

Elżbieta Jabłonowska

WSPÓLZAKAŻENIE HIV I HCV – ASPEKTY EPIDEMIOLOGICZNE, DIAGNOSTYCZNE, KLINICZNE I TERAPEUTYCZNE

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Kliniki: Jan Kuydowicz

Przez pierwsze lata epidemii HIV/AIDS nie zwracano szczególnej uwagi na znaczenie współzakażenia HIV i HCV. Obecnie, gdy osoby zakażone HIV żyją znacznie dłużej, okazało się, że problem ten jest bardzo istotny. W artykule poruszono zagadnienie wpływu zakażenia HIV na częstość przeniesienia zakażenia HCV. Opisano trudności diagnostyczne, a przede wszystkim zwrócono uwagę na gorsze rokowanie i trudności lecznicze przy zakażeniu oboma tymi wirusami.

Słowa kluczowe: HCV, HIV, współzakażenie, transmisja, leczenie
Key words: HCV, HIV, coinfection, transmission, treatment

Ze względu na wspólne drogi transmisji, współzakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) oraz wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) występuje bardzo często.

W związku z dynamicznie rozwijającym się leczeniem antyretrowirusowym (HAART) na problem ten zwraca się szczególną uwagę. Dzięki HAART długość i komfort życia osób zakażonych HIV uległy radykalnym zmianom. Zahamowanie namnażania HIV i w związku z tym przedłużenie życia pacjentów doprowadziło do sytuacji, w której coraz częstszą przyczyną zgonów stają się choroby współistniejące, a nie choroby bezpośrednio związane z HIV. Leki antyretrowirusowe wykazują jednak wiele objawów niepożądanych, m.in. większość z nich może doprowadzać do toksycznego uszkodzenia wątroby. Gdy dodamy do tego fakt, iż osoby leczone antyretrowirusowo są bardzo często zakażone HCV i/lub HBV, staje się bardziej zrozumiałe dlaczego niewydolność wątroby stała się jedną z głównych przyczyn zgonów osób z HIV (1).

Coraz częściej podnosi się problem ewentualnego wpływu obecności jednego wirusa na patogenезę i przebieg kliniczny choroby wywołanej obecnością innych wirusów. Do końca nie jest jednak poznany wpływ zakażenia HIV na przebieg chorób wywołanych przez znane wirusy hepatotropowe, jak również wpływ obecności wirusów hepatotropowych na przebieg zakażenia HIV.

WPŁYW ZAKAŻENIA HIV NA CZĘSTOŚĆ TRANSMISJI ZAKAŻENIA HCV

Współzakażenie HIV i HCV obserwuje się bardzo często. Wiąże się to z możliwością przenoszenia zakażeń tymi wirusami drogą krwi. Źródnicowane jest jednak ryzyko zakażenia HIV i HCV drogą kontaktów seksualnych. W przenoszeniu HIV jest to główna droga, natomiast możliwość przeniesienia zakażenia HCV tą drogą jest niewielka. Powoduje to dużą rozpiętość częstości zakażenia HCV u osób z HIV – bardzo częste zakażenia w grupie narkomanów dożylnych i zdecydowanie rzadsze w grupie osób z ryzykownymi kontaktami seksualnymi.

Istnieją dowody, że współzakażenie HIV i HCV zwiększa ryzyko przeniesienia zakażenia HCV drogą kontaktów seksualnych (2) oraz zwiększa ryzyko zakażeń perinatalnych (3,4). Może to się wiązać z wysoką wiremią HCV obserwowaną u osób z infekcją HIV. Zakażenia perinatalne występują u około 5-6% noworodków urodzonych z matek zakażonych HCV. Przy współistniejącym zakażeniu matki wirusem HIV częstość zakażeń noworodka wirusem HCV wzrasta do kilkunastu % (na podstawie oceny obecności HCV-RNA (3,4).

WPŁYW ZAKAŻENIA HIV NA ROZPOZNAWANIE ZAKAŻENIA HCV

U osób z zakażeniem HIV i HCV synteza przeciwciał anty HCV jest nieprawidłowa z powodu złożonych zaburzeń w układzie odpornościowym. W tej grupie pacjentów częstość występowania dodatnich wyników testów trzeciej generacji na obecność anty HCV jest zdecydowanie mniejsza w porównaniu z osobami zakażonymi tylko HCV (5). Z tego samego powodu częściej obserwuje się nieokreślony wynik testu potwierdzenia, opartego na technice Western-blot (RIBA – recombinant immunoblotting assay) (5,6,7). Stwierdzono, że im wyższa jest liczba limfocytów CD4, tym rzadziej otrzymuje się nieokreślony wynik anty HCV- RIBA (7). Jeśli osoba z nieokreślonym wynikiem testu RIBA jest zakażona HIV to częściej stwierdza się u niej obecność HCV-RNA w porównaniu z osobami niezakażonymi HIV (6).

