

PATRYK SMOLIŃSKI, SYLWIA SERAFIŃSKA, ANDRZEJ GŁADYSZ

## Współzakażenie HIV/HCV – przegląd najnowszych badań w świetle współczesnego postępowania kliniczno-terapeutycznego

### HIV/HCV Co-infection – Review of Up-to-Date Research on Management and Treatment

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi, np. HBV, HCV, ze względu na wspólną z HIV drogę przenoszenia, są szczególnie niebezpieczne u osób z grup ryzyka. Dotyczy to zwłaszcza osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających i biorców preparatów krwiopochodnych. Wysoko aktywna terapia antyretrowirusowa (HAART) – rutynowo obecnie stosowana w leczeniu zakażenia HIV – dzięki swojej skuteczności wpłynęła na zwiększenie przeżywalności pacjentów zakażonych HIV. Terapia ta spowodowała jednak wzrost zachorowalności z powodu współistniejących schorzeń, w tym wymienionych współzakażeń. Dzięki powszechnie dostępnej terapii osób HIV-ujemnych a zakażonych HCV jest również szansa przyczynowego leczenia HCV u chorych z zakażeniem HIV. W pracy przedstawiono najnowsze badania w tym zakresie oraz aktualne poglądy na patomechanizm współzakażenia HIV i HCV (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 813–825).

**Słowa kluczowe:** współzakażenie HIV/HCV, interferon, rybawiryna, HAART.

#### Abstract

Primary hepatotropic viral infections like HBV and HCV due to their common routes with HIV have a major significance among risk groups. This fact specially concerns *i.v.* drug users and blood recipients. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) – largely used now – regarding its vast efficacy made HIV-individuals live better and longer. On the other hand, its introduction caused increase in morbidity from co-existing infections, HCV or HBV. Since there are several new therapeutic options now in HIV-negative persons infected with HCV – some research was also started in HIV/HCV infected individuals. This article is a certain review on the research results together with their reference to the up-to-date insight on the patomechanism of HIV-HCV-co-infection (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 813–825).

**Key words:** co-infection HIV/HCV, interferon, ribavirin, HAART.

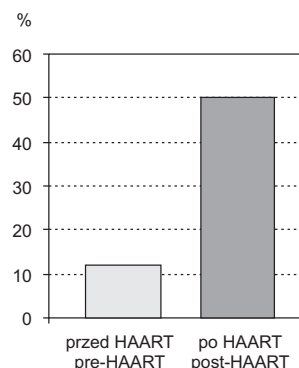
Patogeny pierwotnie hepatotropowe (HBV, HCV) ze względu na wspólną, krwiopochodną, drogę przenoszenia często współistnieją u osób zakażonych wirusem HIV. Ocenia się, że ogólnie około 30% osób HIV-dodatnich jest również zakażonych wirusem HCV [1, 2]. Lokalnie jednak częstość współwystępowania tych zakażeń zależy od liczby osób na danym terenie zaliczanych do takiej grupy ryzyka, jak osoby uzależnione od dożylnych środków odurzających. Około 50–90% osób HIV-dodatnich, przyjmujących narkotyki dożylnie, a także osoby przyjmujące nieumiejętnie i nie-

badane serologicznie preparaty krwiopochodne jest zakażonych również HCV. Częstość współzakażeń HIV/HBV to około 10%, przy czym u 90% zakażonych HIV stwierdza się cechy przebytego zakażenia HBV, a infekcji potrójnej – HIV/HCV/HBV – 78–95% [3, 4]. Niezmiernie ważne jest więc opracowanie schematów terapeutycznych zmniejszających dużą śmiertelność wśród zakażonych HIV, zwłaszcza w regionach, w których główną jej przyczyną są następstwa zakażeń wirusami hepatotropowymi. Celowość ciągłego opracowywania skutecznego i niedrogiego leczenia przyczynowego

HCV w tych grupach ryzyka jest niekwestionowana, chociaż nie jest to zadanie łatwe. Niemniej istotne jest odpowiednie stosowanie leków o udowodnionej hepatotoksyczności, co może zdecydowanie zapobiec zaostrzeniu rozwijającego się procesu chorobowego. Dotyczy to zwłaszcza terapii antyretrowirusowej (HAART – *highly active anti-retroviral therapy*), w której leki powinny być rozważnie dobierane, biorąc pod uwagę rozwijające się zapalenie wątroby [5]. Wprowadzenie w 1996 r. do terapii przyczynowej HIV wysoko aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART) wydłużyło znacznie z jednej strony przeżywalność osób HIV-dodatnich przez zahamowanie progresji naturalnego zakażenia HIV, z drugiej zaś strony zwiększyło rozwój i objawy kliniczne schorzeń współistniejących [6]. Szczególnie znamienne było pojawienie się chorób niezwiązanych bezpośrednio z postępującym niedoborem immunologicznym, zwłaszcza tych o przewlekłym charakterze, jak polietologiczne hepatopatie, jako głównej przyczyny śmiertelności w tej grupie osób. Na przykład według danych amerykańskich w ciągu 4–5 lat od wprowadzenia HAART kilkakrotnie zwiększyła się śmiertelność i zapadalność na choroby populacji HIV-dodatniej z powodu patologii wątroby, rozwijającej się zarówno na tle zakażenia wirusami hepatotropowymi, jak i toksyczności leków (ryc. 1). Ponad 20-letni okres badań nad HIV i 10-letni okres doświadczeń z HAART uświadamia zatem, że jednym z najważniejszych celów terapii osób zakażonych HIV jest opracowanie optymalnego postępowania w przypadkach schorzeń współistniejących, w tym czynników ryzyka wyzwalających hepatotoksyczność i objawy choroby wątroby na tle zakażenia wirusami hepatotropowymi (zwłaszcza HCV).

## Hepatotoksyczność leków antyretrowirusowych

Wszystkie często stosowane leki antyretrowirusowe mogą wywołać uszkodzenie hepatocytów, co bezpośrednio wiąże się z obserwowanym zwiększeniem aktywności enzymów nekrotycznych i cholestazy. Uszkodzenie to nie jest jednakowe dla poszczególnych preparatów (największe w przypadku stosowania newirapiny i niektórych inhibitorów proteazy [7]), jego mechanizm natomiast często jest złożony. Podstawowe znaczenie ma zarówno swoista rekonstrukcja immunologiczna i wzmożona aktywność cytotoksyczna, nadwrażliwość typu wczesnego, jak również bezpośredni wpływ leków na metabolizm komórkowy, w tym przede wszystkim na poziom mitochondriów (tzw. toksyczność mitochondrialna). W licznych analizach, dotyczących niepożą-



**Ryc. 1.** Porównanie wskaźnika śmiertelności z powodu schyłkowej choroby wątroby w okresie przed- i po wprowadzeniu HAART (dane amerykańskie) [45]

**Fig. 1.** Mortality rates of end-stage liver disease in pre- and post-HAART era (US-data) [45]

danych działań terapii antyretrowirusowej, biochemiczne cechy hepatotoksyczności są ich najczęstszą przyczyną. Ocenia się, że zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych dotyczy około 15% leczonych pacjentów, a w niektórych grupach, np. współzakażonych HCV, stwierdzono je nawet w ponad 70% przypadków leczonych HAART [8, 9]. Zwykle, poza zaburzeniami w rutynowo wykonanych badaniach biochemicznych, nie obserwuje się objawów klinicznych, wymagających zmian lub czasowego odstawienia HAART. Ciężka hepatotoksyczność powodująca przerwanie terapii dotyczy natomiast mniej niż 10% leczonych pacjentów [8]. Bezpośrednim skutkiem klinicznym toksyczności mitochondrialnej jest rozwój kwasicy metabolicznej, która najczęściej przebiega w sposób bezobjawowy. W badaniach Scalcini et al. [10] zbadano prospektywnie 226 pacjentów, leczonych schematami HAART opartymi na analogach nukleozydowych, pod względem przesiewowego oznaczania stężenia mleczanów w surowicy. W całej grupie nie stwierdzono objawowych przypadków laktoacydozy, ale u 27 osób (19%) odnotowano zwiększenie poziomu mleczanów, częściej u pacjentów leczonych stawudyną, abakawirem lub didanozyną.

