

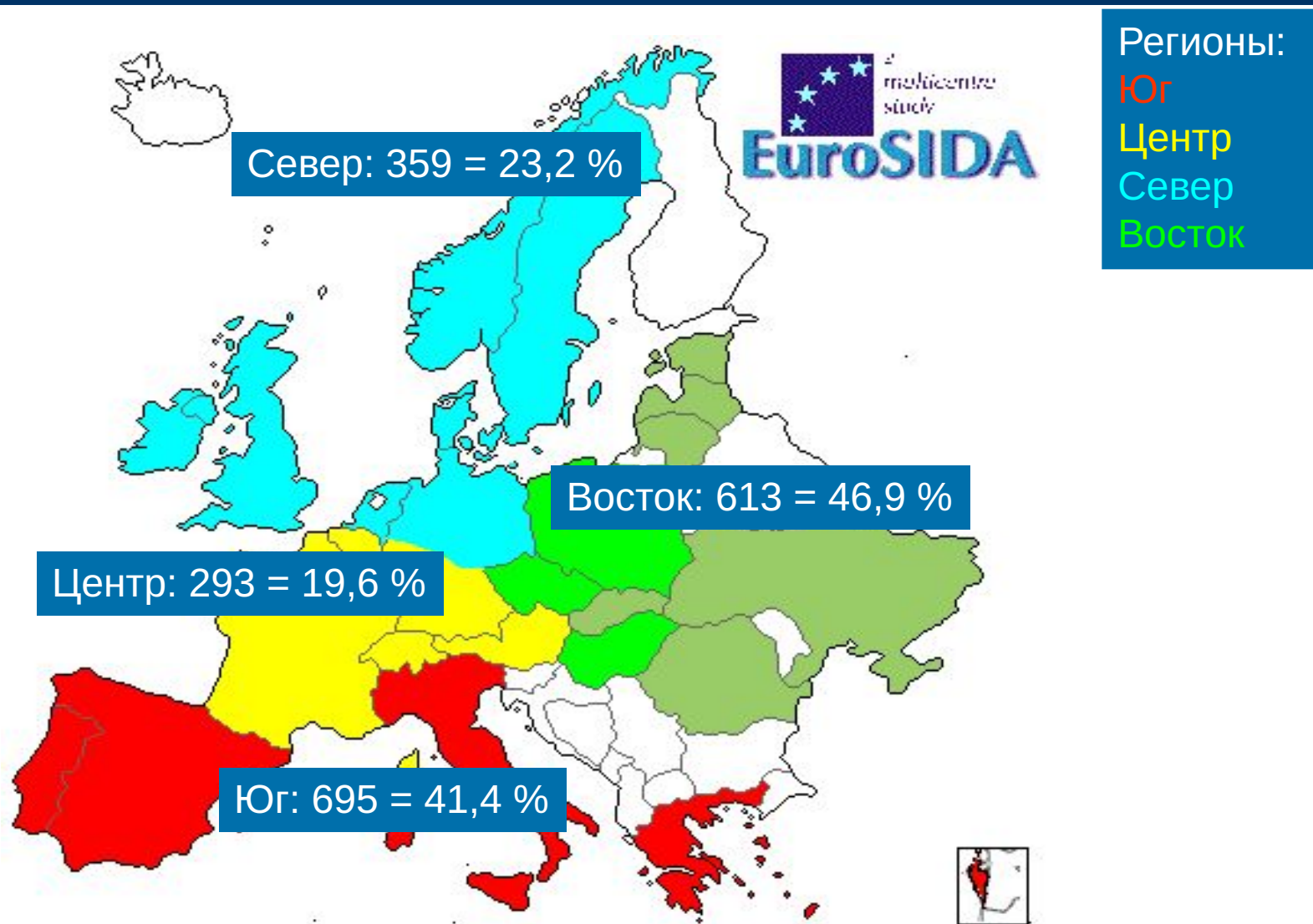


Ведение пациентов с ВИЧ и вирусом гепатита С коинфекцией. Что нового?

Мединар АМСЗ (совместно с компанией MSD Фармасьютикалс),
19 декабря 2011 года

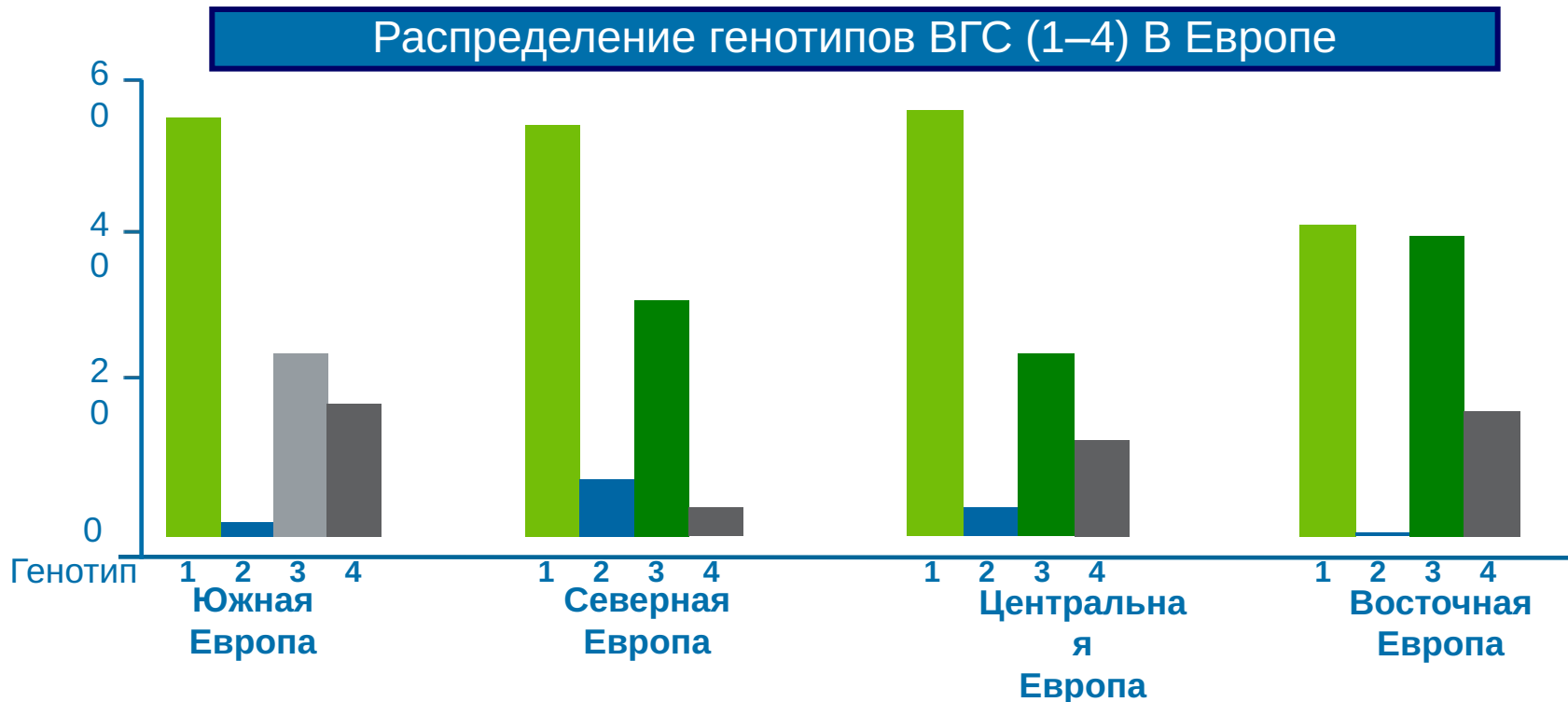
*Jürgen Rockstroh, I медицинский факультет Боннского
университета, Германия*

Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов (1960 из 5957 = 33%)