Wynika z tego wniosek, iż u osób z HIV, u których istnieje duże prawdopodobieństwo współzakażenia HCV (grupa narkomanów dożylnych, chorzy na hemofilię), w celu stwierdzenia zakażenia HCV konieczne jest wykonanie badań na obecność HCV-RNA.

WPŁYW ZAKAŻENIA HIV NA PRZEBIEG KLINICZNY ZAKAŻENIA HCV

Istnieją wspólne ogniska w cyklu namnażania HIV i HCV.

HIV nie jest cytotatyczny dla hepatocytów, ale może zakażać komórki Kupffera i w ten sposób wpływać na ich funkcje (8). Ponadto wydzielane w czasie zakażenia HIV cytokiny mogą wpływać na cykl replikacyjny HCV.

Najważniejszy jednak wpływ na przebieg zakażenia HCV wydają się mieć postępujące zaburzenia odpowiedzi komórkowej, jakie obserwujemy u osób z HIV. Przy osłabionej odpowiedzi komórkowej rozpoznawanie i eliminacja zakażonych HCV komórek jest zaburzona.

Powszechnie uważa się, iż zakażenie HIV pogarsza rokowanie dotyczące przebiegu zakażenia HCV. U osób zakażonych oboma tymi wirusami szybciej i częściej rozwijają się

poważne następstwa, takie jak marskość wątroby czy rak wątrobowo-komórkowy (9). W badaniu histopatologicznym biopunktatów wątroby stwierdza się bardziej zaawansowane włóknienie i martwicę kęsovą (10). Ponadto u osób zakażonych HIV i HCV obserwuje się wyższą wiramię HCV w porównaniu z osobami zakażonymi tylko HCV. Część autorów uważa, iż u osób zakażonych HIV, u których stwierdza się niską liczbą limfocytów CD4, wiramia HCV jest wyższa w porównaniu z osobami z większą liczbą limfocytów tej subpopulacji (11). Wyniki innych autorów nie potwierdzają tego spostrzeżenia (7). Ponadto nie stwierdzono zależności pomiędzy HIV RNA a poziomem HCV RNA (7), a jak wiadomo u osób nieleczonych antyretrowirusowo obserwuje się ujemną korelację pomiędzy liczbą CD4 a wiramię HIV. Rozbieżności w prezentowanych badaniach mogą zależeć od wielu czynników m.in. od doboru badanych grup pacjentów.

W grupie narkomanów dożylnych obserwujemy dużą różnorodność budowy cząsteczek HCV u poszczególnych badanych. Związane jest to między innymi z częstymi ekspozycjami tych pacjentów na HCV. U osób zakażonych HIV i HCV często spotyka się zakażenie genotypem 1a lub 1b, a także kilkoma genotypami wirusa HCV jednocześnie (12).

Obserwowana u osób zakażonych HIV i HCV wyższa wiramia HCV, większa różnorodność genetyczna HCV i częstsze zakażenia genotypem 1 mogą być przyczyną szybszego rozwoju poważnych następstw zakażenia HCV. Jest to jednak tylko hipoteza, gdyż na podstawie wyników badań chorych zakażonych tylko wirusem HCV, rodzaj genotypu nie wpływa na rokowanie odnośnie przebiegu zakażenia, pogarsza natomiast wyniki leczenia IFN (13). Ponadto wysoka wiramia HCV według jednych autorów koreluje z bardziej zaawansowanymi zmianami histopatologicznymi w wątrobie (14), według innych nie ma takiego związku (15).

WPLYW ZAKAŻENIA HCV NA PRZEBIEG KLINICZNY ZAKAŻENIA HIV

Istnieją dowody na możliwość zakażenia i namnażania się HCV w różnych komórkach układu odpornościowego m.in. w limfocytach CD4 (16). Ponadto wydzielane w czasie zakażenia HCV cytokiny mogą wpływać na cykl replikacyjny wirusa, np. produkowany czynnik martwicy nowotworów (TNF-tumor necrosis factor) nasila replikację HIV (17). Jednak otwarte pozostaje pytanie, czy zakażenie HCV może w istotny sposób wpływać na przebieg zakażenia HIV? Istnieją sprzeczne doniesienia na ten temat. W dwóch badaniach prowadzonych przed erą leczenia antyretrowirusowego nie stwierdzono, aby u osób zakażonych obydwoma wirusami szybciej dochodziło do rozwoju AIDS (18).

