

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A HEPATITIS C VÍRUS HATÁSA HIV FERTŐZÖTT POPULÁCIÓBAN

(Irodalmi összefoglalás)

EFFECT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION ON HIV INFECTED PATIENTS

(Review from literatur)

PODÁNYI BEÁTA DR.

Multimedical Szakorvosi Magánrendelő, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Podányi Beáta

Multimedical Szakorvosi Magánrendelő
1037 Budapest, Szépvölgyi út 39.

A Magyar STD Társaság 2007. november 23-24-én megtartott Venerológiai Továbbképző Tanfolyamán, a Társaság XII. Nagygyűlésén elhangzott előadása alapján írt tanulmány.

ÖSSZEFOGLALÁS

A HIV fertőzött betegek mintegy 30%-a fertőzött hepatitis C vírussal (HCV) is mind Európában, mind az Amerikai Egyesült Államokban. A HIV/HCV társfertőzés magas hányada nem váratlan, hiszen a két vírus terjedésében van közös út: az intravénás drog-használat és a kockázatos szexuális szokások. A nagy hatékonyságú antiretrovirális kezelés (HAART) bevezetése óta, a 90-es évek második felétől a májbetegség vált a HIV-fertőzött betegek elsődleges morbiditási és halálozási tényezőjévé. A HAART-nak köszönhetően a HIV okozta megbetegedések száma évről-évre csökkent, míg a HIV/HCV társfertőzött népességben a krónikus C hepatitis miatt került sor egyre gyakrabban kórházi ápolásra és a máj állapota vált az elsődleges halálókká. A HIV fertőzés krónikus hepatitis C-ben fokozott vírusterhelést eredményez, a fertőzés okozta immunkárosodás felgyorsítja a májban a cirrhosis, a vég-stádiumú májbetegség és a hepatocellularis carcinoma kialakulását. A társfertőzések emelkedő száma indokolja a HIV fertőzöttek HCV szűrését, valamint a hepatitis C fertőzöttek HIV szűrését. A cikk rövid összefoglalását adja a Hepatitis C és HIV társfertőzött betegek kezelésével kapcsolatos első Európai Konszenzus Konferencia ajánlásainak.

KULCSSZAVAK: human immunodeficiencia vírus (HIV), hepatitis C vírus (HCV), HIV/HCV-társfertőzés

SUMMARY

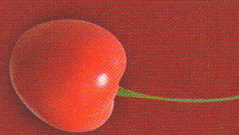
Approximately 30% of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) in the USA and Europe are also infected with the hepatitis C virus (HCV). The high prevalence of HIV/HCV coinfection is not unexpected because both viruses are transmitted by the same routes, although not with same efficiency (injection drug-use and high risk sexually attitude). Since the introduction of highly effective antiretroviral therapy (HAART) in the mid-1990s, liver disease has emerged as an important cause of morbidity and mortality in HIV-infected patients. As HIV-related mortality has declined, hepatitis C-related liver disease has become a leading cause of hospitalization and death in this population. HIV/HCV coinfecting patients have higher HCV viral loads than patients infected with HCV alone and HIV infection and related immunosuppression in patients with HCV may be associated with more rapid progression of liver disease to cirrhosis, end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma. Because the prevalence of coinfection is high, all HIV-infected patients should always be screened for HCV and the HCV-infected patients for HIV. The paper reviews shortly the therapeutic recommendations of the first European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV Co-infected Patients.

KEY WORDS: Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV), HIV/HCV coinfection

BEVEZETÉS

A hepatitis C vírus (HCV) fertőzöttek száma Magyarországon körülbelül 70000, a világon 170 millió krónikus fertőzöttel kell számolni. A fertőzöttek magas aránya, amely az előzetes számítások szerint az elkövetkező 20-25 évben tovább emelkedik, a HCV-t világszerte komoly népegészségügyi problémává teszi. A betegek 50-80%-ánál alakul ki idült májgyulladás, melynek talaján cirrhosis és hepatocellularis carcinoma fejlődhet ki (1; 2).

