

זיהום צולב בנגיפי HIV-HBV-HCV



ד"ר מרגלית לורבר
מומחית באימונולוגיה קלינית
מרצה, חוקרת ורופאה בתחום רפואת HIV
רמב"ם – הקריה הרפואית לבריאות האדם
הפקולטה לרפואה – הטכניון, חיפה

בין כלל נשאי HIV באירופה, ארה"ב ואוסטרליה כל אדם רביעי נושא גם את אחד מנגיפי הכבד- Hepatitis B (HBV) או Hepatitis C (HCV) ולעתים גם את שניהם. מאז הכנסת הטיפול האנטי-רטרוויראלי (HAART) בשנת 1996 חלה ירידה דרמטית בתחלואה ובתמותה של נשאי HIV ובמדינות המערב, בהן יש טיפול זמין וחופשי לנשאים, מהווה היום איידס מחלה כרונית שניתן לחיות איתה שנים רבות. מאידך, התחלואה והתמותה ממחלות כבד נגיפיות בנשאי HIV עולה ויחד אתן הולכת וגוברת המודעות לשילוב של שניים או שלושה נגיפים באותו חולה. HIV-1 ו-HCV מועברים באופן דומה, אם כי שני הנגיפים מועברים ביעילות שונה בתלות בצורת ההדבקה. בעוד ששני הנגיפים מועברים ביעילות גבוהה דרך מגע של דם עם דם, HCV מועבר בשכיחות נמוכה מאד ביחסי מין לעומת HIV. יחד עם זאת, לאחרונה עולה מספר הדיווחים על העברה של נגיף ההפטיטיס C בקרב הומוסקסואלים הנושאים את נגיף ה-HIV.

באירופה, השכיחות הגבוהה ביותר של שילוב שני הנגיפים HIV-HCV היא בספרד ואיטליה בהן מגיעה השכיחות ל- 50% מכלל נשאי HIV. במזרח אירופה השכיחות דומה ומגיעה ל- 47.7% ואילו במרכז ומערב אירופה השכיחות היא כ- 23%.

בישראל שכיחות הימצאות שני הנגיפים HIV-HCV היא כ- 15%, כשמרבית הנשאים הם עולים ממזרח אירופה ואסיה. צורת ההדבקה אצל חולים אלה היא באמצעות שימוש בסמים דרך הוריד (IVDU).

אבחון HCV בנשאי HIV

הדבקה ב-HCV ניתנת לאבחון באמצעות בדיקת דם סרולוגית הבודקת נוכחות נוגדנים נגד HCV.
כ-20% מנשאי HIV-HCV הנושאים נוגדנים נגד HCV הם אנשים שהצליחו, באופן ספונטני, לסלק את נגיף ה-HCV מגופם. בדיקת הנגיף עצמו (HCV-RNA) היא שלילית באותם אנשים. מרבית האנשים שנבדקו בנגיף HCV (80%) הופכים לנשאי הנגיף ובדיקת הדם אצלם מראה HCV-RNA חיובי, ממצא המעיד על נוכחות הנגיף בדם. ככלל, בנשאי HIV-HCV נצפית רמה גבוהה יותר של HCV-RNA לעומת חולי HCV ללא HIV (1,2), נתון המנבא מחלה קשה יותר ותגובה מופחתת לטיפול.

גנוטיפים של HCV

פיזור הגנוטיפים השונים של HCV בנשאי HIV משקפת את צורת ההעברה של הנגיף. גנוטיפ 1b מהווה כ-60% מהעברה בעירווי דם והוא הצורה השכיחה בחולי המופיליה (3) בעוד שהגנוטיפים 1a - 3a שכיחים יותר בהדבקה בהזרקת סמים תוך ורידית (4,5).

מהלך המחלה של HCV בנשאי HIV

במחקרים רבים נמצא כי HIV מחליש את התגובה החיסונית נגד HCV (6,7). כתוצאה מכך זיהום ב-HCV מפחית את הסיכוי לריפוי ספונטני של HCV. הדבר נכון בעיקר לגבי חולי AIDS עם רמת תאי CD4+ מתחת ל-200 תאים/ממק לעומת נשאים עם מספר תאי CD4+ גבוה יותר (8). ידוע כי בנשאי HIV-HCV מתפתחת שחמת כבד במהלך מהיר יותר לעומת אנשים עם HCV ללא HIV. במחקר רב מרכזי מאירופה שנבדקו בו ביופסיות כבד מחולי HIV-HCV נמצאה עדות לפיברוזיס חמורה במחצית מהחולים מעל גיל 40 שנה, שיעור כפול מזה שנמצא בחולים עם HCV בלבד.
במחקר נוסף נצפה קשר בין חומרת הפיברוזיס לבין העומס הנגיפי של נגיף ה-HIV (HIV-RNA) בדם כשהוא גבוה מ-10,000 עותקים. עובדה זו מהווה גורם מנבא להתקדמות המהירה של התהליך הפיברוטי בכבד בחולי HIV-HCV, ממצא התומך במתן טיפול אנטי רטרוויראלי כחלק מהטיפול בזיהום המשולב (9) ובשלב מוקדמים יותר מאשר בנשאי HIV ללא זיהום בנגיף נוסף.

