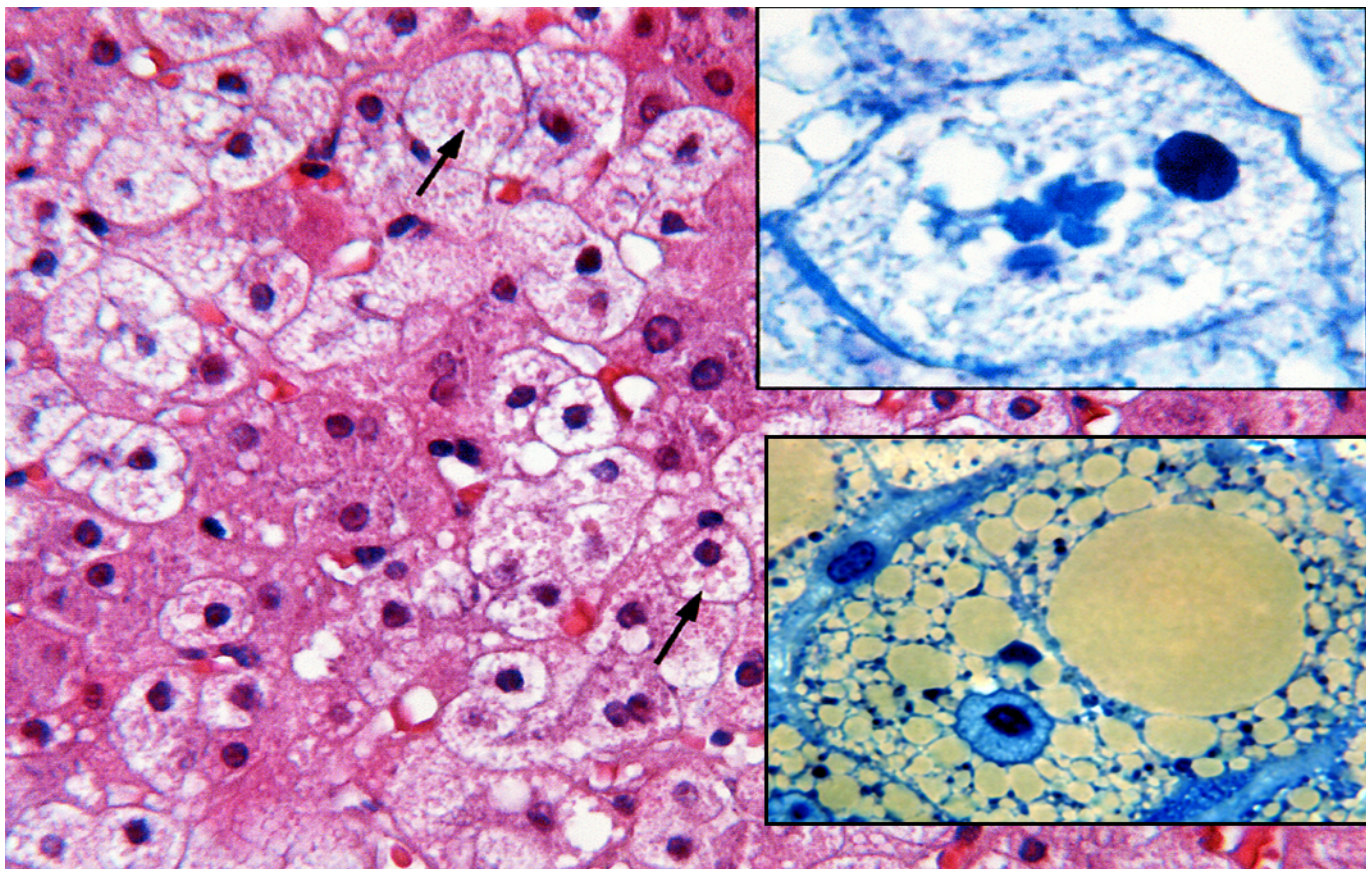


# Печеночная токсичность ассоциирована с АРТ

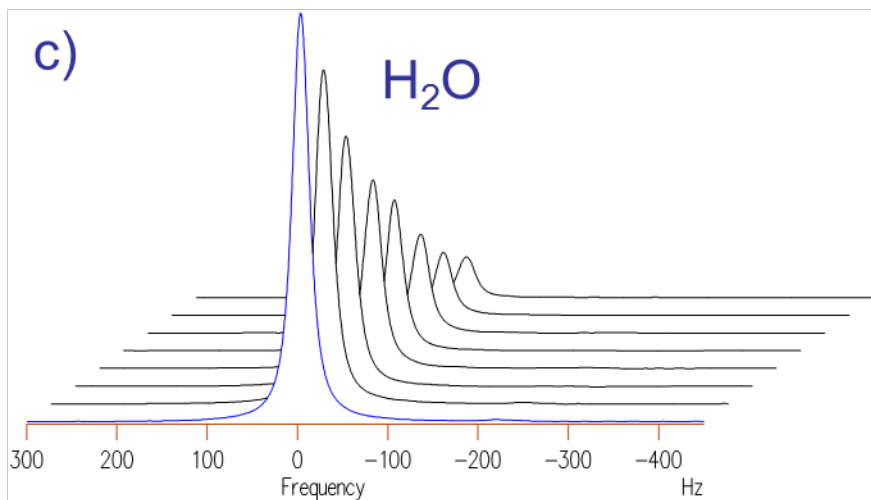
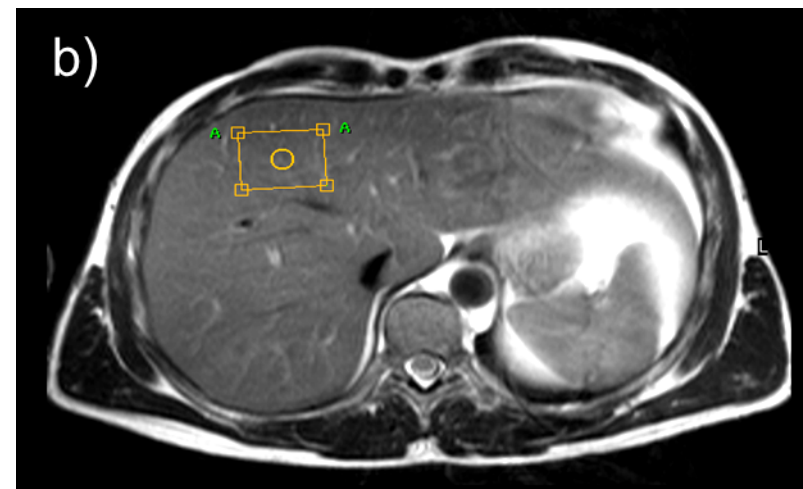
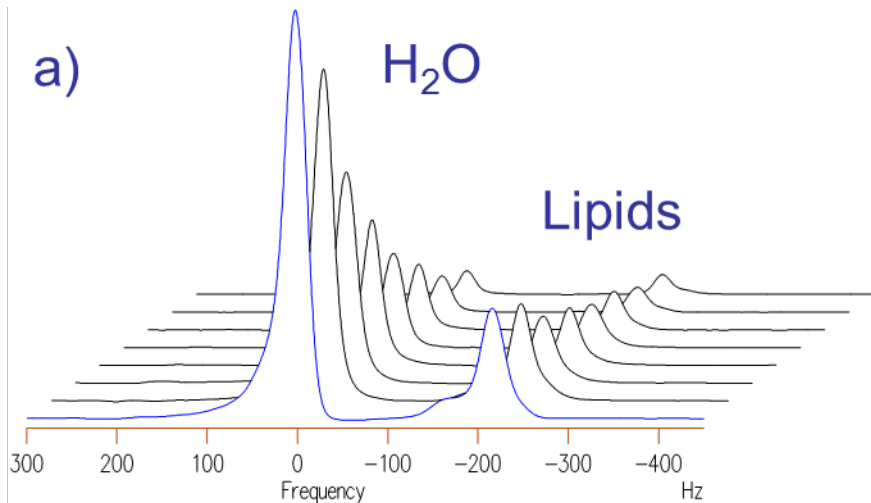
