



# Лечение хронического гепатита С при ВИЧ



## Лечение хронического гепатита С при ВИЧ

Национальная тренинг по ВИЧ/СПИД и сочетанной инфекции

Понедельник, 13 Октября 2014

Бишкек, Кыргызская Республика

**Jürgen K. Rockstroh**  
Отделение внутренней медицины  
Университет Бонн  
Германия

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

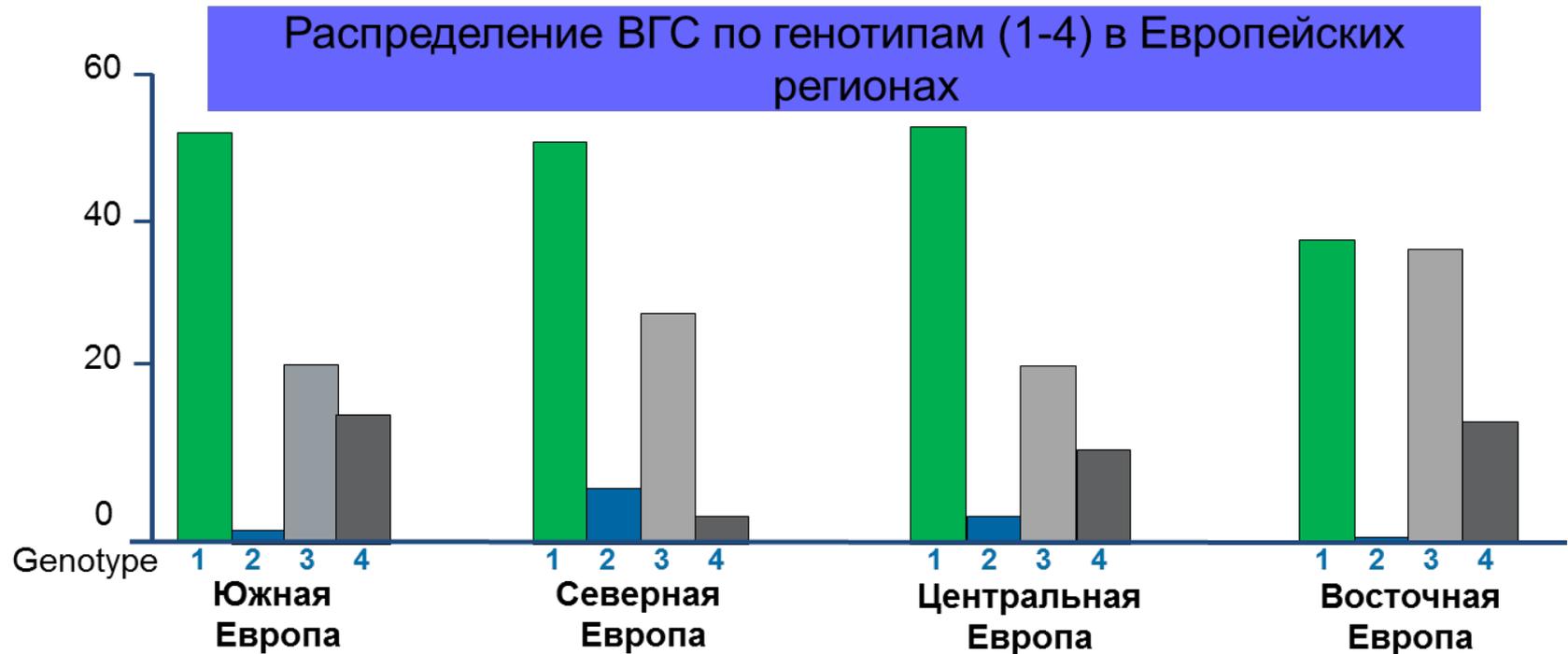
---

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

**GreenShoots**  
FOUNDATION

# Сочетанная инфекция ВИЧ/ВГС по данным EuroSIDA

- Распространенность ВГС
- 1940 пациентов с АТ к ВГС, 77% РНК позитивных ВГС (95% СИ: 75% до 79%)



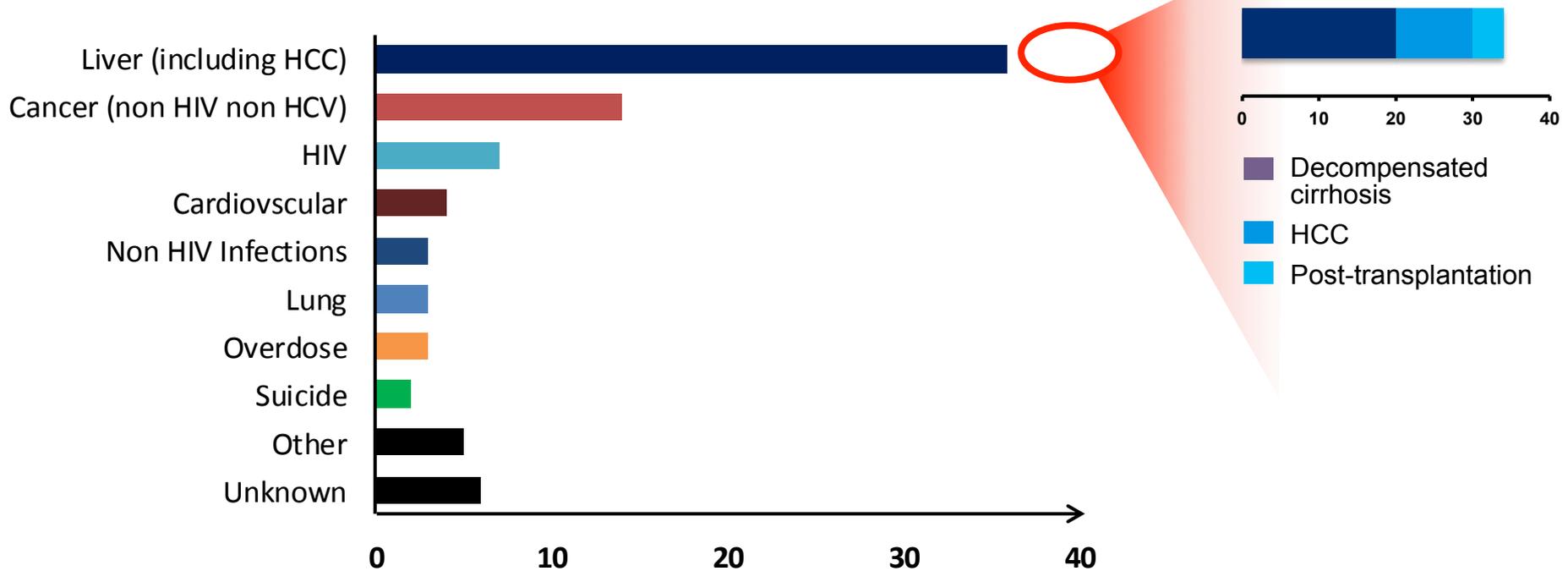
# Тезисы

- ВГС ускоряет естественную эволюцию гепатита С<sup>1</sup>
- Лечение ВААРТ может уменьшать прогрессию фиброза<sup>2</sup>
- Болезни печени ассоциированы с инфекцией ВГС стали главной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ<sup>3</sup>

1. Rockstroh J, et al. Am J Gastroenterol 1996;91:2563–2568;  
2. Graham CS, et al. Clin Infect Dis. 2001;33:562–569;  
3. Weber R, et al. Arch Intern Med 2006;166:1632–41



# Смертность связанная с заболеваниями печени: главная причина смертности у ЛЖВ с ВГС



Пациенты больные циррозом печени: >50% смерти от ВГС

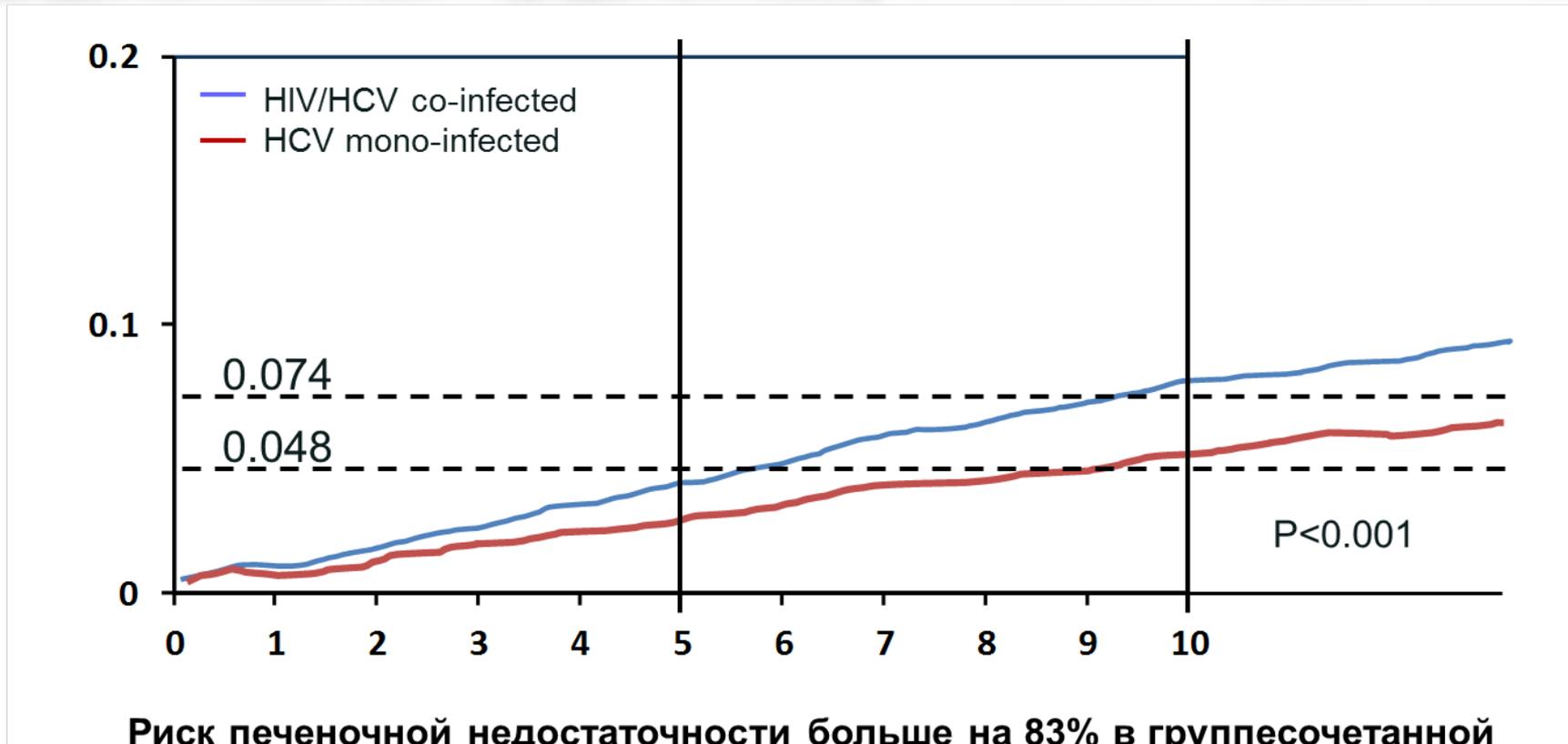
Пациенты не больные циррозом печени: 60% смерти не из-за ВГС или ВИЧа