תקופת ה-HAART – הטיפול האנטי-רטרוויראלי

עם הכנסת הטיפול האנטי-רטרוויראלי המלא בשלוש תרופות, וזאת בעיקר בעולם המערבי, פחתה במידה משמעותית התחלואה והתמותה המשניות לזיהום ב-HIV/AIDS. באחד המחקרים האפידמיולוגיים הגדולים שעקבו בו אחר נשאי HIV (the DAD study) נמצא כי תמותה משנית למחלת כבד הייתה כ-14.5% מכלל מקרי המוות והוותה את הסיבה השנייה בשכיחותה כסיבה למוות בנשאי HIV. במחקר אחר שנערך בקרב נשאי HIV (GERMIVIC) נמצא כי תמותה משנית למחלת כבד הייתה השנייה בשכיחותה מבין הסיבות שהביאו למוות בנשאים של זיהום משולב ב-HIV ו-HCV.

טרם הוכח כי טיפול אנטי רטרוויראלי משפיע ישירות על ערכי HCV-RNA, אך הטיפול הנ"ל ועמו שיקום התפקוד החיסוני עשוי להאט את הקצב המהיר של התקדמות מחלת הכבד. הדבר הוכח לגבי חולים עם ערכי CD4+ נמוכים ו-HIV-RNA גבוהים אצלם נמצא קצב התקדמות מהיר לפיברוזיס של הכבד. לעומת זאת, טיפול אנטי-רטרוויראלי והורדת ערכי HIV-RNA למצב של דיכוי מוחלט של הנגיף בדם הביאו להאטה משמעותית בקצב ההתקדמות לפיברוזיס. (10,11).

האם HCV משפיע על התקדמות HIV/AIDS

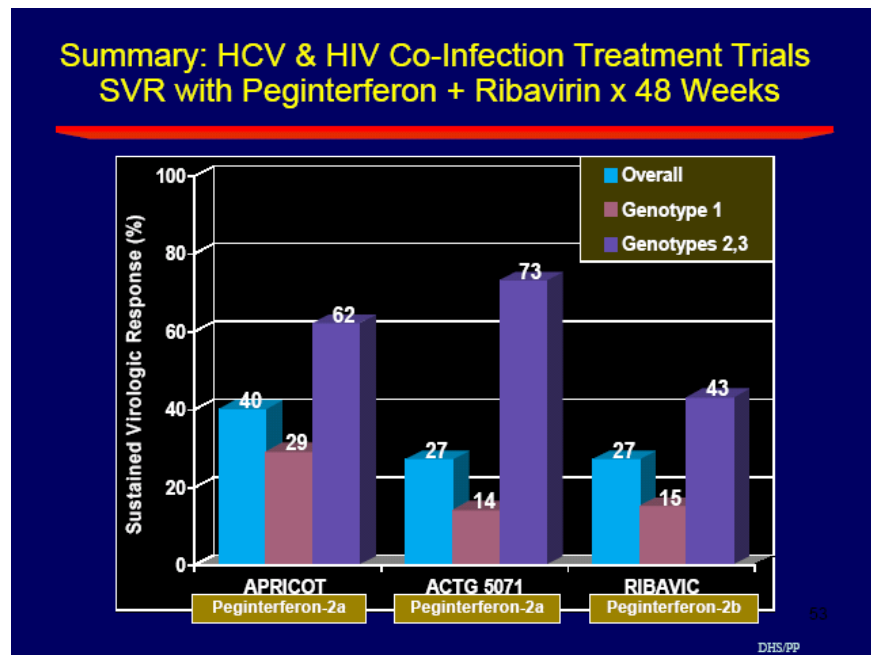
למרות מחקר נרחב לא ידוע עד עכשיו אם זיהום משולב HIV-HCV משפיע על התקדמות מחלת ה-HIV. בספרות הרפואית קיימות עדויות סותרות לגבי שאלה זו. רק לאחרונה פורסמו תוצאותיו של מחקר גדול משוויץ (SWISS COHORT) שעקבו בו במשך 4 שנים אחר חולים אלה. לא נמצא הבדל משמעותי בערכי CD4+ בין נשאי HIV ללא HCV לבין קבוצת הנשאים עם HIV-HCV (12).