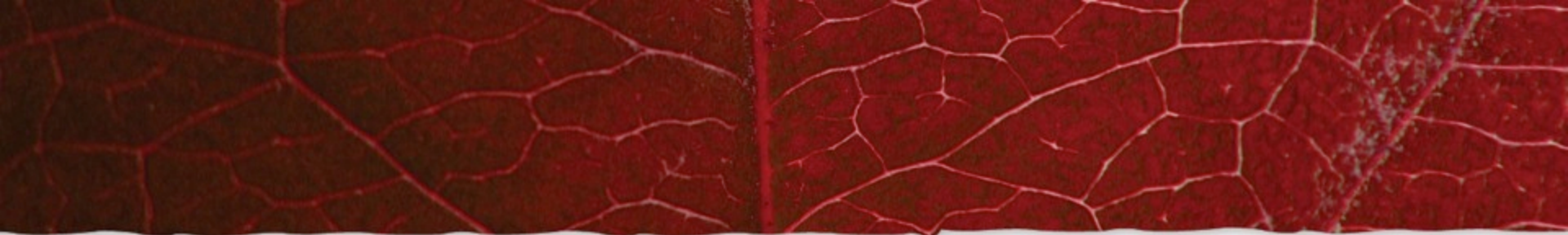
- Токсический острый гепатит
- Долгосрочная Токсичность:
  - Стеатоз печени
  - Портальная гипертензия и узловая регенеративная гиперплазия
  - Фиброз?



