



Гепатит С и ВИЧ Эпидемиология, течение и диагностика

By Prof. Juergen Rockstroh

GreenShoots
FOUNDATION



Гепатит С и ВИЧ

Эпидемиология, течение и диагностика

Национальный семинар по ко-инфекции ВИЧ и гепатит С:

Понедельник 13 октября 2014,

Бишкек, Киргизия

**Jürgen K. Rockstroh
Университетская клиника Бонн
Германия**

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

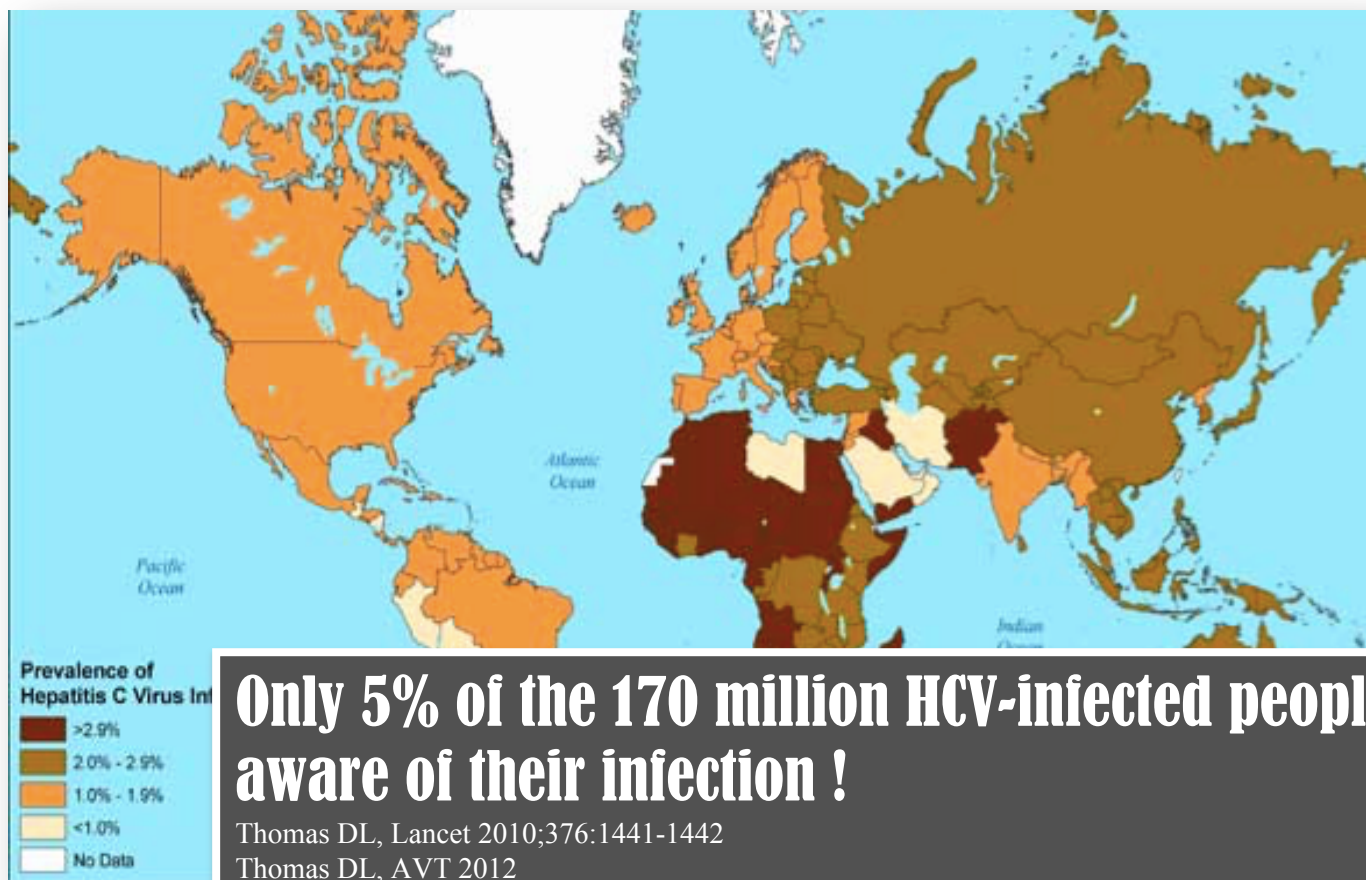
Our vision for the
Medical Assistance & Medical Education
(MAME) Programs

GreenShoots
FOUNDATION

Гепатит С и ВИЧ

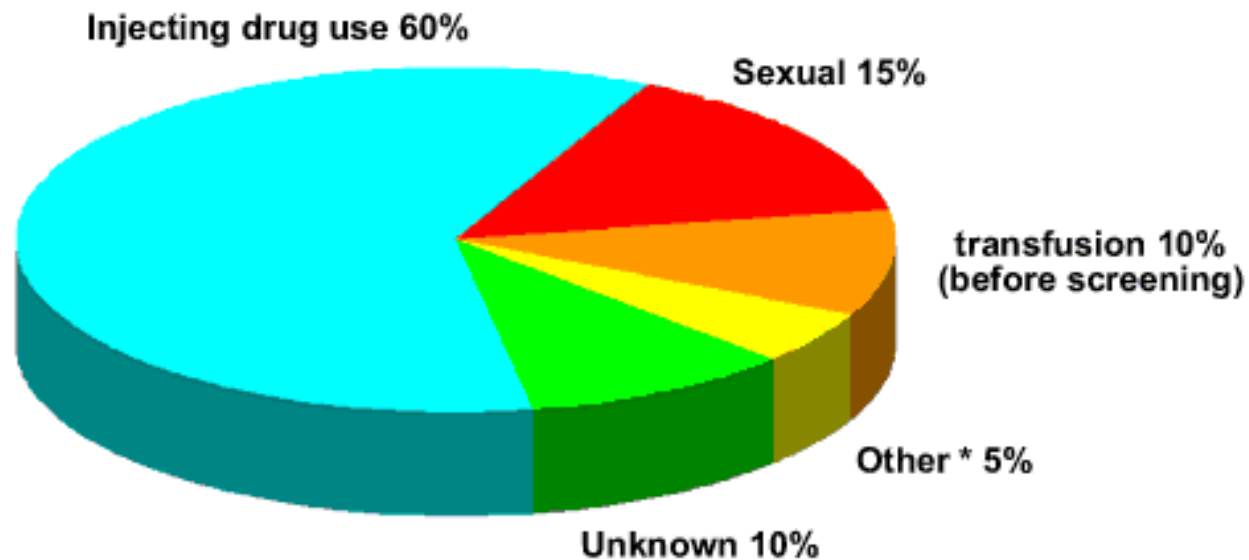
- Эпидемиология
- Течение и патогенез
- Диагностика

170 миллионов инфицированы ВГС 3–4 новых случаев ежегодно



Острый гепатит С (ОВГС)

Sources of Infection for Persons with Hepatitis C



*Nosocomial: Health-care work; Perinatal

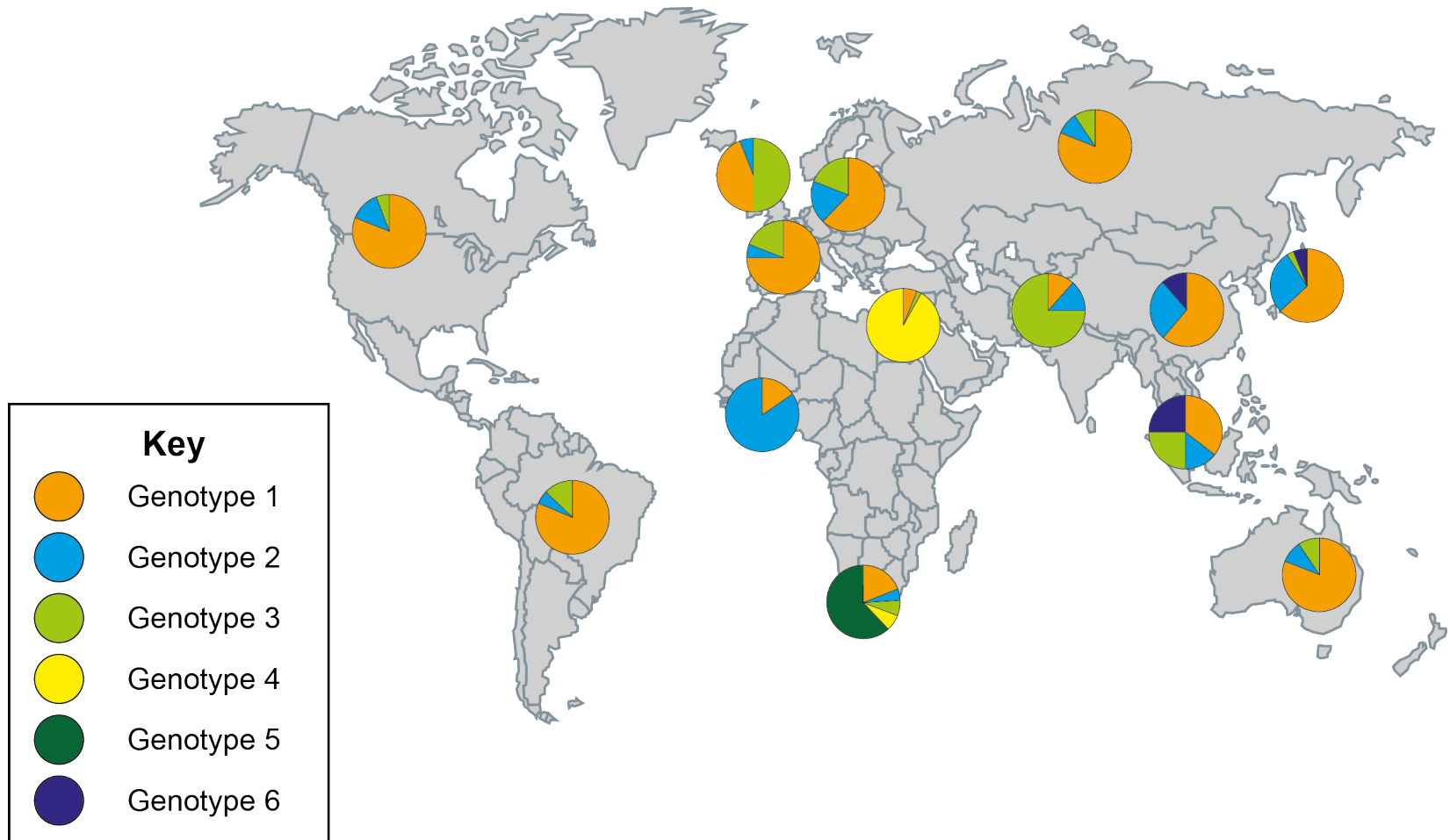
Source: Centers for Disease Control and Prevention