הטיפול ב HCV בנשאי HIV

קיימת חשיבות עליונה לטיפול ב HCV בחולים עם HIV-HCV וזאת ממספר סיבות. ראשית, ההתקדמות המהירה לפיברוזיס ומחלת כבד סופנית שהוכחה בנשאי HIV. שנית, הסבילות לטיפול אנטי-רטרוויראלי נמוכה יותר והשפעות רעילות על הכבד שכיחות יותר כאשר מחלת ה HCV פעילה.

הטיפול המקובל במחלת הכבד בחולה HIV-HCV הוא שילוב של Pegylated interferon alfa עם ribavarin. קיימים מספר גורמים חשובים המשפיעים על התגובה לטיפול: מוצא לבן, גיל צעיר, פיברוזיס מינימאלית של הכבד, העדר שומן בכבד (סטאטוזיס), העדר מחלה פסיכיאטרית, גנוטיפ 2 ו-3, עומס נגיפי נמוך בתחילת הטיפול וירידה מתחת לסף הגילוי של העומס הנגיפי לאחר ארבעה שבועות טיפול מהווים גורמים המגבירים את הצלחת הטיפול. מסיבות אלו יש לבדוק לפני התחלת טיפול תרופתי המדדים הבאים: גנוטיפ של הנגיף, העומס הנגיפי של נגיף ה-HCV, ומידת הפיברוזיס של הכבד. בנוסף, עוברים החולים הערכה פסיכיאטרית ואת מידת ההיצמדות שלהם לטיפול תרופתי ל- HIV בעבר (בחולים הנוטלים טיפול זה).

באופן סטנדרטי ניתן הטיפול המשולב באינטרפרון וריבאווירין למשך 48 שבועות. בחולים עם גנוטיפ 2 או 3 עשויים להספיק גם 24 שבועות טיפול, בעוד שבחולים עם גנוטיפ 1 או 4 המגיבים לאט לטיפול ניתן להמשיך את הטיפול 60-72 שבועות. לאחר 12 שבועות של טיפול נבדק העומס הנגיפי (HCV-PCR). במידה והעומס נגיפי של הפטיטיס C לא יורד לפחות בשני לוג לאחר 12 שבועות טיפול – מומלץ להפסיק את הטיפול ב HCV מאחר ותוצאה זו מנבאת אי השגת המטרה הטיפולית בקרוב למאה אחוזים מהמקרים.



התוצאה הטיפולית נמדדת על פי אחוז החולים ששומרים על עומס נגיפי (HCV-PCR) שלילי חצי שנה לאחר סיום הטיפול (SVR – sustained viral response). מהמחקרים האחרונים עולה כי ב 27-40% מהחולים שסיימו טיפול ניתן להגיע לתוצאה הרצויה. כפי שניתן לראות בתמונה המסכמת תוצאות 3 מחקרים - התוצאות טובות יותר בגנוטיפי 2-3 (43-73%) לעומת גנוטיפי 1 (14-29%).

תופעות לוואי

הטיפול כרוך בתופעות לוואי משמעותיות כגון דיכאון, אנמיה, לויקופניה, חום, ירידה במשקל ונשירת שיער. חשובה ביותר תמיכה ולווי צמוד של הצוות המטפל, דבר המונע נשירת החולים מהטיפול, הפחתת תופעות הלוואי והתמודדות לאורך כל הטיפול. בשונה מטיפול ב HIV, מדובר כאן בטיפול של 48 שבועות בלבד וריפוי, דבר שנותן למטופל כוח, תקווה ויכולת התמודדות.

בחירת החולים לטיפול ב HCV

גורמים נגיפיים כגון הגנוטיפ או העומס הנגיפי (HCV RNA) משפיעים על התגובה לטיפול. מאידך, גורמים אלה לא ייקבעו מי מהחולים מתאים לקבל טיפול נגד HCV. גורמים התלויים בחולה כגון היצמדות, מוטיבציה, רמת הפיברוזיס של הכבד, ורמת תאי CD4+ הם הגורמים החשובים ביותר שקובעים את התאמת החולה לטיפול נגד HCV.