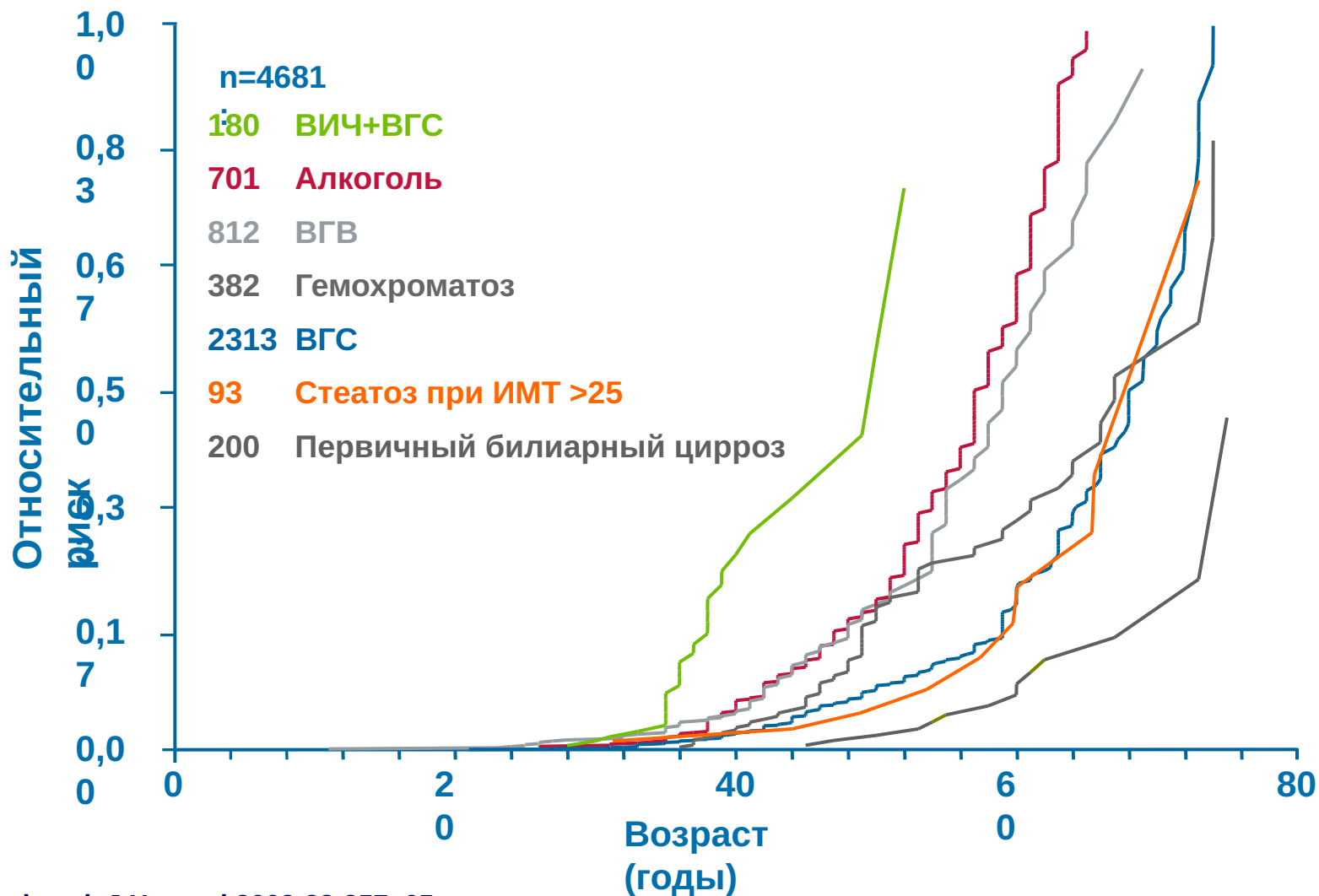


Коинфекция вирусом гепатита С: результаты исследования EuroSIDA

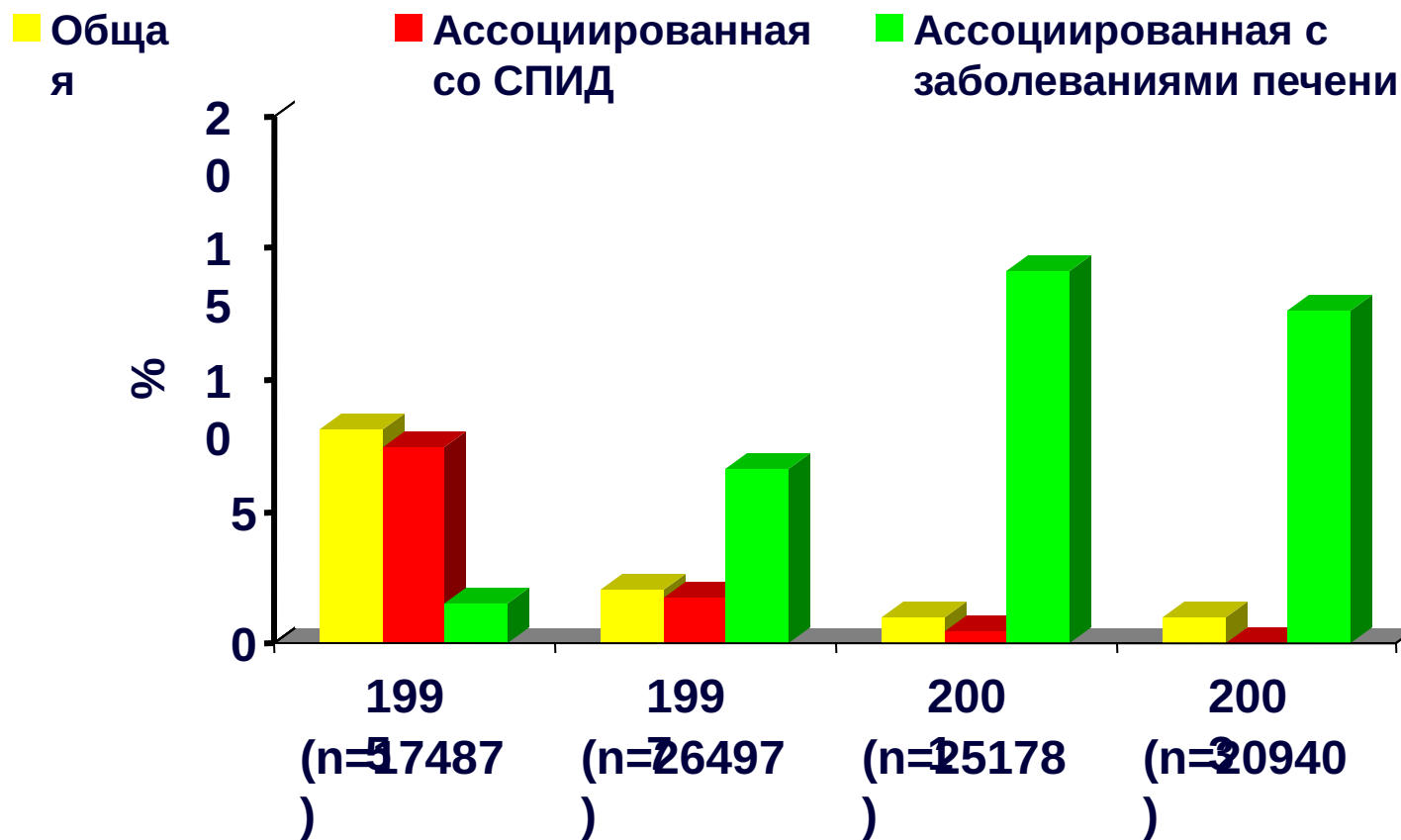
- Распределение генотипов ВГС и частота спонтанного излечения ВГС в исследовании EuroSIDA
- Результаты
 - Из 2263 пациентов, имевших антитела к ВГС, у 1677 (74%) выявлялась РНК ВГС (95% ДИ: 71–78%)



Прогрессирование до цирроза печени



Летальность среди ВИЧ-инфицированных пациентов во Франции (по данным исследования GERMIVIC)

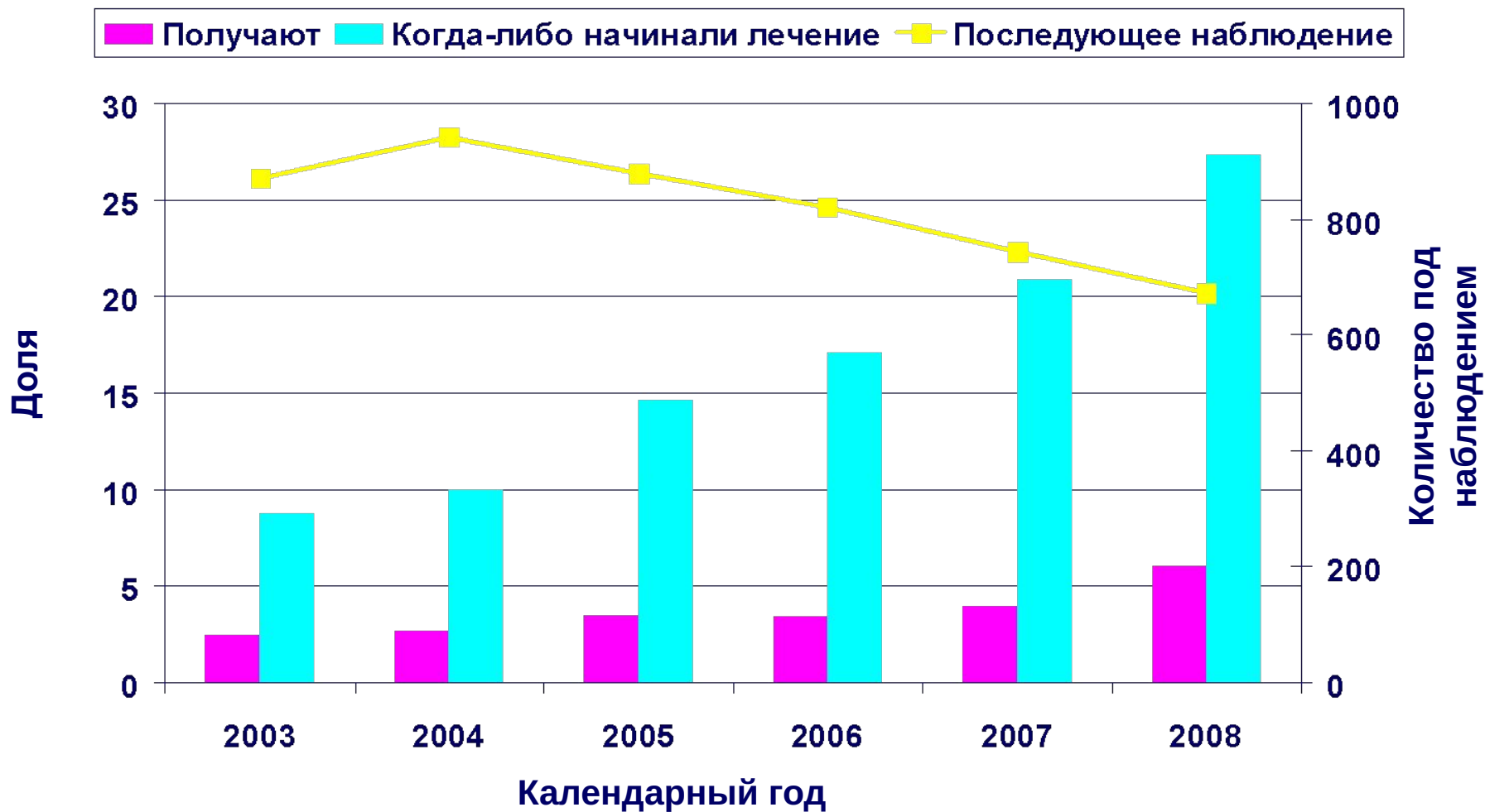


Сложности в лечении коинфекции ВИЧ + ВГС

- **Лечение хронического гепатита С:**
 - Доступность лечения
 - Дозы и длительность терапии
 - Генетические факторы
- **Влияние ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита на исходы лечения**
- **Выбор ВААРТ для комбинирования с терапией ВГС**
- **Сложности лечения ВГС с использованием новых пероральных средств**

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия.

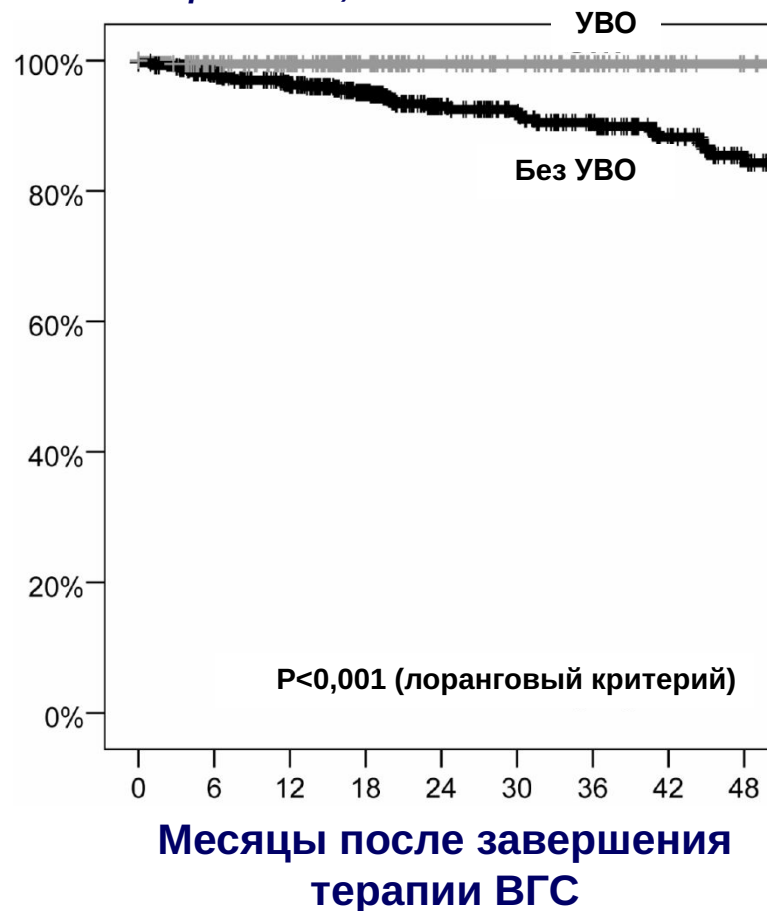
Текущий и суммарный охват противовирусной терапией ВГС



ВГС может быть излечим

- **Обследование и консультирование**
- **Лечение хронической инфекции**
 - Возможно достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) ¹
 - Устойчивый вирусологический ответ длителен ²
 - Устойчивый вирусологический ответ предупреждает летальный исход ³

Выживаемость после терапии ВГС у 493 пациентов, не достигших УВО и у 218 пациентов, достигших УВО



¹Torriani NEJM 2004; ²Soriano Antivir Ther 2004; ³Berenguer Hepatology 2009

Исходы терапии коинфекции ВИЧ+ВГС (пегинтерферон альфа + рибавирин)

	ACTG507 1	APRICO T	RIBAVI C	Lagun O	PRESC O
Получавшие PEG-IFN + RBV	66	289	205	52	389
Тип PEG-IFN	α 2a	α 2a	α 2b	α 2b	α 2a
Употребляли в/в наркотики	-	62%	80%	75%	90%
Страдали циррозом печени	11%	15%	39% (F3-F4)	19%	28% (F3-F4)
Генотип 1-4	77%	67%	61%	63%	61%
Нормальная АЛТ	34%	0	16%	0	0
Среднее количество CD4 ⁺	495	520	477	570	546
Получали ВААРТ	85%	83%	83%	94%	74%
Прекратили лечение*	12%	25%	17%*	17%	8%
Завершили лечение (ИТТ)	41%	49%	35%	52%	67%
УВО (ИТТ)	27%	40%	27%	44%	50%

*Вследствие развития нежелательных явлений или летального исхода.

