

*Małgorzata Inglot, Aleksandra Szymczak, Jacek Gąsiorowski*

## AKTUALNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WZW TYPU C U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów  
Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: Andrzej Gładysz

*W pracy przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej możliwości leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u chorych współzakażonych HIV i HCV. Zaprezentowano wyniki najważniejszych badań klinicznych, omówiono czynniki wpływające na skuteczność leczenia oraz podano obecnie obowiązujące zalecenia terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS.*

*Słowa kluczowe: koinfekcja HIV/HCV, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, pegylowany interferon alfa, rybawiryna*

*Key words: co-infection HIV/HCV, chronic hepatitis C, pegylated interferon alpha, ribavirin*

### WSTĘP

Ponad dziesięcioletni już okres prowadzenia skutecznej terapii antyretrowirusowej (HAART – *highly active antiretroviral therapy*) przyniósł zasadnicze zmiany w przebiegu zakażenia HIV. Znacznie zmniejszyła się liczba zachorowań na AIDS, a także zgonów z tego powodu. Ocenia się, że szacunkowy czas przeżycia pacjenta, który we właściwym momencie rozpoczyna leczenie antyretrowirusowe, wynosi ponad 30 lat.

W ostatnich latach wśród pacjentów zakażonych HIV zauważono wzrost częstości występowania niewydolności wątroby. Jest to wynikiem nakładania się wpływu licznych czynników hepatotoksycznych. Na pierwszym miejscu należy wymienić współwystępujące z zakażeniem HIV infekcje wirusami hepatotropowymi. Częstość występowania zakażenia HCV w populacji pacjentów HIV+ ściśle zależy od drogi zakażenia. W Europie odsetek współzakażeń HCV jest najwyższy - ponad 70% - w tych krajach (Białoruś, Ukraina), gdzie dominują zakażenia związane ze stosowaniem dożylnych środków odurzających, a najniższy – 10-15% - np. w Austrii, Niemczech, gdzie zakażenia HIV szerzą się głównie drogą kontaktów seksualnych. W Polsce, według danych z badania EuroSIDA, obecność przeciwciał anti-HCV stwierdza się u 61,2% osób zakażonych HIV (1).

## CELOWOŚĆ LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C U ZAKAŻONYCH HIV

Progresja zapalenia wątroby do marskości u chorych zakażonych HCV z koinfekcją HIV następuje ponad 3 razy szybciej niż u chorych bez zakażenia HIV (2,3). Wynika to między innymi z sumowania się hepatotoksycznego działania wielu ze stosowanych leków (antyretrowirusowych, przeciwgruźliczych, psychotropowych i innych), większego nasilenia replikacji wirusów hepatotropowych, postępującego deficytu immunologicznego, zaburzeń metabolicznych rozwijających się w konsekwencji stosowania HAART, a także nadużywania alkoholu i/lub stosowania środków odurzających.

*Di Martino* i wsp. stwierdzili, że w tym samym, 20-letnim okresie obserwacji, marskość wątroby rozwinęła się u 40% pacjentów z koinfekcją HIV, a zaledwie u 10% zakażonych tylko HCV (4). Uznaje się, że koinfekcja HIV i nadużywanie alkoholu to dwa najważniejsze czynniki powodujące przyspieszenie progresji zakażenia HCV do marskości (5). Postęp choroby wątroby ściśle wiąże się ze stopniem zaawansowania zakażenia HIV. Stabilny przebieg zakażenia, charakteryzujący się wysoką liczbą limfocytów CD4<sup>+</sup> i niską wiremiami HIV, warunkuje wolniejszą progresję włóknienia. *Brau* i wsp. wykazali, że stała supresja wiremii HIV (< 400 kopii/ml) wiąże się z małym zaawansowaniem włóknienia (6). *Martinez-Sierra* i wsp. szczegółowo ocenili wpływ bezwzględnej liczby limfocytów CD4<sup>+</sup> oraz zjawiska rekonstrukcji immunologicznej na stopień zaawansowania włóknienia. Autorzy ci wykazali jednoznacznie, że pacjenci z liczbą CD4<sup>+</sup> <200 kom/μl mają statystycznie istotnie bardziej zaawansowane włóknienie (p=0.01) (7). Potwierdzają to również *Benhamou* i wsp., którzy wykazali u pacjentów z liczbą CD4<sup>+</sup> <200 kom/μl szybszy postęp włóknienia (8). Istnieją także pojedyncze doniesienia, których autorzy, porównując grupy pacjentów zakażonych HCV, HIV+ i HIV-, nie stwierdzili istotnych różnic w postępie włóknienia w wątrobie (9,10). Np. *Sterling* i wsp. porównali dane 66 chorych HIV/HCV z danymi o 119 pacjentach zakażonych tylko HCV i nie znaleźli żadnych różnic w zaawansowaniu włóknienia między tymi grupami, jak również nie zidentyfikowali czynników, które w obu tych grupach mogłyby być związane z większym zaawansowaniem włóknienia. Autorzy tłumaczą ten fakt tym, że w badanej grupie dominowali pacjenci z niewielkim deficytem immunologicznym (z liczbą CD4<sup>+</sup> >200 kom/μl) oraz z prawidłową aktywnością ALT.