Dotychczas nie ustalono jednoznacznego postępowania w przypadku wystąpienia sugerujących hepatotoksyczność nieprawidłowości, głównie biochemicznych, o przypuszczalnym związku z wdrożoną terapią antyretrowirusową. Niektóre opracowania wskazują, że odstawienie leków HAART należy rozważyć przy zwiększeniu aktywności enzymów nekrotycznych co najmniej 5 razy powyżej wartości referencyjnych, chociaż w przypadku objawów klinicznych takie postępowanie powinno być wdrożone również wcześniej [11].

Przewaga zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej sugeruje, że HAART odpowiada

da zwykle za łagodne uszkodzenie wątroby. Głębszemu uszkodzeniu, przy wysokich wartościach AlAT, towarzyszy zwykle wzrost markerów cholestacyjnych, takich jak GGTP, bilirubina czy fosfataza alkaliczna; zależność ta jest mniejsza w grupie osób współzakażonych HCV. Fakt ten może przemawiać za cholestacyjnym podłożem zaawansowanej hepatotoksyczności związanej z HAART [12]. W związku z tym, aby zapobiec wystąpieniu toksyczności, a także w celu wczesnego wykrycia potencjalnego zaostrzenia toczącego się procesu chorobowego wątroby, zaleca się okresowe, na początku terapii HAART lub u osób z czynnikami ryzyka, częstsze (co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc, następnie raz na 1–3 miesiące) monitorowanie czynności tego narządu [13].

## **Zależności patogenetyczne HIV i HCV u osób współzakażonych**

Śmiertelność z powodu HIV/AIDS i zapadalność na choroby bezpośrednio związane z zakażeniem HIV i zespołem AIDS znacznie zmalały, odkąd wysoko aktywna terapia antyretrowirusowa HAART stała się powszechnie dostępna. Zaobserwowano jednocześnie istotne zwiększenie częstości pojawiania się schorzeń hepatologicznych u osób zakażonych HIV oraz zgonów związanych z patologią wątroby, co najczęściej wiązało się ze współzakażeniem HCV i przewlekłym zapaleniem wątroby na tym tle [14]. Zjawisko to ma najprawdopodobniej podłoże wieloczynnikowe. Osoby współzakażone HIV/HCV mają zwiększone ryzyko rozwoju marskości wątroby, schyłkowej niewydolności wątroby, pierwotnego raka wątrobowokomórkowego i pozawątrobowych objawów zakażenia HCV [15, 16]. Przyczyną może być wyższy wyjściowy poziom HCV-RNA, zaburzona czynność układu odpornościowego, zwłaszcza liczba limfocytów CD4 poniżej 200 kom./ $\mu$ l oraz hepatotoksyczność niektórych leków antyretrowirusowych (np. ritonawiru, newirapiny). Wyniki niektórych badań dowodzą, że w opisywanej grupie pacjentów następuje szybsze zwiększenie zakażenia HIV w kierunku AIDS, częstsze hepatotoksyczne niepożądane działania terapii HAART i zaburzony, inny niż u osób niezakażonych HCV, przebieg zespołu rekonstrukcji immunologicznej [17–19].

Z punktu widzenia epidemiologicznego, naturalnej historii zakażenia HCV, jak również powodzenia leczenia obserwuje się istotne różnice między grupą osób niezakażonych HIV a współzakażonych HIV/HCV. Transmisja wertykalna wirusa C

zapalenia wątroby jest bardziej prawdopodobna (> 2–5% przypadków), jeżeli matka jest zakażona dodatkowo HIV [20]. Spontaniczna eliminacja zakażenia HCV ma również przebieg bardziej niekorzystny (< 5–10% przypadków), zwłaszcza gdy towarzyszy temu obniżona liczba komórek CD4 – poniżej 200 kom./ $\mu$ l, w porównaniu z grupą osób niezakażonych HIV [21].

Chung [22] porównywał poziom i dynamikę wirerii HCV u pacjentów nieleczonych, współzakażonych HIV/HCV oraz niezakażonych HIV. Wirremia HCV-RNA zwiększała się w czasie w obu grupach, wielokrotnie większą dynamikę tego wzrostu obserwowano jednak u pacjentów współzakażonych HIV/HCV. W tej grupie okazała się ważna liczba komórek CD4: im mniejsza w surowicy chorych, tym poziom HCV-RNA był wyższy.

Wiele badań przeprowadzono również w celu określenia potencjalnych implikacji terapeutycznych, opierając się na obserwowanych zmianach histopatologicznych wątroby u współzakażonych HIV/HCV. Cenne są zwłaszcza te, które obejmują duże grupy pacjentów nieleczonych uprzednio przeciwwirusowo. W jednej z takich analiz wykazano istotnie częściej obecność bardziej zaawansowanych zmian histopatologicznych u osób zakażonych dwoma wirusami. Zaawansowane włóknienie, oceniane w skali METAVIR: F2, F3, F4 oraz nasiloną aktywność zapalną: A2, A3 występowały z częstością odpowiednio 60 i 54% w grupie osób współzakażonych oraz 47 i 30% w grupie osób niezakażonych HIV. Na podstawie obserwacji postępu włóknienia wątroby szacuje się czas rozwinięcia marskości wątroby na 34 lata u osób zakażonych HCV i 26 lat u współzakażonych HIV/HCV, a więc średnio 10 lat wcześniej. Metaanaliza Grahama wskazuje na dwukrotnie szybsze włóknienie wątroby w grupie chorych zakażonych HIV/HCV [23]. W ciągu 10–15 lat trwania zakażenia HCV marskość wątroby rozwija się u 15–25% chorych współzakażonych i tylko 4–6% u zakażonych wyłącznie HCV [24]. Chorzy współzakażeni wcześniej również zapadają na HCC [25]. Ryzyko rozwinięcia się niewydolności wątroby w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu C u chorych współzakażonych HIV jest według Ragni et al. [26] czterokrotnie większe.

Czynnikiem przyspieszającym proces włóknienia i rozwój marskości wątroby jest najprawdopodobniej immunosupresja wywołana przez wirus nabytego niedoboru odporności. Zjawisko to tłumaczy się możliwością replikacji HCV w komórkach zakażonych HIV, co prowadzi do zmniejszenia puli limfocytów CD4 i osłabia dotychczas uszkodzoną odporność i odpowiedź immunologiczną na antygeny HCV [27]. Sprzyja to namnażaniu wirusa C zapalenia wątroby i potwierdza

wyniki badań donoszące o istotnie wyższej wiremii HCV u osób współzakażonych HIV. Z kolei wyższy *viral load* HCV ma sumaryczne większe działanie cytopatyczne na hepatocyty, sprzyjając postępującemu uszkodzeniu wątroby. Zakażeniu HIV towarzyszy nasilone wytwarzanie niektórych cytokin uznawanych za sprzyjające włóknieniu, np. TNF- $\alpha$ , TGF- $\gamma$ , które pobudzając komórki gwiazdźdźiste, odkładanie kolagenu i wzmożoną proliferację hepatocytów powodują włóknienie, transformację marską, a u części – raka pierwotnego wątroby [28]. Inne badania sugerują możliwość wpływu wirusa HIV na nasilenie apoptozy hepatocytów przez wykorzystanie protein wirusowych jako elementów sygnałnych dla programowanej śmierci komórek wątrobowych [29]. Współzakażenie wirusem HIV u osób chorujących z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C pogarsza zatem przebieg i rokowanie choroby podstawowej. Wiąże się to niewątpliwie z implikacjami terapeutycznymi – koniecznością wdrażania optymalnego leczenia chorych zarówno przeciw HCV, jak i przeciwtretowirusowego. Najnowsze badania potwierdzają tezę, że włączenie leczenia antyretrowirusowego i następnie rekonstrukcja układu immunologicznego mogą odwrócić niekorzystny postęp zapalenia wątroby, zwłaszcza gdy wdrożenie HAART przebiega zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Jednoznaczna ocena wpływu wirusa C zapalenia wątroby na przebieg zakażenia HIV i zespołu AIDS w świetle obecnej wiedzy nie jest możliwa. Niektórzy autorzy [18, 19] dowodzą, że u osób współzakażonych stwierdza się przyspieszony rozwój zakażenia HIV, szybszy rozwój AIDS oraz istotne różnice dotyczące tolerancji i skuteczności terapii HAART, inni [30] nie opisują żadnych różnic między obiema grupami pacjentów.