# Антиретровирусная терапия уменьшает процент печеночной недостаточности среди больных сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС

- **Цель:** Обследование 10.090 пациентов с ВИЧ/ВГС из Когорты ветеранов / группового исследования, которые не получали АРТ на предмет печеночной недостаточности между 1996 и 2010
- **Результаты:** АРТ значительно уменьшает процент печеночной недостаточности до 28.41%



# Печеночная недостаточность и моно и ко-инфицированных больных



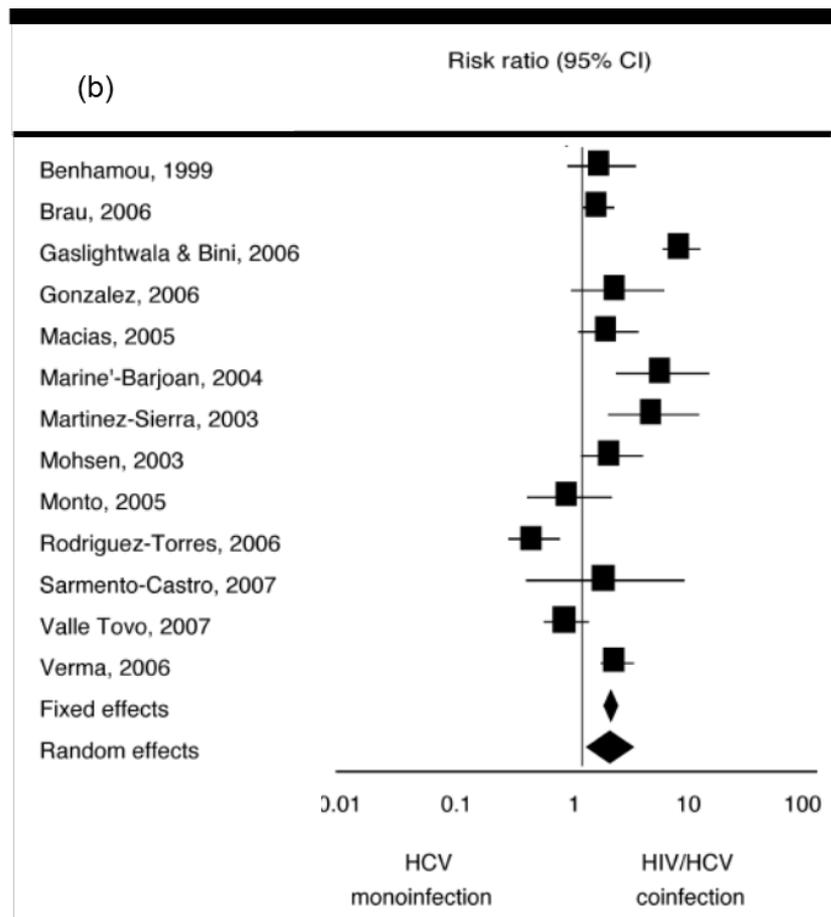
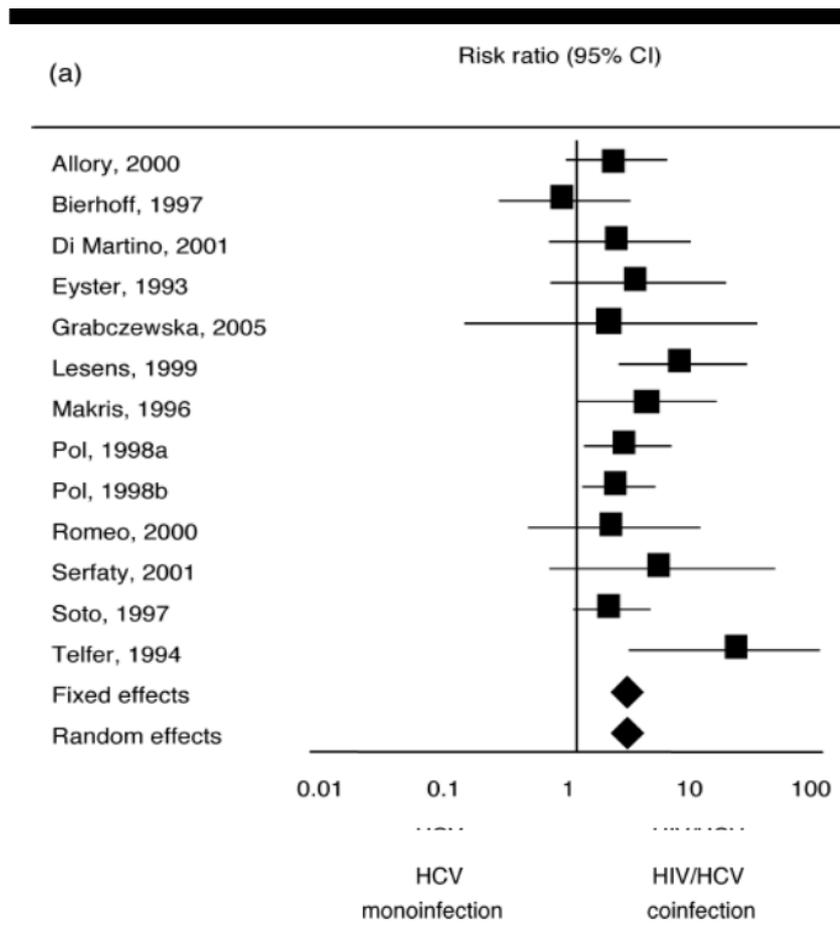
**Риск печеночной недостаточности больше на 83% в группесочетанной инфекции**

**(aHR 1.83, 95% доверительный интервал [CI] 1.54 to 2.18)**



# Исход болезней печени у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Мета-анализ 26 исследований  
 Без ВААРТ С ВААРТ



# Рекомендации EACS: когда начать терапию

- Начало АРТа
  - АРТ всегда рекомендовано если число клеток CD4 < 350 клеток/мм<sup>3</sup>

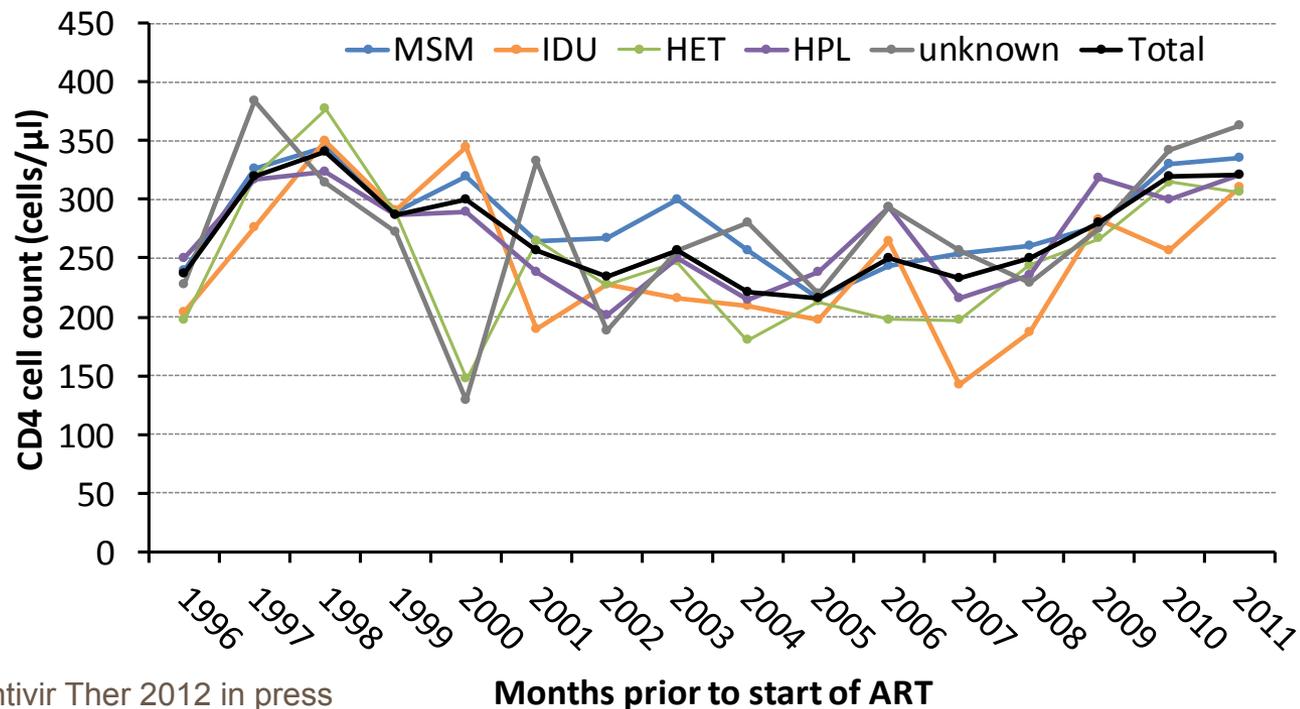
Болезнь	Настоящее CD4 + лимфосит число	
	350–500	>500
ВГВ требующий лечение анти-ВГВ	PE	PE
ВГВ не требующий лечение анти-ВГВ	PE	PA
ВГС для которого лечение анти-ВГС рекомендуется	PE	PA
ВГС для которого лечение анти-ВГС не нужно	PE	PA

PA = рассматривать; O = отличаться; PE = рекомендовать



# Медиана CD4 после года АРТ в зависимости от пути передачи ВИЧ (n=3094)

- Медиана CD4 между 45 днем до и 15 днем после начала АРТ (лечение после 1996 и только после включения пациентов которые были в когорте не менее 3 месяцев)





# Какая цель терапии ВГС?

---

Subtitle

# Какая цель терапии ВГС?

- Устойчивый вирусологический ответ: отсутствие ВГС РНК 12 недель (SVR12) или 24 недель (SVR24) после окончания лечения
- ВГС вылечены без рецидива > 99% пациентов, у которых зарегистрирован SVR12

1. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C, 2014. Available at <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=1> (Accessed May 2014)