Najważniejszym czynnikiem warunkującym wolny postęp włóknienia jest stała supresja wiremii HIV (HIV RNA <400 kopii/ml).

Dodatkowym czynnikiem, który może przyspieszać progresję włóknienia, jest zakażenie HBV, występujące u ok. 10% zakażonych HIV. Rola tego zakażenia, manifestującego się najczęściej jedynie obecnością przeciwciał anti-HBc (zakażenie utajone), nie została do tej pory wyjaśniona (11).

Nie został też dotąd jednoznacznie wyjaśniony wpływ terapii antyretrowirusowej (HAART) na postęp włóknienia. Większość autorów przyjmuje, że osiągnięta dzięki HAART supresja wiremii HIV i rekonstrukcja immunologiczna pozytywnie wpływają na obraz histopatologiczny wątroby i że skuteczna terapia antyretrowirusowa przyczynia się do hamowania progresji włóknienia. (12-14). Równocześnie jednak charakter i stopień patologii wątroby stanowi poważny czynnik ograniczający tolerancję leków stosowanych w ramach wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART), co powinno być uwzględniane w doborze schematów leczenia. Zatem powyższe uwarunkowania, a przede wszystkim

udowodniona, istotnie szybsza progresja włóknienia wątroby u chorych zakażonych HIV i HCV sprawiają, że leczenie przyczynowe wzw typu C jest w tej grupie chorych uzasadnione i bardzo wskazane. Skuteczna terapia antyretrowirusowa stwarza chorym zakażonym HIV możliwość wieloletniego przeżycia bez ryzyka rozwoju AIDS, zatem w tej sytuacji istotne staje się zapobieganie rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, co można osiągnąć przez skuteczne leczenie przewlekłego wzw typu C.

#### SKUTECZNOŚĆ LECZENIA PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C WE WSPÓŁZAKAŻENIU HIV/HCV

W 2004 roku opublikowano wyniki trzech badań (APRICOT, ACTG 5071, RIBAVIC), w których wykazano, że pacjenci z koinfekcją HIV/HCV mogą być skutecznie leczeni pegylovanym interferonem alfa (Peg IFN alfa) i rybawiryną (RBV). W badaniach tych leczono zróżnicowane grupy chorych (różnice w zakresie liczby limfocytów CD4<sup>+</sup>, odsetka leczonych HAART, zaawansowania choroby wątroby i in.) Odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych (*sustained virological response*- SVR) był zróżnicowany – niezależnie od genotypu HCV wynosił 27-40%, w genotypie 2 i 3 był wyższy - 43-73%. Najlepsze wyniki uzyskano w obejmującym największą grupę chorych (n=289) badaniu APRICOT. Stosowano Peg IFN alfa 2a w dawce 180 mcg/tyg oraz RBV w dawce 800 mg/dobę. SVR uzyskano u 40% pacjentów, w tym 29% zakażonych genotypem 1 HCV, u 25% pacjentów przerwano leczenie (15). W wielośrodkowym badaniu francuskim RIBAVIC, obejmującym grupę 205 chorych, stosowano Peg IFN alfa 2b 1,5 mcg/kg mc/tyg oraz RBV 800 mg/dobę. SVR uzyskano u 27% chorych niezależnie od genotypu, aż u 38% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych (16). Badanie ACTG 5071 przeprowadzone w USA obejmowało 133 chorych. Stosowano Peg IFN alfa 2a 180 mcg/tyg oraz RBV przez 12 tygodni w dawce 600 mg, a następnie przy dobrej tolerancji 1000mg/dobę. SVR stwierdzono u 27% chorych (u 14% zakażonych genotypem 1 i u 73% w przypadku pozostałych genotypów) (17).