# Митохондриальная токсичность



Гистологические находки при печеночной токсичности из-за лекарств с микровезикулярным стеатозом и широкими межклеточными митохондриями

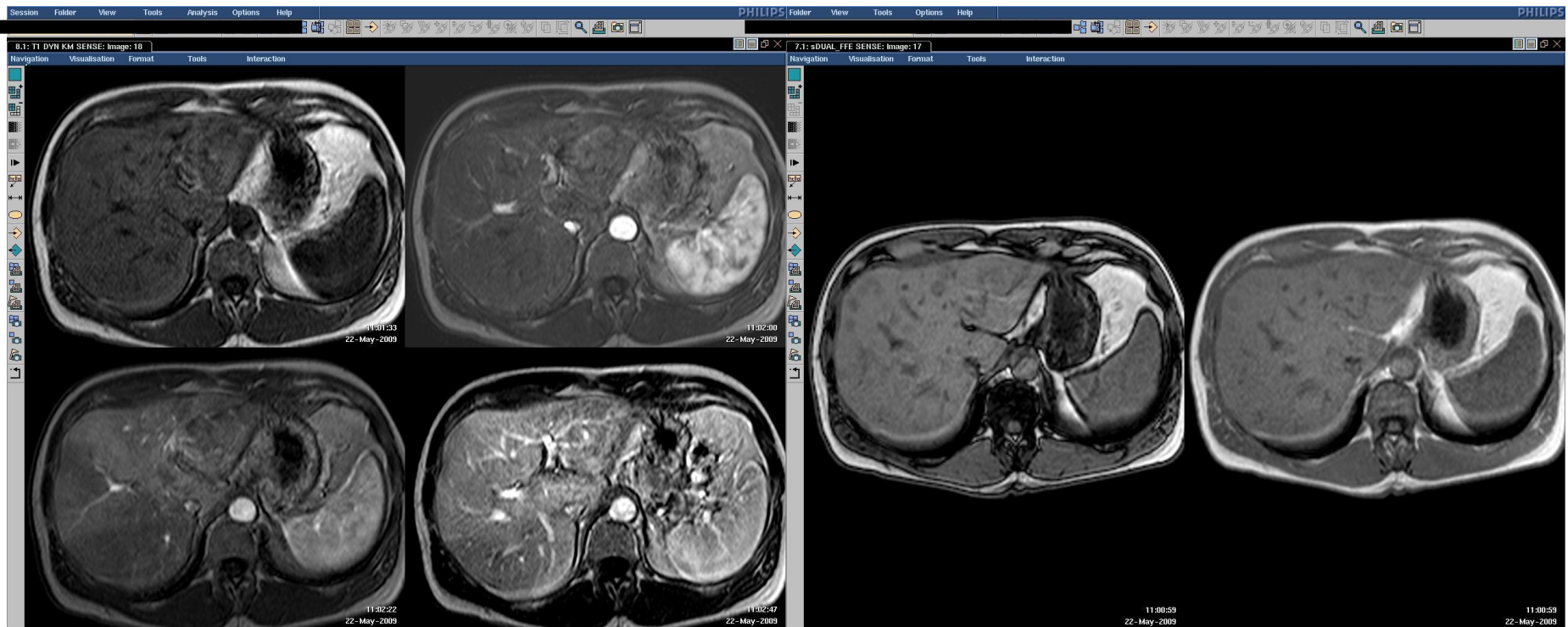


Объемно селективная МРТ . В чтобы определить содержание воду/жиру.  
а) Спектры протонов у печени 38-лет пациентов с ВИЧ и с печеночным стеатозом из-за НИОТ (относительное содержание жирв : 16%).  
б) спектроскопический анализ  
с) Совокупность данных T2 на здоровом добровольце



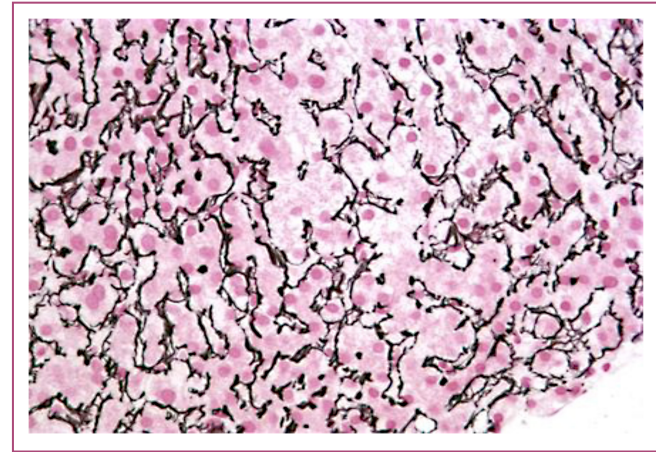
# Все больше свидетельств стеатоза печени?

- 46-лет МСМ ВИЧ/ВГС
- До 2007, эхоплотные образования по УЗИе)



# Заболевания печени при ВААРТ в долгосрочной перспективе : Не-цирротическая портальная гипертензия и узловая регенеративная гиперплазия

- Не.циррозную портальную гипнтензию чаще обнаруживают у пациентов только с ВИЧ (1-3).
- Гистологическая находка: УРГ и гепато-портальный склероз.
- Ассоциирован с экспозицией к DDI
- Улучшение с отменой DDI



<sup>1</sup> Schiano TD et al. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2536-40

<sup>2</sup> Maida I et al. Antivir Ther 2008; 13: 103-9

<sup>3</sup> Mallet V et al. AIDS 2007; 21: 187-92



# ИП способствуют стеатозу печени?

- Прогностические факторы стеатозы у пациентов с ВИЧ/ВГС в многофакторном анализе исследований на основе биопсии