2. Pearlman BL & Traub N. Clin Infect Dis 2011;52:889–900.



# Предикторы смертности в когорте американских ветеранов страдающих от ВГС

195.585 пациентов с ВГС  
202.739 ветеранов не  
страдающих от ВГС

**ВГС**

- **общая смертность**
  - **43.9 на 1000 человек в год**

**нет ВГС**

- **43.9 на 1000 человек в год**
- **24 на 1000 человек в год**

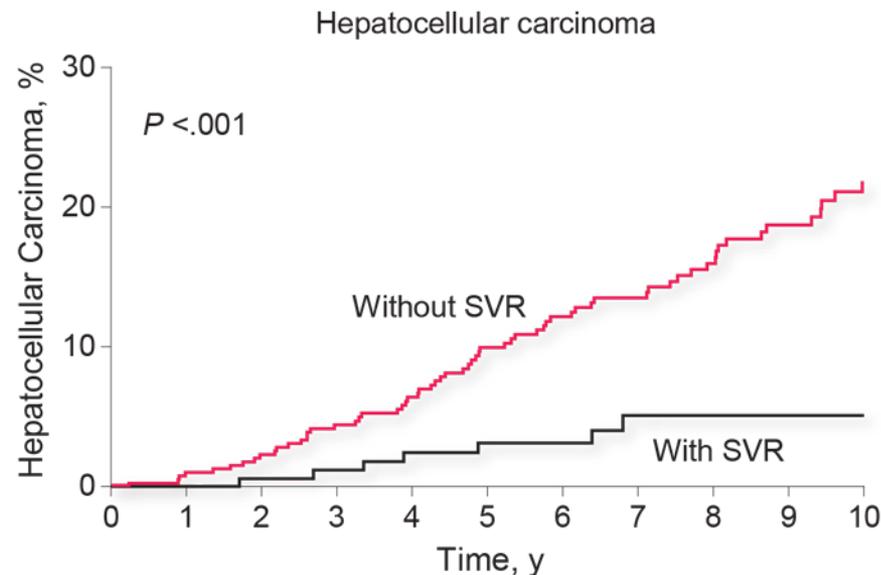
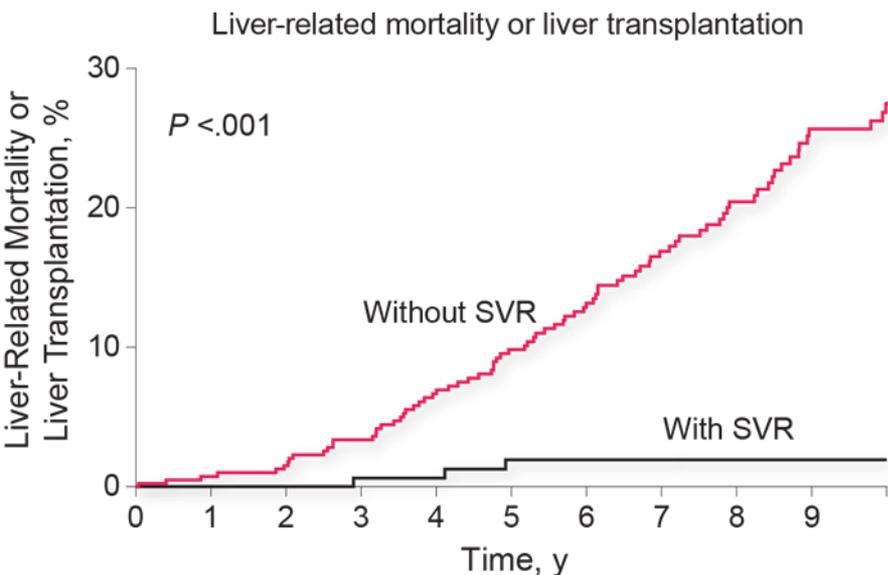


# Предикторы смертности у американских ветеранов страдающих ВГС

Предикторы	Переменная (95 % СИ)
Декомпенсированные заболевания печени	3.05 (2.97-3.14)
Анемия	2.03 (1.98-2.08)
Рак	1.72 (1.67-1.77)
Хронические заболевания печени	1.42 (1.38-1.46)
ХОЗЛ	1.40 (1.35-1.44)
<b>Лечение ВГС</b>	<b>0.43 (0.41-0.46)</b>



# УВО ассоциирован с уменьшением смертности от болезни печени

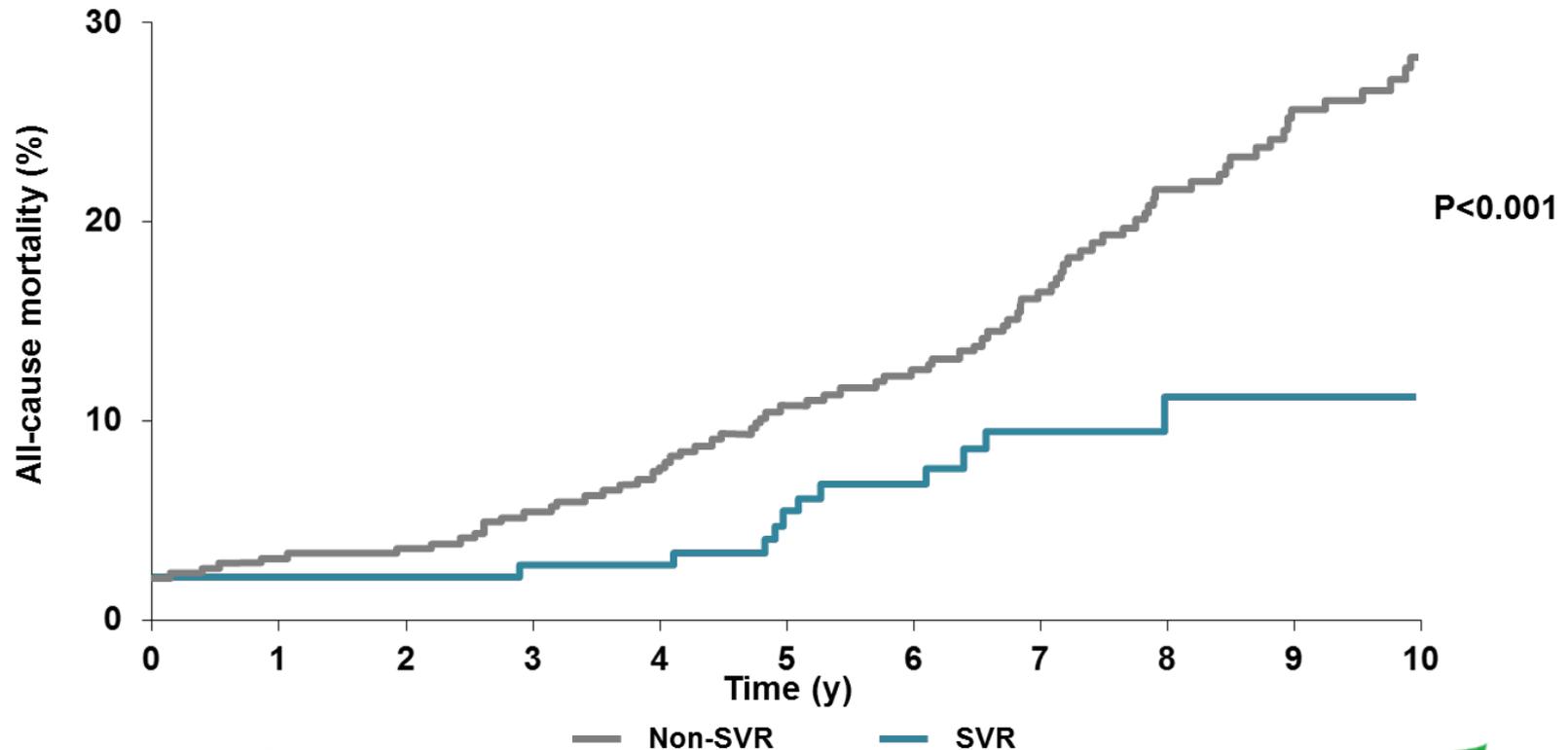


Накопленная частота смертности от болезней печени или трансплантатов у пациентов ВГС с 10 лет (530) рассчитана в Евро-Канадском исследовании в 5 больших госпиталях. Все пациенты были на лечении интерфероном с 1990 до 2003.



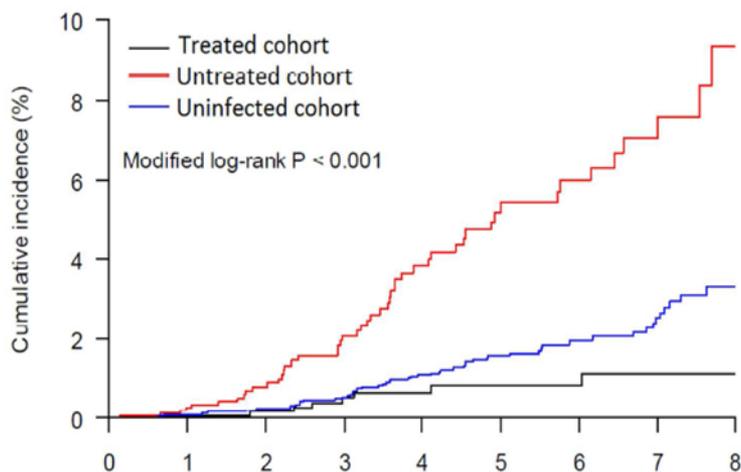
# УВО снижает смертность при ВГС

- Исследование долгосрочного лечения в 5 больницах в Европе и в Канаде пациентов ВГС с продвинутым фиброзом/цирозом (530) леченных интерфероном с 1990 до 2003

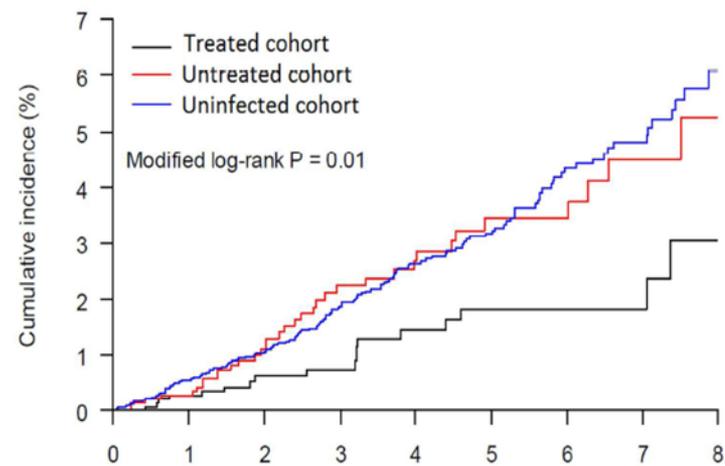


# Антивирусное лечение ВГС ассоциировано с улучшением почечных и сердечно-сосудистых показателей пациентов с

- Конечная стадия почечных болезней и ишемической болезнью (3 когорты)



		Follow-up (years)								
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Treated	1411	1400	987	755	586	418	303	168	47	
Untreated	1411	1388	962	711	530	362	262	152	43	
Uninfected	5644	5591	3928	2980	2322	1624	1194	684	201	



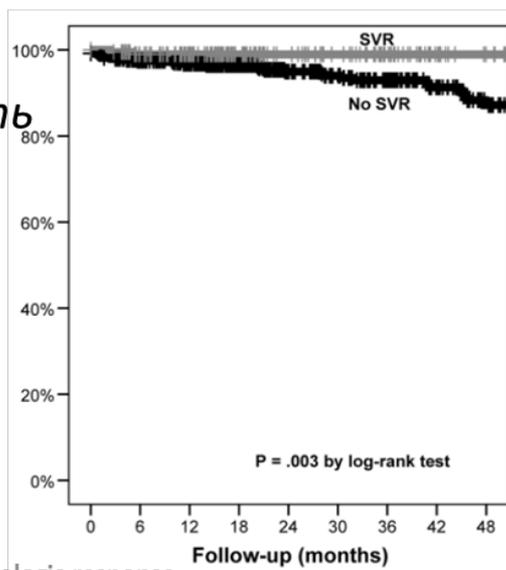
		Follow-up (years)								
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Treated	1411	1397	982	750	579	410	299	164	45	
Untreated	1411	1389	961	715	541	367	266	154	47	
Uninfected	5644	5566	3899	2944	2283	1602	1161	662	195	