ИТТ – популяция в соответствии с исходно назначенным лечением; PEG-IGF – пегинтерферон альфа; RBV – рибавирин; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Chung et al. NEJM 2004, Torriani et al. NEJM 2004, Alvarez et al. CROI 2005, Abstract 927

Carrat et al. JAMA 2004, Laguno et al. AIDS 2004, Nunez et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2007

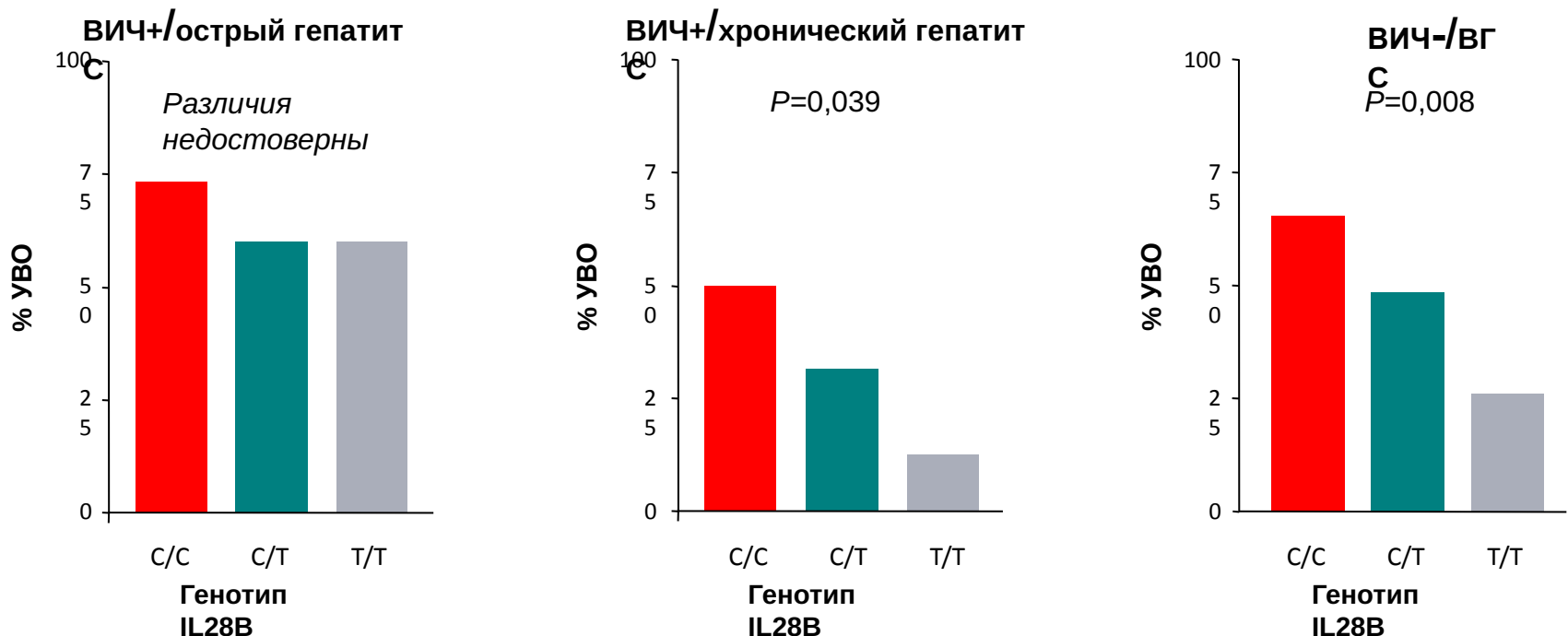
Предлагаемая оптимальная длительность терапии ВГС у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС



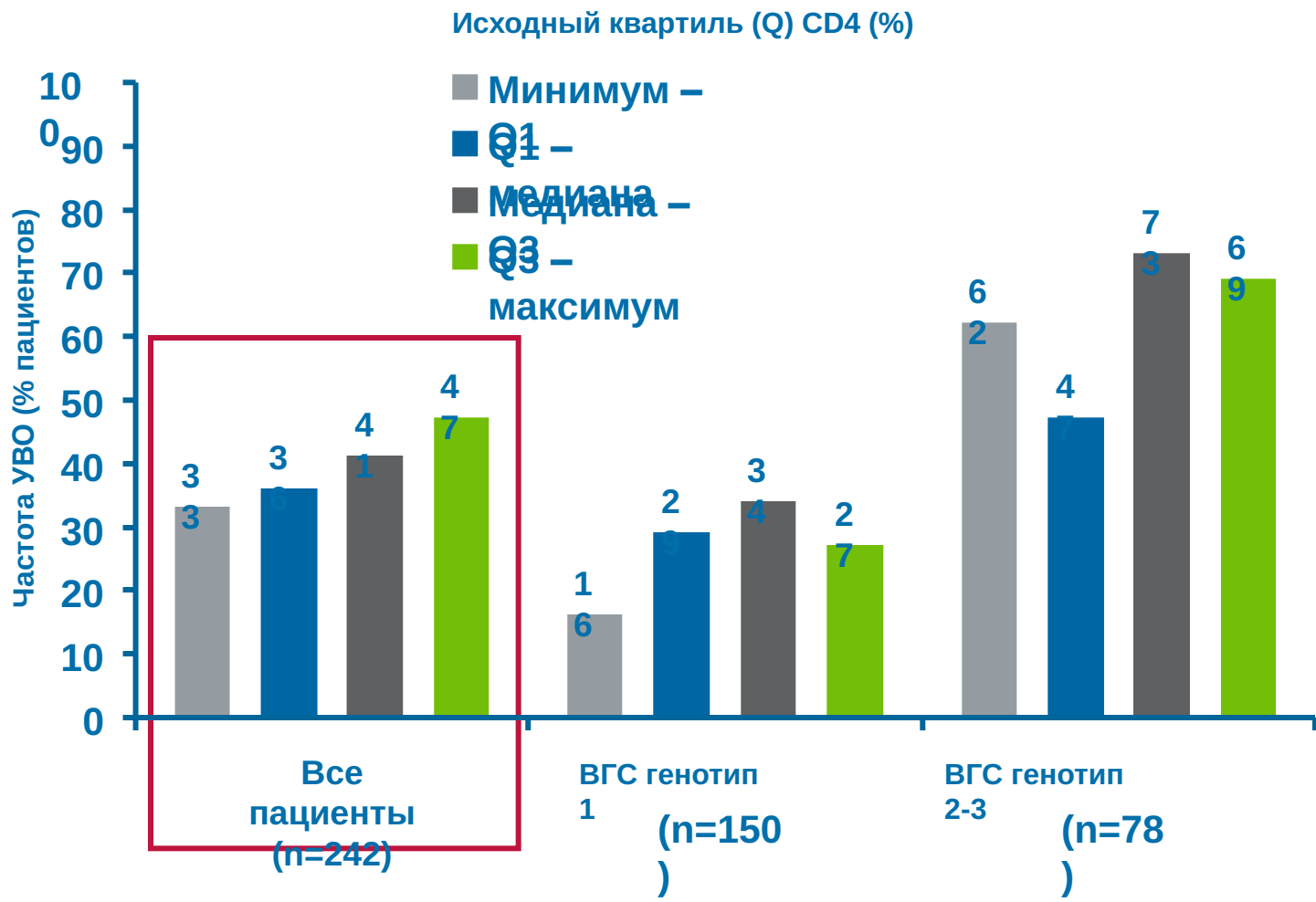
*У больных с низкой исходной вирусной нагрузкой и минимальным фиброзом
Нед - неделя; G - генотип.

Генотип IL-28B и частота УВО

- В недавно проведенных исследованиях было показано, что полиморфизм области, прилежащей к гену интерлейкина 28 В (IL28B), является предиктором устойчивого вирусологического ответа (УВО) на терапию комбинацией пегинтерферон альфа (Peg-IFN) и рибавирин (RBV) у пациентов с моноинфекцией ВГС генотип 1.
- В исследовании оценивалась потенциальное влияние полиморфизма IL-28B rs12979860 на терапию при остром и хроническом ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов.



Частота устойчивого вирусологического ответа коррелирует с исходным содержанием CD4 (%): результаты исследования APRICOT



Рибавирин при ВИЧ/ВГС коинфекции

- **Дозозависимая гемолитическая анемия:**
 - ↓ концентрации Hb на 25–30 г/л (в среднем) в течение <4 недель
- **Лекарственные взаимодействия**
 - Антагонизм с антиретровирусными аналогами нуклеозидов: зидовудином, ставудином, залцитабином (*in vitro*)^{1,2}
 - Ингибирует внутриклеточное фосфорилирование
 - Повышает внутриклеточную концентрацию метаболитов диданозина (*in vitro*); повышает риск лактацидоза
 - Недавно были получены данные о снижении частоты устойчивого вирусологического ответа у пациентов, получавших абакавир; однако данные пациенты имели более выраженный фиброз на момент включения в исследование и получали ранее большее количество режимов ВААРТ^{3–5}

Влияние антиретровирусной терапии на вирусологический ответ стандартной ПВТ ВГС

Цели исследования:

- Ретроспективный анализ двух когорт пациентов, страдавших ВИЧ/ВГС коинфекцией, проживавших в Испании и начавших терапию комбинацией PEG-IFN и RBV в 2001-2007 годах

Результаты:

- Включен 1701 пациент, 63% из которых были инфицированы ВГС генотипа (G) 1-4, 88% получали ВААРТ

НИОТ режим	N	AOR	95% ДИ	P
TDF+3TC/FTC	380	Ссылка	-	-
3TC+D4T	264	0.90	0.61-1.32	0.588
AZT+3TC	242	0.63	0.42-.94	0.023
AZT+3TC+ABC	147	0.69	0.43-1.12	0.131
3TC+ABC	115	0.72	0.43-1.21	0.213
DDI+D4T	47	0.54	0.23-1.26	0.153
DDI+3TC/FTC	36	0.59	0.23-1.52	0.273