קביעת רמת הפיברוזיס

השיטה המקובלת ביותר ושיש עליה הסכמה גורפת בין רופאי הכבד היא ביופסיה. ביצוע ביופסיה מהכבד מהווה פעולה בטוחה עם רמת סיכון נמוכה מאד. קיימות שיטות לא חודרניות כגון בדיקת הדמיה (בדיקה על קולית) ומכלול של בדיקות דם שתוצאותיהם נמצאו בהתאמה גבוהה עם רמת הפיברוזיס. שיטות אלה הן עדיין ניסיוניות ויתכן שבעתיד יתפסו מקום נכבד יותר באבחון וקביעת רמת הפיברוזיס.

רמת תאי CD4+

חולים עם רמת CD4+ < 200 תאים/ממק מגיבים טוב יותר לטיפול ב HCV (13,14).
בחולים עם רמת CD4+ > 200 ומטופלים ב HAART ההחלטה לטפל ב HCV תלויה בגורמים רבים כגון דרגת הפיברוזיס הכבדית, חומרת מחלת הכבד כפי שמתבטאת בתפקוד הכבד, הגנוטיפ והעומס הנגיפי - HCV-RNA .
כמו כן נמצא כי בחולים עם רמת CD4+ נמוכה הרעילות של PEG-IFN ו/או RBV גבוהה יותר. רצוי, במידת האפשר, לדחות את הטיפול ב HCV בחולים עם רמת CD4+ > 200 תאים/ממק. חולי HIV עם רמת CD4+ נמוכה שטרם קיבלו HAART יתחילו טיפול זה כטיפול ראשון. עם העלייה ברמת CD4+ וירידת העומס הנגיפי (HIV-RNA) לרמת דיכוי מלאה, ניתן להתחיל גם את הטיפול ב HCV.

במצב ההפוך, בחולים שטרם קיבלו HAART, ורמת CD4+ שאינה מצדיקה (16) התחלת טיפול (CD4+ < 350 תאים/ממק, עומס נגיפי נמוך וחולה ללא תסמינים), מומלץ לשקול מתן טיפול ב HCV כטיפול ראשון. בדרך זו ניתן למנוע קשרי גומלין בין תרופות ולהפחית משמעותית את שיעור תופעות הלוואי.

הוראות נגד לטיפול ב HCV

חולים באי ספיקת כבד (מיימת, דליות, אנצפלופתיה על רקע אי ספיקת כבד) אינם מועמדים לטיפול ב HCV עקב סיכון מוגבר לתופעות לוואי קשות. יש מקום לשקול הפנייתם של חולים אלה להשתלת כבד.

השתלת כבד

ההישרדות לאחר השתלת כבד בנשאי HIV המטופלים היטב ושעומס נגיפי ה-HIV שלהם נשמר מתחת לסף הגילוי אינו שונה במידה מהותית ממושתלי כבד שהם אינם נשאים של נגיף ה-HIV. במחקר אחד נמצא כי ההישרדות של נשאי HIV מושתלי כבד שנה, שנתיים ושלוש שנים לאחר ההשתלה הייתה 80%, 57% ו-57% בהתאמה (15). להשתלת כבד מתאימים נשאי HIV עם עומס נגיפי מתחת סף הגילוי, ספירת CD4+ מעל 100 תאים לממ"כ, נכונות לקחת תרופות לדחיית שתל ומניעת זיהומים מזדמנים, ומחויבות להימנעות מצריכת אלכוהול וסמים בהזרקה תוך ורידית. שימוש פעיל בסמי רחוב, הריון, ודלדול ניכר מהווים הוראה נגד השתלת כבד (16).

העמיד

התעשייה אינה קופאת על שמריה ובצינורות יש תכשירים רבים שחלקם כבר נמצאים במחקרים קליניים ואחרים בינתיים רק בשלב מחקר ראשוני. אינטרפרון מסוג consensus interferon (אינטרפרון מיוחד שסונתז לאחר סקירה של חלבונים טבעיים לחומצות האמינו המופיעות בשכיחות הגבוהה ביותר בחלבונים הטבעיים), מעכבי פולימראז ומעכבי פרוטאז כבר הוכיחו את יעילותם במחקרים קליניים בחולים שלא הגיבו בצורה מיטבית לטיפול הנוכחי.

מחקרים אלו נעשים בעיקר בחולים הסובלים רק מזיהום בנגיף ההפטיטי C, ואולם בעתיד הלא רחוק יחלו ניסויים לבדיקתם גם בקרב נשאים של זיהום משולב ב-HIV וב-HCV.