W kilku badaniach przeprowadzonych w erze HAART autorzy donoszą o szybszym rozwoju AIDS oraz krótszym okresie przeżycia chorych na AIDS, z koinfekcją HCV. Korelacja ta dotyczyła zwłaszcza osób zakażonych HCV o genotypie 1 (19). *Greub* i wsp. w badaniu przeprowadzonym na grupie 1157 osób zakażonych HIV i HCV w sposób przekonywający wykazali niekorzystny wpływ zakażenia HCV na przebieg zakażenia HIV (20). O wpływie HCV na replikację HIV przekonują również spostrzeżenia *Piroth* i wsp. Autorzy ci uważają, iż u osób jednocześnie zakażonych HIV i HCV częściej stwierdza się niższy poziom CD4 i wyższy poziom wiramii HIV w porównaniu do chorych zakażonych tylko HIV (21).

LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE OSÓB ZAKAŻONYCH HIV I HCV

Obecnie, w erze leczenia antyretrowirusowego uważa się, że u osób zakażonych równocześnie HIV i HCV, podobnie jak u osób zakażonych tylko HCV, powinno być rozważone leczenie skojarzone interferonem alfa (IFN- α) i ribawiryną. Leczenie zakażenia HCV jest szczególnie potrzebne u osób z dużymi zmianami w obrazie histopatologicznym biopunktatów wątroby.

Teoretycznie leczenie IFN- α może nasilać objawy zespołu wyczerpania obserwowane u osób zakażonych HIV, jednak to przypuszczenie nie potwierdziło się w badaniach klinicznych. Ponadto stosowanie IFN- α może obniżyć liczbę limfocytów CD4, jednak po zakończeniu leczenia interferonem liczba limfocytów CD4 powraca do poprzednich wartości (22).

W niektórych badaniach wyniki leczenia IFN u osób zakażonych HIV i HCV są porównywalne do wyników leczenia uzyskanych u osób z izolowanym zakażeniem HCV (22). Inni badacze wykazują jednak gorszą odpowiedź na to leczenie, jeśli pacjent zakażony jest równocześnie obydwojema tymi wirusami (23). Większość autorów jest zgodna, iż w grupie zakażonych HIV i HCV lepszą odpowiedź na leczenie IFN- α obserwuje się u osób z wyższą liczbą limfocytów CD4 (22). Jeśli liczba limfocytów CD4 utrzymuje się na poziomie powyżej 500/ μ l, to wyniki leczenia IFN- α w grupie osób zakażonych HIV i HCV są takie same jak w grupie osób zakażonych samym HCV (22). Wprowadzenie leczenia skojarzonego IFN- α i ribawiryną, czy IFN- α pegylowanego z ribawiryną, u osób zakażonych HCV zdecydowanie poprawiło wyniki leczenia. Istnieją jednak pewne zagrożenia. Jest prawdopodobne, iż ribawiryna może hamować fosforylację leków antyretrowirusowych, takich jak zidowudyna czy stawudyna i w ten sposób przyczyniać się do niepowodzenia leczenia antyretrowirusowego (24). Ponadto ribawiryna zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie fosforylowanych metabolitów didanozyny, co nasila zagrożenie wystąpienia objawów niepożądanych, takich jak zapalenie trzustki czy kwasica mleczanowa (25). Zwraca się również uwagę na niebezpieczeństwo wystąpienia niewydolności wątroby u osób z marskością wątroby leczonych równocześnie ribawiryną i didanozyną (26). Po zastosowaniu ribawiryny u pacjentów zakażonych HIV i HCV częściej obserwuje się hemolizę erytrocytów w porównaniu do osób zakażonych samym HCV. Zagrożenie występowania znacznej niedokrwistości zwiększa się zwłaszcza u osób leczonych równocześnie ribawiryną i azydodymidyną. Ponadto ribawiryna nasila ryzyko wystąpienia lipodystrofii (27). Pomimo tych zastrzeżeń wyniki leczenia skojarzonego IFN- α , zwłaszcza pegylowanego z ribawiryną, przeprowadzanego przez wielu badaczy w tej grupie chorych, są zachęcające (28-31) (tab. I).