Передача ВГС

- Медицинские манипуляции в Египте и Пакистане являются независимым фактором риска передачи ВГС *Jimenez, PlosOne, 2009*
- Менее 50% банков крови тестируют на ВГВ или ВГС
- 2-3 миллиона человек заражаются ежегодно в мире ВГС в следствие нестерильных инъекций *WHO, 2009 Easterbrook, P Semin Liver Dis 2012*

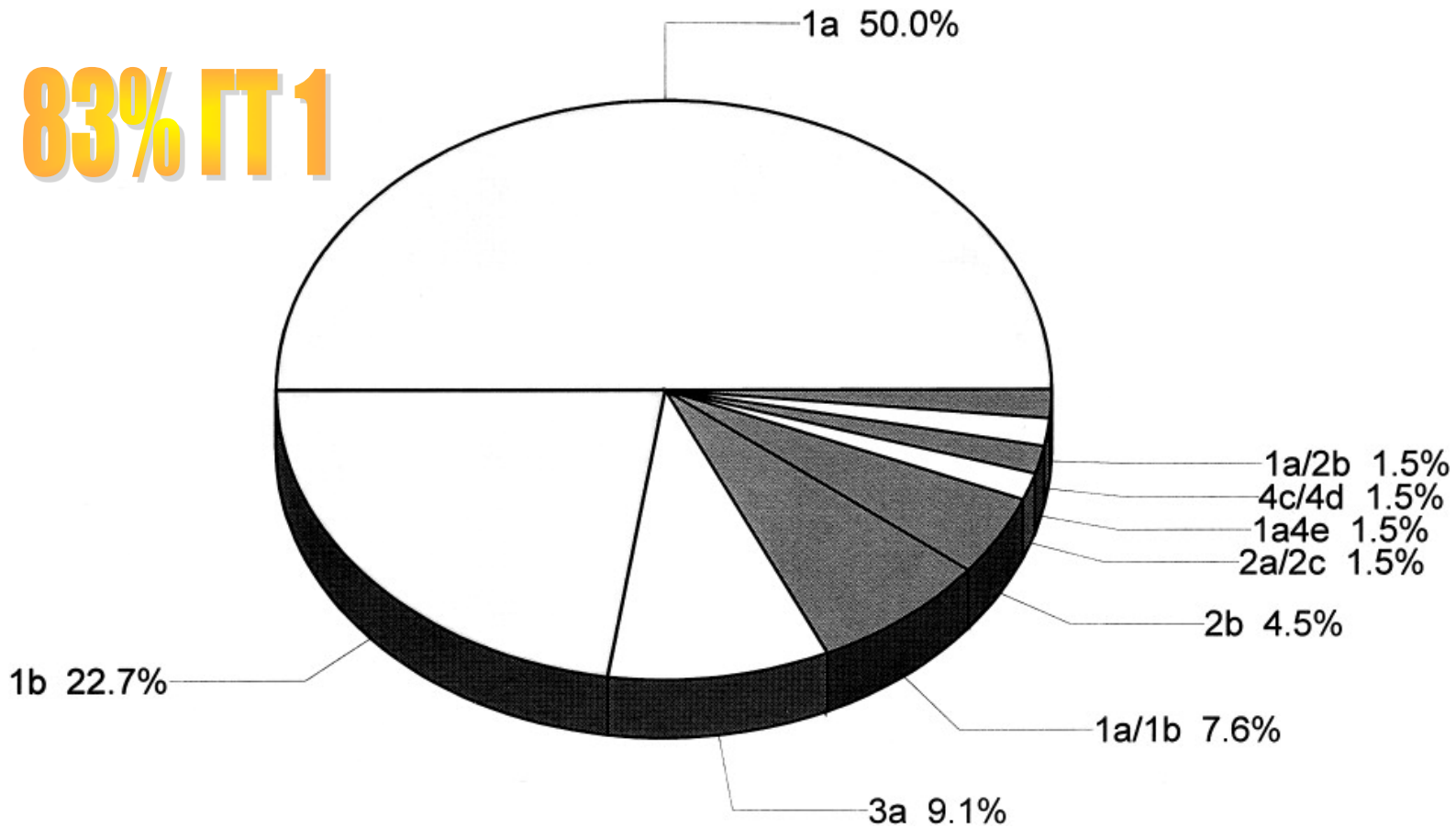


Глобальное распределение генотипов ВГС



Распределенте генотипов срееди ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

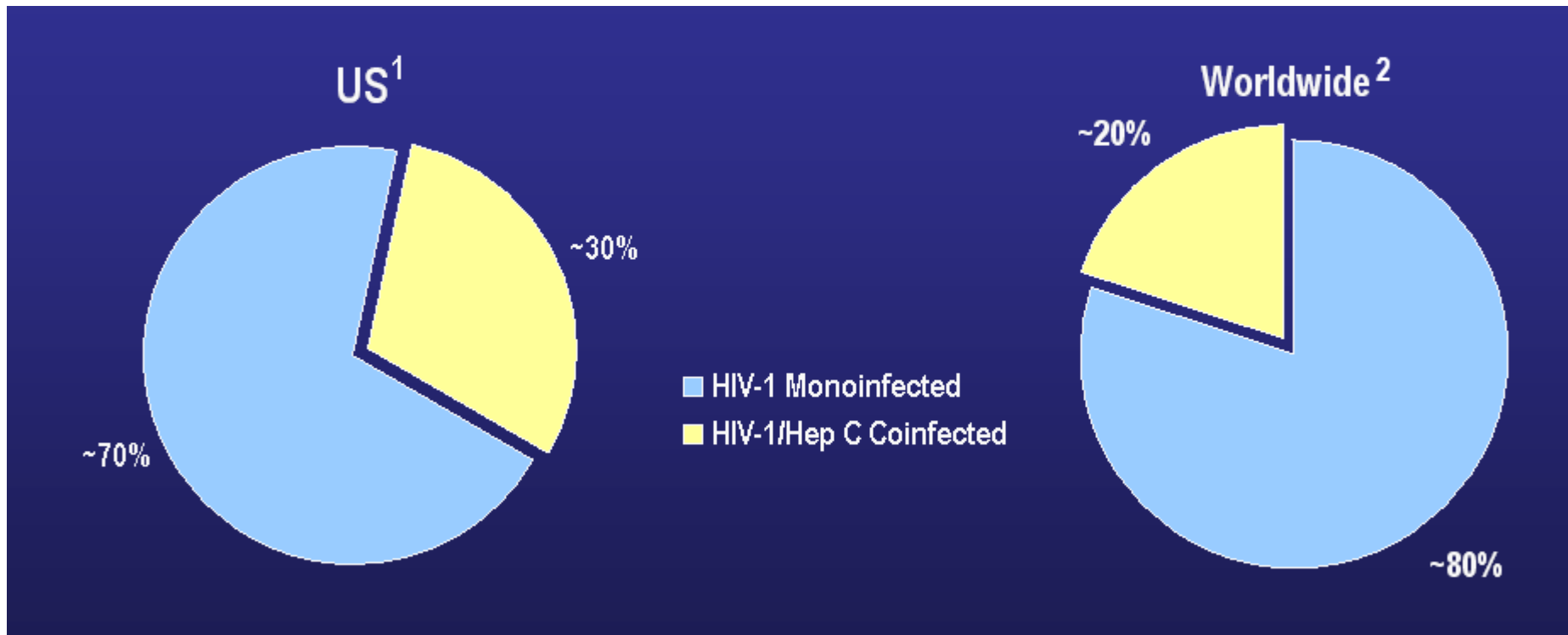
83% ГТ 1



Sherman KE, et al. *Clin Infect Dis*. 2002;34:831-837.