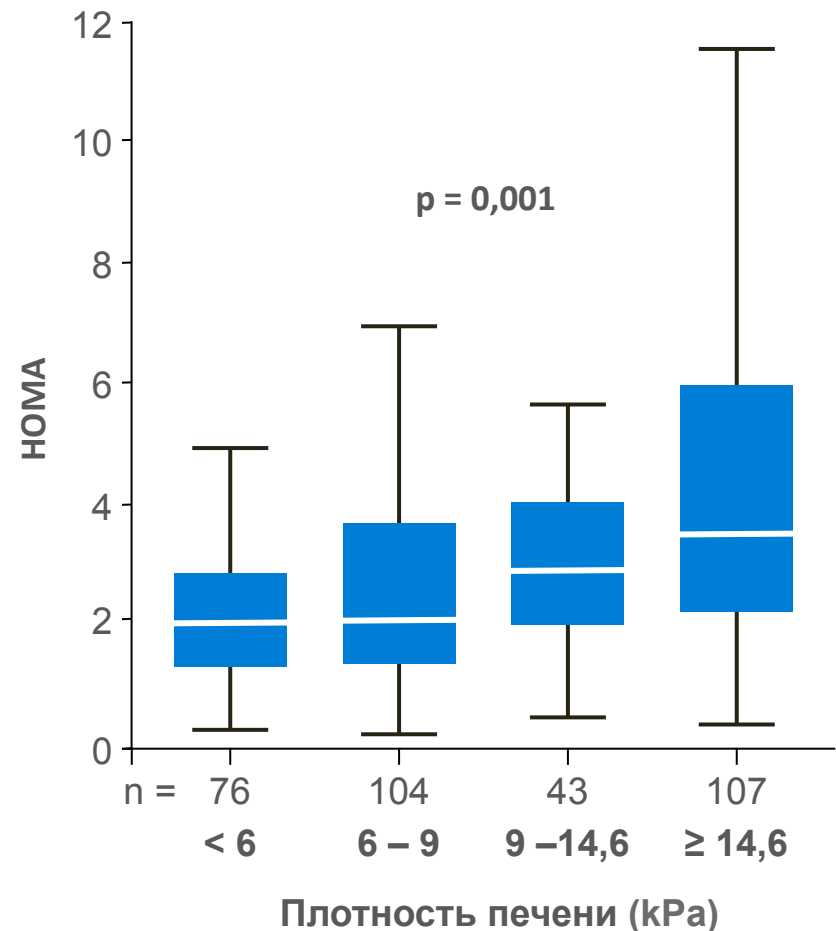
Bani-Sadr (2006)	Gaslightwala (2006)	McGovern (2006)	Pascual-Pareja (2009)	Castera (2007)	Neau (2007)	Sulkowski (2005)
Geno 3	↑ Plasma triglycerides	ddN (current)	d4T	Fibrosis	Necro-inflammatory activity	d4T (ever)
BMI	ART≥4 years		Alcohol			Caucasian race
HCV-RNA load			Weight			weight
Ferritin			No LPV-r			Hyperglycemia
Fibrosis			Fibrosis			



# Ассоциация между резистентностью к инсулину и прогрессией фиброза при ВИЧ/ВГС

- N=330 пациентов с ВИЧ/ВГС с позитивной ВГС РНК
- 7 госпиталей в Испании.
- Фиброз печени измеренные посредством ФиброСкан.