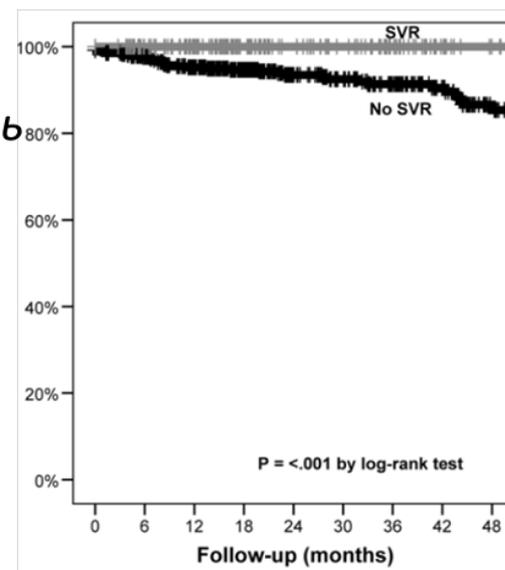
# ВГС инфекция может быть излечена в ВИЧ

Клинические результаты после лечения ВГС у 493 пациентов без УВО и 218 пациентов с УВО

Общая  
смертность



Печеночная  
недостаточность



SVR, sustained virologic response

- Лечение хронической инфекции : УВО возможное<sup>1</sup>, длительное<sup>2</sup> и спасает от смерти<sup>3</sup>

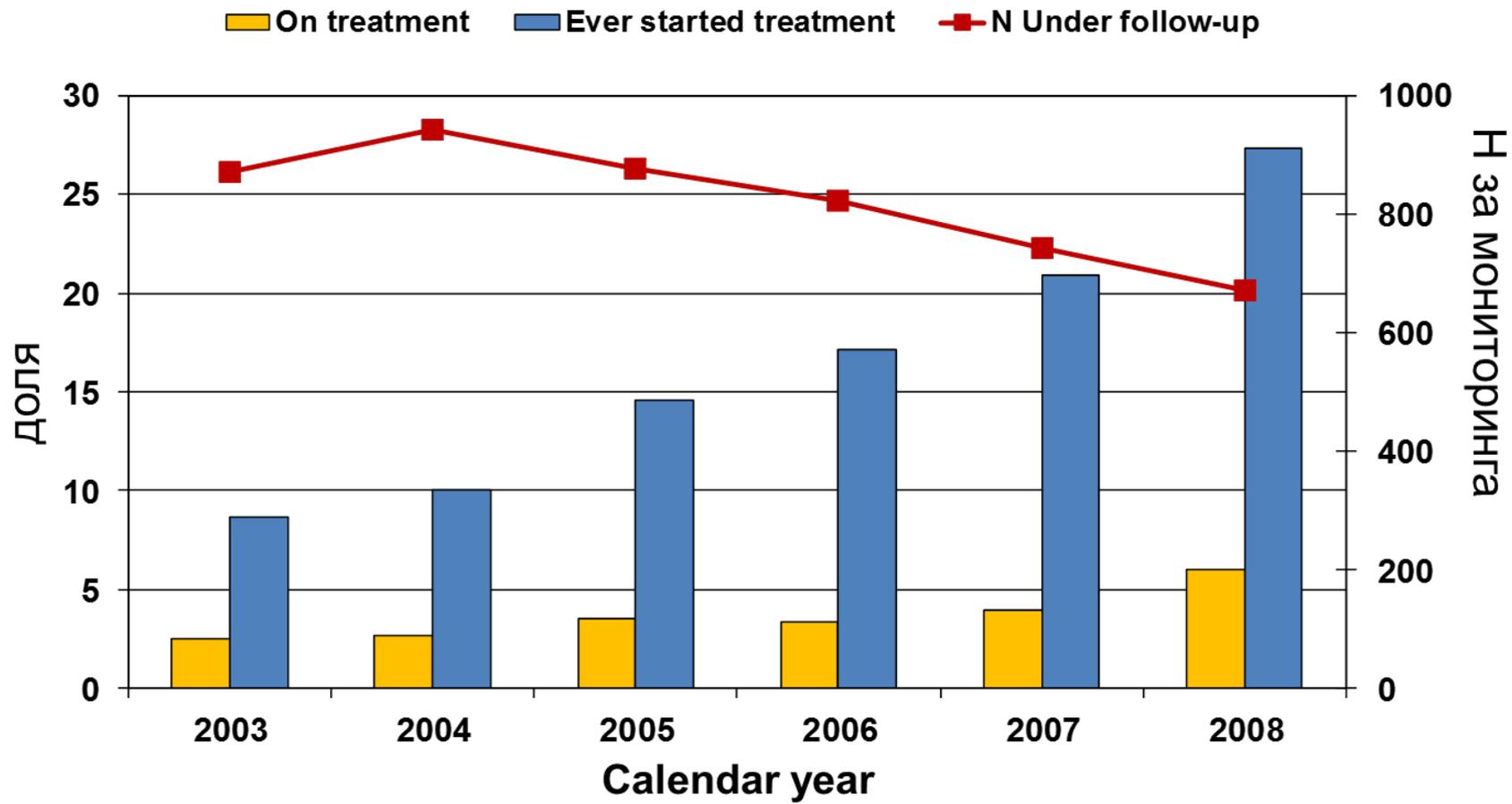
1.Torriani FJ, et al. *New Engl J Med* 2004; **351**:438–450;

2.Soriano V, et al. *Antivir Ther* 2004; **9**:987–992;

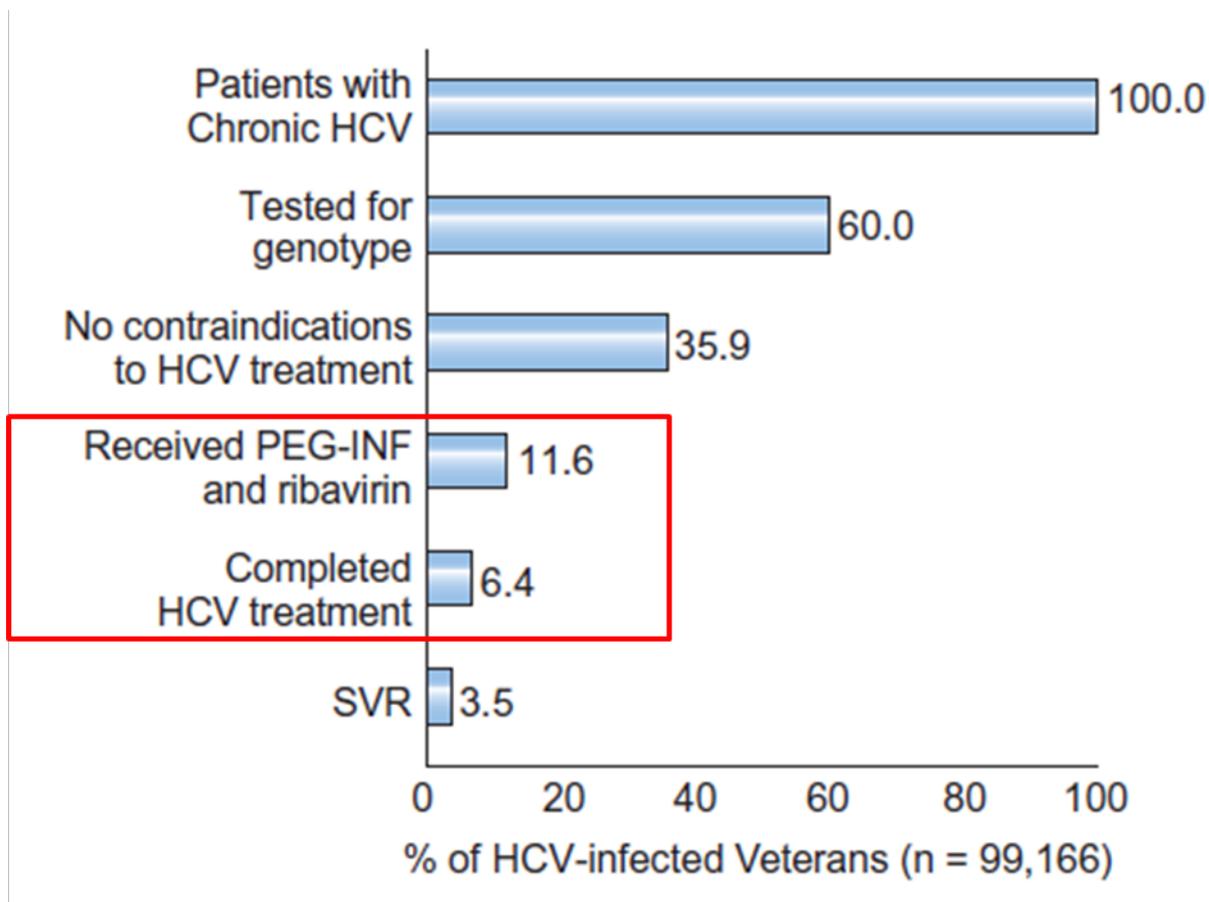
3.Berenguer J, et al. *Hepatology* 2009; **50**:407–13.