Частота ВГС среди ВИЧ-позитивных в США и других странах

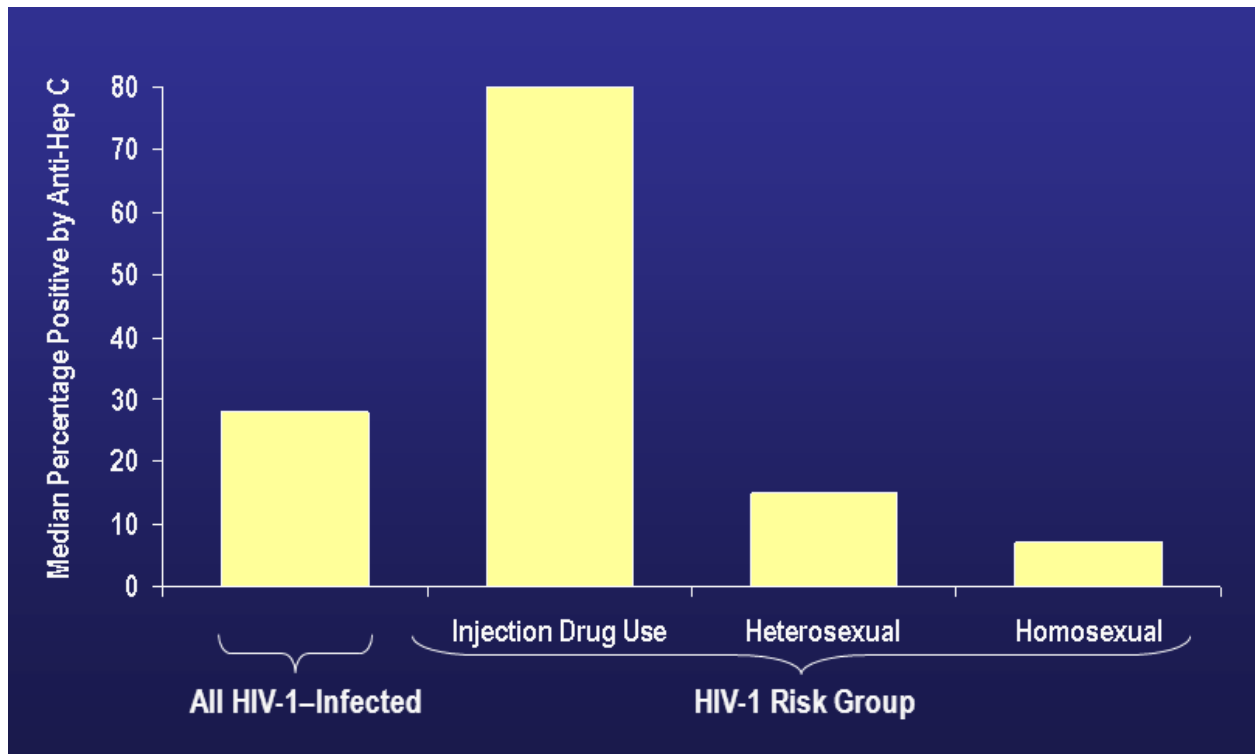
- Hep C Infection Prevalence Among HIV-1-Infected Persons: US and Worldwide



Soriano V et al. *AIDS*, 2002, 16:813-828; Soriano V et al. *Antiviral Res.* 2010, 85:303-315.

Расчетная встречаемость ВГС по группам риска ВИЧ

- Estimated Prevalence of Hep C Coinfection in HIV-1-Infected Patients by HIV-1 Risk Group



Sexual Transmission of Hep C¹

- Individuals with multiple sex partners are twice as likely to acquire Hep C compared with individuals in a monogamous heterosexual relationship with a single Hep C-positive partner
 - Multiple sex partners can sometimes be associated with injection drug use
- A US study found that HIV-1–infected women are twice as likely as uninfected women to acquire Hep C
- A Dutch study found that HIV-1–infected MSM are almost 43 times more likely to acquire Hep C than uninfected MSM
- In MSM, traumatic sex practices involving anal mucosal damage identified as risk factors

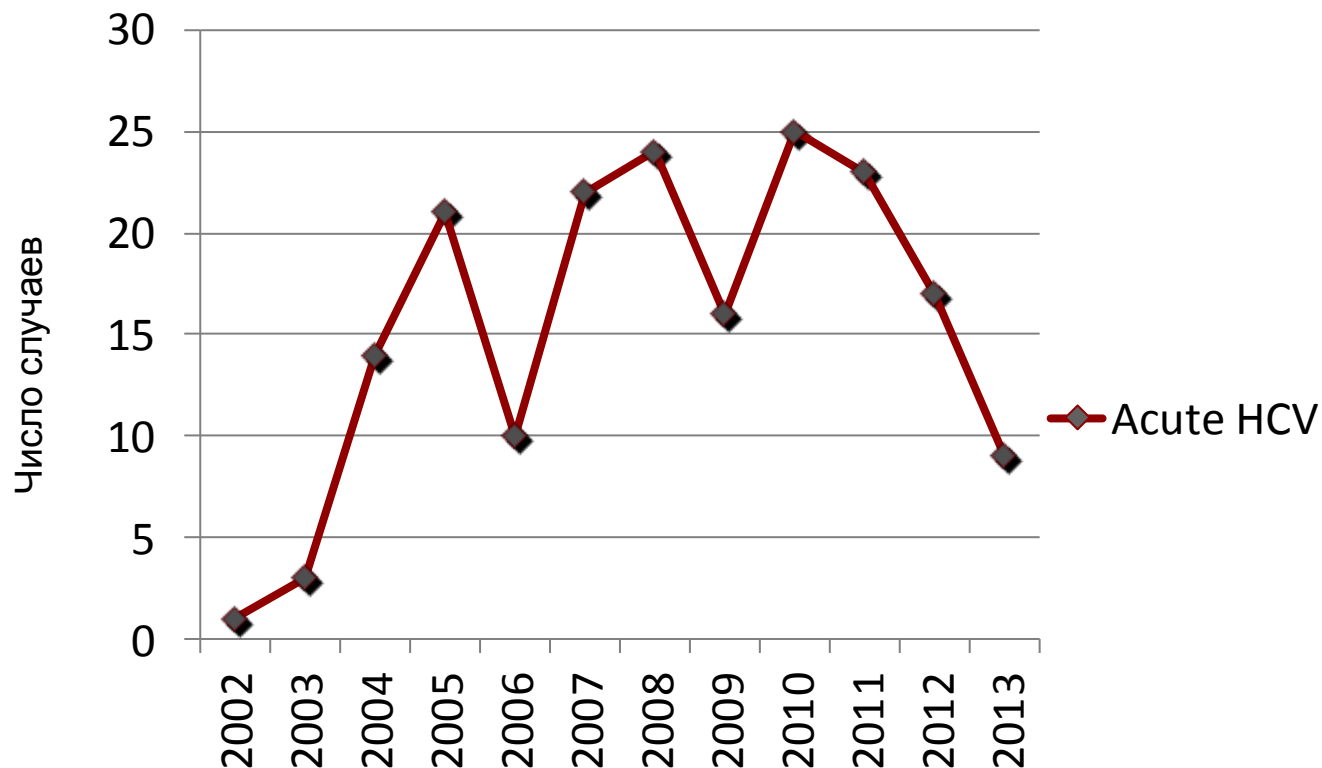
MSM = Men who have sex with men

1. Tohme RA et al. *Hepatology*. 2010,52(4):1497-1506



Постоянное увеличения числа ВГС инфицированных HIV+ MSM

- Амбулаторная клиника в Берлине; ~1500 HIV+, 185 случаев острого ВГС с 2002 по 2013



Является ли ВГС ЗПП?

Danta m. et al., AIDS 2007
case-control, HIV+

Множественные
партнеры

Рискованные
практики

Назальные или
анальные наркотики

Urbanus et al., AIDS 2009
cross-sectional, HIV+/-

ВИЧ

Наркотики

ФИСТИНГ

ПИН

Schmidt A. et al., Plos
One 2011
case-control, HIV+

Ректальное
кровотечение

ФИСТИНГ

Наркотики

- Fisting was strongly correlated with the use of sex toys, group sex, bleeding during sex, and GHB use