We wszystkich tych badaniach dawki RBV były niższe niż zalecane w leczeniu pacjentów bez koinfekcji HIV, co wynikało z obawy przed interakcjami z lekami antyretrowirusowymi (przede wszystkim z zydowudyną - ZDV). Fakt ten mógł rzutować na uzyskane wyniki. Odsetek SVR uzyskiwany u chorych z koinfekcją HIV był nieco niższy niż w przypadku zakażonych tylko HCV, ale i tak efekty leczenia były zachęcające i stały się podstawą opracowania rekomendacji terapeutycznych dla tej grupy pacjentów (Pierwszy Paryski Konsensus – luty 2005, Rekomendacje PTN AIDS - maj 2006) oraz punktem odniesienia dla wielu badań klinicznych. W marcu 2005 r. pegylowany interferon alfa 2a i rybawiryna zostały zarejestrowane do leczenia pwzwc typu C u pacjentów z koinfekcją HIV (18,19).

Współistniejące zakażenie HIV często, w fazie wymagającej jednoczesnego prowadzenia terapii antyretrowirusowej, utrudnia stosowanie leczenia zakażenia HCV. Problemy pojawiają się już na etapie kwalifikacji do leczenia, która w tym przypadku powinna być wyjątkowo staranna. Należy uwzględnić nie tylko stan immunologiczny i dotychczasowy przebieg leczenia antyretrowirusowego, ale także stan psychiczny chorego, jego motywację do leczenia, okres abstynencji narkotykowej, status socjalny i inne czynniki.

Skuteczność leczenia przyczynowego zakażenia HCV u chorych z koinfekcją HIV oceniana jako ujemny wynik HCV RNA 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (SVR) w większości

dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych jest niższa niż u chorych zakażonych tylko HCV. Jest to spowodowane wieloma czynnikami, które omówiono powyżej.

Wykazano, że u pacjentów z zaawansowanym deficytem immunologicznym ( $CD4^+ < 200$  kom/ $\mu$ l) wyniki leczenia są gorsze, a równocześnie częściej stwierdza się poważne działania niepożądane. Większość autorów uważa, że u takich chorych terapia interferonem i rybawiryną jest przeciwwskazana. Obserwowany w trakcie leczenia interferonem spadek liczby limfocytów  $CD4^+$  może być dla nich niebezpieczny – wiąże się z ryzykiem rozwoju zakażeń oportunistycznych. Dlatego zaleca się, aby pacjent kwalifikowany do leczenia wzw typu C miał liczbę limfocytów  $CD4^+ > 350$  kom/ $\mu$ l, niewykrywalną wiremii HIV, a terapię antyretrowirusową otrzymywał przez co najmniej 6 miesięcy.

Kolejnym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na skuteczność leczenia jest wysoka wiremii HCV. W przypadku koinfekcji HIV/HCV wartości wiremii HCV są często wyższe niż u chorych HIV(-), dotyczy to szczególnie pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Również w trakcie leczenia przyczynowego spadek wiremii HCV w pierwszych tygodniach terapii jest wolniejszy (20).

Należy także pamiętać o roli często współistniejącego zakażenia HBV, także utajonego, oraz stłuszczenia wątroby, warunkowanego insulinoopornością, nadużywaniem alkoholu, zaburzeniami gospodarki tłuszczowej, a stwierdzanego częściej u chorych z koinfekcją HIV/HCV.