Na podstawie obserwacji *Swiss HIV Cohort* [31] stwierdzono, że współzakażenie HCV pacjentów zakażonych HIV istotnie przyspiesza rozwój choroby u leczonych HAART. W grupie osób niezakażonych HCV po trzech latach od rozpoczęcia leczenia u 90% pacjentów nie zaobserwowano żadnych oznak rozwoju choroby. W grupie pacjentów współzakażonych HIV/HCV sytuacja taka dotyczyła 80% osób (różnica jest istotna statystycznie). Pacjenci zakażeni dwoma wirusami cechowali się ponadto słabszą odpowiedzią na terapię, wyrażającą się mniejszym wzrostem komórek CD4 podczas leczenia oraz częściej w tej grupie wykrywano HIV-RNA, mimo leczenia HAART.

Wydaje się, że najważniejszą rolę we wzajemnych interakcjach wirusów HIV i HCV odgrywa osłabiona odpowiedź immunologiczna na obecność HCV w przebiegu przewlekłego zakażenia HIV. Bezpośrednie wzajemne oddziaływanie czą-

stek wirusowych na poziomie molekularnym nie jest oczywiście wykluczone, zwłaszcza że dostępne opracowania wskazują na wirusa C zapalenia wątroby jako na swoistego kofaktora dla HIV, odpowiedzialnego za przyspieszenie rozwoju zakażenia. W ten sposób nieswoista stymulacja immunologiczna za pośrednictwem antygenów HCV może nasilać replikację HIV. Zakażenie limfocytów CD4 przez HCV może prowadzić do stałego obniżania ich liczby i tym samym odpowiadać za brak skuteczności terapii antyretrowirusowej. Towarzyszące zakażenie HCV może pogarszać przebieg samej terapii HAART, nasilając hepatotoksyczne działania niepożądane stosowanych leków i przyczyniać się do jej ewentualnego przerwania [31].

Wobec wielu jeszcze wątpliwości w tej kwestii, bezsporny jest fakt, że współzakażenie wirusem C zapalenia wątroby z pewnością nie ma korzystnego wpływu na przebieg zakażenia HIV i zespół AIDS, dlatego leczenie przyczynowe tych pacjentów jest istotne z punktu widzenia klinicznego, epidemiologicznego i społecznego.

## Postępowanie z pacjentami współzakażonymi HIV/HCV w świetle aktualnych zaleceń

Według zaleceń z 2004 r. należy badać wszystkich pacjentów HIV-dodatnich pod kątem obecności przeciwciał anti-HCV. Wszystkie osoby z dodatnim wynikiem anti-HCV powinni mieć ocenioną ilościowo wiremię HCV-RNA i przeprowadzoną kwalifikację do ewentualnego leczenia. W razie niewykrycia anti-HCV, biorąc pod uwagę w każdym przypadku wynik fałszywie ujemny ze względu na predysponujące do tego współzakażenie HIV (osłabiona odporność immunologiczna), należy wykonać oznaczenie HCV-RNA metodą jakościową. Dodatkowo zaleca się szczepienia przeciwko HAV i HBV u osób dotychczas nieimmunizowanych [32]. Po uzyskaniu wyników badań: aktywność transaminaz, HCV *viral load*, genotyp C, USG/TK wątroby, u większości pacjentów należy wykonać biopsję wątroby. Istnieje pewne ryzyko powikłań pobiopsyjnych (1–3% – krwawienie, < 0,1% – zgon), ale obraz histopatologiczny wątroby jest konieczny do tego, aby oszacować stopień zaawansowania choroby i ryzyko jej rozwoju w kierunku marskości oraz aby wykluczyć inne choroby mogące wikłać przebieg podstawowej choroby wątroby (np. NASH – *non-alcoholic steatohepatitis*). Niezależnie od zastosowanej skali oceny histopatologicznej (np. skala punktowa METAVIR wg Knodlla: włóknienie/*stage* – „s” 0–4 pkt,



aktywność zapalna/*grade* – „g” 0–3 pkt) należy przyjąć, że u pacjentów zakażonych tylko HCV z niewielkim włóknieniem istnieje małe ryzyko rozwinienia marskości wątroby w ciągu kolejnych 15 lat. Osoby z włóknieniem zaawansowanym, np. 2–3 punkty, mają natomiast duże ryzyko wystąpienia marskości wątroby w ciągu najbliższych 10–18 lat [32].

Jeżeli istnieją przeciwwskazania do wykonania biopsji wątroby (nieprawidłowości budowy anatomicznej, zaburzenia układu krzepnięcia itp.) jest możliwe wdrożenie terapii przyczynowej bez tego badania, zwłaszcza w przypadku genotypu 2 i 3 wirusa.

Wszyscy współzakażeni HIV/HCV są potencjalnymi kandydatami do leczenia przyczynowego HCV ze względu na przyspieszony rozwój zapalenia wątroby u tych pacjentów w kierunku niewydolności lub marskości wątroby oraz na większe ryzyko działań niepożądanych terapii HAART w porównaniu z osobami niezakażonymi HIV.

Terapia przeciwwirusowa HCV u pacjentów współzakażonych HIV/HCV ma na celu ograniczenie ryzyka przenoszenia zakażenia, spowolnienie lub zahamowanie włóknienia wątroby, zapobieganie marskości i pierwotnemu rakowi wątroby HCC oraz osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej SVR – *sustained virologic response*, ocenianej 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Należy podkreślić, że w grupie pacjentów z krótko trwającym, świeżym zakażeniem HCV, genotypem 2 i 3 i liczbą limfocytów CD4 > 200 kom./ $\mu$ l terapia ma na celu pełną eradykację zakażenia. W grupie chorych z zaawansowaną chorobą wątroby, zakażonych genotypem 1 i 4, liczbą limfocytów CD4 < 200 kom./mm<sup>3</sup> celem leczenia jest obniżenie aktywności aminotransferaz, opóźnienie rozwoju marskości, zmniejszenie ryzyka HCC i zgonu z powodu zaawansowanej choroby wątroby [31].

Decyzja o rozpoczęciu terapii przyczynowej HCV musi być zawsze przemyślana i najlepiej indywidualnie podejmowana u każdego pacjenta. Każdorazowo więc należy rozpatrzyć czynniki predestynujące do pełnej eradykacji HCV, które stanowią: genotyp wirusa nie-1, brak lub niewielkie zaawansowanie włóknienia wątroby, wyższy poziom komórek CD4 (> 200 kom./ml), mała wiremia HCV (< 2 mln kopii/ml), młodszy wiek (< 40 lat), płeć żeńska. Niezbędne jest uwzględnienie przeciwwskazań do tej terapii (tab. 1), ewentualnego ryzyka rozwoju obu zakażeń, możliwości wystąpienia niepożądanych działań leczenia, względnego przeciwwskazania do leczenia (czynny alkoholizm, narkomania, zaburzenia psychiatryczne podane w wywiadzie itp.).