Гепатит С и ВИЧ

- Эпидемиология
- Течение и патогенез
- Диагностика

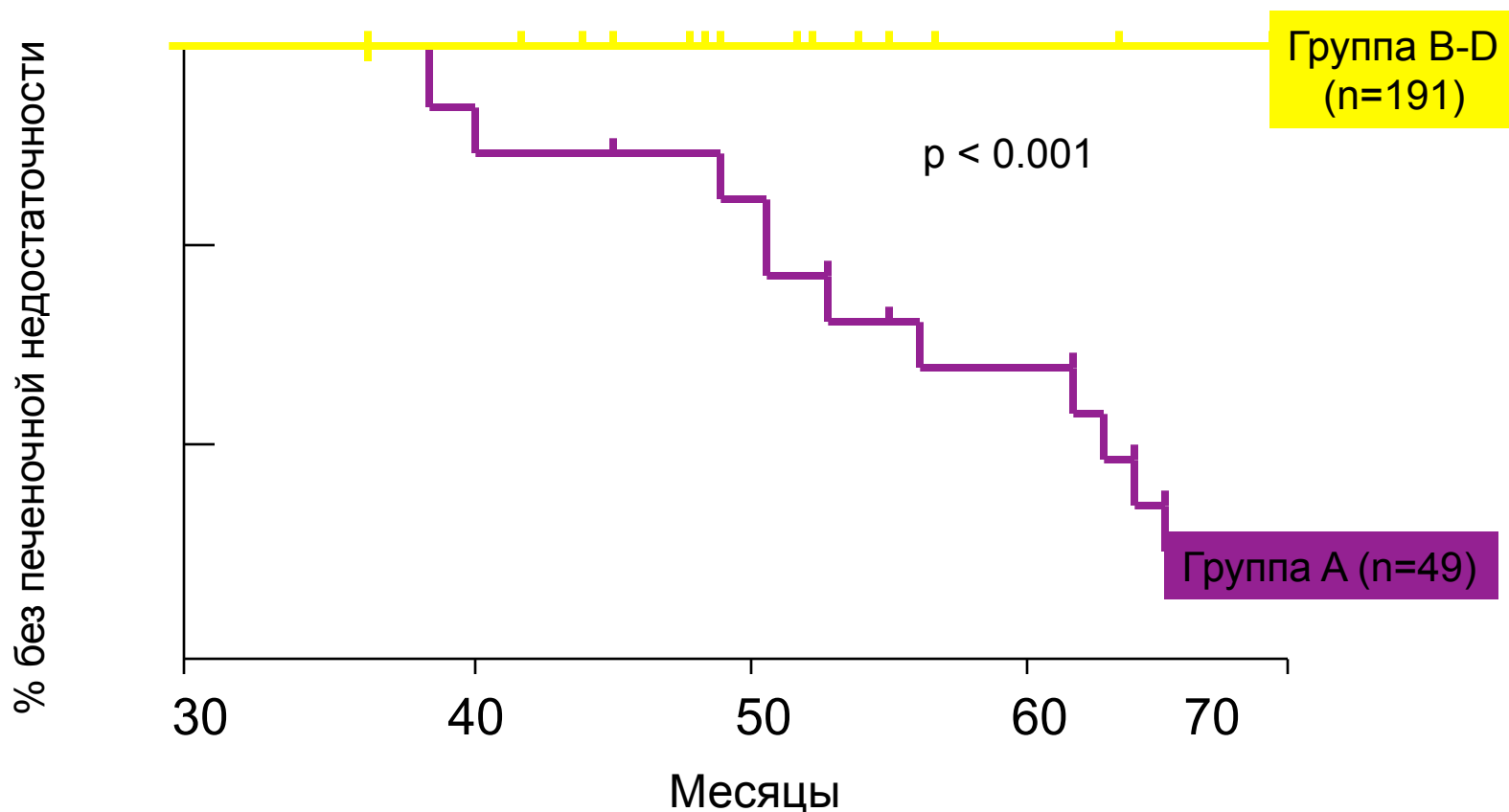


Заблеваемость и смертность и пациентов с ВИЧ и ВГС

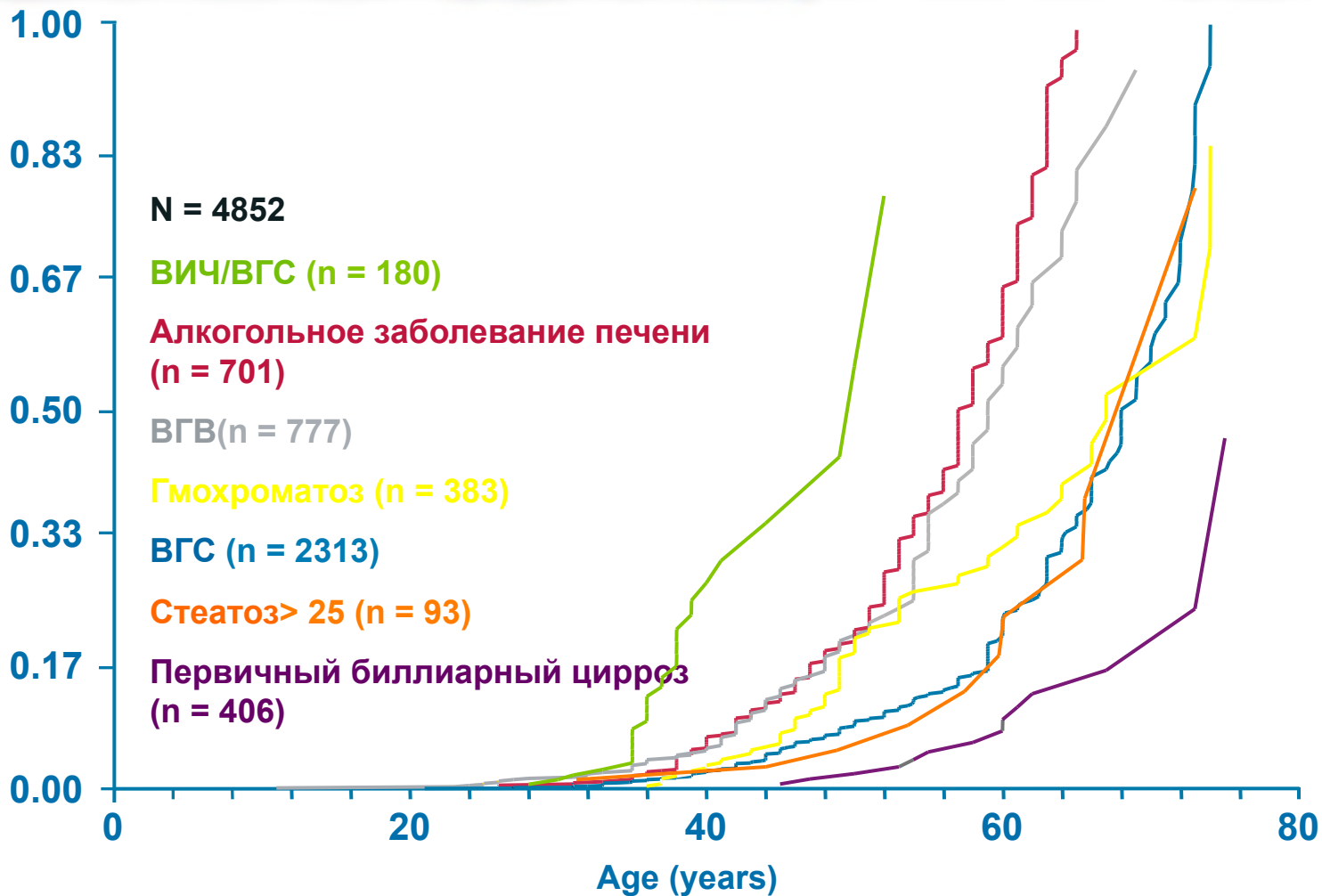
- Обследование 144 ВИЧ/ВГС пациентов в амбулаторной клиники
 - для больных гемофилией 1990–1995
- 49 ВИЧ/ВГС пациентов со смертей 10 из 20 из за печеночной недостаточности
- 95 пациентов со стабильными CD4; 2 смерти из-зи ОИ и опухоли
- 72 моноинфицированных; ни одной смерти
- ВИЧ без ВГС и CD4 <100/ml 16 смерти из-за ОИ или опухолей



Заболеваемость и смертность больных ВИЧ/ ВГС



Прогрессирование цирроза



Poynard T, et al. J Hepatol. 2003;38:257–265.

Y. Behamou personal communication



Начальные проявления ОВГС при ВИЧ и без

	ВИЧ-положительные n=157	ВИЧ-отрицательные n=259
Возраст	39 (35 - 44)	37 (27 - 48)
Пол (м)	99%	58%
ВМІ > 30	0%	13%
Риск МСМ	97%	2%
Гетеро	1%	20%
ПИН	1%	17%
Генотип HCV-GT 1/4	84%	69%
2/3	15%	29%
anti-HCV positive	83%	79%
HCV-RNA (log10)	5.8 (5.4 - 6.4)	5.0 (4.0 - 5.8)
Лабораторные данные Макс АЛТ (IU/l)	261 (92 - 499)	660 (363 - 1213)
ALT > 20 x ULN	7%	37%
Били > 2 mg/dl	10%	58%
Клиника Трансаминазы Др симптомы	62 (42 - 101) 32%	48 (30 - 63) 59%



Механизмы влияния ВИЧ на ВГС

- ВИЧ ускоряет репликацию ВГС и ускоряет фиброз через TGF β 1¹.
- Причинный воспаления являются ускорение провоспалительны медиаторов².
- Увеличение экспрессии цитокинов и окислительный стресс ускоряют апоптоз клеток печени
- Нарушение секреции IL-2 CD4+ Т клеток плюс неэффективная стимуляция НК клеток⁴.

¹Lin W, et al. Gastroenterology 2008; 134: 803-811

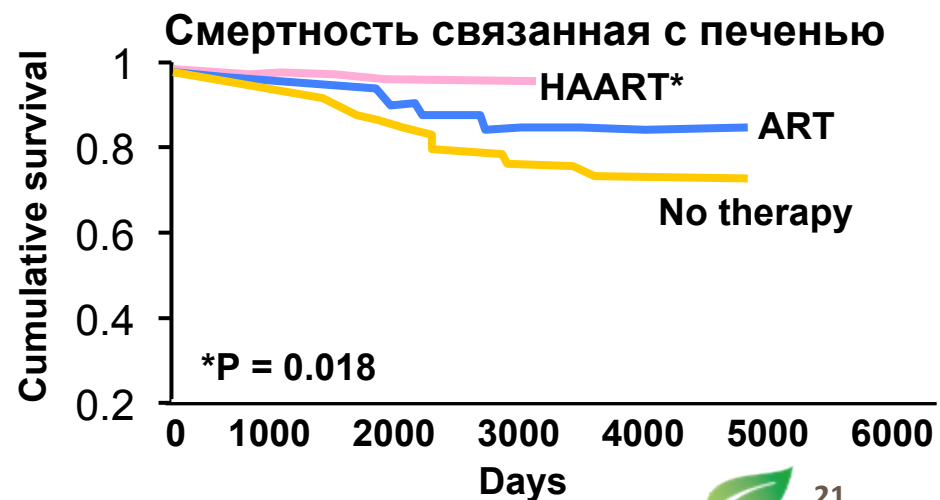
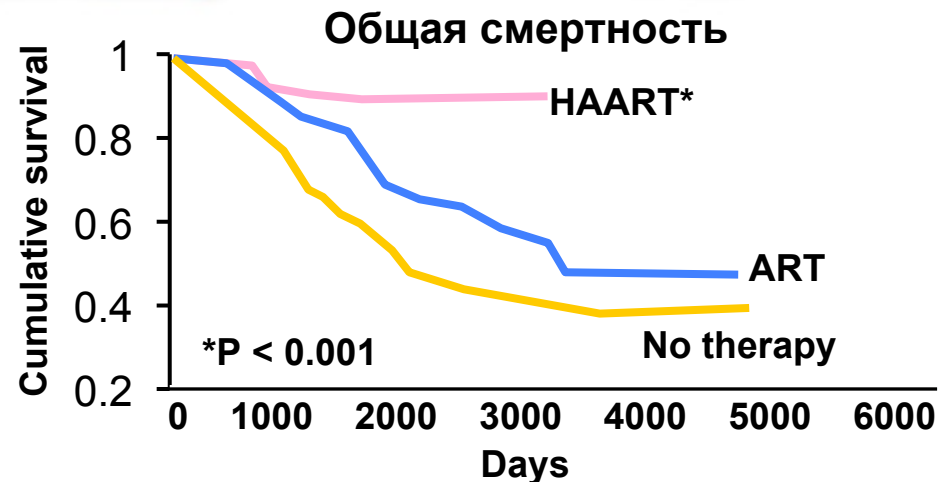
²Kuntzen T, et al. AIDS 2008; 22: 203-210.