Резистентность к инсулину:  
НОМА

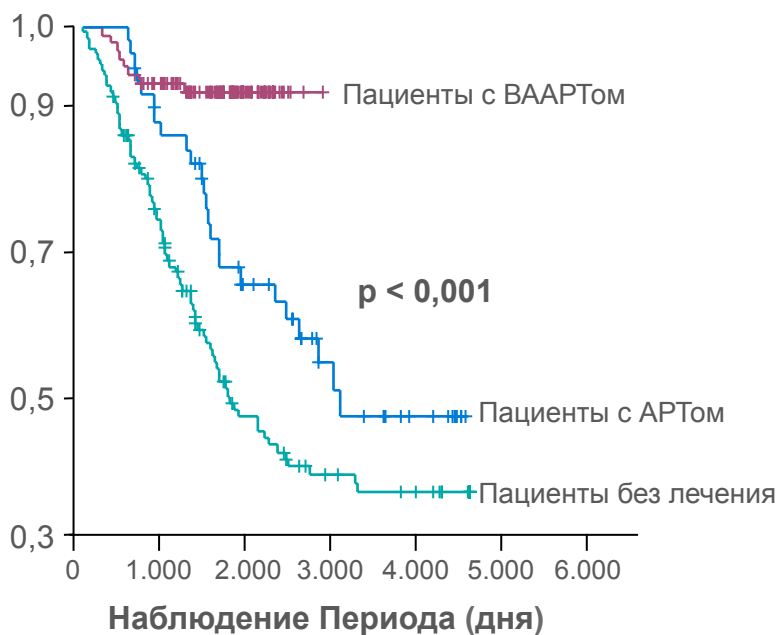




# Смертность ассоциирована с АРТ и болезнями печени у пациентов с ВИЧ/ВГС

## Смертность из-за всех причин

совокупная выживаемость

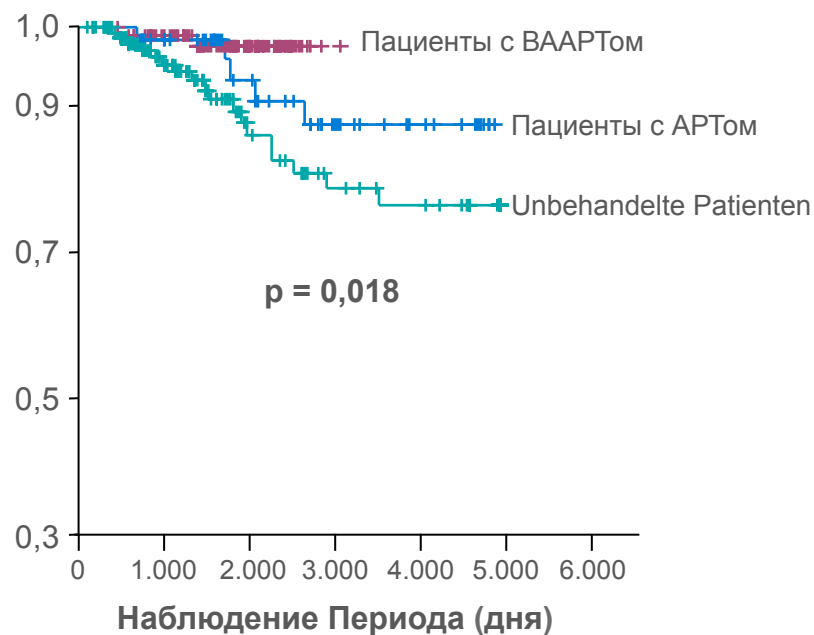


### Пациенты мониторинга :

Группа ВААРТ	93	79	33	—	—	—
Группа АРТ:	55	46	30	15	9	1
Без Лечения:	137	94	49	37	32	27

## Смертность ассоциирована с печеночной болезнью

совокупная выживаемость



### Пациенты мониторинга:

Группа ВААРТ ::	93	79	33	—	—	—
Группа АРТ :	55	46	30	15	9	1
Без Лечения :	137	94	49	37	32	27