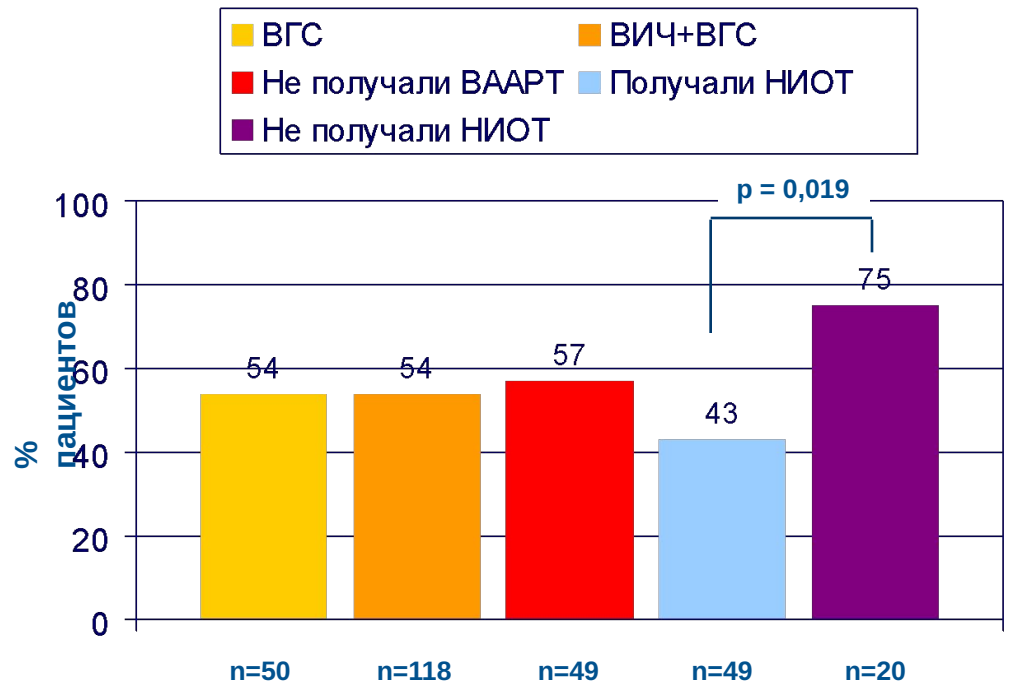
Выводы: за исключением режимов, включавших зидовудин, другие НИОТ не оказывали достоверного влияния на частоту устойчивого вирусологического ответа.

AOR – скорректированное отношение шансов, 3TC – ламивудин; ABC – абакавир; D4T – ставудин; DDI – диданозин; FTC – эмтрицитабин; TDF – тенофовир; НИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

ВААРТ, не содержащая аналогов нуклеозидов, может повышать частоту устойчивого вирусологического ответа

Проспективное исследование, в которое было включено 50 больных ВГС и 118 больных с ВИЧ/ВГС коинфекцией

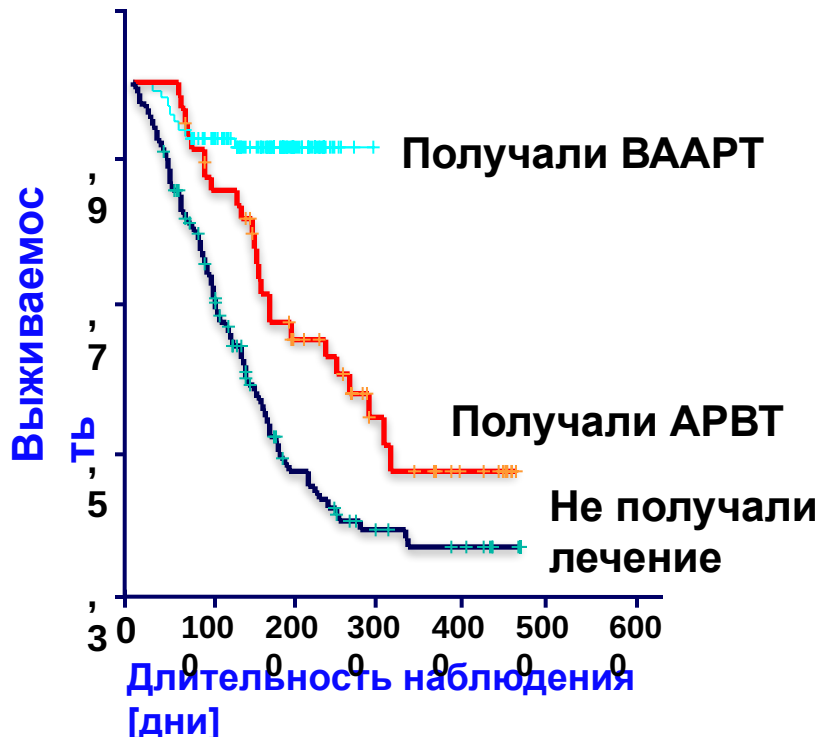
- Больные ВИЧ не получали ВААРТ (n=49) или получали ее (n=69)
- Пациенты, получавшие ВААРТ, были рандомизированы для получения ее в режиме, не содержащем аналогов нуклеозидов (n=20) или содержащем их (n=49)
- У больных ВГС и ВИЧ/ВГС отмечались сравнимые значения частоты УВО.
- У достоверно большего количества пациентов, не получавших аналоги нуклеозидов, регистрировался УВО, по сравнению с получавшими данные средства



Частота УВО
(популяция в соответствии с фактически проведенным лечением, отсутствие данных = недостаточный вирусологический ответ)

Кривые Каплана-Майера для общей летальности и летальности, ассоциированной с заболеваниями печени

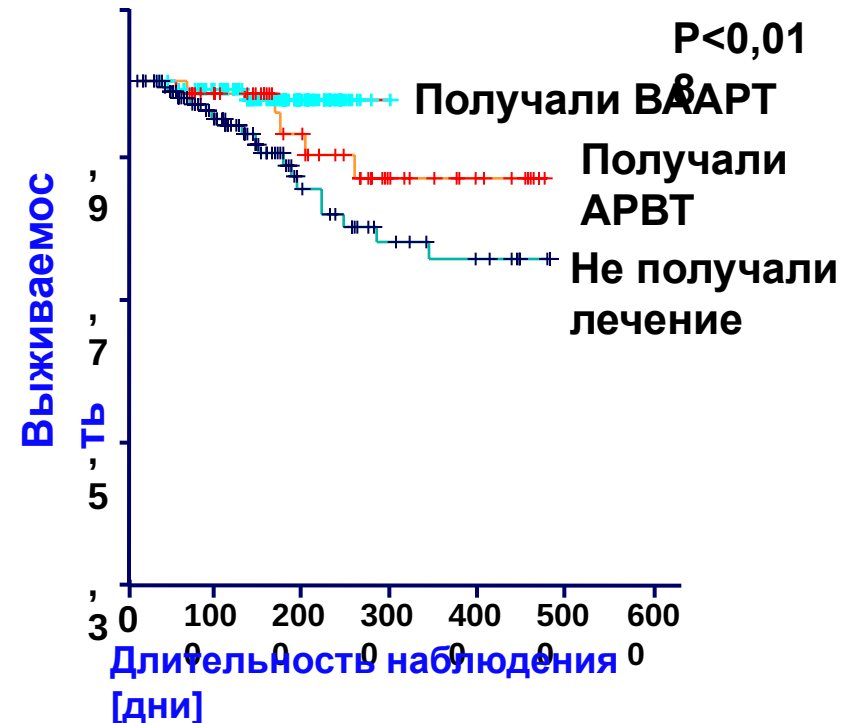
А) Общая летальность



Количество пациентов в группе риска:

Получали ВААРТ:	93	79	33	-	-
Получали АРВТ:	55	46	30	15	9
Не получали лечение:	137	94	49	37	32
	27				

А) Летальность, ассоциированная с заболеваниями печени



Количество пациентов в группе риска:

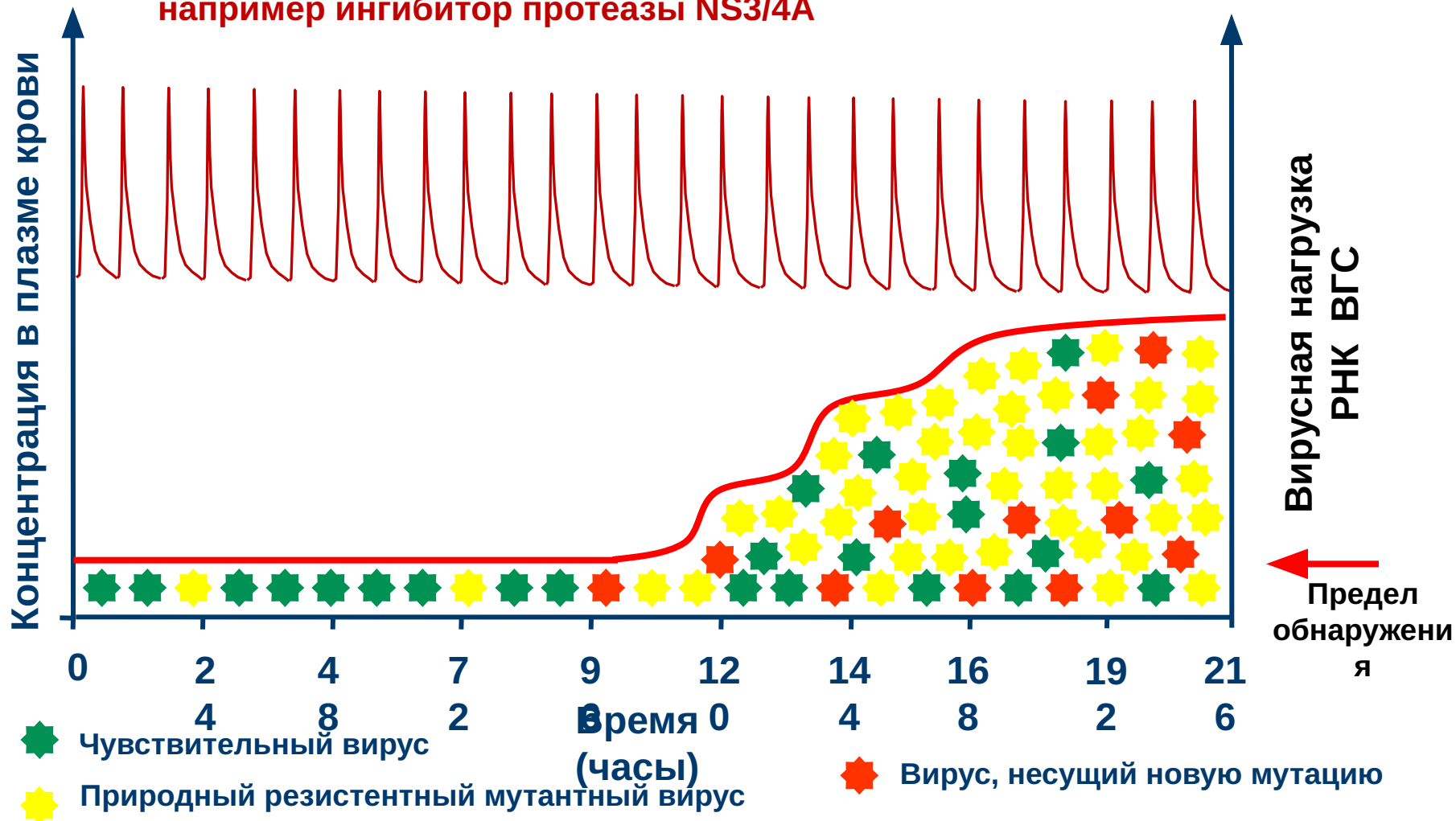
Получали ВААРТ:	93	79	33	-	-
Получали АРВТ:	55	46	30	15	9
Не получали лечение:	137	94	49	37	32
	27				

Новые средства для лечения ВГС: возможные сложности?