³Lin W et al., J Infect Dis 2013;207:S13-18

⁴Glässner et al., J Hepatol 2013; epub ahead of print

Влияние АРТ на смертность и коинфицированных пациентов

- Боннская когорта (1990–2002)
 - 285 ко-инфицированных
- Смертность по причинам св с печенью 100 человек/лет
 - ВААРТ: 0.45
 - АРТ: 0.69
 - Без терапии: 1.70
- Предикторы смертности
 - Без ВААРТ
 - Низкие СД4
 - Растущий возраст



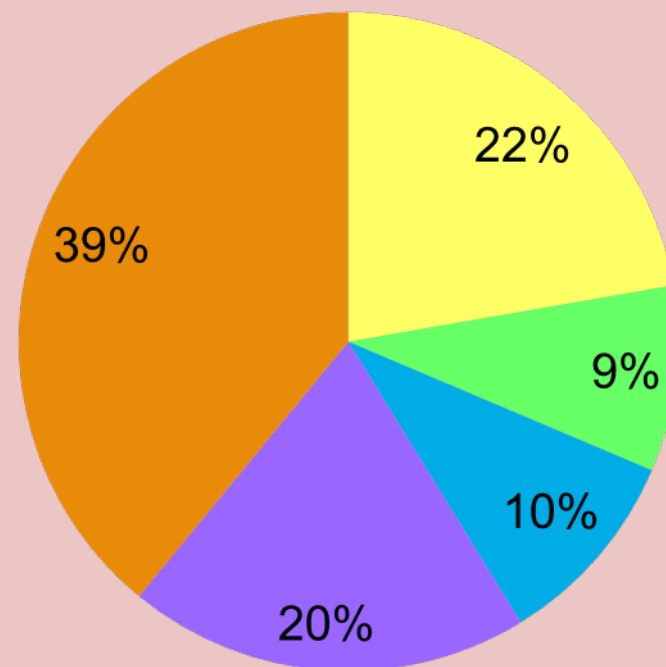
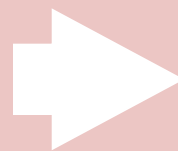
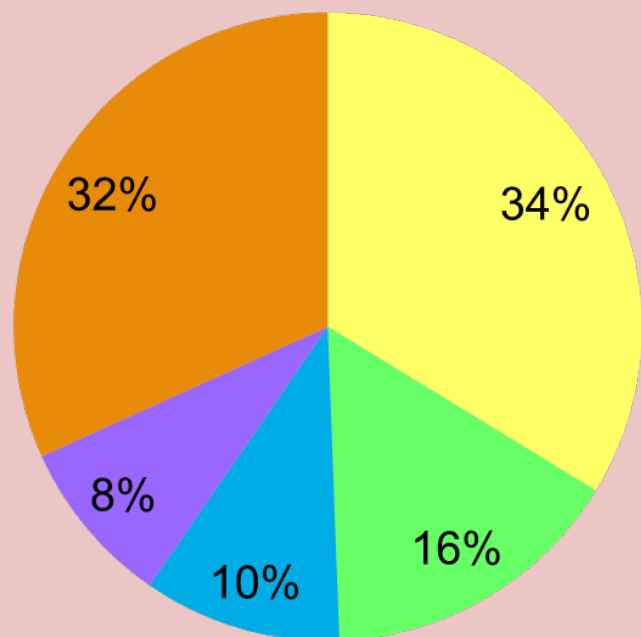
Изменения в причинах смерти

■ AIDS-related
■ CVD-related
■ Other/Unknown

■ Liver-related
■ NADM

■ AIDS-related
■ CVD-related
■ Other/Unknown

■ Liver-related
■ NADM



Гепатит С и ВИЧ

- Эпидемиология
- Течение и патогенез
- **Диагностика**

Диагностика ВГС

- ВГС ИФА
- ВГС РНК
- Генотип
- IL28B
- Стадия фиброза
- Тест на резистентность



Определение острого ВГС

Основные критерии(Grade A, Level II)

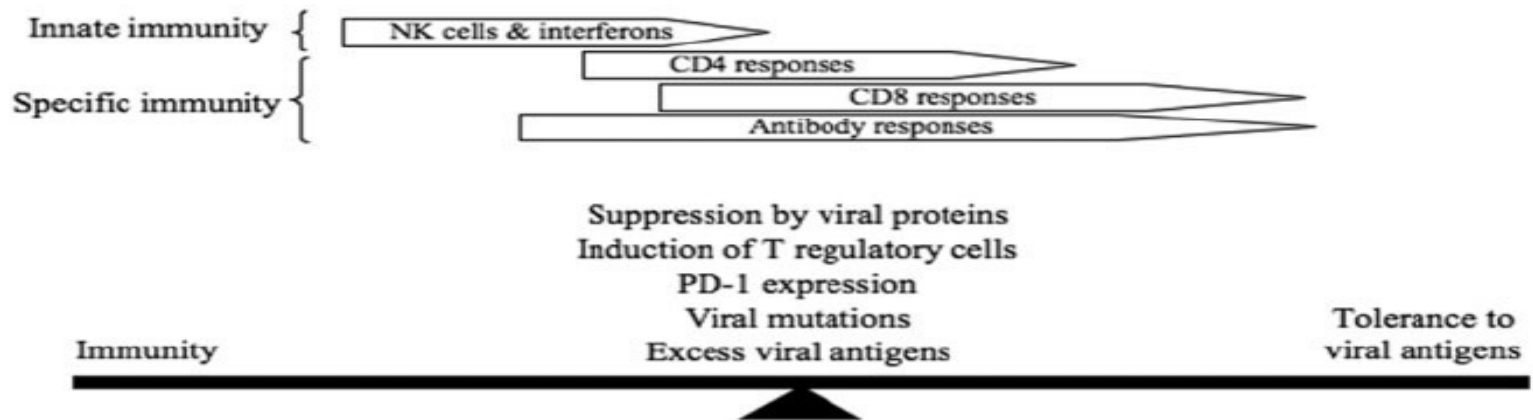
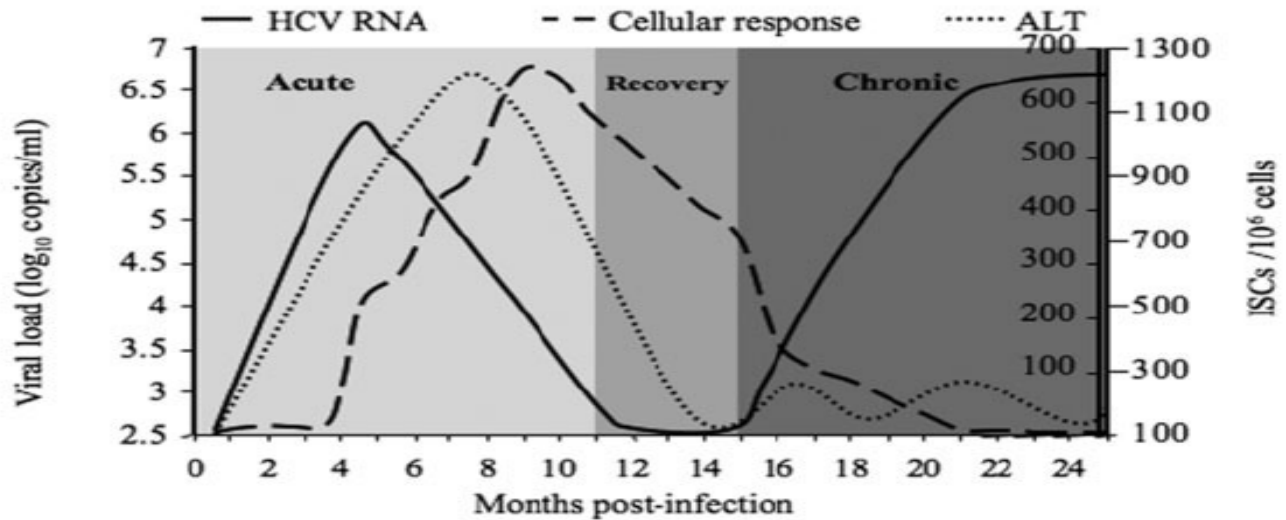
- 1) Положительные в предыдущие 12 месяцев или
- 2) Положительный HCV RNA и документированные отрицательные HCV RNA и отрицательные anti-HCV IgG в предыдущие 12 месяцев

Дополнительные критерии (Grade B, Level III)