**Tabela 1.** Przeciwwskazania do terapii interferonem i rybawiryną

**Table 1.** Interferon and ribavirine therapy contraindications

Dekompensacja funkcji wątroby (Liver function decompensation)
Czynny alkoholizm, narkomania (Alcohol and drug-addiction)
Depresja lub inne choroby psychiczne (Depression and other mental diseases in history)
Istotne odchylenia od normy w obrazie morfologicznym krwi (Essential blood test abnormalities – morphology)
Zaburzenia autoimmunologiczne (Autoimmune diseases)
Ciąża (Pregnancy)
Choroba niedokrwienna serca (Ischemic heart disease)
Cukrzyca (Diabetes)
Niewydolność nerek (Renal insufficiency)

Pewne ułatwienie w wyborze chwili rozpoczęcia leczenia mogą stanowić dane zebrane w tabeli 2.

Skuteczność terapii zależy od optymalnego czasu jej wdrożenia nie tylko ze względu na funkcję wątroby, ale i czynność układu immunologicznego oraz niedocenianą dobrą współpracę lekarz – pacjent (*compliance*).

Postęp w dziedzinie leczenia HCV, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat (wprowadzenie terapii kombinowanej interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ) z rybawiryną (RBV), a następnie zastosowanie nowych postaci: pegylowanego interferonu  $\alpha$ 2a (peg-IFN- $\alpha$ 2a) i pegylowanego interferonu  $\alpha$ 2b (peg-IFN- $\alpha$ 2b) – zupełnie zrewolucjonizował tę dziedzinę wiedzy i umożliwił wdrożenie do praktyki lekarskiej nowych standardów postępowania.

Leczeniem z wyboru u osób współzakażonych HIV/HCV pozostaje pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Skuteczność terapii kombinowanej w omawianej grupie chorych jest mniejsza niż u osób niezakażonych HIV, sięga ogólnie 20–35% (SVR) [31]. We wszystkich badaniach wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12 tygodniach terapii, wstępna – po 24 tygodniach, i na zakończenie leczenia była słabsza u współzakażonych. Wiąże się to z faktem, że w tej grupie chorych wolniej zmniejsza się stężenie HCV-RNA po wdrożeniu leczenia. Stąd celowe wydaje się przedłużanie terapii u tych pacjentów. Niezależnie od tego wczesna odpowiedź wirusologiczna pozostaje najlepszym czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 2.** Możliwości wdrożenia terapii HAART lub przeciw HCV w zależności od statusu immunologicznego pacjenta

**Table 2.** HAART or anti-HCV therapy start decisions dependent on immunologic status of HIV/HCV co-infected patients

Status immunologiczny pacjenta (Immunological status)	Wdrożenie terapii HAART (Starting HAART)	Wdrożenie terapii przeciw HCV (Starting anti-HCV therapy)
CD4 > 350 kom./ $\mu$ l (cells/ $\mu$ l) HIV-RNA > 50 000 kopii/ml (copies/ml)	zdania podzielone (discussive)	zdania podzielone (discussive)
CD4 > 350 kom./ $\mu$ l (cells/ $\mu$ l)	nie (no)	tak (yes)
CD4 200–350 kom./ $\mu$ l (cells/ $\mu$ l)	do rozważenia (to consider)	do rozważenia (to consider)
CD4 < 200 kom./ $\mu$ l (cells/ $\mu$ l)	tak (yes)	nie (no)

Optymalny czas trwania leczenia skojarzonego (IFN- $\alpha$  + RBV) powinien wynosić 48 tygodni dla genotypów 2 i 3 oraz 72 tygodnie dla genotypów 1 i 4. Zgodnie z wynikami badań RIBAVIC i APRICOT (obserwacja skuteczności leczenia pacjentów zakażonych HIV/HCV odpowiednio: interferonem  $\alpha$ 2b (INF- $\alpha$ 2b) i peg-interferonem  $\alpha$ 2a (peg-INF- $\alpha$ 2a)) wydłużenie czasu leczenia ma zapewnić lepszą jego skuteczność. Natomiast pacjenci, u których nie usunięto wirusa podczas pierwotnego leczenia (*non responders*), mogą zostać poddani przedłużonej monoterapii samym interferonem.

Pacjenci z udokumentowaną dekomensacją czynności wątroby w przeszłości (krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia, żółtaczka, samoistne zapalenie otrzewnej) nie powinni być leczeni interferonem z rybawiryną ze względu na poważne ryzyko działań niepożądanych leków zagrażających ich życiu. Wyjście dla nich stanowiłaby możliwość przeszczepienia wątroby (w warunkach polskich wzbudzająca duże kontrowersje). Pozostali pacjenci – w stadium A według skali Childa-Pugh – powinni być leczeni.

Dyskusyjny jest problem czynnego przyjmowania dożylnych środków odurzających (większość omawianej populacji chorych), gdyż jest istotnym przeciwwskazaniem do terapii zarówno przeciw HCV, jak i przeciwretrowirusowej. W USA zaleca się w tych przypadkach programy wychodzenia z narkomanii, programy metadonowe, intensywną opiekę interdyscyplinarną (psychiatrzy, psycholodzy, lekarze chorób zakaźnych).

Pacjentom dotychczas nieleczonym (*drug-naive*) w pierwszej kolejności wdraża się terapię eradykującą wirusa C zapalenia wątroby, jeżeli stan kliniczny i wyniki badań nie zobowiązują do rozpoczęcia HAART (CD4 > 350 kom./ $\mu$ l, HIV-RNA < 50 tys./ml, podwyższona aktywność ALAT, brak przeciwwskazań do IFN i RBV). Jednakże u pacjentów z CD4 > 350 kom./ $\mu$ l i wysoką wiramią HIV (> 100 tys.) zdania są podzielone, jeśli chodzi o tryb postępowania. Niektórzy badacze sugerują, iż można odroczyć interferonoterapię do czasu uzyskania odpowiedzi na HAART (niewykrywalne HIV-RNA w surowicy). Pacjenci z liczbą CD4 < 200 kom./ $\mu$ l powinni być leczeni HAART przed włączeniem terapii IFN + RBV, głównie ze względu na duże ryzyko wystąpienia u nich zakażeń oportunistycznych, których przebieg może być znacznie groźniejszy pod wpływem interferonoterapii [33]. Jednoczesne wdrażanie obu terapii stwarza ryzyko większych niepożądanych działań leków [31]. Jeżeli kilkakrotne badanie aktywności ALAT jest prawidłowe, wskazania do włączenia terapii przeciw HCV istnieją przy stwierdzonych zmianach histopatologicznych wątroby (włóknienie  $\geq 2$ ). Należy jednak pamiętać, że leczenie pacjentów z CD4 < 350 kom./ $\mu$ l powinno być rozpoczynane z dużą ostrożnością.

Chociaż opóźnianie terapii u pacjentów z włóknieniem wątroby 0–1 nie zdarza się często, trzeba pamiętać, że taka decyzja u osób zakażonych genotypem 1 wirusa C i zakażonych dodatkowo HIV może przyczynić się do szybkiego rozwoju choroby w kierunku marskości wątroby, znacznie szybszego niż wynikałoby to z faktu zakażenia wyłącznie HCV. W przypadku odroczenia leczenia przeciw HCV kontrolną biopsję wątroby należy wykonywać po 2–3 latach w celu monitorowania postępu choroby. Leczenie rozpoczęte we wczesnym etapie zakażenia (niezaawansowane włóknienie wątroby) jest korzystne z punktu widzenia farmakoekonomiki i częściej kończy się sukcesem terapeutycznym [34, 35]. W przeciwieństwie do osób zakażonych jednym wirusem, u których choroba postępuje wolniej i którzy zwykle mają nieuszkodzony układ odpornościowy, pacjenci współzakażeni HIV/HCV mają znacznie węższe „okno” terapeutyczne. Przeoczenie więc właściwego momentu rozpoczęcia terapii może mieć znaczące następstwa rokownicze.