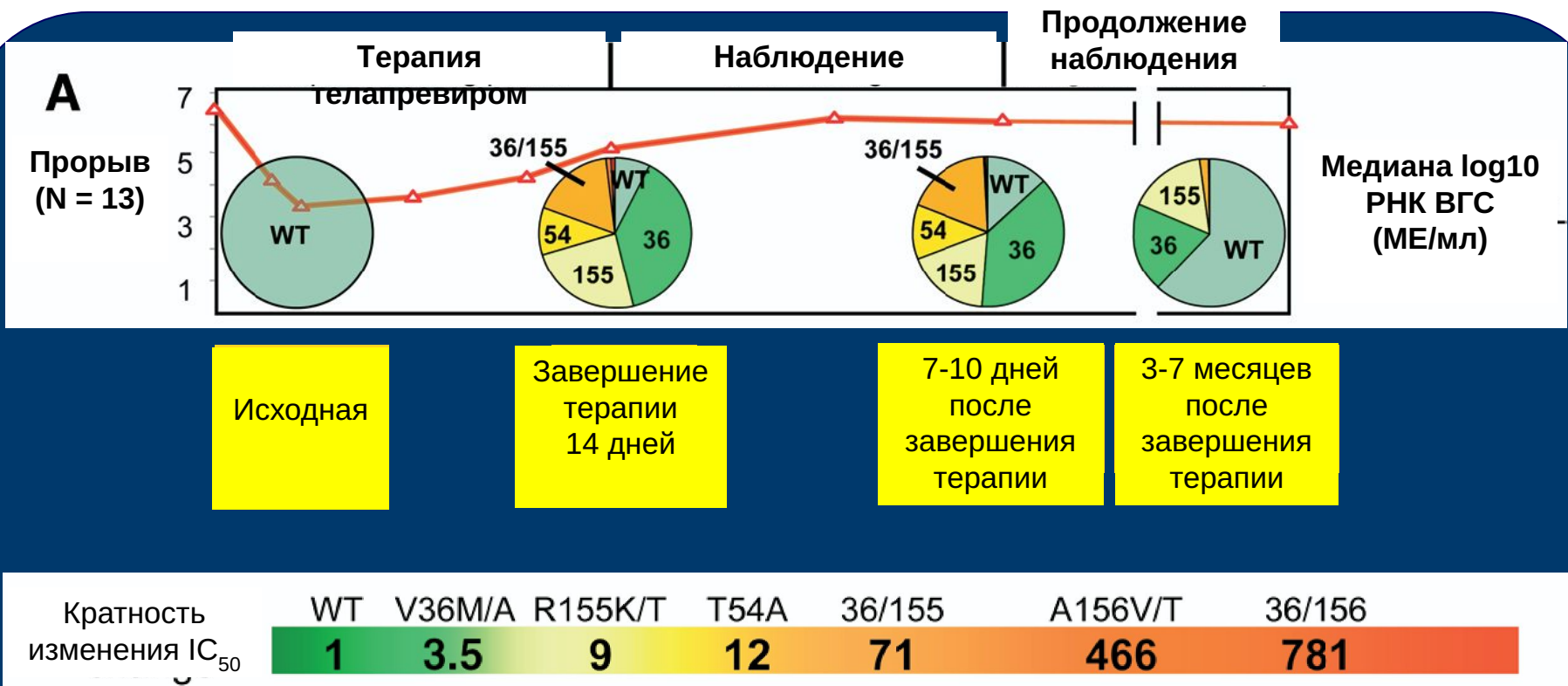
- **Большая вирусная нагрузка ВГС у больных с ВИЧ/ВГС коинфекцией**
 - Низкая вероятность раннего вирусологического ответа
 - Более высокий риск развития резистентности
- **Лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами**
- **Аналогичные токсические эффекты**

При неадекватной эффективности режима терапии возможна селекция существовавших или новых мутаций

Противовирусное средство прямого действия, например ингибитор протеазы NS3/4A



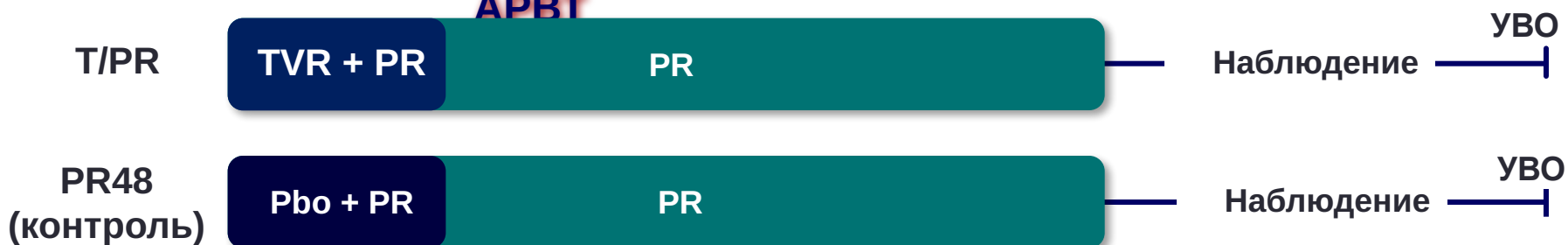
Подтверждение гипотезы: монотерапия теллапревиром ассоциируется с быстрой селекцией резистентных вариантов у пациентов с вирусологическим прорывом



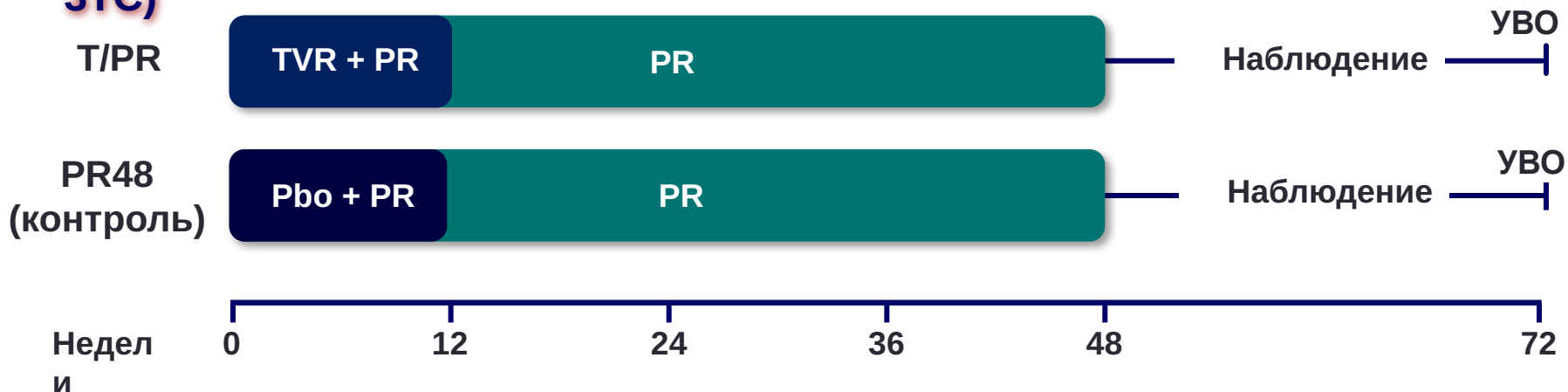
WT – дикий тип

Исследование 110: использование теллапревира при ВИЧ/ВГС коинфекции

Часть А: отсутствие APBT

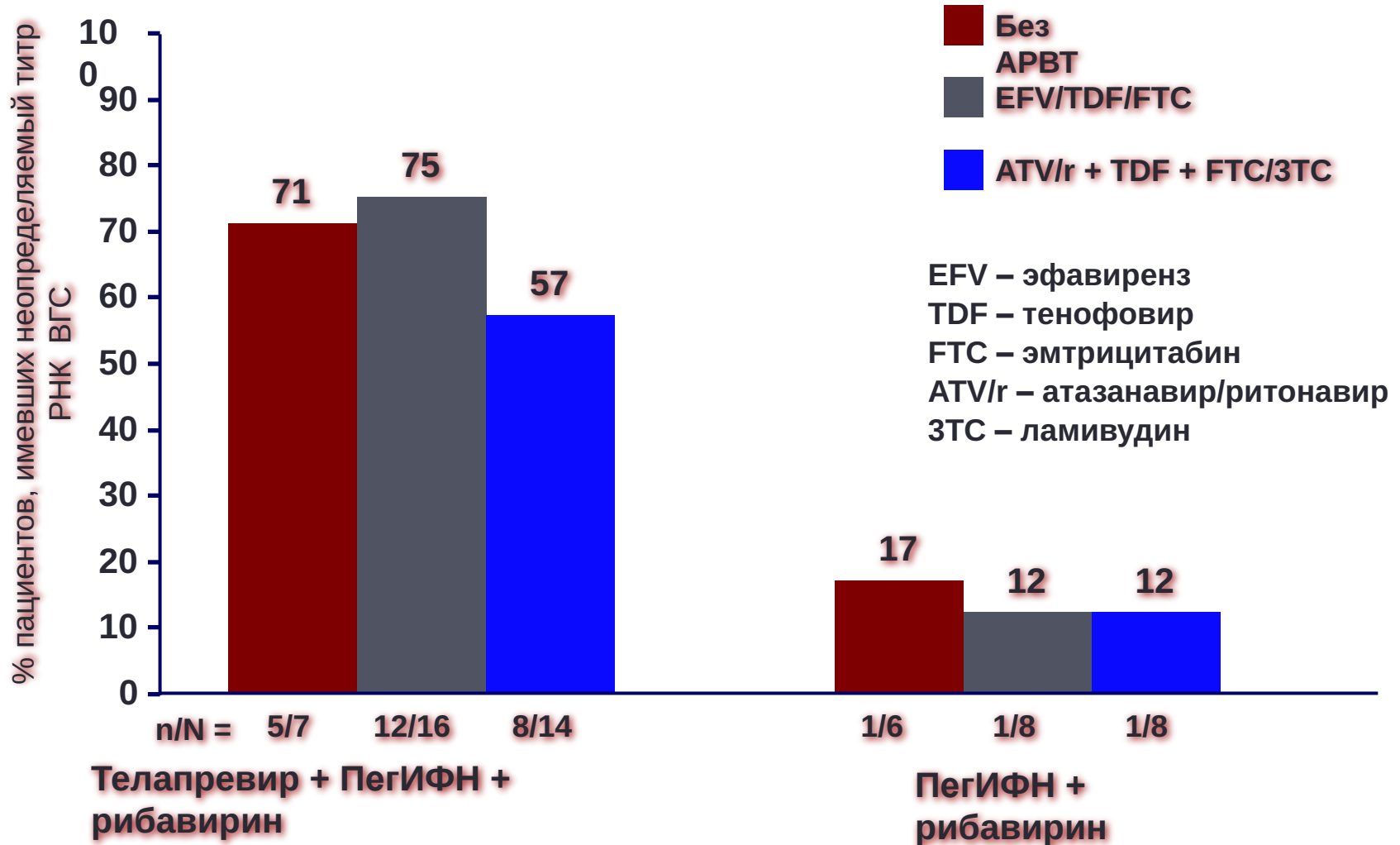


Часть В: APBT (EFV/TDF/FTC или ATV/r + TDF + FTC или ЗТС)