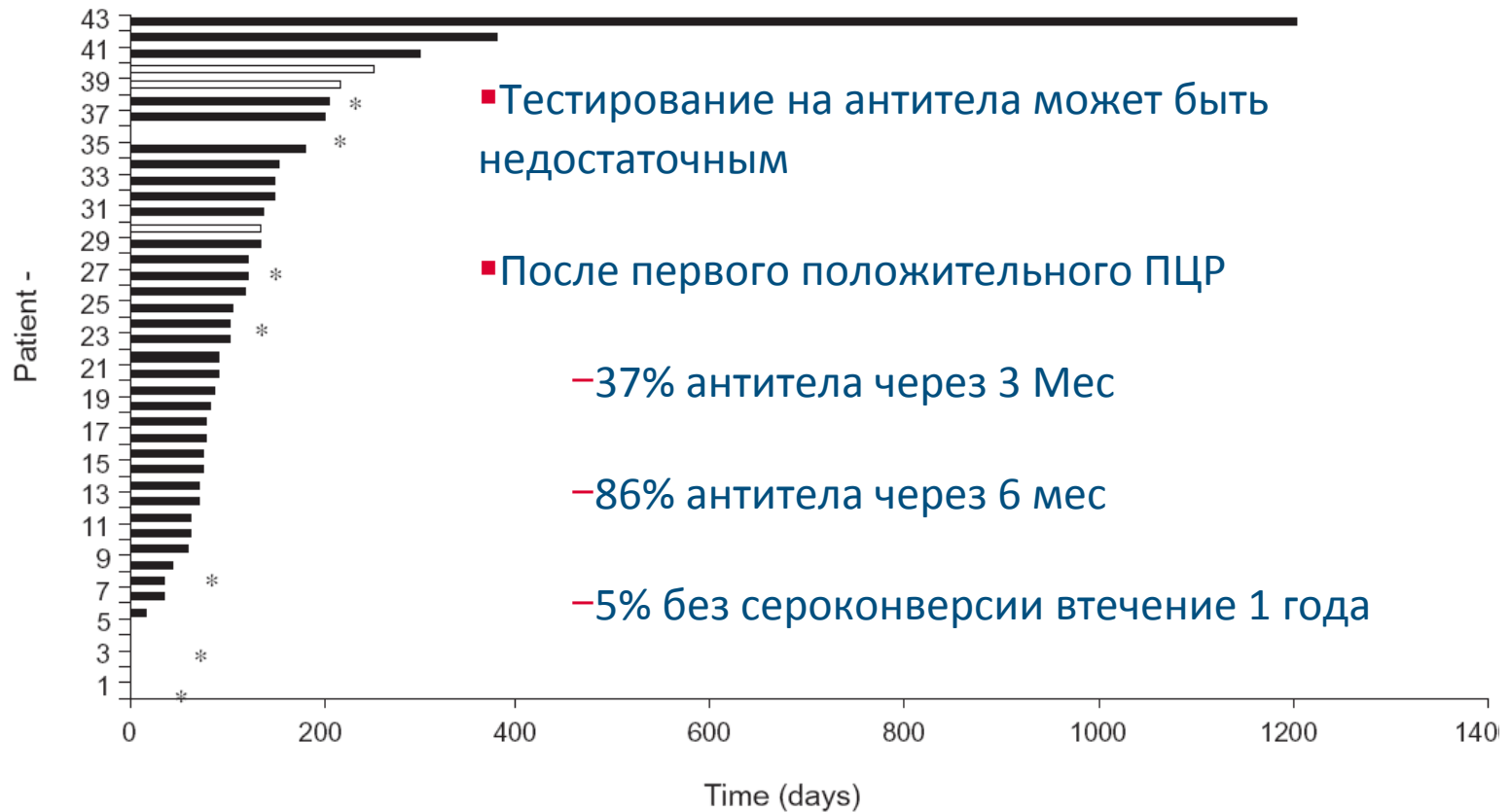
- Положительный HCV RNA независимо от anti-HCV IgG с:
 - 1) При повышении АЛТ более 10 раз от нормы или
 - 2) Исключение других гепатитов.

Acute hepatitis C in HIV-infected individuals - recommendations from the NEAT consensus conference; AIDS 2011

Острый ВГС



Осторожность при диагностике ВГС у ВИЧ ПОЗИТИВНЫХ

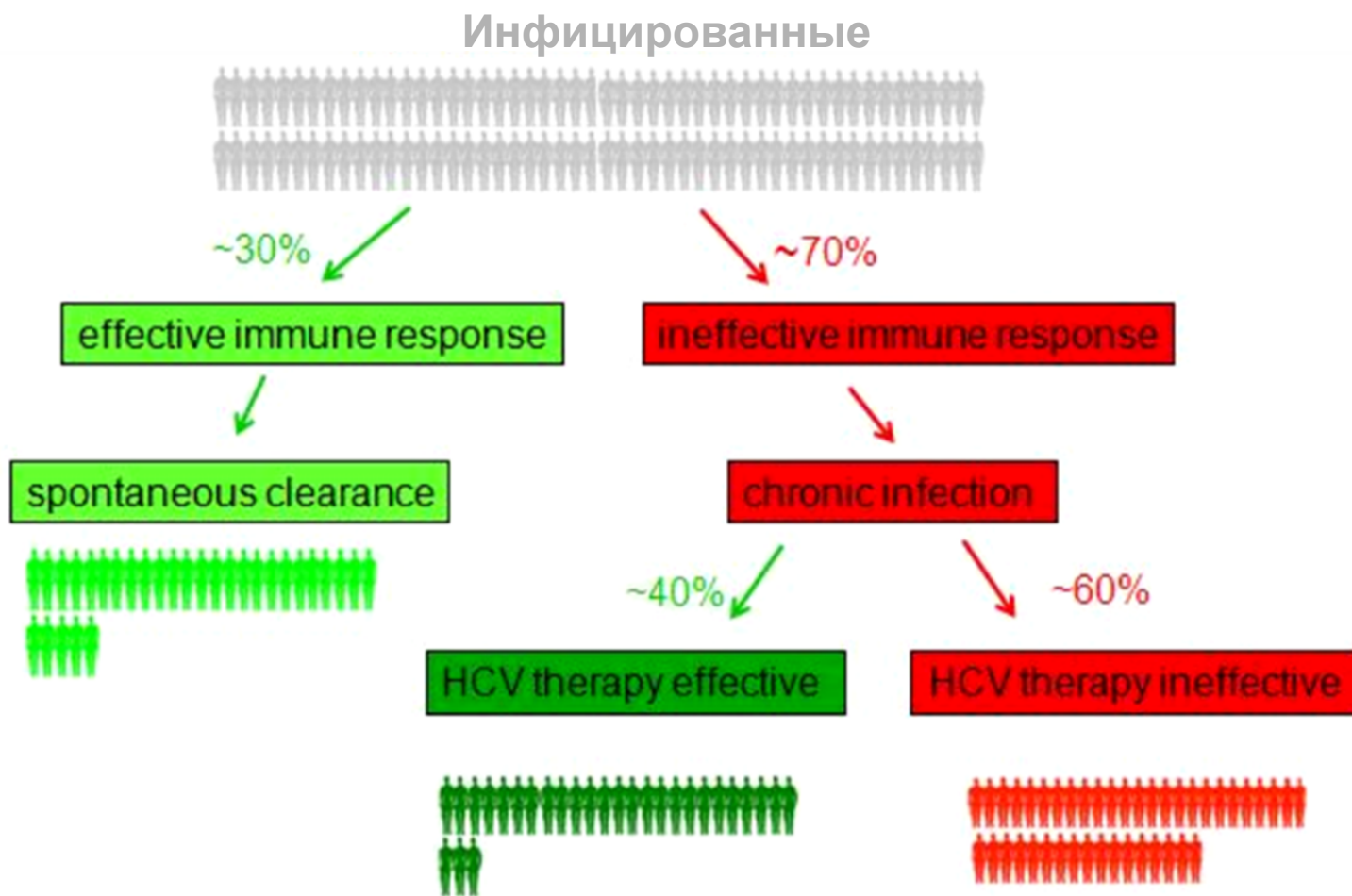


Результаты различных ПЦР тестов

	Порог (95% hit rate)	residual viremia / not quantifiable	quantifiable viremia (linear range)
	negative / undetectable	positive / detectable	positive / detectable
Versant Qual. TMA	neg. (<5 IU/ml)		pos. (>5 IU/ml)
Cobas Amplicor	neg. (<50 IU/ml)		pos. (>50 IU/ml)
Cobas TaqMan (Ampliprep, EU)	neg. (<10 IU/ml)	pos. (<15 IU/ml)	≥15 IU/ml (43 IU/ml)
Cobas TaqMan (Ampliprep, US)	neg. (<10 IU/ml)	pos. (<43 IU/ml)	≥43 IU/ml (43 IU/ml)
Cobas TaqMan (HPS, EU/US)	neg. (<10 IU/ml)	pos. (<25 IU/ml)	≥25 IU/ml (25 IU/ml)
Cobas TaqMan vs2 (Ampliprep, EU, 2012)	neg. (<10 IU/ml)	pos. (<15 IU/ml)	≥15 IU/ml (15 IU/ml)
RealTime HCV	neg. (<10 IU/ml)	pos. (<12 IU/ml)	≥12 IU/ml (12 IU/ml)
Versant kPCR	neg. (<10 IU/ml)	pos. (<15 IU/ml)	≥15 IU/ml (15 IU/ml)
Artus HCV	neg. (<34 IU/ml)	pos. (<34 IU/ml)	≥34 IU/ml (67 IU/ml)