Wobec konieczności łączenia terapii interferonem i rybawiryną z HAART i możliwością wystąpienia interakcji lekowych, ważne jest uwzględnianie przy wyborze preparatów ogólnie przyjętych zasad. Nie należy łączyć leków immunomodulacyjnych z didanozyną (zwiększenie toksyczności wewnątrzkomórkowej, większe ryzyko zapalenia trzustki, wystąpienia kwasicy mleczanowej), zydo-

**Tabela 3.** Czynniki decydujące o rozpoczęciu terapii przyczynowej u osób współzakażonych HIV/HCV**Table 3.** Decisive factors to start both anti-HIV or HCV therapy

Zwiększenie ryzyka progresji zakażenia HIV wobec braku wdrożenia HAART (ponieważ HCV może dodatkowo obniżać liczbę komórek CD4) (Risk of HIV-infection progression in case of HAART-delay; HCV causes further CD4 count decrease)
Zwiększenie ryzyka progresji zakażenia HCV podczas nieleczenia w.z.w. typu C (Risk of hepatitis C progression in case of anti-HCV therapy-delay)
Możliwe, że HAART, zwiększając liczbę komórek CD4 i rekonstruuje układ immunologiczny, spowoduje lepszą odpowiedź organizmu na terapię przeciwko HCV i cofnięcie się włókienia wątroby (On starting HAART, CD4 count increases and immunological reconstitution is held, that may come to a much better anti-HCV therapy response and liver fibrosis decrease)
Nasilenie hepatotoksyczności leków przeciwwirusowych (Risk of HAART-associated hepatotoxicity increase)

wudyną (niedokrwistość wynikająca z supresji szpiku kostnego, zwłaszcza w skojarzeniu z rybawiryną, mniejsza skuteczność leku wobec osłabionej fosforylacji preparatu), stawudyną (mniejsza skuteczność w mechanizmie podobnym do retrowiru).

W tabeli 3 przedstawiono czynniki wpływające na właściwy dobór terapii przyczynowej [36, 37].

## Monitorowanie skuteczności i działań niepożądanych terapii przeciw HCV u osób zakażonych HIV

Wytyczne dotyczące monitorowania skuteczności terapii nie odbiegają od stosowanych u osób niezakażonych HIV, choć badania dowodzą, że dynamika spadku wirerii po wprowadzeniu do terapii IFN z RBV w tej grupie pacjentów jest nieco wolniejsza [38]. Można się więc spodziewać spadku wirerii HCV, ale nie zawsze w 12. tygodniu leczenia dochodzi do wyeliminowania wirusa. Szczególnie pacjenci z wyjściowo wysoką wirrią HCV uzyskują wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR – *early virological response*), chociaż badanie HCV-RNA wypada u nich dodatnio w 12. tygodniu [39]. Mimo to nadal najlepszym czynnikiem predykcyjnym dobrej odpowiedzi na leczenie pozostaje spadek powyżej 2 log<sub>10</sub> lub całkowity zanik wirerii HCV w 12. tygodniu terapii. Leczenie należy przerwać, jeżeli pacjent nie uzyskuje wczesnej odpowiedzi wirusologicznej.

Wśród osób zakażonych wyłącznie HCV 15% przypadków kończy przedwcześnie terapię z powodu działań niepożądanych, 20–25% wymaga zmniejszenia dawki IFN lub RBV. Wydaje się, że wśród współzakażonych HIV/HCV te wskaźniki są wyższe [31].

Terapia interferonem i rybawiryną ma wiele działań niepożądanych. Pacjenci muszą podlegać wnikliwej ocenie lekarskiej i monitorowaniu nie tylko skuteczności leczenia, ale i powikłań z nim związanych (tab. 4).

Należy zwrócić uwagę zwłaszcza na:

1) częste w terapii interferonem objawy grypopodobne i miejscowe działania niepożądane, ustępujące po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (n.i.p.z.);

2) depresję pojawiającą się podczas leczenia i wdrożenie leków przeciwdepresyjnych, najczęściej z grupy inhibitorów zwrotnego wchłaniania serotoniny (SSRI);

3) adekwatne stosowanie leków niwelujących działania niepożądane (n.i.p.z., acetaminofen, antydepresanty) i toksyczność (czynnik wzrostu granulocytów – G-CSF, erytropoetyna – EPO, kwas foliowy – stosowane w USA, dotychczas niemożliwe w warunkach polskich);

4) unikanie połączeń preparatów mogących wchodzić we wzajemne interakcje;

5) bezwzględne lub względne przeciwwskazania do terapii (ciąża, choroba sercowo-naczyniowa);

6) konieczność zmniejszenia dawki: interferonu, gdy wystąpi leukopenia z granulocytopenią < 750 kom./ml, małopłytkowość < 50 tys./ml; rybawiryny o 1–2 tabletki (200–400 mg/dobę), gdy stężenie hemoglobiny spadnie < 10 g%. Odstawienie rybawiryny, choćby czasowe, znacznie zmniejsza skuteczność terapii.

Wymienione działania powinny zwiększyć skuteczność terapii i polepszyć współpracę pacjent–lekarz, czego wynikiem będzie obopólne zaufanie i wspólna odpowiedzialność za leczenie.

## Badania oceniające skuteczność leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u zakażonych HIV

Leczenie przyczynowe HCV pacjentów ze współzakażeniem HIV/HCV ma 2 nadrzędne cele, nieróżniące się od strategicznych celów leczenia w grupie pacjentów niezakażonych HIV. Po pierwsze, jest istotne zwiększenie szans eradykacji HCV, poprawa wskaźników histologicznych wątroby

**Tabela 4.** Działania niepożądane interferonu i rybawiryny**Table 4.** Side effects of interferon and ribavirine therapy

peg-IFN	Rybawiryna (Ribavirine)
Zespół grypopodobny (ból głowy, gorączka, astenia, bóle stawowo-mięśniowe) (Flu-like symptoms: headache, fever, asthenia, muscle and arthral pain)	kaszel, duszność (cough/dyspnoe)
Supresja szpiku kostnego (Bone marrow suppression) leukopenia – spadek liczby bezwzględnej CD4 bez wpływu na odsetek komórek (Leucopenia – general CD4 count drop regardless of cell percentage) neutropenia (Neutropenia) trombocytopenia (Thrombocytopenia)	niedokrwistość hemolityczna z towarzyszącą retikulo-cytozą, głównie w czasie pierwszych 12 tygodni (haemolytic anemia with increase of reticulocytes within first 12-week therapy)
Miejscowe działania niepożądane – odczyn zapalny (Local side effects – inflammatory reaction)	działanie teratogenne (theratogenesis)
Brak apetytu, spadek masy ciała (Appetite and weight loss)	bezsenność (insomnia)
Zaostrzenie chorób autoimmunologicznych (Autoimmune diseases induction)	rumień/wysypka skórna (erythema/rash)
Retinopatia (Retinopathy) objaw kłęбка waty („cotton wool” symptom) zakrzepica (thrombosis)	świąd skóry (itching)
Zaburzenia funkcji tarczycy (Thyroid dysfunction) niedoczynność/niedoczynność (hyper/hypothyroidism) zapalenie Hashimoto (Hashimoto inflammation)	nudności, biegunka (nausea, diarrhoea)
Neuropsychiatryczne (Neuropsychiatric) depresja (depression) (3–44%) lęk (anxiety) drażliwość (irritation) zmęczenie (fatigue)	
Łysienie (Alopecia)	

**Tabela 5.** Leki zarejestrowane przez FDA do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby HCV**Table 5.** Chronic hepatitis C FDA-registered drugs

Nazwa preparatu (Brand name)	Substancja czynna (Generic name)	Producent (Company)
Intron-A®	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough
Roferon®	IFN- $\alpha$ 2a	Roche
Consensus IFN, IFN-alfacon-1®	infigen	Yamanouchi
PegIntron®	peg-IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough
Pegasys®	peg-IFN- $\alpha$ 2a	Roche
Copegus®	rybawiryna (ribavirine)	Roche
Rebetol®	rybawiryna (ribavirine)	Schering-Plough

związanych z istniejącym zakażeniem. W drugiej kolejności od potencjalnej terapii przyczynowej oczekuje się zmniejszenia ryzyka rozwoju patologii wątroby z jej wszystkimi następstwami, takimi jak rozwiniecie marskości, raka wątroby oraz jej niewydolność. Dotychczas amerykańska Komisja ds.