Często zadawane jest pytanie, których chorych leczyć IFN- α z ribawiryną, a także czy lepiej rozpocząć od leczenia antyretrowirusowego, a potem dołączyć IFN z ribawiryną, czy odwrotnie?

Bardzo ciekawe jest spostrzeżenie, iż u osób zakażonych HCV i HIV ryzyko wystąpienia niewydolności wątroby jest tym większe, im niższa jest liczba limfocytów CD4 (32). Na tej podstawie można postulować wcześniejsze rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego u osób zakażonych oboma tymi wirusami. Zdawać sobie trzeba jednak sprawę z tego, iż po wprowadzeniu HAART może dochodzić do pogorszenia czynności wątroby nie tylko spowodowanego toksycznym uszkodzeniem polekowym, ale również poprawą

Tabela I. Wyniki 12 miesięcznego leczenia interferonem alfa i ribawiryną chorych zakażonych jednocześnie HIV i HCV

Table I. Response to 12 month interferon plus ribavirin therapy in HCV-HIV co-infected patients

Autor badania (pozycja piśmiennictwa)	Liczba chorych	Stosowane leki	ER%	SR%
Kostman i wsp. (28)	53	IFN- α 2b 3MIU – 3x w tygodniu Ribawiryna 800 mg/dobę	13	11
Sulkowski i wsp. (29)	74	IFN- α 2b 3MIU – 3x w tygodniu Ribawiryna 800 mg/dobę	11	9
	81	IFN- α 2b 3MIU – codziennie Ribawiryna 800 mg/dobę	26	20
Landau i wsp. (30)	51	IFN- α 2b 3MIU – 3x w tygodniu Ribawiryna 1000-1200 mg/dobę	29	21
Chung i wsp. (31)	67	IFN- α 2b 3MIU – 3x w tygodniu Ribawiryna 1000 mg/dobę	15	-
	67	PEG-IFN α -2a 180 μ g raz w tygodniu Ribawiryna 1000 mg/dobę	44	-

ER – odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii (ujemny wynik HCV-RNA w momencie zakończenia leczenia).

SR – trwała odpowiedź wirusologiczna (ujemny wynik HCV-RNA 6 miesięcy po zakończonym leczeniu).

ER – end treatment response (HCV-RNA negative at the end of treatment)

SR – sustained response (HCV-RNA negative 6 months after the end of treatment)

czynności układu odpornościowego (33). Ponadto u osób z wysoką liczbą limfocytów CD4 uzyskuje się lepsze wyniki leczenia i rzadsze występowanie objawów niepożądanych. Również jednoczesne włączenie leczenia antyretrowirusowego z leczeniem zakażenia HCV nie wydaje się najlepszą opcją, ze względu na częstsze powikłania, mniejszą adherencję i interakcje między lekami. Najlepszym kandydatem do leczenia IFN z ribawiryną jest osoba z liczbą limfocytów CD4 powyżej 350 komórek/ μ l i wiremią HIV poniżej 50 tysięcy kopii/ml. W takiej sytuacji najlepiej przed włączeniem leczenia antyretrowirusowego przeprowadzić kurację IFN i ribawiryną (34). Inni autorzy (35) uważają, że nawet u osób z niższą liczbą limfocytów CD4 (między 200-300 komórek/ μ l) i dużym włóknieniem w badaniu histopatologicznym wątroby lepiej zaczynać od leczenia zakażenia HCV. Na podstawie powyższych przykładów wskazane jest indywidualizowanie podejścia do leczenia.

Jeśli u osoby zakażonej HIV nie dojdzie do wyeliminowania zakażenia HCV, to i tak można osiągnąć znaczący sukces leczniczy zmniejszając zaawansowanie włóknienia i opóźniając ewentualny rozwój marskości wątroby.

E Jablonowska

COINFECTION WITH HIV AND HCV – EPIDEMIOLOGIC, DIAGNOSTIC, CLINICAL
AND THERAPEUTICAL IMPLICATIONS

SUMMARY

Because of shared transmission pathways, coinfection with HIV and HCV is common. Besides evidence is accumulating that HIV infection may be a cofactor for heterosexual and perinatal transmission of HCV infection. The increasing survival of patients on HAART has emphasized the importance of treating liver disease because co-infected patients are now often dying of their liver disease. There is a common opinion that HIV infection causes rapid and more severe course of HCV-related liver disease. The impact of HCV infection on HIV disease progression is controversial. The treatment of patients co-infected with HIV and HCV is difficult. Therapeutic options depend on immunological status of patients and severity of liver disease. In addition hepatotoxicity and drug interactions should be considered.