# Подбор дозировки дозы АРТ у пациентов с серьезными болезнями печени

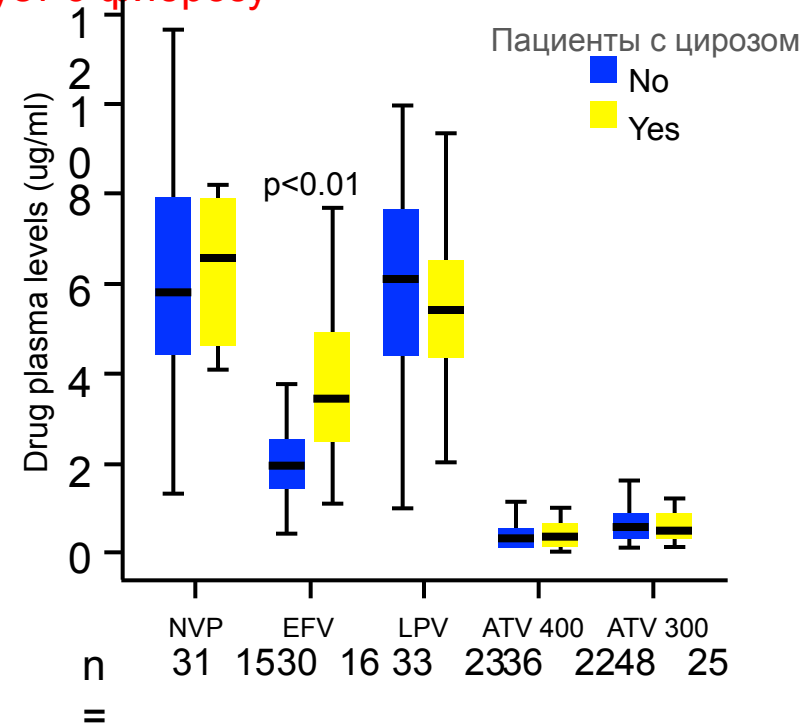
Леркаство	Нормальная доза	Еждневные дозы зависят от тяжести печеночной болезни класифицированной за Child-Pugh [CP]
<b>Abacavir</b> (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®)	600 mg (1 x täglich) 300 mg (2 x täglich)	CP 5 – 6: 200 mg (2 x täglich) CP > 6: kontraindiziert
<b>Efavirenz</b> (Sustiva®, Atripla®)	600 mg (1 x täglich)	Keine Dosierempfehlung, erhöhte Spiegel mit ZNS-Toxizität beschrieben* (US: vorsichtiger Einsatz bei Leberinsuffizienz)
<b>Atazanavir / Ritonavir</b> (Reyataz® / Norvir®)	300 mg / 100 mg (1 x täglich)	CP 7 – 9: 300 mg ohne Ritonavir einmal täglich CP > 9: nicht empfohlen
<b>Etravirin</b> (Intelence®)	200 mg (2 x täglich)	CP 5 – 9: keine Dosisanpassung CP > 9: keine Dosisempfehlung
<b>Nevirapin</b> (Viramune®)	200 mg (2 x täglich)**	CP > 6: kontraindiziert
<b>Darunavir / Ritonavir</b> (Prezista® / Norvir®)	800 mg / 100 mg (1 x täglich) 600 mg / 100 mg (2 x täglich)	CP 5 – 9: keine Dosisanpassung CP > 9: nicht empfohlen
<b>Fosamprenavir / Ritonavir</b> (Telzir® / Norvir®)	700 mg / 100 mg (2 x täglich)	CP 5 – 6: 700 mg zweimal täglich plus 100 mg Ritonavir einmal täglich CP 7 – 9: 450 mg zweimal täglich plus 100 mg Ritonavir einmal täglich CP 10 – 15: 300 mg zweimal täglich plus 100 mg Ritonavir einmal täglich
<b>Indinavir</b> (Crixivan®)	800 mg (3 x täglich)	CP 5 – 9: 600 mg dreimal täglich
<b>Lopinavir / Ritonavir</b> (Kaletra®)	400 mg / 100 mg (2 x täglich) 800 mg / 200 mg (1 x täglich)	Keine Dosisempfehlung; vorsichtiger Einsatz bei Leberinsuffizienz
<b>Saquinavir / Ritonavir</b> (Invirase® / Norvir®)	1.000 mg / 100 mg (2 x täglich)	CP 5 – 9: vorsichtiger Einsatz CP > 9: kontraindiziert
<b>Tipranavir / Ritonavir</b> (Aptivus® / Norvir®)	500 mg / 200 mg (2 x täglich)	CP 5 – 6: vorsichtiger Einsatz CP > 6: kontraindiziert
<b>Maraviroc</b> (Celsentri®)	150 – 600 mg (2 x täglich)	Keine Dosisempfehlung; erhöhte Plasmaspiegel zu erwarten
<b>Raltegravir</b> (Isentress®)	400 mg (2 x täglich)	CP 5 – 9: keine Dosisanpassung CP > 9: keine Dosisempfehlung

# Прогрессия печеночного фиброза и концентрация препаратов

- Плазменная концентрация у пациентов ВИЧ/ВГС+, которые получают NVP, EFV, LPV/r, ATV+RTV или ATV
- Фиброз печени (Fibroscan); 37% F0–F1, 15% F2, 11% F3, 37% F4

Уровень концентрации в плазме соответствует с фиброзу

	Цирроз	Без цирроза	<i>p</i>
NVP	6.6 mg/mL	5.8 mg/mL	0.33
NVP >8 mg/mL	50%	27%	0.27
EFV	3.4 mg/mL	1.9 mg/mL	<0.001
EFV >4 mg/mL	31%	3%	<0.001