TVR = T – теллапревир; PR – ПэгИФН + рибавирин; ЗТС – ламивудин; ATV/r – атазанавир/ритонавир; EFV – эфавиренз; Pbo – плацебо; TDF – тенофовир; FTC – эмтрицитабин

Исследование 110: неопределяемый титр РНК ВГС на 12 неделе (полный ранний вирусологический ответ)



Исследование 110: серьезные нежелательные явления и случаи досрочного завершения терапии

	Часть А		Часть В			
	Без APBT		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC/3TC	
	T/PR (N=7)	PR (N=6)	T/PR (N=16)	PR (N=8)	T/PR (N=14)	PR (N=8)
Любые НЯ	100%	83%	94%	88%	100%	100%
Серьезные НЯ	14%	0	0	0	21%	0
Досрочная отмена всех исследуемых препаратов						
Из-за НЯ	0	0	0	0	14%	0
Из-за анемии	0	0	0	0	7%	0
Из-за кожных высыпаний	0	0	0	0	0	0

Кожные высыпания легкой или средней степени тяжести отмечались у 16%/11% пациентов, получавших теллапревир в комбинации с ПегИФН + рибавирин и 14%/<1% пациентов, получавших только ПегИФН + рибавирин

3TC – ламивудин; ATV/r – атазанавир/ ритонавир; EFV – эфавиренз; TDF – тенофовир; FTC – эмтрицитабин; Т – теллапревир, PR – ПегИФН + рибавирин

Sulkowski M, et al. 18th CROI; Boston, MA; February 27-March 2, 2011. Abst. 146LB

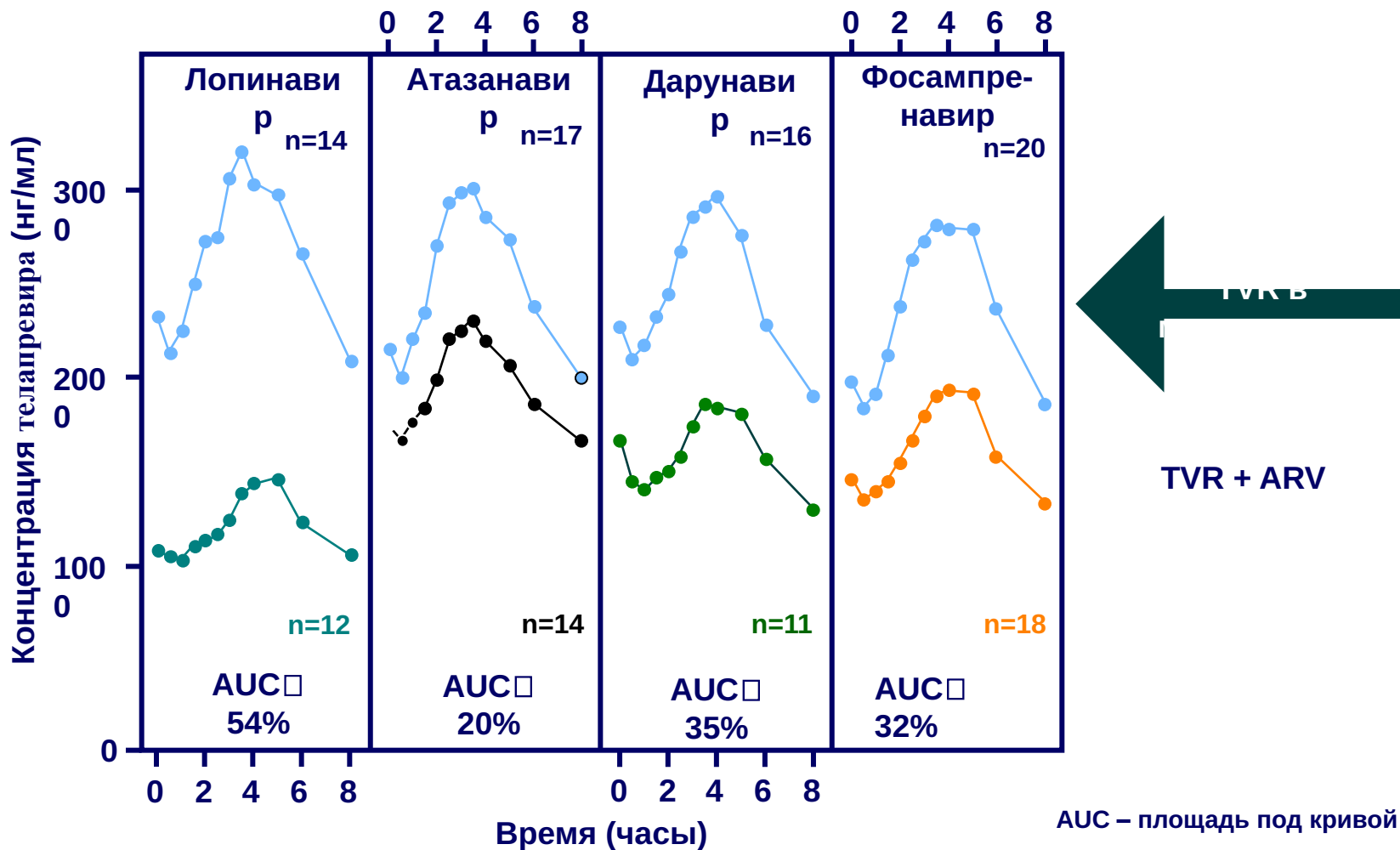
Взаимодействия теллапревира (TVR) с другими антиретровирусными средствами (ARV)

Доза TVR	ARV	AUC TVR	Cmin TVR	AUC ARV	Cmin ARV
TVR 750 мг, 3 раза в сутки	Ралтегра- вир	1,07 (1,00-1,15)	1,14 (1,04-1,26)	1,31 (1,03-1,67)	1,78 (1,26-2,53)
	EFV	0,82 (0,73-0,92)	0,75 (0,66-0,86)	0,82 (0,74-0,90)	0,90 (0,81-1,01)
TVR 1250 мг, 3 раза в сутки	TDF			1,10 (1,03-1,18)	1,17 (1,06-1,28)
	EFV	0,80 (0,73-0,88)	0,52 (0,42-0,64)	0,85 (0,79-0,91)	0,89 (0,82-0,96)
TVR 1500 мг, 2 раза в сутки	TDF			1,10 (1,03-1,17)	1,06 (0,98-1,15)
	EFV				

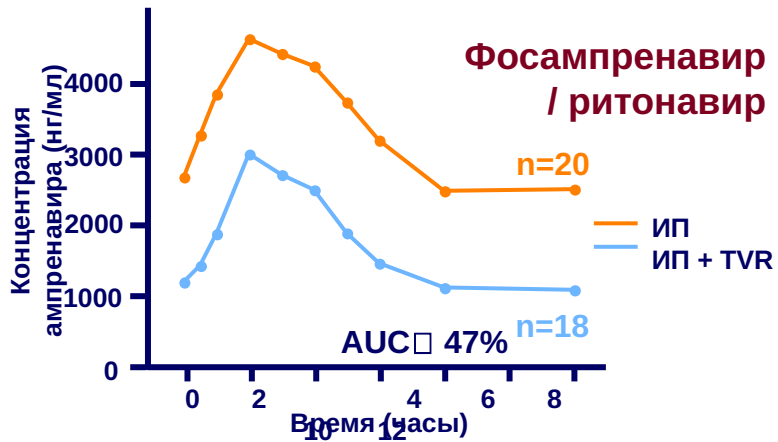
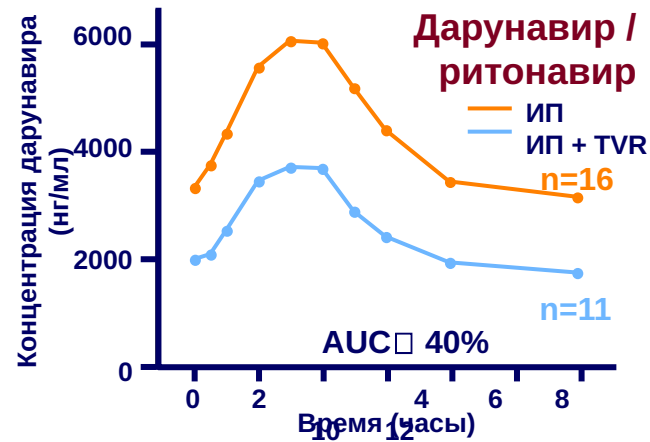
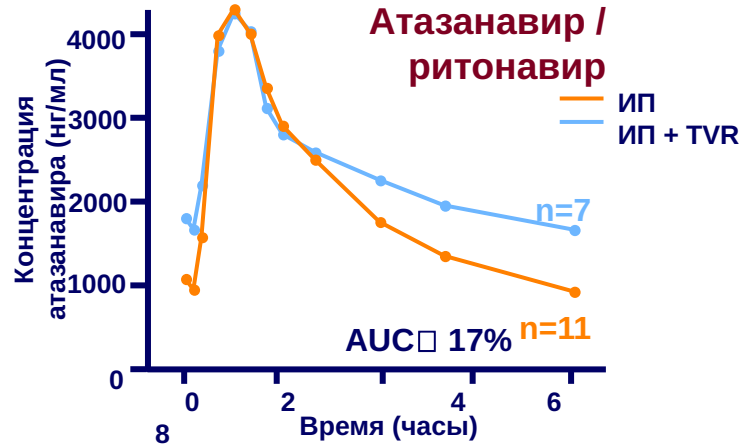
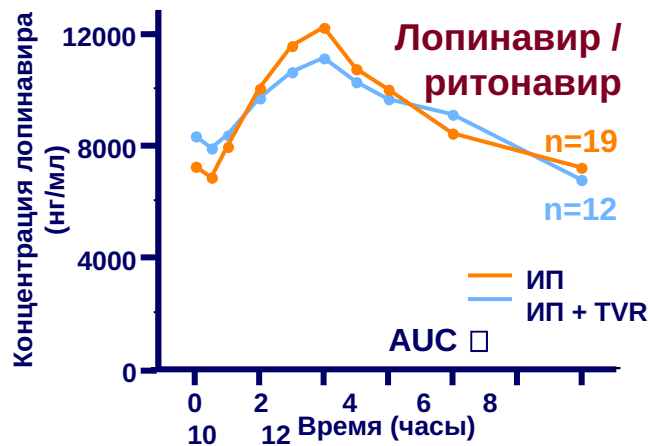
TRV – теллапревир, EFV – эфавиренз, TDF - Тенофовир

AUC – площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; Cmin – минимальная концентрация в плазме крови.