PIŚMIENNICTWO

1. Soriano V, Gracia Samsniego J, Valencia E, i in. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as a cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:1-4.
2. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, i in. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991;115:764-8.
3. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, i in. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology*, 1995; 21,328.
4. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, i in. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *Women and Infants Transmission Study. J Infect Dis* 1998;177,1480.
5. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, i in. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(2):154-62.
6. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, i in. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. *J Infect Dis* 1994;170:433-5.
7. Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, i in. Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentinean hemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Med Virol* 1997;52:219-25.
8. Lafon ME, Kirn A. Human immunodeficiency virus infection of the liver. *Semin Liver Dis* 1992;12:197-204.
9. Graham CS, Baden LR, Yu E, i in. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.
10. Allory Y, Charlotte F, Benhamou Y, i in. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C A case control study. The MULTIVIRC group. *Hum Pathol* 2000;31:69-74.
11. Soriano V, Bravo R, Mas A, i in. Impact of immunosuppression caused by HIV infection on the replication of hepatitis C virus. *Vox Sang* 1995;69:259-60.

12. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, i in. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 949-953.
13. Benvegno L, Pontisso P, Cavalletto D, i in. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:211-215.
14. Giordano M, Ruggiero G. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001;46(8):1677-83.
15. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, i in. Stability of HCV-RNA level and its lack of correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers. *J Viral Hepat* 2001;8(4): 256-63.
16. Shimizu YK, Iwamoto A, Hijikata M, i in. Evidence for in vitro replication of hepatitis C virus genome in a human T-cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:547-81.
17. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994; 18:339-47.
18. Dorrucci M, Pezzotti P, Phillips AN, i in. Italian seroconversion study Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. *J Infect Dis* 1995;172: 1503-8.
19. Sabin C, Telfer P, Philips AN, i in. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 199;175:164-168.
20. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, i in. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection the Swiss cohort study. *Lancet* 2000;356:1800-5.
21. Piroth L, Bourgeois C, Dantin S, i in. Hepatitis C virus (HCV) genotype does not appear to be asignificant prognostic factor in HIV-HCV-coinfected patients. *AIDS* 1999;13:523-4.
22. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, i in. Interferon-alfa for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:585-91.
23. Marriott E, Navas S, del Romero J, i in. Treatment with recombinant alpha-interferon of chronic hepatitis C in anti-HIV-positive patients. *J Med Virol* 1993;40:107-11.
24. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, i in. Effects of Drugs on 29,39 Dideoxy-29,39-Didehydrothymidine Phosphorylation In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(6):1231-6.
25. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
26. Mauss S, Larrey D, Valenti W. Risk factors for hepatic decompensation in cirrhotic patients with HIV-HCV coinfection treated with PEG interferon or interferon and ribavirin or placebo. Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, November 2002 (abstract PL 12.4).
27. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V, i in. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:1287-1288.
28. Kostman JR, Smith JJ, Giffen CA. Interferon alfa-2b/ribavirin combination therapy in HIV/HCV co-infected persons: results of a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. 52nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dallas, November 2001 (abstract 634). *Hepatology* 2001;34:330A.
29. Sulkowski M, Felizarta F, Slim J, i in. Final results of daily vs 3-times weekly interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis c infection in HIV-infected persons: A multi-center, randomized open-label study. Tenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2003 (abstract 841).
30. Landau A, Batisse D, Picketty C, i in. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001;15: 2149-55.

31. Chung R, Anderson J, Alston M, i in. A randomized, controlled trial of pegylated-interferon alfa-2b plus ribavirin vs interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infection: ACTG A5071. Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 2002 (abstract LB15).
32. Telfer P, Sabin C, Devereux H, i in. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994;87:555-61.
33. Chung RT, Evans SR, Yang Y, i in. Immune Recovery Is Associated With Persistent Rise in Hepatitis C Virus RNA, Infrequent Liver Test Flares, and Is not Impaired by Hepatitis C Virus in Co-infected Subjects. *AIDS* 2002;16(14):1915-23.
34. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004;18(1):1-12.
35. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, i in. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV coinfection recommendations from the HIV-HCV. International Panel. *AIDS* 2002;16:813-28.

Otrzymano: 26.04.2004 r.

Adres autorki:

Elżbieta Jabłowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi
91-347 Łódź ul. Kniaziewiczza 1/5