# Накопленные и непрерывные результаты лечения ВГС



# Низкие проценты излечения по данным американской исследований



Причина приведена 6,3% из людей без СИи ВИЧ



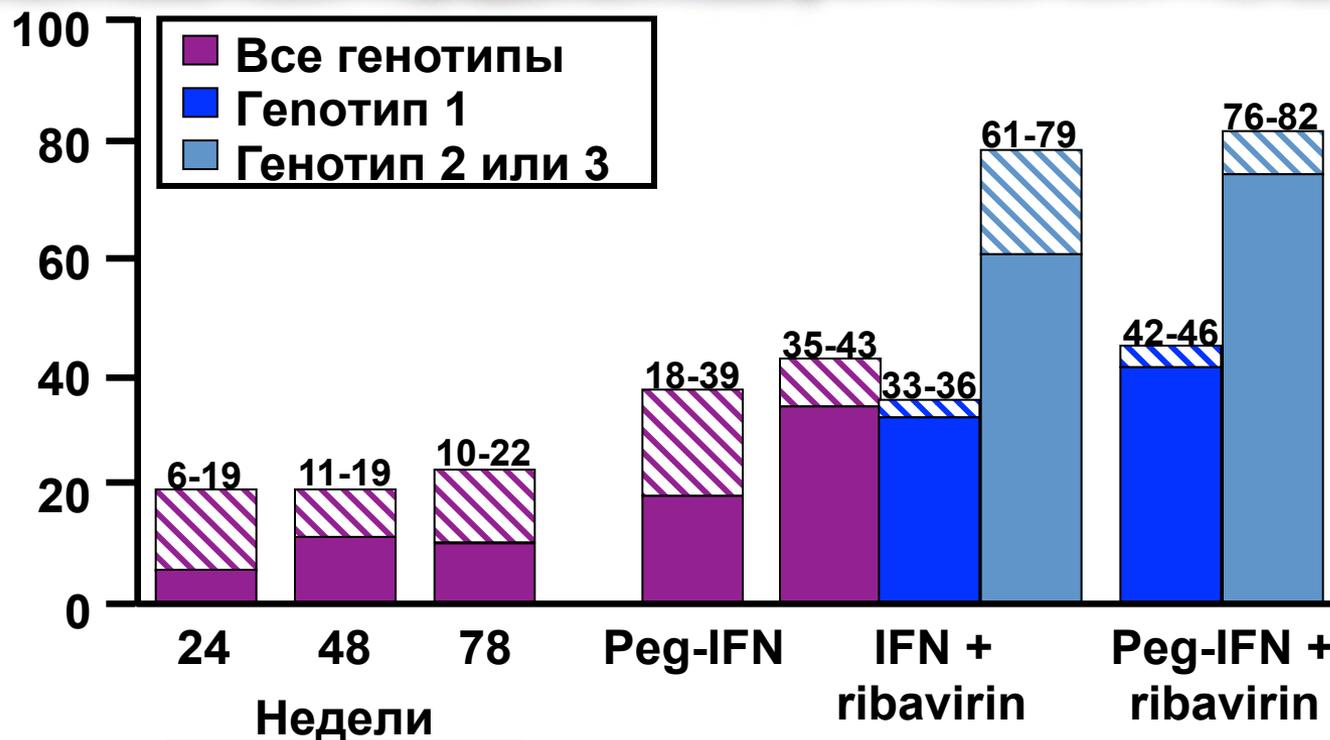
# История терапии ВГС

---

Subtitle

# Эволюция лечения ВГС

Пациенты  
с УВО(%)



Монотерапии интерфероном

\*Range of values reported;  
lower bar represents lower value;



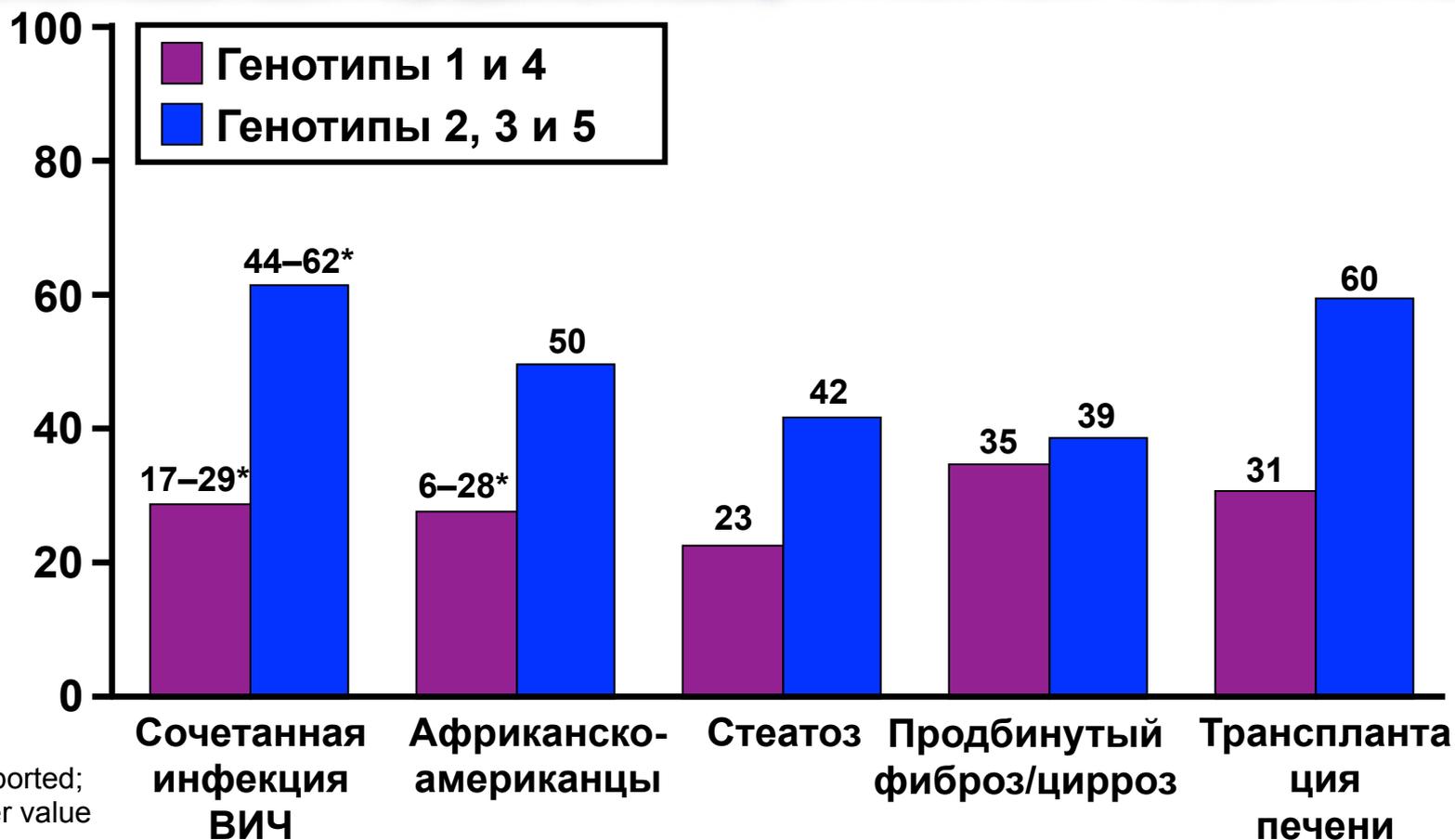
# Почему нам нужны новые виды терапии ВГС?

- Повышение процента УВО
- Снижение числа вредных побочных эффектов
- Снижение продолжительности лечения ВГС
- Стратегии лечения неответчиков
- Стратегии лечения у «проблемных» пациентов



# УВО у проблемных пациентов

Процент  
УВО (%)

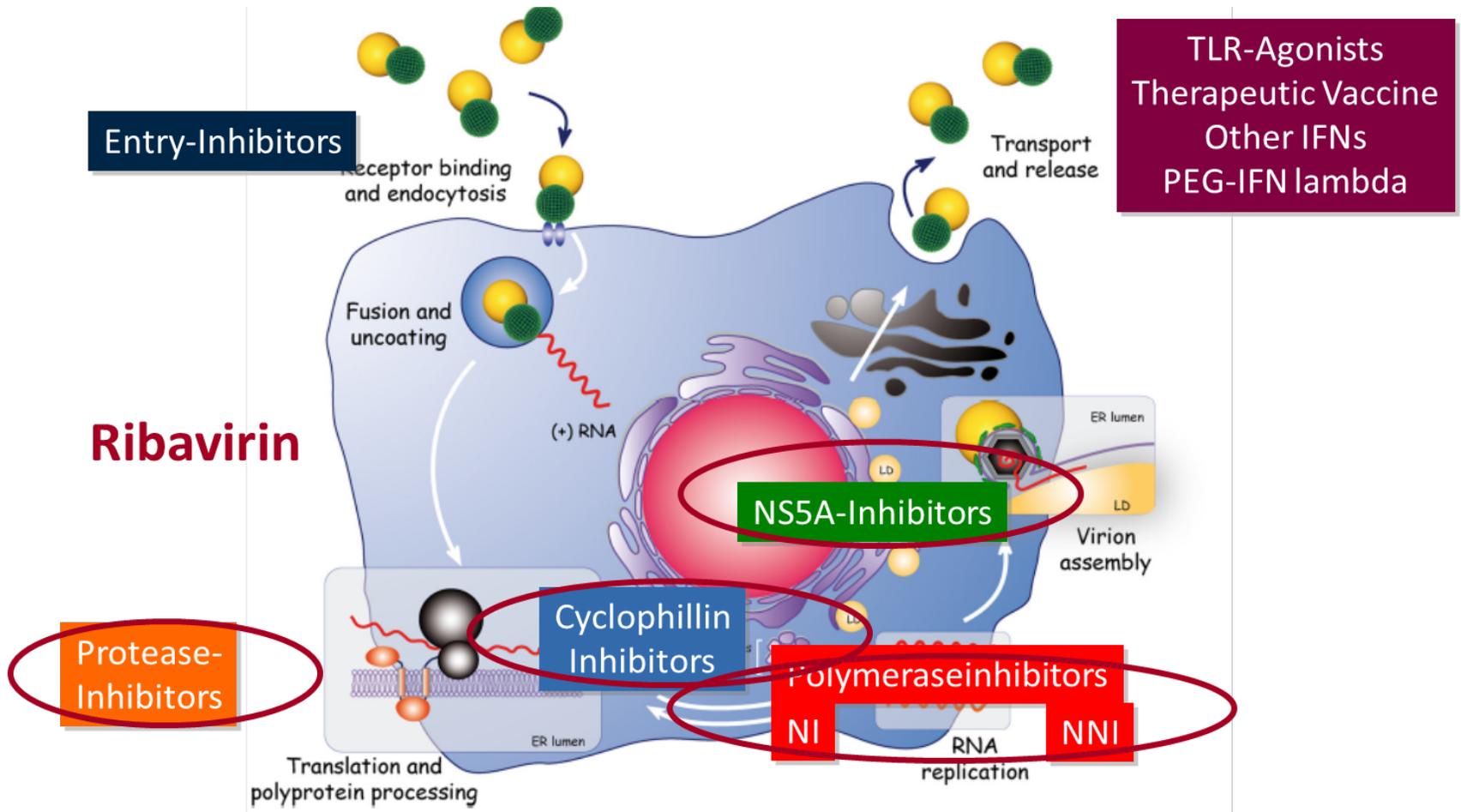


\*Range of values reported;  
bar represents higher value

Carrat F et al. JAMA 2004; Torriani FJ et al. NEJM 2004;  
Brau N et al. J Viral Hepat 2006; Conjeevaram HS et al.  
Gastroenterology 2006; Jeffers LJ et al. Hepatology 2004;  
Harrison SA et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;  
Horoldt B et al. Liver Int 2006; Berenguer M et al. Liver Transpl 2006