Средние параметры фармакокинетики телупревира

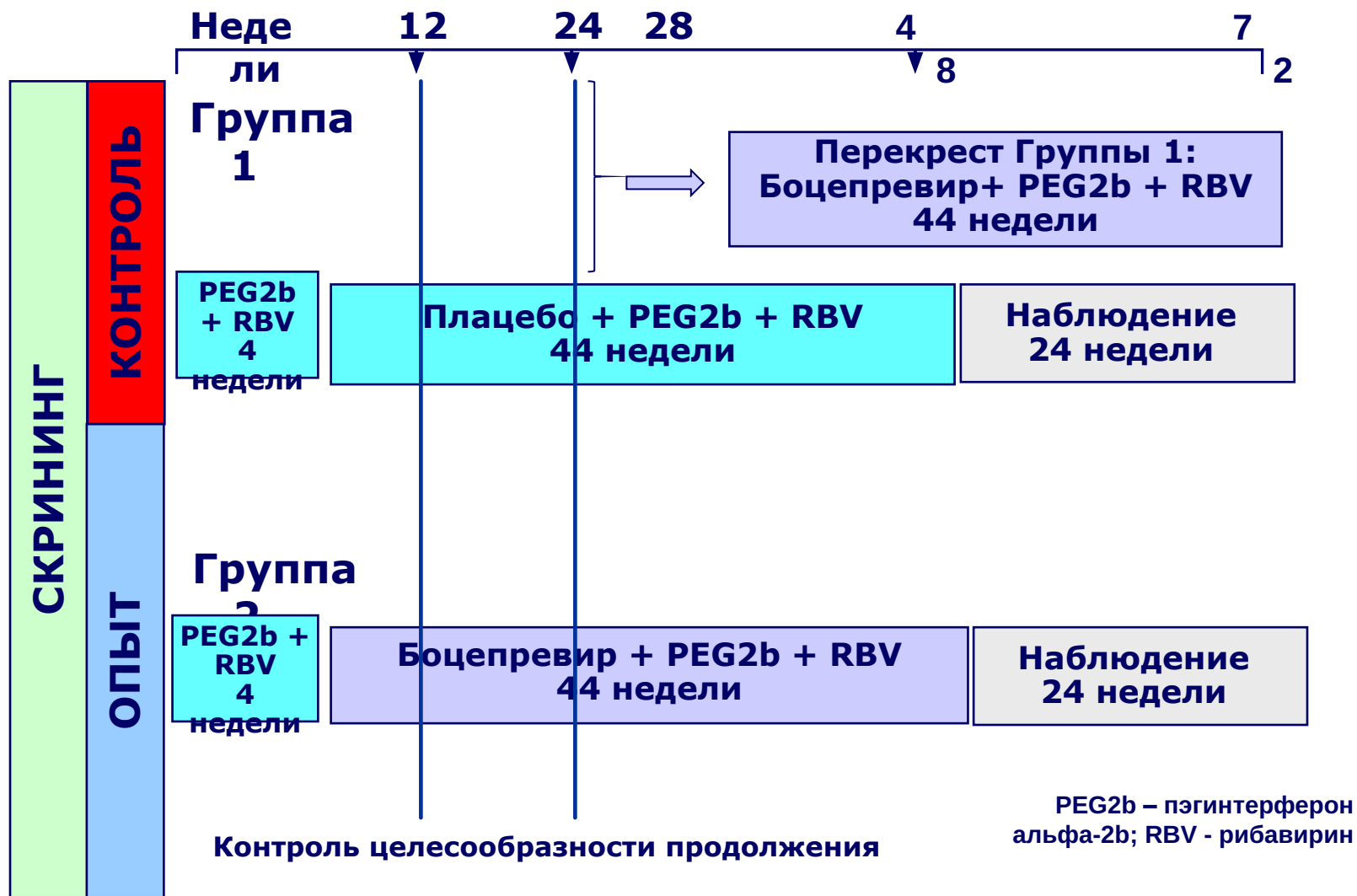


Параметры фармакокинетики ингибиторов протеазы ВИЧ



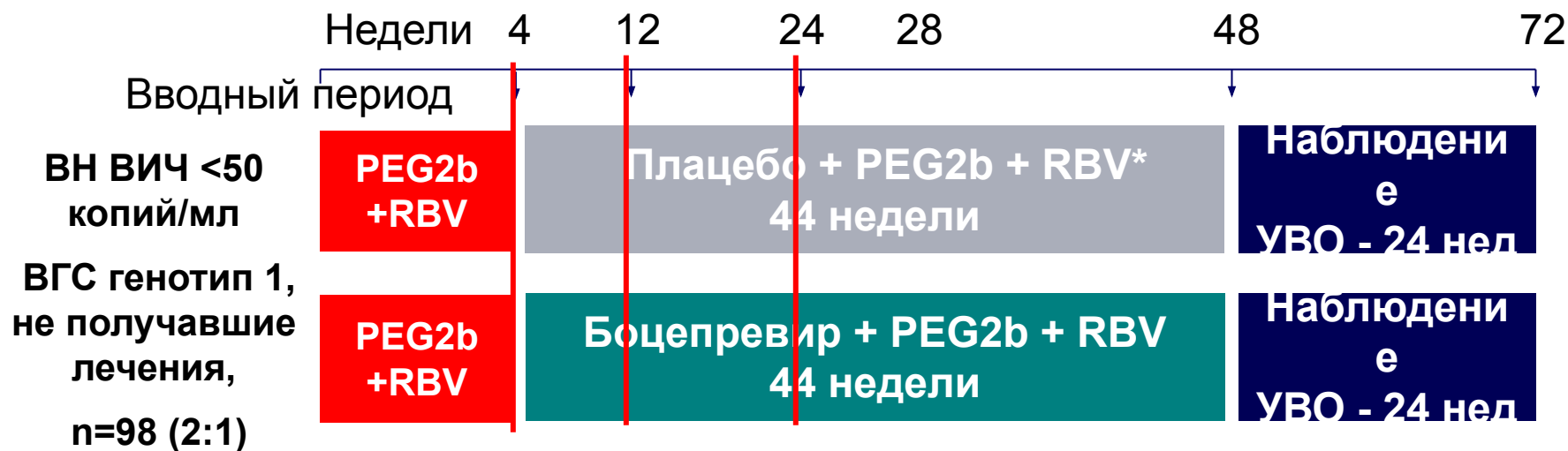
ИП – ингибитор протеазы;
TVR - теллапревир

Схема дизайна исследования P05411



Боцепревир + пегинтерферон/рибавирин для лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных (промежуточный анализ)

Исследование II фазы, двойное слепое по боцепревиру; ВОС - 800 мг х3 р/сут, PEG2b - 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю, рибавирин - доза в зависимости от веса тела



- >90% пациентов завершили 12-ю или 24-ю неделю исследования или завершили участие в исследовании во время проведения анализа данных
- Критерий неэффективности: 12-я неделя: снижение уровня РНК ВГС менее чем на 2 Ig; 24-я неделя: РНК ВГС выше порога обнаружения
- Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между группами, за исключением цирроза печени: 1- контрольная группа, 4 – группа боцепревира

Применение антиретровирусной терапии

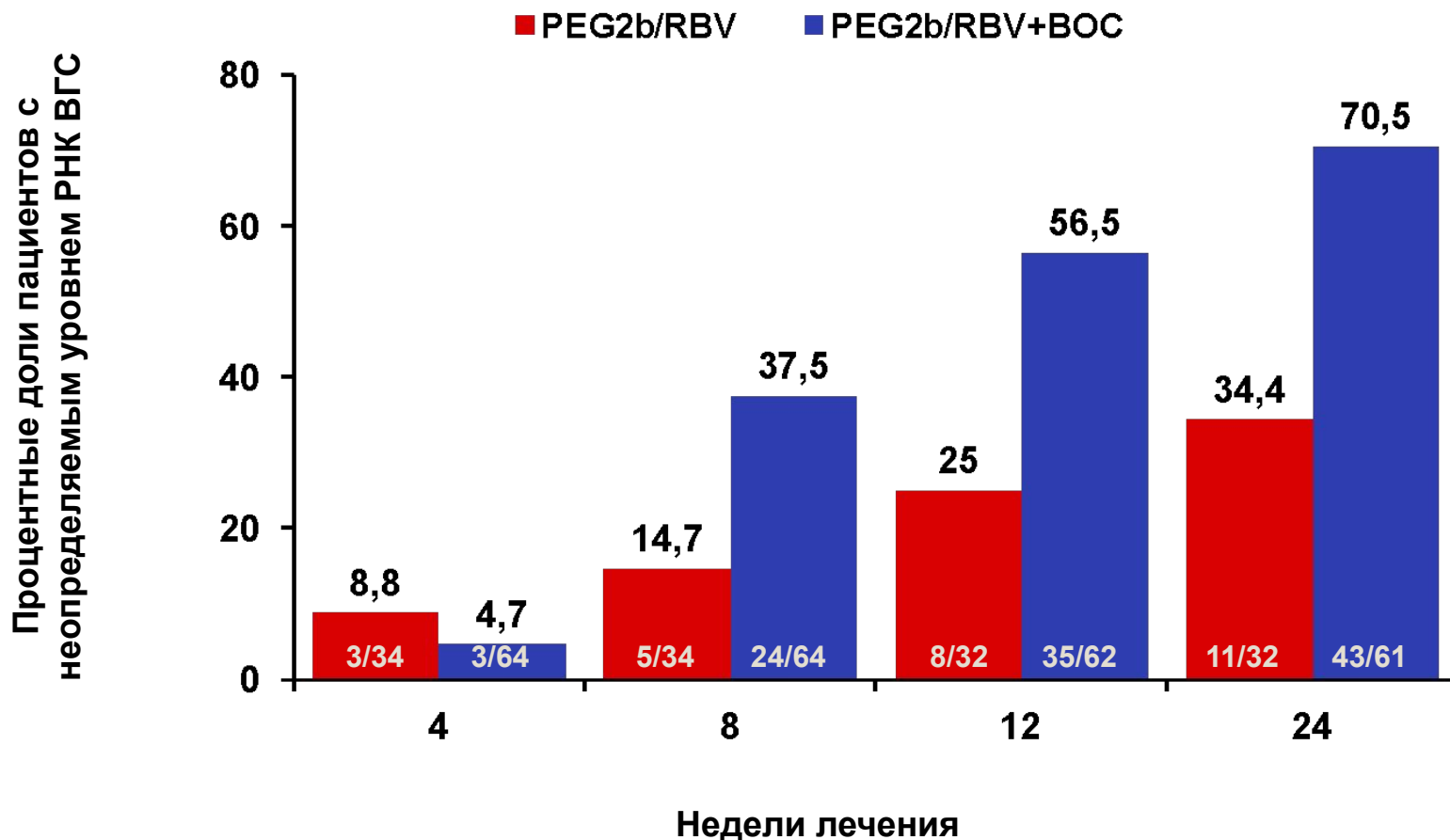
	Пегинтерферон + рибавирин	Боцепревир+ пегинтерферон+ рибавирин
Любые препараты*	34 (100)	64 (100)
Ингибиторы протеазы ВИЧ†	31 (91)	54 (84)
Атазанавир/г	13 (38)	20 (31)
Лопинавир/г	10 (29)	16 (25)
Дарунавир/г	7 (21)	12 (19)
НИОТ††	33 (97)	60 (94)
Ингибиторы интегразы	4 (12)	11 (17)
CCR5-блокаторы	1 (3)	1 (2)

* Для обеспечения слепого дизайна в этом продолжающемся исследовании в таблице показаны только данные о препаратах, которые получали пациенты обеих групп (не менее одного пациента в каждой группе).