## ROLA WŁAŚCIWEGO DAWKOWANIA RYBAWIRYNY

Stosowanie adekwatnej do masy ciała ( $> 11.5$  mg/kg mc) dawki RBV ma bardzo istotne znaczenie dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego i jest najważniejsze w pierwszych tygodniach leczenia. Mechanizm działania RBV, polegający na nasileniu mutagenyzy i selekjonowaniu „ułamnych” szczepów HCV bardziej wrażliwych na działanie IFN, jest szczególnie istotny u pacjentów z koinfekcją HIV (21,22). U tych chorych jednak częściej i w większym nasileniu manifestuje się niedokrwistość jako niepożądany efekt działania RBV. W największym stopniu dotyczy to pacjentów leczonych w ramach HAART zydowudyną. Na niezbyt satysfakcjonujące wyniki uzyskane w badaniach APRICOT i RIBAVIC mogło rzutować stosowanie stałej, zbyt niskiej dawki (800 mg/d) RBV oraz wysoki odsetek chorych, u których zredukowano dawki RBV z powodu niedokrwistości. Ważne jest więc, aby dawka rybawiryny z jednej strony była dostatecznie wysoka, a z drugiej strony nie powodowała niedokrwistości.

Największe badanie oceniające skuteczność stosowania wyższych niż dotąd dawek rybawiryny przeprowadzono w Hiszpanii. W badaniu PRESCO brali udział pacjenci zakażeni HIV/HCV z liczbą limfocytów  $CD4^+ > 300$ / $\mu$ l, bez marskości, niestosujący w ramach HAART zydowudyny i dydanozyny. Stosowano pegylowany interferon alfa 2a 180  $\mu$ g 1 raz w tygodniu oraz rybawirynę 1000 mg dla pacjentów o masie ciała  $< 75$  kg i 1200 mg  $> 75$  kg. Początkowo zakładano czas leczenia na 48 tygodni dla genotypu 1 i 4 oraz 24 tygodnie dla genotypu 2 i 3. W 2004 roku wprowadzono poprawkę do protokołu umożliwiającą przedłużenie czasu leczenia do 72 tygodni w genotypach 1 i 4 i do 48 tygodni w genotypach 2 i 3, w celu zwiększenia odsetka SVR. Spośród wszystkich biorących udział w badaniu 398 pacjentów 192 zakażonych genotypami 1 i 4 HCV było leczonych przez 48 tygodni, a 45

przez 72 tygodnie oraz 96 zakażonych genotypem 2 i 3 stosowało leczenie przez 24 tygodnie, a 56 przez 48 tygodni. SVR wykazano ogółem u 49,6% pacjentów, 35,6% w genotypie 1, 32,6% w genotypie 4 oraz 72,4% dla genotypu 3. Odsetek SVR był wyższy przy wydłużonym czasie leczenia: 31% vs 53% w genotypie 1 i 4 oraz 67% vs 82% dla genotypu 3, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast stwierdzono, że podawanie wyższych niż dotąd (w badaniu RIBAVIC i APRICOT 800 mg/d) dawek rybawiryny istotnie statystycznie wpłynęło na poprawę skuteczności (23).

### OPTYMALNY CZAS LECZENIA

Czas trwania leczenia pwz w typie C u pacjentów bez współistniejącego zakażenia HIV ustalono dla genotypu 1 na 48 tygodni, a dla genotypów 2 i 3 - 24 tygodnie. Sugeruje się (ale nie znalazło to jeszcze praktycznego zastosowania w programach terapeutycznych), aby w przypadku stwierdzenia RVR (ujemny HCV RNA po 4 tygodniach terapii) skrócić leczenie w genotypie 1 do 24 tygodni, a w 2 i 3 do 12-16 tygodni. Bardzo szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR – *rapid virologic response*) jest czułym pozytywnym czynnikiem prognostycznym; pacjenci, którzy wykazują ten typ odpowiedzi, w wysokim odsetku uzyskują pełną skuteczność leczenia i można u nich skrócić czas terapii bez negatywnego wpływu na końcowy wynik. Jak dotąd decyzję o celowości kontynuowania leczenia podejmuje się na podstawie wyniku odpowiedzi wirusologicznej w 12 tygodniu, ocena RVR może wkrótce być przydatna także w tym aspekcie i umożliwiać indywidualizację czasu terapii w zależności od typu odpowiedzi, co z klinicznego punktu widzenia wydaje się być słuszne (24).