A 90-es évek közepe óta, azaz a nagy hatékonyságú antiretrovirális kezelés (HAART) bevezetése óta, mint a humán immunodeficiencia vírus (HIV) fertőzöttek morbiditásának és halálozásának elsődleges oka a májbetegség került előtérbe. A HIV fertőzés okozta betegségek és kórházi ápolási napok csökkenésével egyidejűleg a HCV fertőzéssel kapcsolatos egészségügyi szövődmények és a májbetegség okozta halálozás a HIV fertőzöttek körében is elsődleges kérdéssé vált. (3, 4).



GYNOFLOL

hüvelytabletta



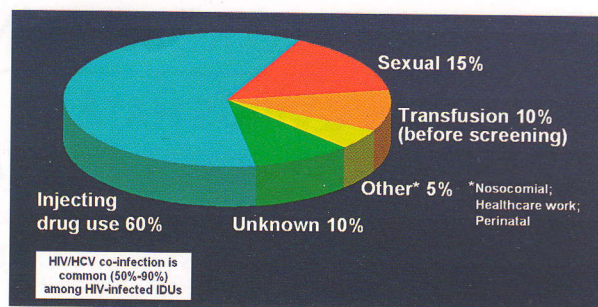
A HEPATITIS C VÍRUS TERMÉSZETE

Choo és munkatársai 1989-es közlése óta (5) számos ismeret van a birtokunkban a HCV-ről, mely a Flavivirusok családjába tartozó egyszálú RNS ágens, melynek már 10 genotípusa ismert, számos altípussal. Az egyes genotípusok földrajzi megoszlása eltérő, a domináló genotípus Európában és Magyarországon az 1b, melynek a kezelés szempontjából van jelentősége (6). A vírus a citoplazmában replikálódik és ennek során számos spontán mutáció jön létre. A HCV genom variabilitása, nagy mutációs rátája azt eredményezi, hogy a fertőzés akut stádiumában a folyamat kiszabadul az immunválasz alól és a betegség nagy arányban krónikussá válik. A replikáció során kialakult mutációk következtében számos vírus variáns jön létre, melynek a patogenitás és a folyamat krónikussá válásában fő szerepe van, éppúgy, mint a HIV fertőzés esetében. Nem fejlődik ki védőhatású immunitás, a vakcináció megoldatlan. Terjedése elsősorban vér, vércsökkentőanyagok és vérral szennyezett tárgyak, eszközök útján történik (7, 8).

A HCV ÉS A HIV KAPCSOLATA

Míg a HIV szexuális úton terjedő fertőzés (STI), a HCV csak speciális körülmények között terjed szexuális átvitelrel. A monogám, heteroszexuális párok között az átvitel incidenciája közelít a nullához (9). Friss vizsgálatok szólnak amellett, hogy a HIV fertőzöttek körében sem elsősorban a szexuális terjedés jelenti a fő kockázati tényezőt a HCV átvitelében (10), azonban bizonyos szexuális magatartásoknak jelentős szerepe van a vírus transzmissziójában. Ennek megfelelően a fertőzés kockázatát lényegesen emeli a szexuális partnerek száma, a védelem nélküli analízis érintkezés, az orális – analízis szex, a vizsgált MSM (*men who have sex with man*) magatartásúak körében (11) és fokozott a fertőzés átvitelének kockázata HIV-pozitívak esetében a legtöbb vizsgált körben. Az anyáról-magzatra történő átvitel, összehasonlító vizsgálatok szerint HCV- monoinfekció esetén 5% körül van, míg HIV/HCV társfertőzésben szenvedő anya esetében háromszorosára nő a HCV átvitel kockázata (12).

A HIV fertőzöttek fokozott HCV pozitivitása hazai adatok szerint szintén megfigyelhető volt, már a 90-es évek közepén is. Barabás és mtsai. STI betegcsoportban végzett vizsgálata szerint a HIV-negatívak körében a HCV-pozitív aránya 3% alattinak bizonyult, addig a HIV pozitív betegcsoportban ez az érték 16% volt (13). A HCV átvitelében az 1994 óta rendszeres donorszűrés eredményeként első helyre került az intravénás kábítószer (IDU) használata (1. ábra).