זיהום משולב HIV- Hepatitis B

נגיף הפטיטיס B (HBV) מועבר מאדם לאדם ביחסי מין, בשימוש במזרקים משותפים במשתמשי סמים תוך ורידי, ומאם לילוד במהלך הריון ולידה. מאחר ודרכי ההדבקה דומות לאלה של HIV חולים רבים נושאים את שני הנגיפים. מהלך מחלת ה HBV תלוי בגיל בו נדבק החולה ובמצב מערכת החיסון שלו. זיהום ב HBV ממשיך להתקיים ב 50-90% מאלו שנדבקו בלידה או בילדות בעוד שבמבוגר שנדבק בנגיף רק כ 5% יהפכו לנשאי הנגיף באופן כרוני. אבחון המחלה נעשה ע"י זיהוי של אנטיגני הנגיף או HBV DNA בדם.

בנשאי HIV מחלת ה- HBV קשה יותר ומתקדמת לשחמת מהר יותר לעומת חולים בנגיף HBV ללא HIV, בדומה לתמונה שתוארה לגבי HCV. לכן קיימת המלצה לטפל בכל חולה המציג זיהום משולב של שני הנגיפים.

הטיפול התרופתי

מספר תרופות רשומות כיום לטיפול ב HBV :
interferon alfa, peginterferon alfa-2a, adefovir, lamivudine, entecavir
Lamivudine היא תרופה הרשומה לטיפול הן נגד HIV והן נגד HBV.
Tenofovir ו- *Emtricitabine*, תרופות הרשומות נגד HIV, הוכחו כל אחת בנפרד, כיעילות במידה שווה לזו של adefovir לטיפול ב HBV כולל בנשאי HIV-HBV אך טרם נרשמו להתוויה זו ב FDA.
Clevudine ו- *Telbivudine*, שתיהן תרופות במחקר, נמצאו יעילות נגד HBV אך לא נגד HIV.

הטיפול המקובל כיום בחולי HIV-HBV הוא מתן שלוש תרופות פעילות נגד נגיף HIV כששתיים מהן פעילות גם כנגד HBV. למרות שההמלצה קיימת והפכה לשגרה אין עדיין מספיק נתונים על השילוב היעיל ביותר וזה שימנע התפתחות עמידות לתרופות בנגיף ה- HBV.

לסיכום

HIV, HCV, HBV מועברים מאדם לאדם באותן דרכים ולכן זיהום צולב עם נגיפי הכבד הינו שכיח בין נשאי HIV.

- HIV מגביר את מהלך מחלת הכבד ומאיץ את ההתקדמות לשחמת.
- יש לטפל ב HCV בחולים בהם הסכנה להתקדמות מחלת הכבד גדולה ובבעלי הסיכוי הטוב ביותר להגיב לטיפול.
- טיפול הבחירה הוא pegylated interferon alfa יחד עם ribavarin למשך 48 שבועות. הטיפול מופסק לאחר 12 שבועות בחולים שלא משיגים את התגובה הוירולוגית המצופה.
- HIV גורם להאצת מחלת הכבד הנגרמת ע"י HBV ולכן מקובל לטפל בכל חולה עם זיהום משולב HIV-HBV.

מקורות

- 1 Sherman K et al: J Clin Microbiol 1993; 31:2679-82
- 2 Cribier B et al; AIDS 1995; 9:1131-6
- 3 Pol S et al: J Hepatol 1994; 21(Suppl):13
- 4 Sabin C et al: J Infect Dis 1997; 175:164-8
- 5 Garcia-Samaniego J et al: Am J Gastroenterol 1997; 92:1130-4
- 6 Tagariello G et al: Br J Hematol 1995; 91:708-13
- 7 Goedert J et al: J Infect Dis 2001; 184:1202-5
- 8 Thomas D et al: JAMA 2000; 284:450-6
- 9 Cooper C et al: AIDS 2004 ;18:337-8
- 10 Brau N et al: J Hepatol 2006; 44:47-55
- 11 Tural C et al: J Viral Hepatol 2003; 10:118-25
- 12 Kaufmann G et al: Arch Intern Med 2003; 163:2187-95
- 13 Garcia-Garcia JA et al: AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22:1236-41
- 14 Sherman K et al: J Clin Microbiol 1993; 31:2679-82 1993
- 15 Ragni MV et al: J Infect Dis 2003; 188:1412-1420
- 16 Soriano VA, et-al: AIDS 2007; 21: 1073-1089