Leków i Żywności (FDA) zarejestrowała kilka preparatów interferonu i rybawiryny do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby o etiologii HCV (tab. 5). Niektóre z nich znalazły zastosowanie w prowadzonych badaniach na populacji HIV/HCV. Te opracowania, które zostały dotychczas zaprezentowane, dotyczą preparatów nowoczesnych o sprawdzonej skuteczności w grupie osób zakażonych HCV (tab. 6), będących stale przedmiotem kolejnych analiz, mających na celu dalszą optymalizację terapeutyczną (badanie IDEAL – początek: wrzesień 2003 r.).

## ACTG A5071

Podczas 11 Konferencji nt. Retrowirusów i Zakażeń Oportunistycznych w San Francisco w bieżącym roku zaprezentowano wyniki randomizowanego 48-tygodniowego badania oceniającego skuteczność stosowania peg-IFN- $\alpha$ 2a z rybawiryną (RBV) w porównaniu z terapią klasycznym IFN- $\alpha$  i rybawiryną. U pacjentów zakażonych HIV/HCV zastosowano ww. terapię w zmiennych dawkach: RBV 600–1000 mg/d, zależnie od tygodnia obser-



**Tabela 6.** Badania skuteczności interferonów pegylogowanych w grupie osób zakażonych HCV**Table 6.** Pegylated interferon study results in HCV-infected persons

	Badanie (Study)	SVR ogólne (SVR general) %	SVR genotyp 1 (Genotype-1) %	SVR genotyp nie-1 (Genotype non-1) %
peg-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g /tydzień + + RBV 1,0–1,2 g/dobę (peg-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/week + + RBV 1.0–1.2 g/daily)	Fried et al. (2002)	56	46	76
peg-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g /tydzień + + RBV 1,0–1,2 g/dobę (peg-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g/week + + RBV 1.0–1.2 g/daily)	Hadziyannis et al. (2004)	63	52	84
peg-IFN- $\alpha$ 2b 1,5 $\mu$ g/kg/tydzień + + RBV 0,8 g/dobę peg-IFN- $\alpha$ 2b 1.5 $\mu$ g/kg/week + + RBV 0.8 g/daily	Manns et al. (2001)	54	42	82
RBV* w dawce > 10,6 mg/kg (RBV* dose > 10.6 $\mu$ g/kg)		61*	48*	88*

wacji oraz stałą dawkę peg-IFN 180  $\mu$ g/ml/tydz. lub IFN klasycznego 6 mIU/3 razy w tygodniu przez 12 tygodni, po czym zmniejszano dawkę do 3 mIU. Stosując kryteria analizy „zamiaru leczenia” (ITT) w zakresie oceny SVR, uzyskano pożądaný wynik u 27% pacjentów w grupie leczonych interferonem pegylogowanym w porównaniu z 12% leczonych klasycznym IFN. Analizując grupy pod względem genotypów HCV, uzyskano następujące wyniki: dla genotypu 1 – 6% (3/52) w przypadku klasycznego i 14% (7/51) – pegylogowanego IFN, dla genotypów innych niż 1 odpowiednio – 33% (5/15) i 73% (11/15). Podobnie jak w populacji HIV-ujemnej, wykazanie zaniku lub zmniejszenia HCV-RNA o > 2 log kopii/ml po 12. tygodniu terapii okazało się silnym czynnikiem predykcyjnym sukcesu terapeutycznego. Spośród grupy osób, która uzyskała odpowiedź wirusologiczną po 12. tygodniu leczenia, 51% utrzymało efekt leczniczy, żadna natomiast osoba nie uzyskała tego efektu na zakończenie leczenia z grupy nieodpowiadających na leczenie. Odnośnie do działań niepożądanych obserwowano podobny profil i częstość (około 12%) objawów w obu badanych grupach. Uzyskanie poprawy parametrów histologicznych uszkodzenia wątroby przynajmniej o 2 punkty skali HAI (*hepatitis activity index*) udało się udowodnić w całej grupie leczonych peg-IFN u 52%, a w grupie, która nie odpowiedziała wirusologicznie, poprawę uzyskano u około 36% pacjentów [40].

## APRICOT

APRICOT (*AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial*) to badanie przeprowadzone dotychczas na największej grupie osób za-

każonych HIV/HCV, w którym uczestniczyło 868 pacjentów z 19 krajów. Pacjentów tych randomizowano do grupy otrzymującej klasyczny IFN- $\alpha$ 2a z rybawiryną, peg-IFN- $\alpha$ 2a z rybawiryną oraz peg-IFN- $\alpha$ 2a w monoterapii. Po 48-tygodniowym okresie leczenia uzyskane SVR w poszczególnych grupach wynosiło odpowiednio: 12, 40 i 20% pacjentów ( $p < 0,0001$ ). Osoby zakażone genotypem 1 wykazywały skuteczność: 7% dla IFN klasycznego z RBV, 29% – terapii skojarzonej peg-IFN z RBV i 14% – monoterapii. Wyniki obserwacji pacjentów z genotypami 2 i 3 odpowiednio – 20, 62 i 36%. W badaniu APRICOT w porównaniu z ACTG A5071 obserwowano wyższy wskaźnik osób trwale wyłączonych z badania z powodu występujących działań niepożądanych – odpowiednio w grupie klasycznego IFN – 44 osoby (15%), 47 (16%) – monoterapii i 43 (15%) – IFN pegylogowanego. Nie obserwowano jednak działań niepożądanych innych niż te, które opisywano w grupie osób zakażonych HCV (tab. 7). W grupie IFN pegylogowanego (11%) i monoterapii (13%) neutropenia występowała znamienne częściej niż w grupie IFN klasycznego (< 1%) [41]. Za wyższy wskaźnik odpowiedzi SVR w badaniu APRICOT może odpowiadać większa wyjściowa dawka rybawiryny, co jednocześnie mogło być przyczyną przerwania leczenia. Brak odpowiedzi wirusologicznej ocenionej po 12. tygodniu terapii, podobnie jak w ACTG A5071, stanowiło negatywny czynnik predykcyjny w badaniu APRICOT. 98% pacjentów bez takiej odpowiedzi nie uzyskało bowiem SVR po zakończeniu leczenia. Obserwacje dotyczące potencjalnego wpływu terapii interferonem na przebieg zakażenia HIV zarówno bez, jak i kontrolowanego lekami antyretrowiruso-

wymi, wykazały brak utrwalonego wpływu na jego przebieg. U części pacjentów przewidywalnie (wpływ immunomodulacji IFN) nastąpił przejściowy spadek limfocytów CD4 (średnio o 100–140 kom.). Podczas leczenia interferonem doszło do zmniejszenia wirerii HIV-RNA o około 1 log kopii/ml. Nie wykazano też interakcji między rybawiryną a innymi analogami nukleozydowymi (AZT, 3TC, d4T) w zakresie upośledzenia procesów fosforylacji, co potencjalnie mogło zmniejszać stężenie leków i skuteczność dotychczasowej terapii [42].

## RIBAVIC

RIBAVIC jest francuskim opracowaniem skuteczności terapii interferonem pegylowanym  $\alpha 2b$  w porównaniu z terapią klasycznym interferonem  $\alpha 2b$  przeprowadzonym w grupie 416 pacjentów zakażonych HIV/HCV. W grupie badanej stosowano peg-IFN- $\alpha 2b$  w dawce 1,5  $\mu\text{g/kg/tydz.}$  z RBV 800 mg/d, a kontrolnej – IFN- $\alpha 2b$  (3 mIU/3 razy w tygodniu) z RBV 800 mg/d. SVR po 48. tygodniu leczenia uzyskano odpowiednio u 27% pacjentów w porównaniu z 19% leczonych klasycznie według analizy zamiaru leczenia (ITT). W przypadku genotypu nie-2 i nie-3 uzyskano o około 11% lepszy wynik SVR w grupie leczonej pegylowanym interferonem niż klasycznym. Podczas całego okresu obserwacji 39–42% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych pegylowanego i klasycznego interferonu. Z poważnych działań niepożądanych obserwowano hiperlaktatemię i zapalenie trzustki [43]. Za niższy wskaźnik odpowiedzi SVR w tym opracowaniu, w porównaniu z omówionymi badaniami, mogą odpowiadać istotne różnice populacyjne dotyczące bardziej zaawansowanego etapu zakażenia HCV u badanych. W RIBAVIC bowiem około 24% pacjentów miało włóknienie F3 w skali METAVIR, a 16% – F4, odpowiednio – 16% w badaniu APRICOT i 11% – ACTG A5071.