1. ábra. A hepatitis C fertőzés átvitelének útjai a Centre of Disease Control and Prevention (CDC) adatai alapján (CDC study on HCV risk Transmission) [Forrás: Research Initiative Treatment Act. (RITA) Vol.10/2; 2004, www.aegis.com/pubs/rita/2004]

Átfogó hazai adatokra nem találtam forrást, de utalást Szilávik János tollából igen, miszerint a HAART bevezetésének eredményeként a fejlett országokhoz hasonlóan, hazai viszonyok között is folyamatosan csökken a bejelentett AIDS betegek száma és az AIDS okozta halálozás is. Megállapítja, hogy egyelőre alacsony a HIV fertőzés aránya a kábítószer élvezők között, ugyanakkor utal rá, hogy a veszélyt nem szabad lebecsülni és felhívja a figyelmet a hepatitis A és B vírus elleni vakcináció szükségességére a HIV fertőzöttek körében (14).

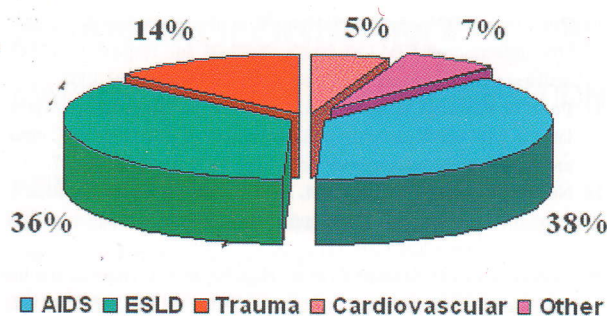
A HCV/HIV TÁRSFERTŐZÉS KÖVETKEZMÉNYEI

A kérdést számos tanulmány elemzi a szakirodalomban, részben a krónikus C hepatitis, részben a HIV fertőzés lefolyásának szempontjából. A kérdés jelentőségét fokozza, hogy az epidemiológiai adatok alakulásából kiinduló matematikai modell szerint, a HCV okozta mortalitás folyamatos emelkedésére kell számítani 2030-ig, míg az AIDS-hez kötött halálozás 1996 óta csökken (1). Annak, hogy a HCV gyakori és szignifikáns társ-fertőzés HIV betegségben az a fő oka, hogy mindkét fertőzés terjedésében elsődleges szerephez jutott az intravénás kábítószer (IDU) használata. Multicentrikus nemzetközi vizsgálat eredménye mutat rá, hogy a HAART korszakban a HIV vírus következtében kialakult megbetegedés 23%-al csökkent, a HIV pozitívak halálozása 32%-al nőtt Európa szerte (15). A HIV hatására felgyorsul a hepatitis C progressziója és lényegesen hamarabb alakul ki a dekompenzált cirrhosis és a hepatocelluláris carcinoma (HCC), mint HCV fertőzésben egyébként, ugyanakkor az antiretrovirális kezelés sokkal gyakrabban vezet toxikus májartalomhoz, ha HCV fertőzés is áll a háttérben (16, 17). A HIV fertőzöttek májeredetű halálozásának jelentőségét mutatja a 2. ábra. Újabb tanulmányok rávilágítanak arra, hogy nemcsak a HIV fertőzés gyorsítja fel a HCV okozta kóros folyamatot, de a C vírus, a naív CD4+ T sejtek és a naív és memória CD8+ T sejtek apoptózisának fokozásával a HIV fertőzés progresszióját is érinti (18).