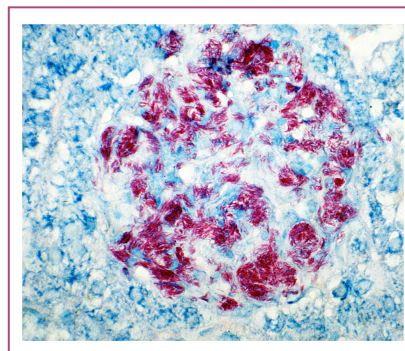
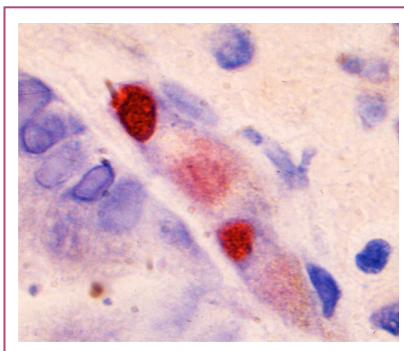


PLS: нет разницы между с циррозом и без цирроза



# Оппортунистические инфекции и злокачественности опухоли при СПИД

**Cytomegalovirus**



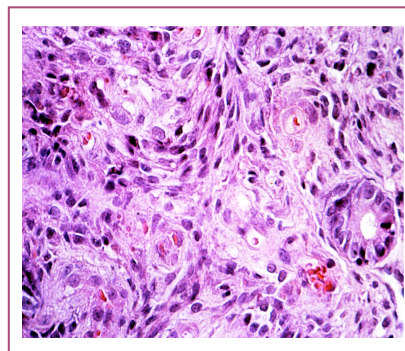
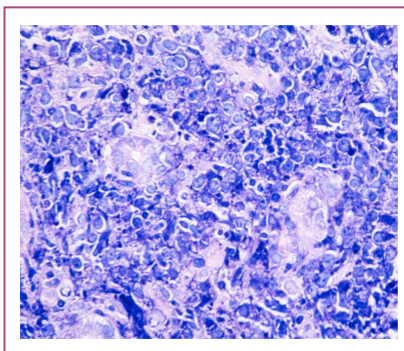
**Mycobacteria  
avium  
intracellulare**

Mycobacteria tuberculosis  
Cryptococcus neoformans  
Coccidioides immitis

Pneumocystis carinii/jirovecii  
Candida albicans  
Rochalimea-Infection

Histoplasma capsulatum  
Cryptosporidiosis

**NHL**



**Kaposi-Sarcoma**



# Атипичный микобактериоз

- Находят как в воде так и на земле: 100 различных видов
- В Германии, 66% всех случаев СПИДа вызваны микобактериозами *Avium/intracellulare*
- Клиническая картина: лихорадка, потеря веса, постоянная диарея, увеличение лимфатических узлов
- Диагноз: культура крови, возрастание ЩФ гепатомегалия и спленомегалия часто благодаря Узб увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов. Число CD4 клеток возможно до  $< 50 \text{ cells}/\mu\text{l}$
- Терапия: Rifabutin, clarithromycin, ethambutol; вторичная профилактика до  $\text{CD4} > 100/\mu\text{l}$



# Болезни печени у пациентов с ВИЧ – сегодня и завтра : Выводы

- Основная причина - у пациентов с ВИЧ это вирусный гепатит
- АРТ может предотвратить инфекцию ВГВ
- Краткосрочные эффекты АРТ на прогрессию болезней печени при ВГС превышают опасности токсичности препаратов.
- Однако, необходим контроль за возможными побочными эффектами у пациентов
- Серьезные болезни печени могут влиять на выбор и дозу АРТ
- Диагностика опухолей и ОИ при СПИД в случае симптомов неизвестных болезней печени при ВИЧ



# Thank you

For further information please contact :

**Jean-Marc Debricon**

**CEO**

**[jm@greenshootsfoundation.org](mailto:jm@greenshootsfoundation.org)**

**Mobile: +44 7595 600 766**

UK charity number 1138412

US 501(c)(3) registered

---

**General enquiries: [info@greenshootsfoundation.org](mailto:info@greenshootsfoundation.org)**

**Website: [www.greenshootsfoundation.org](http://www.greenshootsfoundation.org)**

**Green Shoots Foundation**

P.O. Box 63678

London, SW11 9BD

UK