## PEG-INTRON STUDY

Najnowszym badaniem oceniającym skuteczność leczenia przyczynowego HCV w grupie współzakażonych jest opracowanie autorów hiszpańskich, w którym zwrócono szczególną uwagę na porównanie skuteczności leczenia interferonem pegylowanym z klasycznym w grupach wyjściowo gorzej odpowiadających na leczenie, czyli osób zakażonych genotypem nie-2 i nie-3. Badanie Laguno et al. zakładało 48-tygodniowe leczenie pacjentów HIV-dodatnich w stabilnej fazie za-

każenia, tj.  $> 250$  kom. CD4/ $\mu\text{l}$  (średnio 560 komórek) zarówno leczonych, jak i nieleczonych HAART, przy zastosowaniu dwóch opcji: IFN- $\alpha 2b$  (Intron A, Schering Plough) i peg-IFN- $\alpha 2b$  (Peg-Intron) z RBV (Rebetol), zgodnie z obowiązującym schematem dawkowania. Końcowe wyniki badania oceniane uzyskaniem SVR w całej populacji badanej były zbliżone do poprzednich obserwacji i wynosiły 34%, przy czym grupa z SVR, która była leczona peg-interferonem okazała się ponad dwukrotnie liczniejsza (ITT, 44% vs 21%,  $p = 0,017$ ). W przypadku zakażonych genotypem 1 lub 4 uzyskano najwyższy (z dotychczas przeprowadzonych analiz) odsetek SVR w grupie leczonych peg-interferonem, ponad pięciokrotnie przewyższający populację leczonych interferonem klasycznym (ITT, 38% vs 7%,  $p = 0,007$ ). Określone w badaniu czynniki predylekcyjne lepszej odpowiedzi wirusologicznej odpowiadały czynnikom dobrego rokowania populacji HIV-ujemnej. SVR częściej uzyskiwały osoby z genotypem 2 lub 3, małą wiremią (HCV-RNA  $< 800\,000$  IU/ml), mniej nasilonym stopniem włóknienia w wyjściowej biopsji wątroby (0–2 stopień) oraz leczone pegylowaną formą interferonu. Podczas leczenia typowe działania niepożądane leczenia immunomodulacyjnego, przy czym najczęściej obserwowano objawy grypopodobne, a z nieprawidłowości laboratoryjnych – zaburzenia hematologiczne (neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia), wymagające zmiany dawek leków. Należy zaznaczyć, że w przeciwieństwie do poprzednich opracowań (np. APRICOT) protokół badania nie zakładał wspomagającego leczenia czynnikami wzrostu, hamującymi wystąpienie opisywanych nieprawidłowości. Umożliwiło to uzyskanie reprezentatywnych warunków leczenia w stosunku do populacji ogólnej. Podczas obserwacji nie wykazano zmian wirerii HIV-RNA oraz względnych wahań liczby komórek CD4 (jedynie przejściowy spadek odsetkowy limfocytów związany z leczeniem). U części osób (17%) obserwowano spadek CD4 poniżej wartości krytycznych, tj. 200 kom./ $\mu\text{l}$ . Nie towarzyszyły temu jednak żadne objawy kliniczne (zakażenia oportunistyczne, proces nowotworowy), co prawdopodobnie można tłumaczyć swoistą marginalizacją tych komórek na obwodzie [44].

## Podsumowanie

W przedstawionych wynikach badań stwierdzono, że wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej, ocenianej niewykrywalnym HCV-RNA, pół roku po ukończonym leczeniu (SVR) jest niższy w grupie osób HIV/HCV niż osób niezakażonych HIV.

Niewątpliwie na taki wynik leczenia ma wpływ postępujące uszkodzenie czynników efektorowych, których wywoływanie odbywa się za pomocą terapii immunomodulującej. Jest to związane z wyższym *a priori* ładunkiem wirusa HCV u osób w podobnym stadium zakażenia, co, opierając się na wcześniejszych badaniach, wiąże się istotnie z gorszą odpowiedzią leczniczą. Poziom HCV RNA > 2 mIU jest jednym z niezależnych czynników gorszej prognozy terapeutycznej u zakażonych HCV. Nieznany jest dokładny wpływ wirusa HIV na zastosowane leczenie interferonem. Przyпуска się jednak, że HIV przez dysregulację cytokin może wpływać na wzrost ekspresji antagonistów dla IFN, takich jak IL-8. Wśród innych czynników wpływających na gorszą odpowiedź leczniczą SVR należy wymienić też postępujący udział uszkodzenia układu immunologicznego, odpowiedzialnego za kontrolę replikacji HCV (uszkodzenie odpowiedzi typu komórkowego). Obecnie uważa się, że terapia antyretrowirusowa daje szansę współzakażonym HIV/HCV na eradykację HCV. Przywrócenie lub utrzymanie sprawności mechanizmów immunologicznych wydaje się niezbędnym warunkiem skuteczności terapii interferonem i rybawiryną. Jak wykazano, brak eradykacji HCV nie jest jednak czynnikiem przesądzającym o braku korzyści terapeutycznych w tej grupie pacjentów. Zahamowanie lub zmniejszenie zmian histologicznych, wywołanych toczącym się zapaleniem w wątrobie, jest również ważnym celem leczenia, którego uzyskanie udało się udowodnić u części pacjentów bez SVR. Konieczne są zatem dalsze opracowania badań grupy zakażonych HIV/HCV; w tym z uwzględnieniem wpływu HAART na potencjał eradykacyjny HCV terapii immunomodulującej.

Wytyczne dotyczące leczenia tej grupy pacjentów w dużej mierze opierają się na informacjach uzyskanych z badań prowadzonych w grupach osób niezakażonych HIV. W przyszłości konieczne wydaje się przeprowadzenie badań wyjaśniających problem wzajemnych interakcji obu

**Tabela 7.** Niepożądane objawy terapii najczęściej obserwowane w badaniu APRICOT

**Table 7.** Most frequently observed side effects of anti-HCV therapy in APRICOT study

Zmęczenie (Fatigue)	Nudności (Nausea)
Stany podgorączkowe (Fever)	Bezsenność (Insomnia)
Bóle głowy (Headache)	Astenia (Asthenia)
Bóle mięśni (Muscle pain)	Depresja (Depression)
Biegunka (Diahorrhea)	

wirusów *in vitro* i *in vivo*, wpływu wirusa HIV na postęp włóknienia i naturalną historię choroby u osób z zapaleniem wątroby, badania nowych połączeń leków i możliwości terapeutycznych, jak np. przeszczep wątroby. Pewne perspektywy otwierają zaawansowane prace nad zupełnie nowymi lekami przeciwko HCV, jak inhibitory proteazy, helikazy, RNA-polimerazy lub szczepionki terapeutyczne, których wprowadzenie na rynek to kwestia kilku lat pracy nad rejestracją preparatów.

Niezależnie od analiz projektów badawczych, bezdyskusyjna jest konieczność szerzenia w populacji ogólnej wiedzy na temat prewencji zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności, co, zwłaszcza wśród osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających, może w istotny sposób ograniczyć transmisję wirusa C. Nierzadko zapomina się bowiem o możliwości zakażenia wirusami hepatotropowymi w tej grupie ryzyka. Przyпуска się, że terapia kierunkowa HIV i HCV nieprędko będzie leczeniem tanim, a w związku z tym ogólnie dostępnym, nawet dla osób wychodzących z nałogu. Stąd wszelkie akcje uświadamiające możliwość współzakażenia powinny być szczególnie propagowane, co w sposób „nieswoisty” zmniejszy liczbę nowych zakażeń.