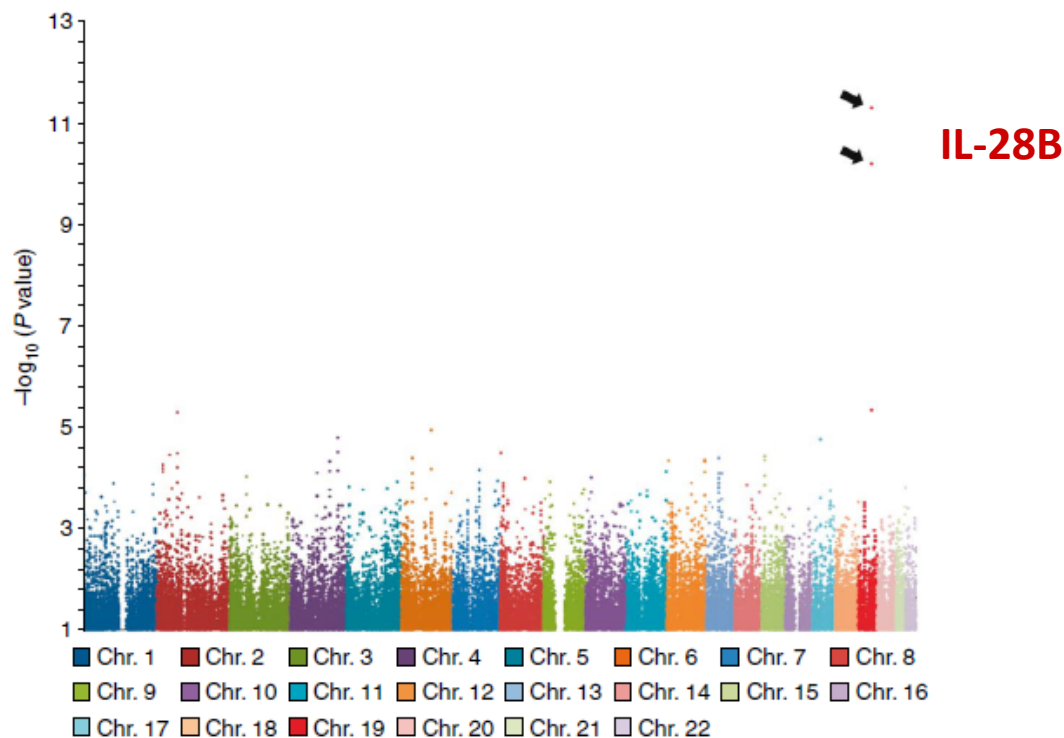


Виды течения ВГС





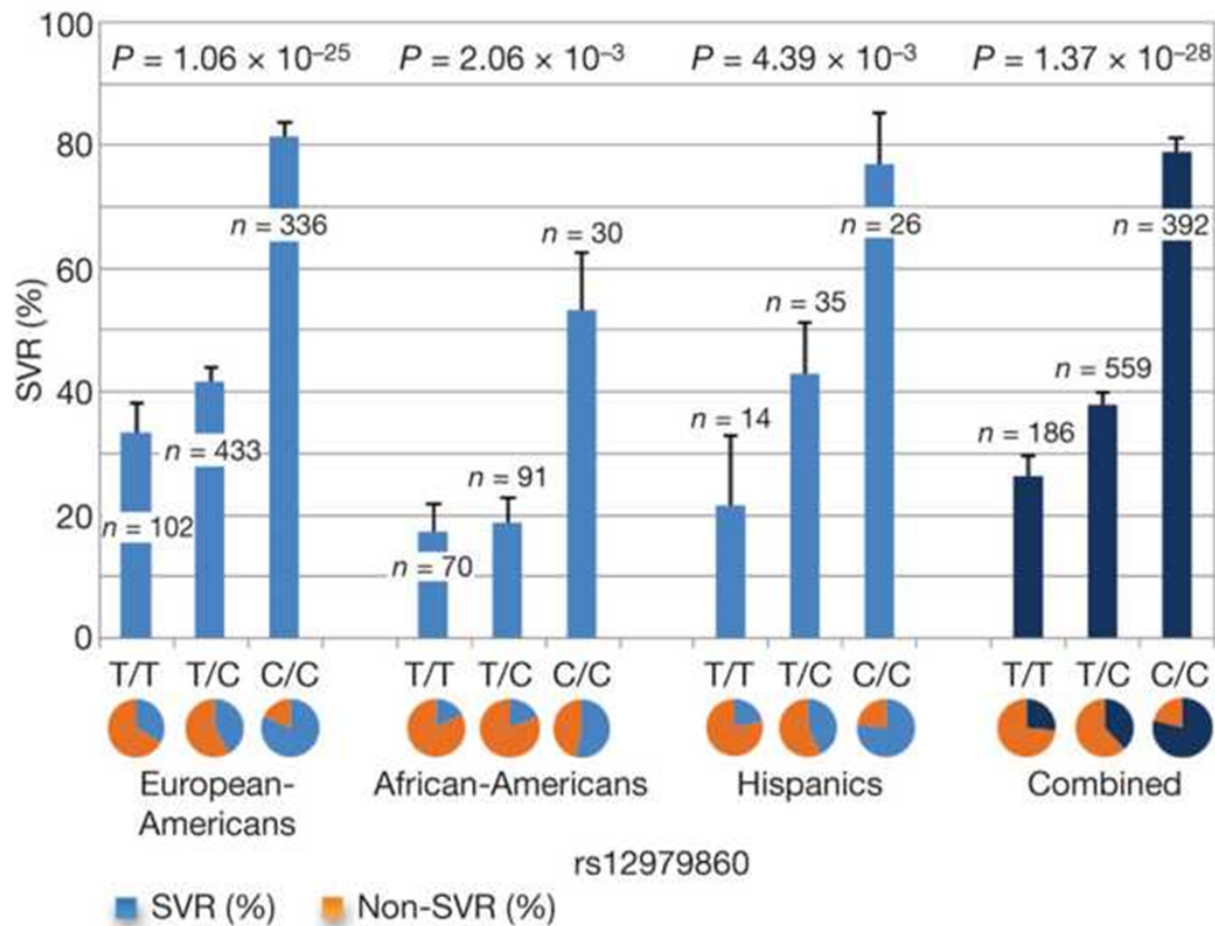
Генетические исследования и УВО



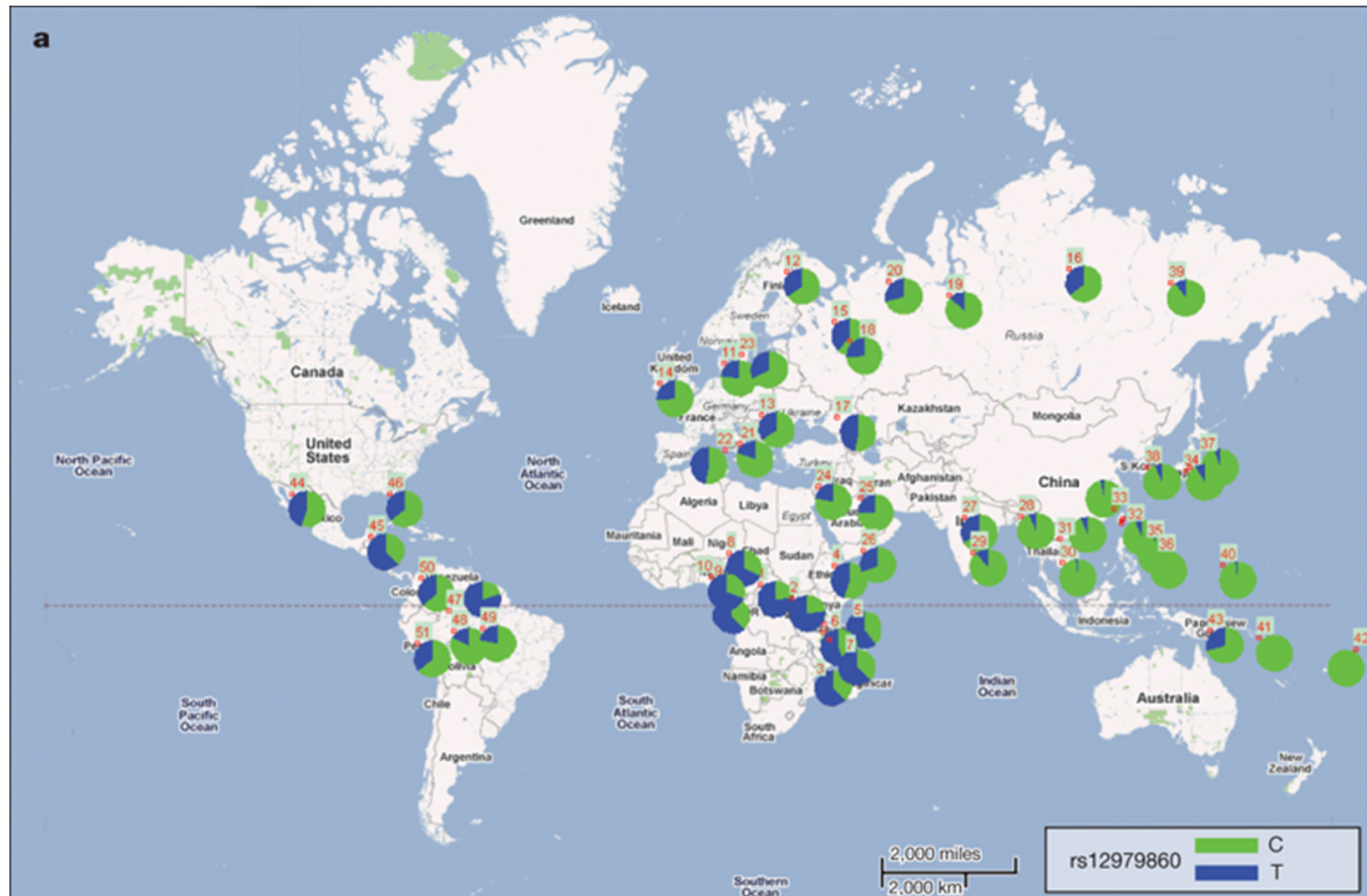
- **Связь с исходной терапией (УВО vs. Не УВО)** (Tanaka Nature Genetics 2009, Suppiah Nature Genetics 2009, Ge et al. Nature 2009, Rauch et al., Gastroenterology 2009, McCarthy Gastroenterology 2010)
- **Связь со спонтанным излечением** (Thomas et al. Nature 2009, Rauch et al., Gastroenterology 2009)



IL28B rs 1297860 ответ на терапию



Распространение IL28B rs1297860 полиморфизма



Первично-резистентные варианты?