# Новые препараты



# Бонн (Германия)

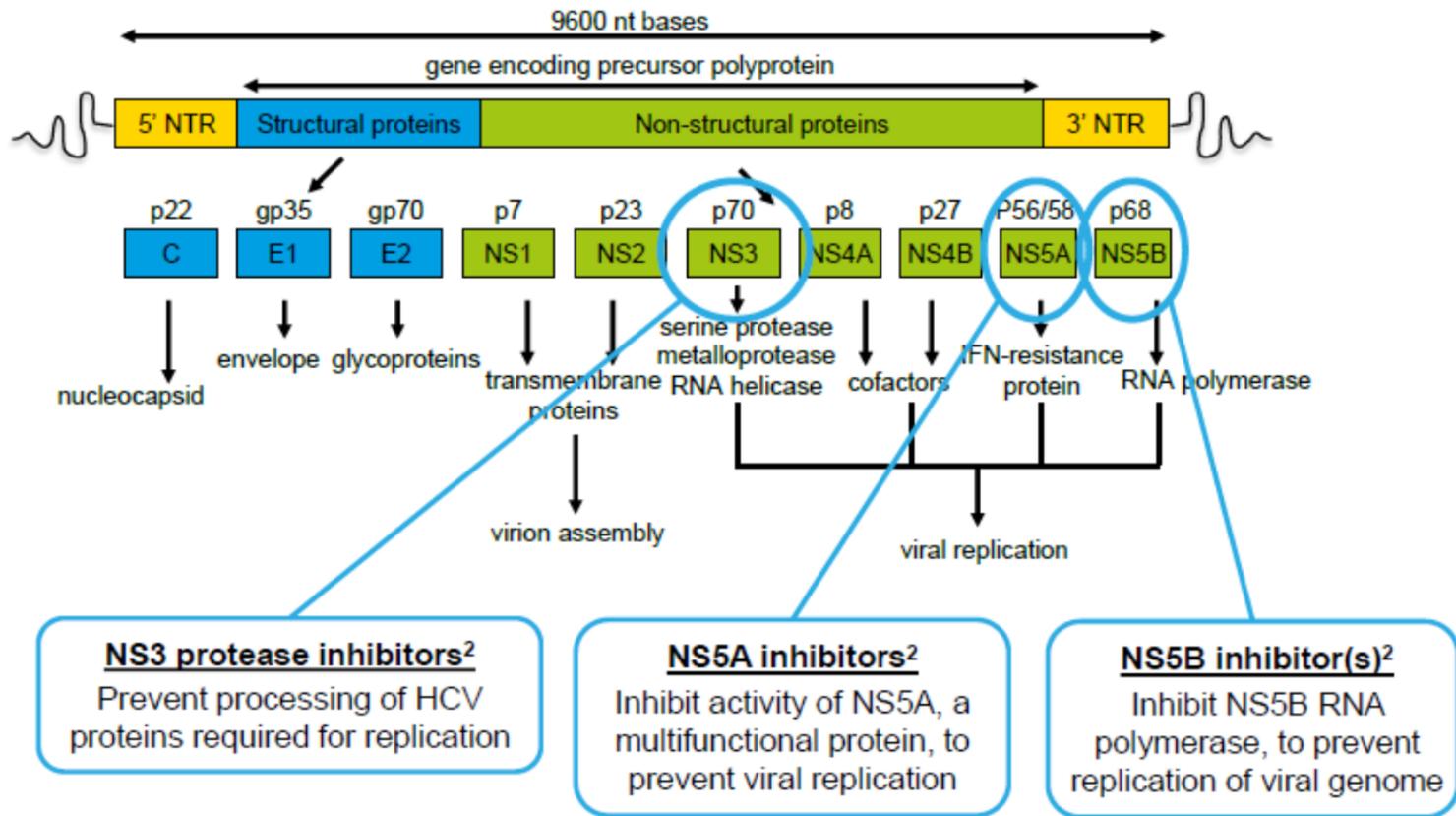
## Клинический опыт у пациентов с ВИЧ/ВГС

Пациенты с ВИЧ/ВГС 2012, n (%)	369 (35)			
Возраст при диагнозе ВГС, медиана (IQR)	31 (24-38)			
Мужской пол, n (%)	313 (85)			
ПИН, n (%)	138 (38)*			
Пациенты с ВИЧ/ВГС на АРТ 2012, %	91			
ВИЧ-1 РНК не определяется (процент получивших лечение) 2012, %	78			
Число клеток CD4, медиана 2012 (%)	484 (363-601)			
Генотип вируса, %	Генотип 1	Генотип 2	Генотип 3	Генотип 4
	62,2	8,1	21,5	5,3
Пациенты предварительно лечившиеся от ВГС в 2012, n %	119 (32,3)			
Компонеты терапии 2012: ННИОТ/ПИ/ИИ, %	24,7 / 59,5 / 11,2			
Неответ/рецидив/излечение 2012 (n=119), %	Неответ	Рецидив	Исцеление	
	19,3	12,6	51,3	
Пациенты с циррозом 2012, %	19			

\* Hemophiliacs 40,7%



# Targeted drug development revolutionizing HCV treatment

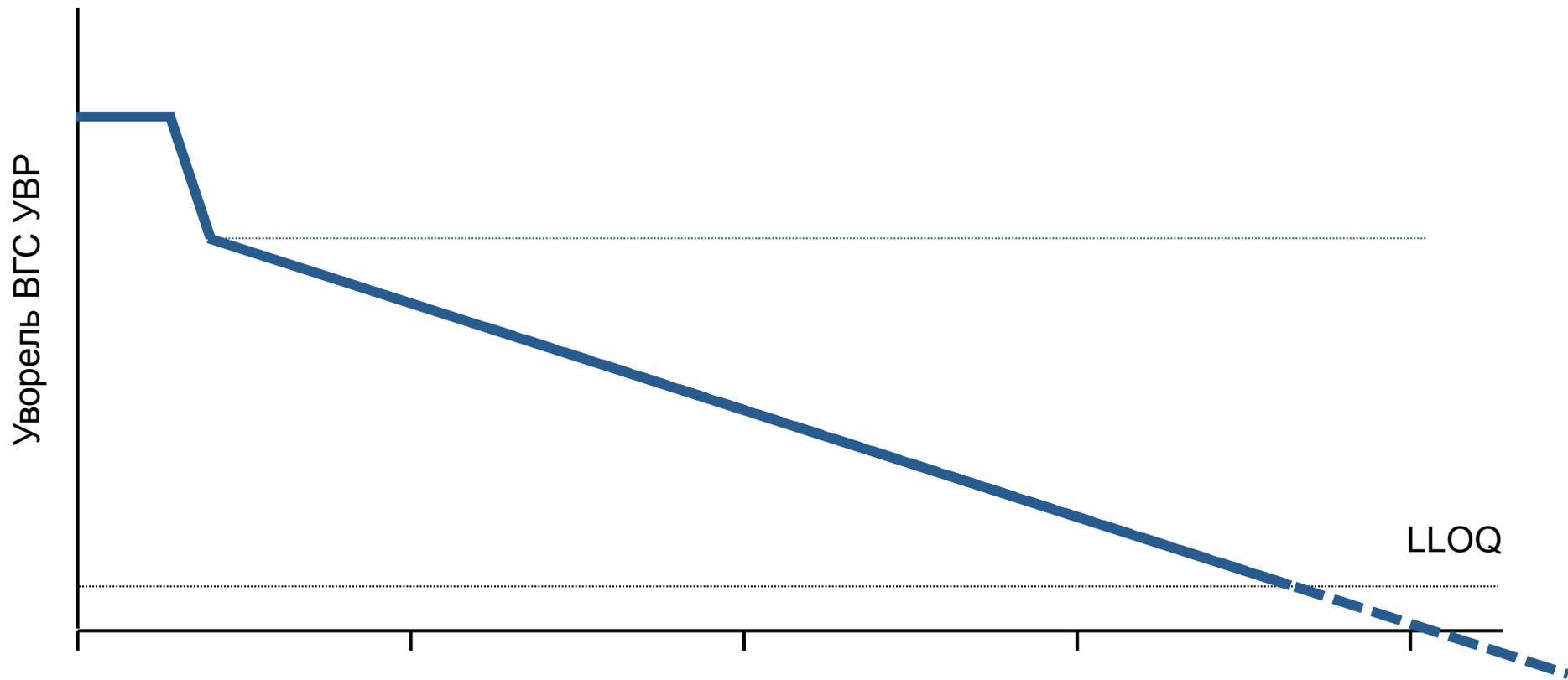


1. Losikoff P, et al. Virulence 2012;37:610-20 (figure). 2. Rice C. Top Antivir Med 2011;19:117-20

PARTNERING FOR™  
**CURE**



# Излечение от ВГС



# Кому рекомендована терапія ВГС?

---

Subtitle

# Новые рекомендации EASL по ВГС

## Recommendations

- All treatment-naïve and -experienced patients with compensated disease due to HCV should be considered for therapy (**Recommendation A1**)
- Treatment should be prioritized for patients with significant fibrosis (METAVIR score F3 to F4) (**Recommendation A1**)
- Treatment is justified in patients with moderate fibrosis (METAVIR score F2) (**Recommendation A2**)
- In patients with no or mild disease (METAVIR score F0-F1), the indication for and timing of therapy can be individualized (**Recommendation B1**)
- Patients with decompensated cirrhosis who are on the transplant list should be considered for IFN-free, ideally ribavirin-free therapy (**Recommendation A1**)



# Новые рекомендации EASL по ВГС

- Рекомендации для лечения ВГС у пациентов с ВГС/ВИЧ те же самые как для моноинфекции ВГС (A1)
- То же самое лечение могут быть использованы для пациентов ВИЧ/ВГС как и для пациентов без ВИЧ, (A1)



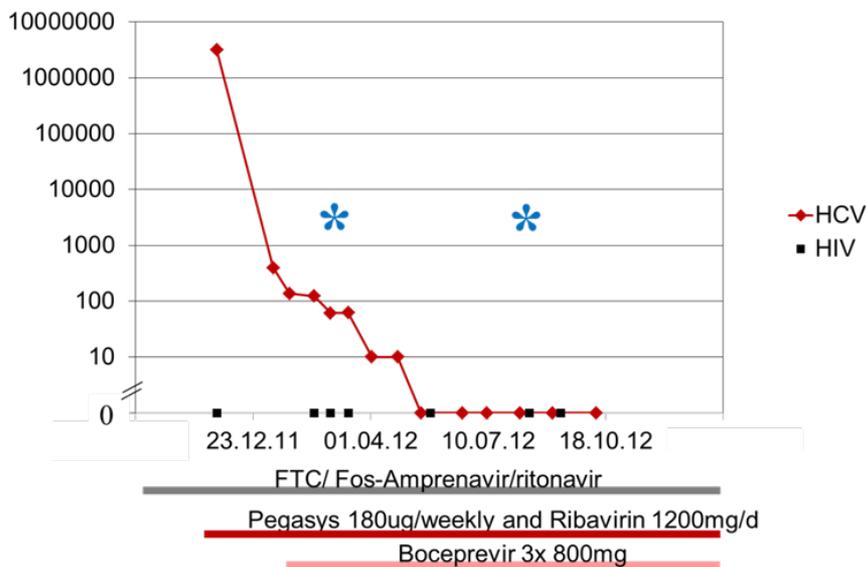
# Лекарственные взаимодействия

	DCV	SOF	SMV		DCV	SOF	SMV
<b>NRTIs</b>				<b>Ингибиторы протеаз ВИЧ</b>			
Lamivudine				Lopinavir/r	30		
Emtricitabine				Fosamprenavir/r	30		
Abacavir				Atazanavir/r	30		
Tenofovir				Atazanavir	60		
<b>NNRTIs</b>				Darunavir/r	30		159 ↑
Nevirapine	?	?	?	<b>Ингибиторы Интегразы</b>			
Efavirenz	90		71 ↓	Raltegravir			
Etravirine	?			Dolutegravir			
Rilpivirine				Elvitegravir/C	?		?
				<b>Ингибиторы внедрения</b>			
				Maraviroc			