## Piśmiennictwo

- [1] **Stubbe L, Soriano V, Antunes V:** Hepatitis C in EuroSida cohort of European HIV-infected patients and prognostic value. 12<sup>th</sup> World AIDS Conference, July 1998, Geneva, Switzerland, Abstract 22261.
- [2] **Strasfeld L, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS:** The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV infection in a cohort of New York City drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 33, 356–364.
- [3] **Mikolajewska I, Haloń A, Ingłot M:** Współzakażenie HIV, HBV, HCV – wzajemne interakcje i ich konsekwencje. *Problemy HIV i AIDS* 1999, 1, 25–30.
- [4] **Makris M, Preston FE, Triger DR, Underwood JC, Choo QL, Kuo G, Houghton M:** Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia. *Lancet* 1990, 335, 1117–1119.
- [5] **Smoliński P:** Highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV coinfecting individuals: a three-month trial. Abstract book of the 2<sup>nd</sup> International Scientific Conference for Young Scientists, 2001 Oct 11–13, Lviv, Ukraine.
- [6] **Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK:** Trends in causes of death among persons with AIDS in the era of HAART, San Francisco 1994–1998. *J Infect Dis* 2002, 186, 1023–1027.

- [7] **Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD:** Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C and B virus infection. *JAMA* 2000, 283, 74–80.
- [8] **Soriano V:** Liver diseases in HIV: an update. *PRN Notebook* 2002, 7, 10–15.
- [9] **Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia ME:** Impact on chronic viral hepatitis on Hospital Admission and Mortality in HIV-infected patients. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 Chicago. Abstract 297.
- [10] **Scalzini A, Tomasoni D, Gatusso G:** Prevalance of asymptomatic hyperlactacidemia in HIV patients treated with nucleosides analogues. 6<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2002, Abstract P116.
- [11] **Den Brinker M, Wit FW, Wertheim PM:** Hepatitis B et C virus coinfection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV1 infection. *AIDS* 2000, 14 (18), 2895–2902.
- [12] **Gąsiorowski J, Knysz B, Gładysz A:** Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej – odchylenia w badaniach laboratoryjnych. *Problemy HIV i AIDS* 2003, 9 (2), 45–52.
- [13] Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection of the Department of Health and Human Services and the Henry J Keiser Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents 2002, [www.hivatis.org](http://www.hivatis.org)
- [14] **Dominique S.:** Characteristics and causes of death in HIV-HCV coinfectd individuals (French Survey). Program and Abstracts of the 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 2002, San Diego, California, Abstract H-1719.
- [15] **Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V:** Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection patients. *Hepatology* 1999, 30 (4), 1054–1058.
- [16] **Woitas R:** Extrahepatic manifestations of hepatitis C in patients coinfectd with HIV. In: Program and Abstracts of the 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 2002, Chicago, Ill. Abstract 79.
- [17] **Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, Hoots WK, Chernoff D, Arkin S, Wong WY, Winkler CA:** Hemophilia Growth and Development Study. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliac. *J Infect Dis* 2001, 183, 589–595.
- [18] **Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, Hirschel B, Janin P, Francioli P, Flepp M, Telenti A:** Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2000, 356, 1800–1805.
- [19] **De Luca A:** The influence of HBV-HCV serostatus on immunologic and virologic responses to HAART. In: Program and Abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 2001, Chicago, Illinois, Abstract 205.
- [20] **Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K:** Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000, 356, 904–907.
- [21] **Streiff MD, Mehta SH, Thomas DL:** Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002, 359, 1478–1483.
- [22] **Chung R:** Management of HIV/HCV coinfection: an update. *PRN Notebook* 2004, 9 (1), 14–19.
- [23] **Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, Koziel MJ:** Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001, 33, 562–569.
- [24] **Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E:** HIV infection modifies the natural history of chronic parenteral acquired hepatitis C with an unusually rapid progresion to cirrhosis. *J Hepatol* 1997, 26, 1–5.
- [25] **Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, Soriano V:** Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 179–183.
- [26] **Ragni MV, Belle SH:** Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with haemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001, 183 (7), 1112–1115.
- [27] **Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianiara J, Rakela J:** Hepatitis C virus in lymphoid wells of patients coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000, 181 (2), 442–448.
- [28] **Puoti M, Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, Favret M, Callea F, Garigiulo F, Donato F, Carosi G:** Liver fibrosis progressionin related to CD4 cell depletion in patients coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001, 183 (1), 134–137.
- [29] **Vlahakis SR, Villasis-Keever A, Gomez TS, Bren GD, Paya CV:** Human immunodeficiency virus-induced apoptosis of human hepatocytes via CXCR4. *J Infect Dis* 2003, 188 (10), 1455–1460.
- [30] **Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercie P, Dupon M, Couzigou P, Dabis F, Chegne G:** Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS* 2002, 16 (10), 1419–1420.
- [31] **Soriano V, Puotti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, Dieterich D, Hatzakis A, Rockstroh J:** Care for Patients Coinfectd with HIV-HCV: New Consensus from an International Panel. *AIDS* 2004, 18 (1), 1–12.
- [32] Panel ekspertów-USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999, 48, 1–82.
- [33] **Vento S, Di Perri G, Cruciani M, Garofano T, Concia E, Bassetti D:** Rapid decline of CD4<sup>+</sup> cells after interferon treatment in HIV-1 infection. *Lancet* 1993, 341, 958–959.



- [34] **Wong JR, Koff B:** Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost effectiveness analysis. *Ann Int Med* 2000,133, 665–675.
- [35] **Kuehne FC, Bethe U, Freedberg K, Goldie SJ:** Treatment for Hepatitis C Virus in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Arch Intern Med* 2002,162, 2545–2556.
- [36] **Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, Katlama C, Poynard T:** MultivirC Group: Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001, 34, 283–287.
- [37] **Melvin DC, Lee JK, Belsey E, Arnold J, Murphy RL:** The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14 (4), 463–465.
- [38] **Torriani FJ, Ribeiro RM, Gilbert TL, Schrenk UM, Clauson M, Pacheco DM, Perelson AS:** HCV and HIV dynamics during HCV treatment in HIV/HCV coinfection. *J Infect Dis* 2003, 188 (10), 1498–1507.
- [39] **Buti M, Valdes A, Sanchez-Avila F, Esteban R, Lurie Y:** Extending combination therapy with peginterferon alpha-2b plus ribavirin for genotyp 1 chronic hepatitis C late responders:a report of 9 cases. *Hepatology* 2003, 37 (5), 1226–1227.
- [40] **Chung R, Anderson J, Volberding P:** A randomized controlled trial of peg-interferon 2a plus ribavirin vs interferon  $\alpha$  2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-coinfected persons: follow up results from ACTG A5071. 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Fransisco 2004. Abstract 110.
- [41] **Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres:** Final results of APRICOT: a randomized, partially blinded international evaluation peginterferon  $\alpha$ 2a + ribavirin vs interferon  $\alpha$ 2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV coinfection. 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Fransisco 2004. Abstract 112.
- [42] **Management of patients with HIV and hepatitis C co-infection.** Clinical brochure on Apricot. Roche Brochure 2003.
- [43] **Perrone C, Carrat F, Bani-Sadr F:** Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: a randomized controlled trial of pegylated interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin vs interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2004. Abstract 117LB.
- [44] **Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, Bargallo X, Garcia-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, Leon A, Lonca M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J:** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004, 18 (13), F27–36.
- [45] **Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR:** Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001, 32, 492–497.

### Adres do korespondencji:

Patryk Smoliński  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby  
i Nabytych Niedoborów Odporności AM  
ul. Koszarowa 5  
31-941 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.10.2004 r.

Po recenzji: 20.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 31.01.2005 r.

Received: 28.10.2004

Revised: 20.01.2005

Accepted: 31.01.2005