GYNOFLOL
hüvelytabletta





2. ábra. HIV fertőzött betegek halálozási adatai a HAART időszakában (Causes of death in HIV-infected patients) AIDS: 38%, Végstádiumú májbetegség (ESLD): 36%, Trauma: 14%, Szív-érrendszeri betegség: 5%, Egyéb: 7% Massimo Pouti nyomán. [Forrás: Second International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection. Amsterdam, Jan. 12-14, 2006 (Abstract 51) www.hivandhepatitis.com]

DIAGNÓZIS ÉS TERÁPIA

Elsődleges feladat a HIV fertőzöttek hepatitis C, A és B szűrése, ugyanakkor a társfertőzés fokozódó tendenciája miatt a HCV fertőzöttek is szűrendők HIV-re. A szűrésnél figyelembe kell venni, hogy HIV fertőzöttekben az anti-HCV negativitás nem zárja ki a fennálló fertőzést a rossz immunválasz miatt, ezért indokolt a HCV-RNA meghatározás. Hepatitis A és B védőimmunitás hiányában indokolt a vakcináció (4, 19). A szűrés akkor is indokolt, ha az ALT normál értéket mutat, tekintettel arra, hogy a májfibrózis fennállása és progressziója normál ALT érték mellett sokkal gyakoribb HIV pozitivitás esetén, mint HCV monoinfekcióban (20). A teendők szempontjából lényeges megállapítás, hogy egészséges, vagy tünetmentes HCV hordozás nem létezik (21).

2005 márciusában, Párizsban, az Európai Konszenzus Konferencia a Krónikus Hepatitis B és C kezeléséről HIV Társfertőzött Betegekben összefoglalta a különböző nemzetközi terápiás vizsgálatok eredményeit és összeállította ajánlását (1. táblázat).

A tapasztalatok azt mutatják, hogy a krónikus hepatitis C antivirális kezelésétől eredmény várható a HIV fertőzöttek esetében is, azonban figyelembe véve az antiretrovirális kezelés hepatotoxicitását, valamint az anti-HCV terápia várható szövődményeit és a két fertőzés kezelésében alkalmazott gyógyszerek interakcióját, az indikáció speciális szempontjaira különösen fontos tekintettel lenni (4, 20, 22).

Megoldást, az új terápiás szerek kifejlesztése adhat, melyre az utóbbi idők közlései már kézzelfogható adatokat tartalmaznak. Az új szájon át adható HCV proteázgátló (SCH 5030304) gyógyszerrel végzett vizsgálatok

1. táblázat. Ajánlások a HCV/HIV társfertőzött betegek kezeléséhez, az Európai Konszenzus Konferencia irányelvei (Recommendations for HCV/HIV co-infected patients (European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients, March 2005 in Paris))

- A HIV fertőzött betegek morbiditásának és mortalitásának leggyakoribb oka a HCV fertőzés
- A HIV fertőzés nem zárja ki a HCV fertőzés kezelését
- A HCV kezelésének meg kell előznie a HAART bevezetését
- A HCV terápia protokollja nem tér el HIV fertőzésben a HIV negatívak kezelési rendjétől
- A HCV Anti-test szűrés meg kell történjen minden HIV fertőzöttnél
- HCV kezelés ajánlott a májfibrózis 1-4 stádiumában (F1-F4), melynek meghatározása májbiopsziával, vagy alternatív úton történhet.
- A HCV/HIV fertőzöttek sikeres terápiájának előzetes jelei (prediktorok):
 - » CD4 lymphocyták szám: 200-500/mm³
 - » HIV-RNA plazmaszint: <5000 kópiaszám
- Az aktív drog- és alkoholfogyasztást legalább 6 hónappal a HCV kezelés előtt ki kell zárni
- Methadon kezelés alatt (drog-programban) a beteg beválasztható a HCV kezelésbe
- Súlyos depresszió és szuicid tudati tartalmak kizárják a beteget a kezelésből. Anti-depresszánsok és gyakori kontroll ajánlott a közepesen súlyos esetekben.
- HCV kezelés nem ajánlott aktív opportunist fertőzésben
- A ribavirin dózisa azonos a HCV monoinfekcióban alkalmazottal
- Peginterferon alfa-2+ ribavirin a terápiás választás HIV/HCV társfertőzés esetén is.

jelentőségét kiemeli, hogy a pegilált interferon-ribavirin bázisterápiára kevésbé reagáló és Európában domináns 1b genotípusú HCV fertőzéssel szemben hatékonyak és jól tolerálhatónak bizonyult az előzetes vizsgálatok során (23).