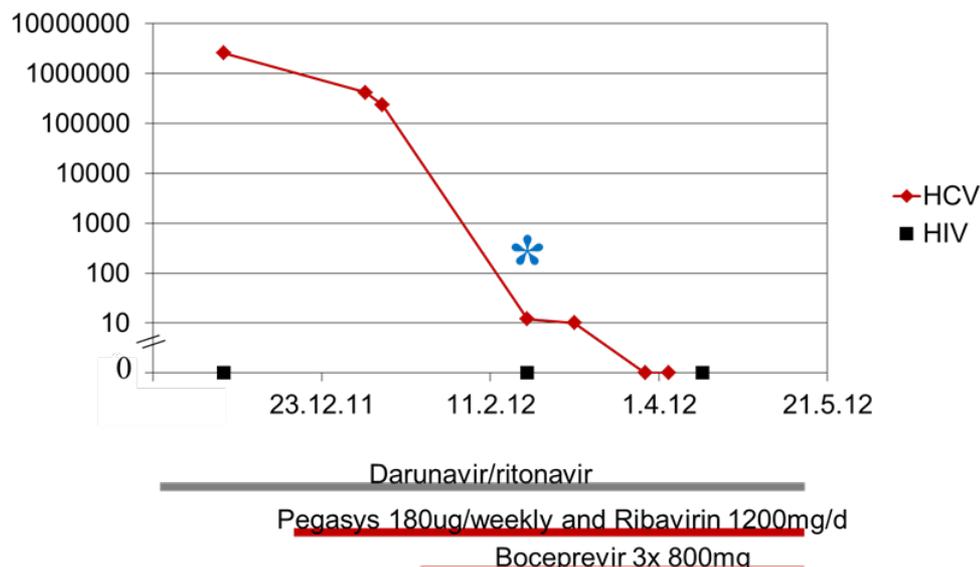
- Не данных или опасности потенциальное взаимодействие
- Нет клинического взаимодействия
- Сопутствующее использование противопоказано или рекомендовано

# БОЦЕПРЕВИР В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОДВИНУТЫМ ФИБРОЗОМ: НЕГАТИВНЫЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ПРЕПАРАТАМИ

- Пациент 1 был на ежедневной монотерапии darunavir 800mg/ritonavir 100mg. ВГС с циррозом, который был подтвержден FibroScan с34 kPA.
- Пациент 2 предварительно подвергался химиотерапии НХЛб получал FTC ежедневно, и fos-amprenavir 700mg/ ritonavir 100mg 2 раза/день. Плотность печени 32kPA.



\* Amprenavir trough concentration (reference trough concentration 750–2500 ng/ml)  
 13.03.2012: 1699 ng/ml  
 06.08.2012: 1422 ng/ml



\* Darunavir trough concentration (reference trough concentration 2400–4600 ng/ml):  
 3777 ng/ml



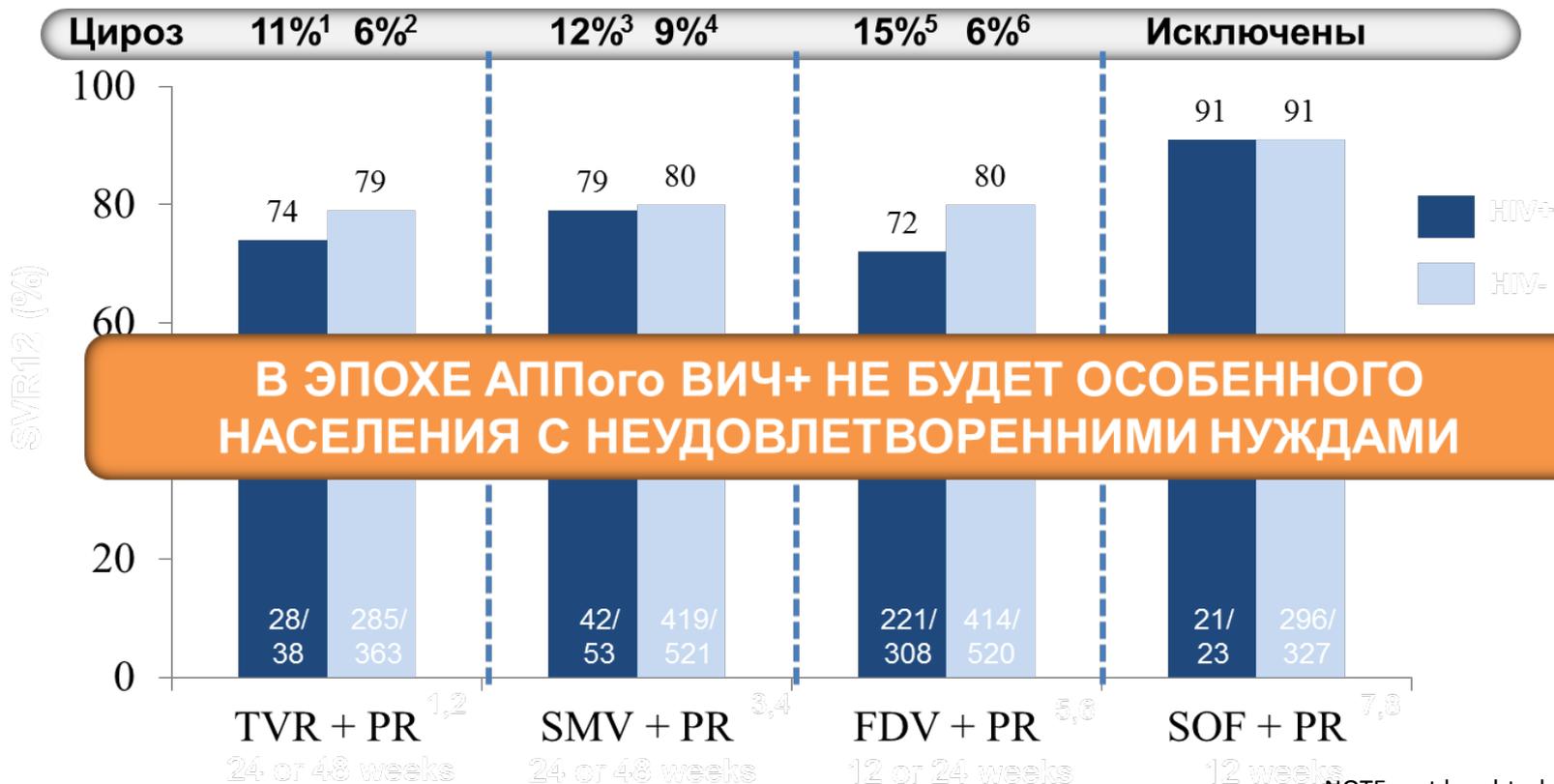
# Рекомендации EASL

## Лечение хронического ВГС

- Рекомендации по лечению ВГС у пациентов с ВГС/ВИЧ те же самые, как у пациентов с моноинфекцией ВГС (**Рекомендация А1**)
- Те же самые курсы лечения могут быть использованы у пациентов с сочтанной инфекцией, что у пациентов без ВИЧ, потому, что результаты терапии те же самые (**Рекомендация А1**)
- Использование курсов основанных на soficostat, efavirenz, delavirdine, etravirine, nevirapine, ritonavir, и любом ингибиторе протеаз ВИЧ, не рекомендован у пациентов с ВИЧ при лечении определенными препаратами (**Рекомендация А1**)
- Ежедневная доза daclatasvir 30 mg ежедневно у пациентов с ВИЧ на atazanavir/ritonavir и 90 mg ежедневно у принимающих efavirenz (**Рекомендация В2**)
- Нет взаимодействий между sofosbuvir и АРТ (**Рекомендация А2**)



# SVR12 после PEG-IFN/RBV + TVR, SMV, FDV и SOF у пациентов HCV GT1 TN: HIV+ vs HIV-



1. Sulkowski M, et al. AASLD 2012. Oral #54; 2. Janssen Cilag International. INCIVO (Telaprevir), Summary of product characteristics, September 2011; 3. Dieterich D, et al. CROI 2014 Abstract #24; 4. Jacobson I, et al. AASLD 2013. Poster #1122; 5. Dieterich D, et al. APASL 2014. Oral #681; 6. Ferenci P, et al. EASL 2013. Abstract #1416; 7. Rodriguez-Torres M, et al. ID week 2013. Poster #714; 8. Lawitz E, et al. APASL 2013. Oral #LB-02.

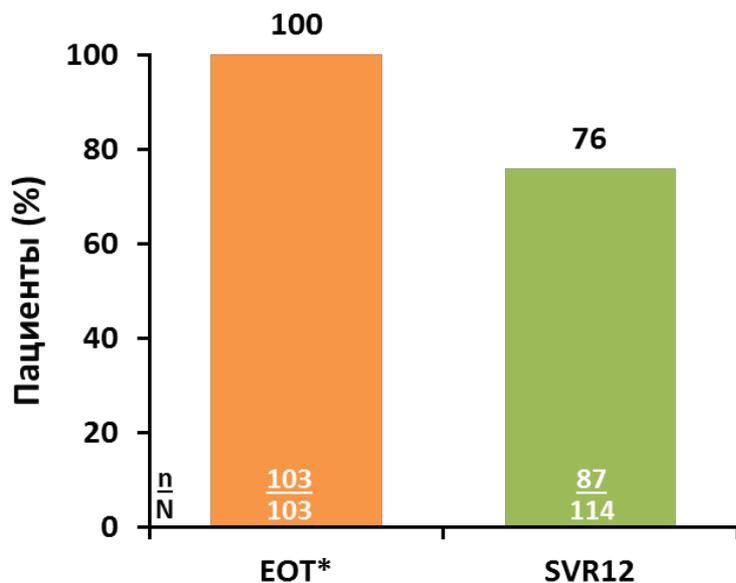
NOTE: not head-to-head comparisons. Simeprevir and faldaprevir are investigational agents and not approved for use in HCV by the EMA



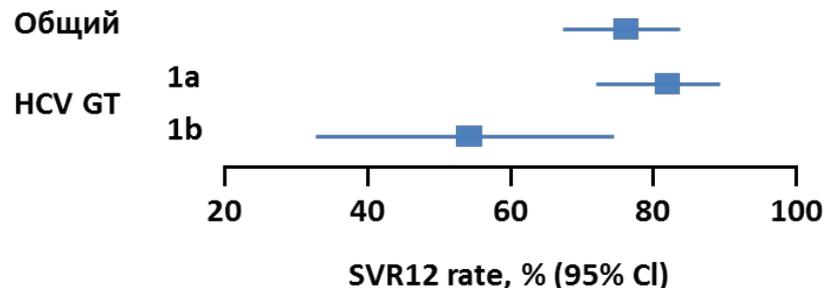
# PHOTON-1: SOF + RBV у наивных пациентов при лечении GT1 ВИЧ/ВГС