† ИП включали атазанавир/г, дарунавир/г, лопинавир/г, фосампренавир/г, саквинавир/г

† † НИОТ включали тенофовир, абакавир, ламивудин, эмтрицитабин

Динамика вирусологического ответа (% пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВГС)



Нежелательные явления со стороны системы крови

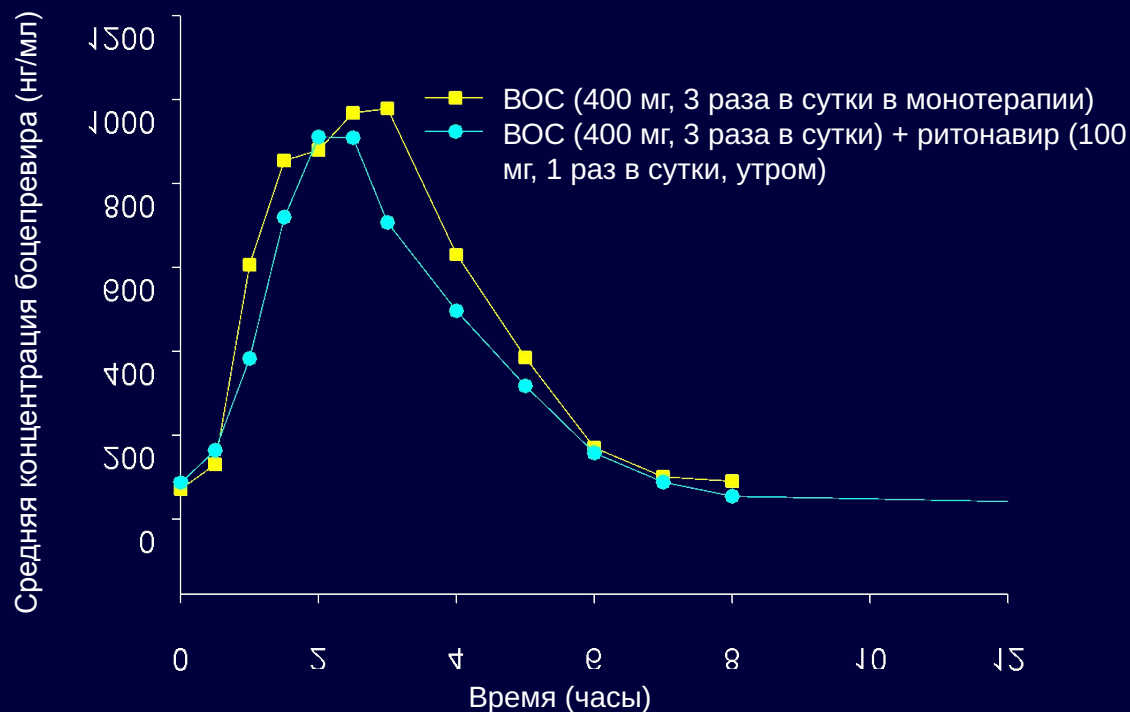
	PEG2b/RBV (n=34)	PEG2b/RBV + боцепревир (n=64)
Анемия		
НЯ, n (%)	9 (26)	19 (30)
СНЯ, n (%)	2 (6)	1 (2)
НЯ, приведшие к досрочному завершению участия в исследовании, n (%)	1 (3)	1 (2)
2-я степень тяжести (80 to <95 г/л), n (%)	7 (21)	10 (16)
3-я степень тяжести (65 to <80 г/л), n (%)	1 (3)	3 (5)
Применение эритропоэтина, n (%)	7 (21)	17 (27)
Переливания крови и ее продуктов, n (%)	2 (6)	4 (6)
Нейтропения		
НЯ, n (%)	1 (3)	8 (13)
3-я степень тяжести (<0,75x10 ⁹ /л), n (%)	3 (9)	10 (16)
4-я степень тяжести (<0,5x10 ⁹ /л), n (%)	*	*

* Для обеспечения слепого дизайна в этом продолжающемся исследовании в таблице показаны только данные о НЯ, которые были зарегистрированы не менее чем у одного пациента в каждой группе лечения.

Боцепревир и ритонавир

Влияние ритонавира на параметры фармакокинетики боцепревира †

- Среднее соотношение рассчитанных $C_{max}=0,73$ (↓)
- Среднее соотношение рассчитанных $AUC_{(T)}=0,81$ (↔)
- Среднее соотношение рассчитанных $C_{min}=1,04$ (↔)



† (в комбинации против монотерапии). ↓=<0,8; ↔ =≥0,8 - ≤1,25. Данные исследования P04624.

AUC – площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; C_{max} – боцепревир; C_{min} – максимальная концентрация в плазме крови; C_{min} – минимальная концентрация в плазме крови;.

Эфавиренз

Дни 1-5: ВОС 800 мг, 3 раза в сутки
 День 6: ВОС 800 мг, однократно

Период
 вымыва-
 ния
 ≥7 дней

Дни 1-10:
 •EFV 600 мг, 1 раз в
 сутки

Дни 11-15: ВОС 800 мг, 3 раза в сутки
 День16: ВОС 800 мг, однократно
 Дни 11-16: EFV 600 мг, 1 раз в сутки

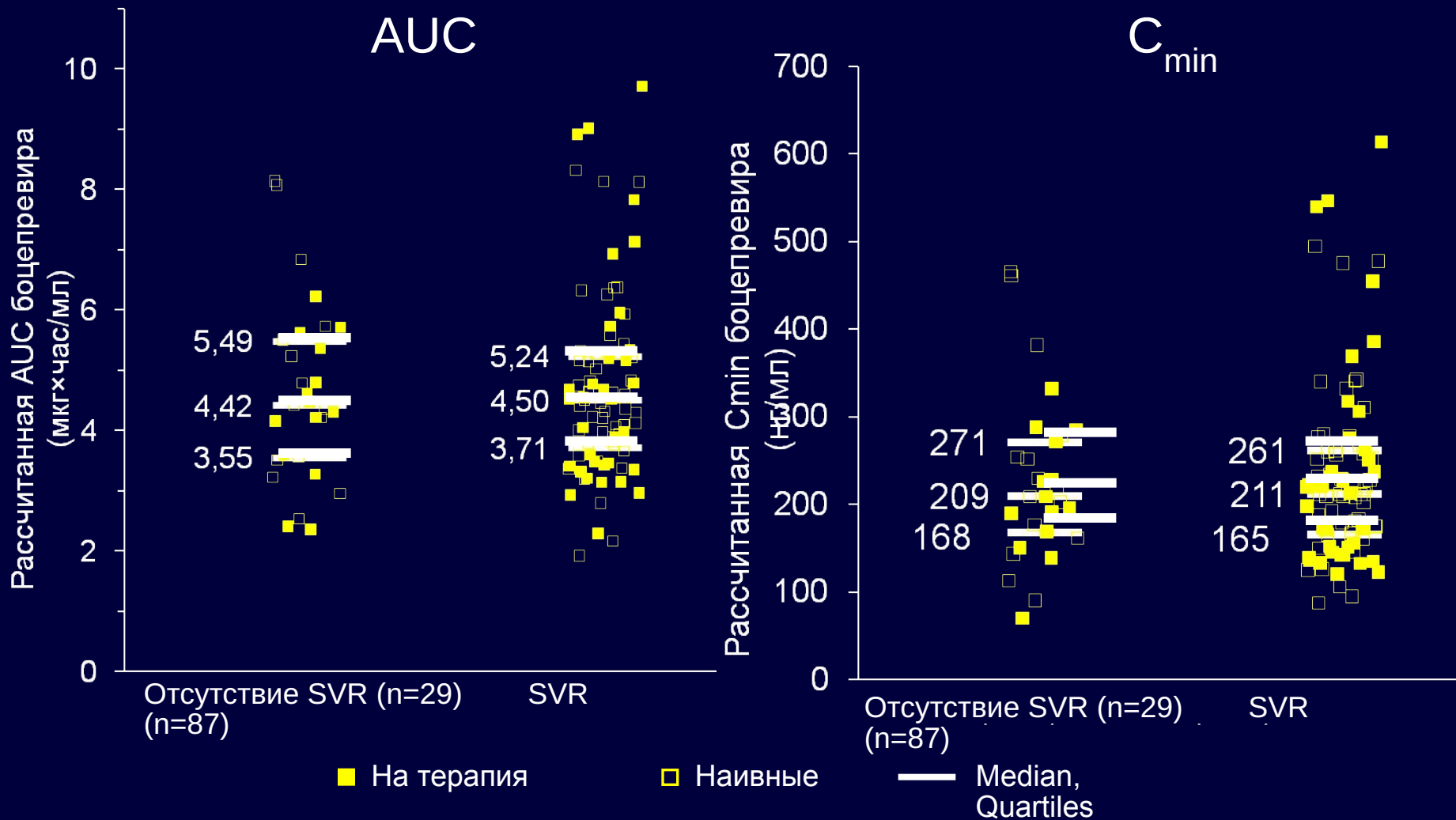
N = 12 здоровых добровольцев

	Вид лечения	Предел среднего ^a	Отношение, % (90% ДИ)
Влияние EFV (600 мг, 1 раз в сутки) на фармакокинетику ВОС (800 мг, 3 раза в сутки)			
C _{max} (нг/мл)	ВОС	2038	92 (78-108)
	ВОС + EFV	1871	
AUC _(0-8 ч.) (нг×час/мл)	ВОС	6913	81 (75-89)
	ВОС + EFV	5630	
C _{min} (нг/мл)	ВОС	94.4	56 (42-74)
	ВОС + EFV	52.5	
Влияние ВОС (800 мг, 3 раза в сутки) на фармакокинетику EFV (600 мг, 1 раз в сутки)			
C _{max} (нг/мл)	EFV	4573	111 (102-120)
	EFV + ВОС	5077	
AUC _(0-24 ч.) (нг×час/мл)	EFV	78667	120 (115-126)
	EFV + ВОС	94655	

^aПредел геометрического среднего, рассчитанный по модели; ANOVA без учета влияния вида лечения и пациента.

AUC - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; ВОС - боцепревир; C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови; C_{min} – минимальная концентрация в плазме крови; EFV - эфавиренз.

Отсутствие корреляции вероятности УВО с параметрами фармакокинетики



Данные исследований RESPOND-2 и SPRINT-2.

AUC - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; C_{min} – минимальная концентрация в плазме крови; SVR – стойкий вирусологический ответ.

Стратегия лечения впервые выявленной коинфекции ВИЧ + ВГС (генотип 1)



^aИндекс выраженности фиброза печени Metavir: F0 – фиброз отсутствует; F1 – перипортальный фиброз без септ; F2 – перипортальный фиброз с редкими септами, F3 – мостовидный фиброз, F4 - цирроз; Peg – пегилированный интерферон; RBV – рибавирин.

Стратегия лечения впервые выявленной коинфекции ВИЧ + ВГС (генотип 1) в зависимости от выраженности фиброза и результатов ранее проводившейся терапии

	Не получавшие лечения	Рецидив	Отсутствие ответа
F0-F1	Индивидуальное решение	Индивидуальное решение /трехкомпонентная терапия	Отложить
F2-F3	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Отложить*
F4	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия	Трехкомпонентная терапия

*Ежегодный мониторинг выраженности фиброза (предпочтительно двумя методами). При быстром прогрессировании – трехкомпонентная терапия.

Резюме

- У больных с ВИЧ/ВГС коинфекцией отмечается более быстрое прогрессирование с исходом в цирроз и повышение летальности, ассоциированной с заболеваниями печени
- Доза и длительность терапии рибавирином могут иметь значение
- Не следует откладывать начало ВААРТ у больных коинфекцией, но необходимо адаптировать ее режим к режиму параллельной терапии ВГС
- Использование новых пероральных средств терапии ВГС чревато дополнительными трудностями и требует проведения исследований лекарственных взаимодействий
- Назначение трехкомпонентной терапии должно производиться с учетом степени выраженности фиброза и результатов ранее проводившегося лечения