IRODALOM

1. Deuffic-Burban S., Poynard T., Sulkowski M.S. and Wong J.B. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and Human Immunodeficiency virus infections in the United States J Viral Hepat. 2007; 14(2): 107-115
2. Werling K., Dalmi L., Gervain J., és mtsai. Krónikus hepatitis C-vírus fertőzött betegek pegilált interferon-alfa-2a- és ribavirinkezelésének biztonságossága a hazai tapasztalatok alapján LAM 2007; 17(6-7):421-426
3. Palella Jr. FJ., Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-860.
4. Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic Issues in HIV/HCV-coinfected patients. J Viral Hepat. 2007; 14(6): 371-386.
5. Choo Q.L., Kou G, Weiner A.J. et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genom. Science 1989; 244:359-362.



GYNOFLOR
hüvelytabletta



6. Gervain J, Simon G, Papp I, és mtsai.: A magyarországi krónikus „C” vírushepatitis betegek vírustípus- és szubtípus-meghatározása Orv. Hetil 2001; 142 (25): 1315-1319.
7. Pár A. Krónikus C hepatitis: virológiai, immunológiai sajátságok és a terápia kérdései Orv Hetil 1997; 138:1465-1476.
8. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after Hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin N Engl J Med 1999; 340: 1228-1233.
9. Barclay L.: Sexual transmission of HCV is rare in monogamous heterosexual couples. Am J Gastroenterol 2004; 99:855-859.
10. Bollepalli S, Mathieson K, Bay C, et al.: Prevalence of risk factor for hepatitis C virus in HIV-infected and HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. Sexually Transm Dis 2007; 34(6): 367-370.
11. Turner J.M., Rider A.T, Imrie J, et al.: Behavioral predictors of subsequent hepatitis C diagnosis in a UK clinic sample of HIV-positive men who have sex with man. Sexually Transm Infect 2006; 82(4): 298-300.
12. Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordaneugo V, et al. (ALHICE study group). HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? AIDS 2007; 21(13): 1811-1815.
13. Barabás É, Nagy K, Balázs É, és mtsai. STD-e a hepatitis C fertőzés? Bőrgyógy Vener Szle. 1995; 71(6): 245-249.
14. Szlávik J.: Kommentár „A HIV fertőzés és a nemi úton terjedő betegségek”-hez Orvostovábbképző Szle. 2005; XII/5: 57-58.
15. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. AIDS, 2002; 16(12): 1663-71.
16. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy J Infect Dis 2005; 192 (6): 992-1002.
17. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al.: Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. J Int Dis 2000; 183: 134-137.
18. Nunez M, Soriano V, Lopez M, et al. Coinfection with hepatitis C virus increases lymphocyte apoptosis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2006; 43(9): 1209-12.
19. Cribier B, Rey D, Schmitt C, et al.: High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. AIDS, 1995; 9:1131-1136.
20. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al.: Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV international panel AIDS, 2007; 21 (9): 1073-1089.
21. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. Gastroenterology 2000; 118: 760-764.
22. Manns M, McHutchinson JG, Gordon S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358:958-965.
23. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH503034, A novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotypes nonresponders. Gastroenterology 2007; 132: 1270-1278.

Érkezett: 2007. szeptember 8. Közlésre elfogadva: 2007. október 15.

KONGRESSZUSI NAPTÁR

Calendar of Events

2008

HAZAI

MMKE 3. Magánbőrgyógyász Kongresszus
2008. március 28-30., Siófok, Hotel Azúr

A Magyar STD Társaság 13. Kongresszusa
2008. november, Budapest

KÜLFÖLDI

5th EADV Spring Symposium
Istanbul, Turkey – 22-25 May, 2008

24th Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV /AIDS –IUSTI Europe 2008
Milan, Italy – 4-6 September 2008

17th EADV Congress
Paris, France – 17-20 September 2008

GYN07/003



GYNOFLOR
hüvelytabletta

M
MEDICO UNO