Анализ на резистентность перед терапией

570 больных перед
лечением
телапревиром
98% без мутаций

Варианты
резистентные к ИП
менее чем 1 %

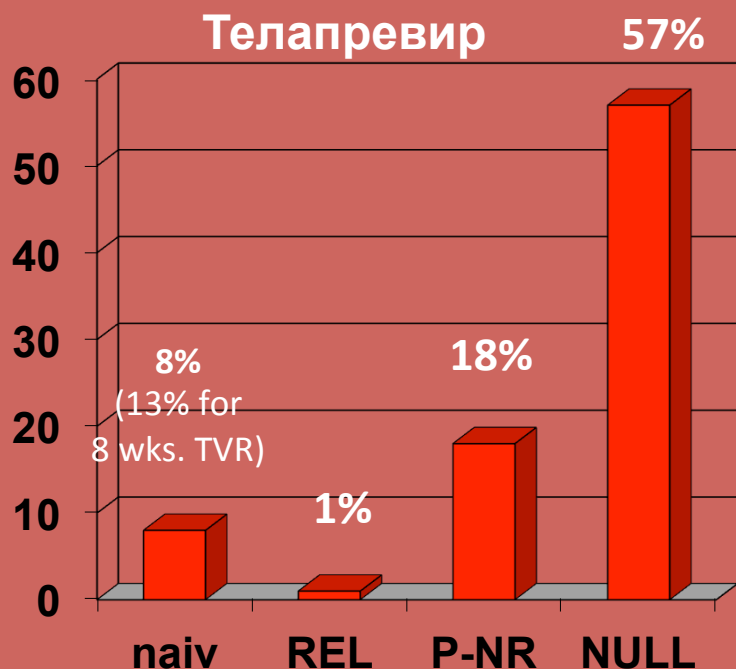
0.3–2.8% пациентов
доминантные
мутации к NS3 или
NS5A

Мутации при
терапии
наблюдались редко
(**0.3–1.8%**)⁴

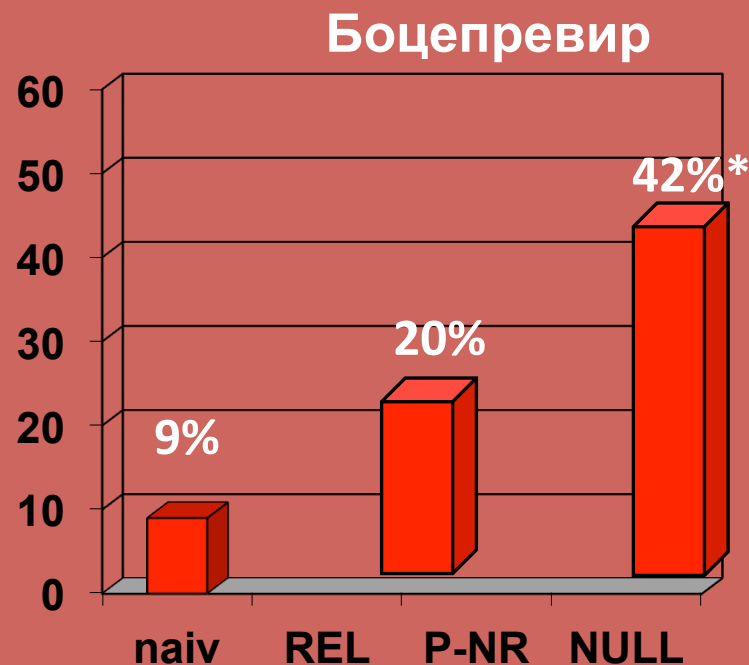


Вероятность резистентности

Пациенты с вирусологической неудачей



*BT or stopping rule TVR wk 4,6,8 >100 /1000 IU/ml
entire tx. <2log wk 12/HCV RNA pos. wk 24*



BT or stopping rule tx wk 24 or. wk 12

Bacon et al., NEJM 2011; Poordad et al., NEJM 2011

** PROVIDE Study, Vierling AASLD 2011*

Jacobson et al., NEJM 2011; Zeuzem et al., NEJM 2011



Перекрестная резистентность

	V36A /M	T54S/ A	V55A	Q80R/ K	R155K/ T/Q	A156S	A156T/V	D168A/E/G/ H/T/Y	V170A/ T
Telaprevir* (linear)	Orange	Orange	Light Green	Light Green	Orange	Orange	Orange	Light Green	Light Green
Boceprevir* (linear)	Orange	Orange	Orange	Light Green	Orange	Orange	Orange	Light Green	Orange
SCH900518* (linear)	Orange	Orange	Light Green	Light Green	Orange	Orange	Orange	Light Green	Light Green
BILN-2061** (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
Danoprevir* (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
MK-7009* (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
TMC435* (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
BI-201335* (macrocylic?)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
BMS-650032* (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
GS-9451* (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
ABT450* (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
IDX320** (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
ACH1625** (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Yellow	Yellow	Light Green
MK-5172*** (macrocylic)	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green	Light Green

* mutations associated with resistance in patients

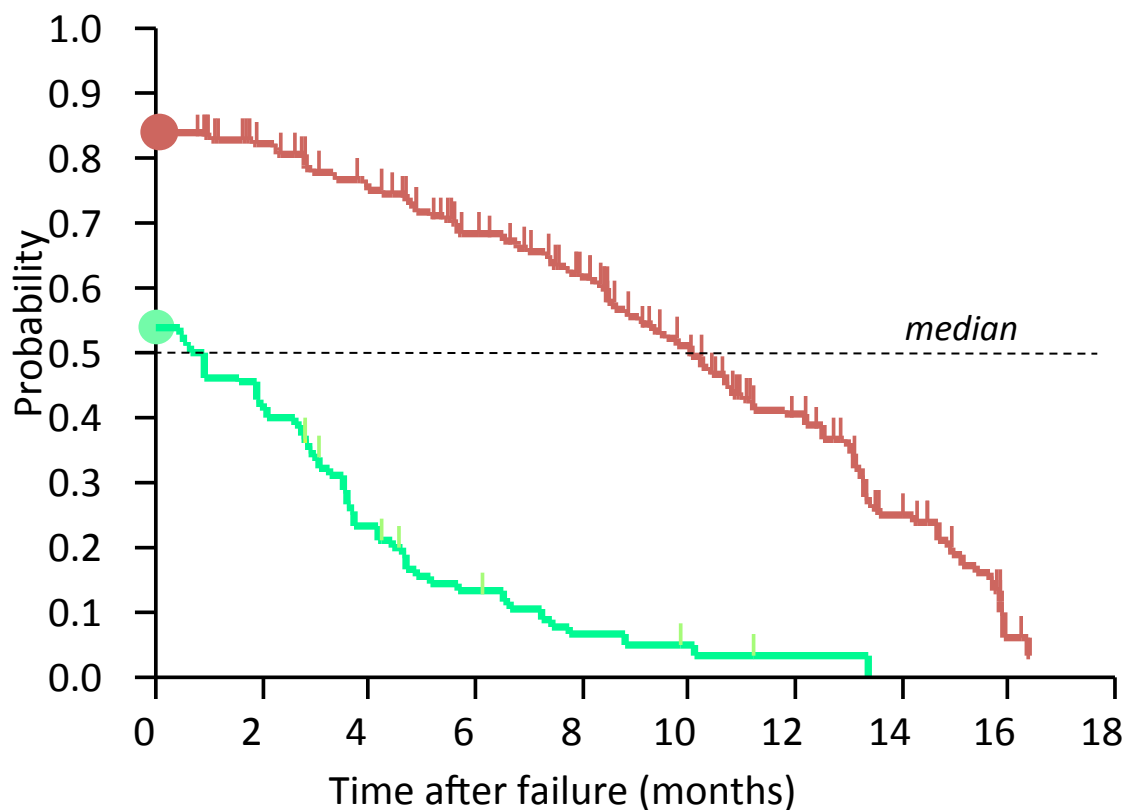
** mutations associated with resistance in vitro

*** no viral break-through during 7 days monotherapy



Есть долгосрочные последствия резистентности?

- Follow-up неответчиков на терапию



Вероятность дикого типа

Время	Вероятно сть
-------	-----------------

0	26%
---	-----

3	36%
---	-----

6	48%
---	-----

12	71%
----	-----

16	96%
----	-----

¹ Based on Kaplan-Meier estimation using population sequencing; hash marks in plot indicate censored observations





Thank you

For further information please contact :

Jean-Marc Debricon

CEO

jm@greenshootsfoundation.org

Mobile: +44 7595 600 766

UK charity number 1138412

US 501(c)(3) registered

General enquiries: info@greenshootsfoundation.org

Website: www.greenshootsfoundation.org

Green Shoots Foundation

P.O. Box 63678

London, SW11 9BD

UK