В этом исследовании третьей фазы 114 пациентов GT1 были пролечены 24 недели с SOF и RBV

## Данные по эффективности



## Данные по эффективности



## Данные на безопасность

Профиль безопасности EA связан с RBV

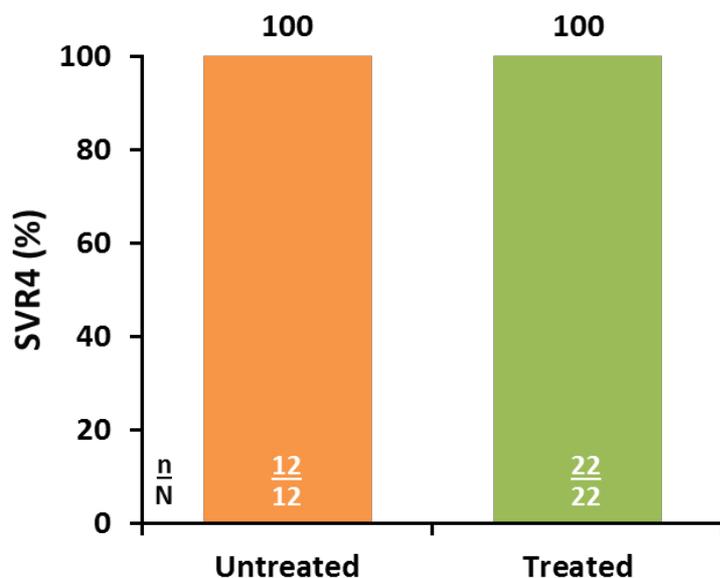
\* 11 пациентов выходились лечения преждевременно



# NIAID : SOF/LDV у наивных пациентов с 1 генотипом ВИЧ/ВГС

В этом исследовании третьей фазы, 50 GT1 наивных (n=13) или леченных (n=37), пациентов с SOF/LDV 12 недель.

## Данные эффективности:



## Данные на безопасность:

Результат, n (%)	SOF/LDV ART без лечения (n=13)	SOF/LDV ART с лечением (n=37)
Остановка потому что EA	0	0
EA тип 4	0	0
Смерть	0	0
<b>Тип ≥2 лабораторная аномалия у &gt;5% воселения</b>		
Гипофосфатемия	1 (8)	7 (19)
SPN уменьшенные	2 (15)	4 (11)
ALT высокий	1 (8)	3 (8)
AST высокий	1 (8)	3 (8)

• ALT = alanine aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; ART = antiretroviral; AST = aspartate aminotransferase.

• Osinusi A, et al. *J Hepatol* 2014; **60** (Suppl):S7.



# TURQUOISE-I: ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV у пациентов с ВИЧ/ВГС

В этом исследовании третьей фазы, 63 пациента ВГС GT1 наивных или опытных, с ВИЧ лечены за 12 или 24 недель с ABT-450/r/ombitasvir+dasabuvir+ RBV

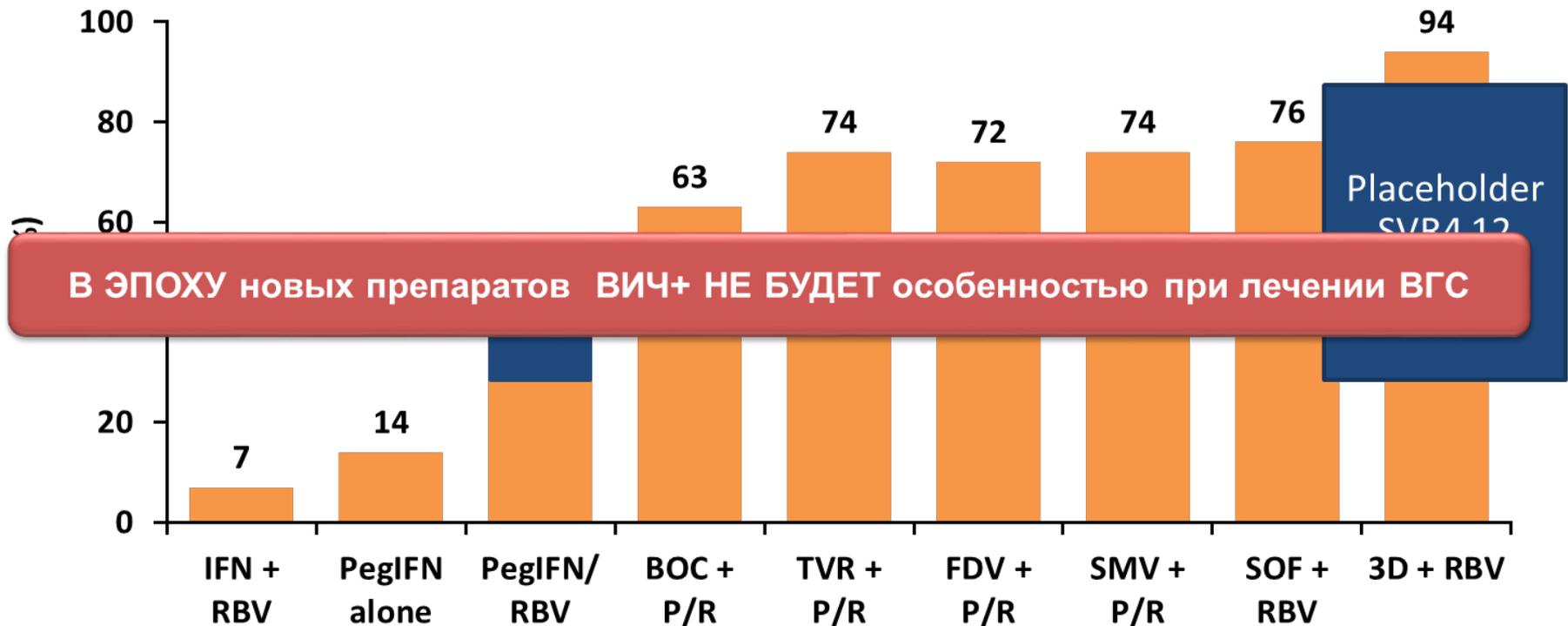
Данные эффективности

Данные безопасности

Нет данных



# Улучшение процент УВО у пациентов с ВИЧ/ ВГС



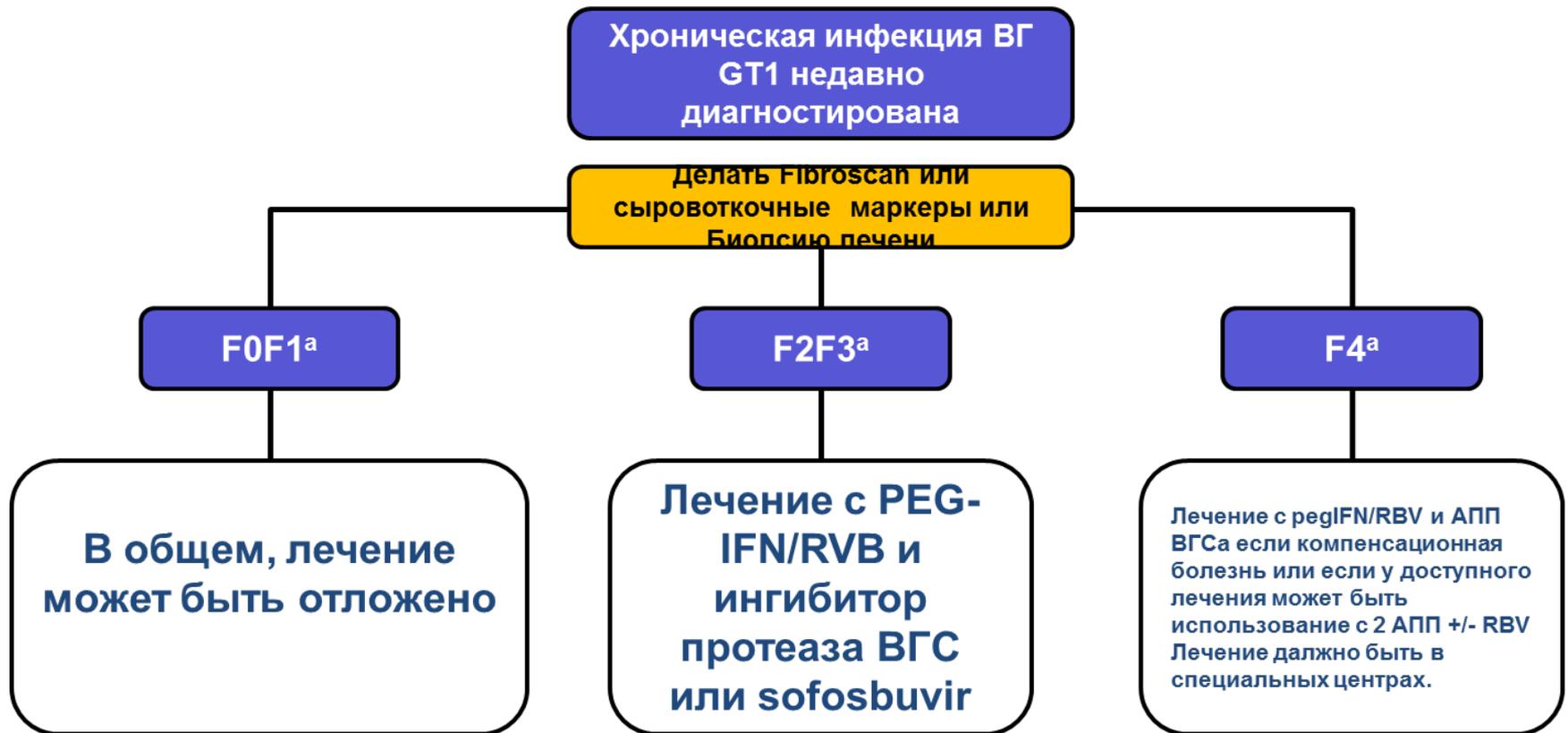
В ЭПОХУ новых препаратов ВИЧ+ НЕ БУДЕТ особенностью при лечении ВГС

- 3D = ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir
- P/R = PegIFN/RBV.

- Torriani FJ, et al. *N Engl J Med* 2004; **351**:438–450;
- Sulkowski M, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**:597–605;
- Sulkowski M, et al. *Ann Intern Med* 2013; **159**:86–96;
- Dieterich D, et al. EACS 2013. Abstract LBPS9/5;
- Sulkowski M, et al. *Hepatology* 2013; **58** (Suppl):313–314A;
- Dieterich D, et al. DDW 2014. Oral presentation 240;
- Sulkowski M, et al. World Aids 2014. Late breaker abstract XX.



**3D = ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir**  
**P/R = PegIFN/RBV.**



<sup>a</sup>Metavir fibrosis score: F0=no fibrosis; F1= portal fibrosis, no septae; F2= portal fibrosis, few septae; F3=bridging fibrosis; F4=cirrhosis; pegIFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin

Adapted from Ingiliz Rockstroh J. Liver International 2012;32:1194–9; EACS treatment guidelines, Version 7.0, Nov 2013.

Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>.

Accessed November 2013



# 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