Ustalenie optymalnego czasu leczenia ma w grupie chorych z koinfekcją HIV bardzo duże znaczenie ze względu na słabszą motywację pacjentów, interakcje z lekami antyretrowirusowymi i większe nasilenie zaburzeń nastroju oraz innych działań niepożądanych.

W rekomendacjach terapeutycznych dla tej grupy chorych, ze względu na znaczny odsetek nawrotów replikacji HCV po zaprzestaniu leczenia, zalecano 48-tygodniową terapię niezależnie od genotypu HCV (wydłużenie czasu leczenia w genotypie 2 i 3 do 48 tygodni). Mimo, że wartości wirerii HCV są u chorych z koinfekcją HIV zwykle wyższe i odpowiedź na leczenie może być wolniejsza, ocena RVR może mieć zastosowanie również w tej grupie pacjentów. Retrospektywna analiza wyników leczenia pacjentów zakażonych HIV/HCV genotyp 2 lub 3, którzy uzyskali RVR, wykazała, że osiągnęli dobry wynik po 24 tygodniach leczenia, co przeczy konieczności przedłużania terapii u wszystkich chorych (24). Wyniki trwającego obecnie badania EXTENT prawdopodobnie potwierdzą możliwość indywidualizacji czasu leczenia w zależności od wyjściowej wirerii i typu odpowiedzi (25,26).

Zaobserwowana dodatnia wartość predykcyjna RVR dla osiągnięcia SVR została uwzględniona w zaproponowanym na 3. Międzynarodowych Warsztatach Koinfekcji HIV/HBV/HCV algorytmie terapii pwz w typie C u osób współzakażonych HIV/HCV. Uwzględniono w nim wczesną ocenę skuteczności wirusologicznej – już w 4. tygodniu terapii. U osób, u których HCV RNA jest ujemny, zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV, kontynuuje się terapię do 24 tygodni (dotyczy to jednak tylko osób z niewielką replikacją HCV i minimalnymi zmianami w obrazie histologicznym wątroby), natomiast u zakażonych genotypem 1 lub 4 i pozostałych zakażonych genotypami 2 lub 3 prowadzi się leczenie do 48 tygodni, bez dodatkowych dalszych kontroli wirerii HCV w trakcie terapii. Chorym, u których HCV

RNA po 4 tyg. terapii jest dodatni, kontroluje się HCV RNA ilościowo po 12 tygodniach leczenia. Jeśli HCV RNA spada o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością sprzed leczenia, kontynuuje się terapię do kolejnej oceny HCV RNA, tym razem już jakościowej, w 24. tygodniu. Jeśli HCV RNA jest ujemny, terapię prowadzi się do 48 tygodni u chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV, lub do 72 tygodni u zakażonych genotypem 1 lub 4. W przypadku wyniku dodatniego po 24 tyg. leczenia zaleca się przerwanie terapii. Leczenie przerywa się także u osób, u których nie stwierdza się EVR, czyli spadku HCV RNA o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością wyjściową po 12 tyg. leczenia (27).

#### ZALECENIA POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO AIDS (PTN AIDS)

W 2006 r. PTN AIDS opublikowało zalecenia dotyczące leczenia koinfekcji HIV/HBV/HCV. Opierają się one na wytycznych międzynarodowych, dostosowanych do realiów polskich (19). Każdy pacjent zakażony HIV/HCV, z liczbą limfocytów CD4<sup>+</sup>>200 kom/μl, bez zakażeń oportunistycznych, powinien być kwalifikowany do leczenia przyczynowego zakażenia HCV. Pacjenci, u których stwierdza się wskazania do leczenia antyretrowirusowego, w pierwszej kolejności powinni rozpocząć HAART, a leczenie zakażenia HCV należy wdrożyć, gdy liczba CD4<sup>+</sup> osiągnie wartość > 350 kom/μl, a wiremia HIV będzie niewykrywalna. U chorych niewymagających HAART wiremia HIV powinna być niższa niż 50000 kopii/ml. Pacjenci zakażeni genotypem 2 i 3 HCV oraz genotypem 1 z niską wiremią HCV (<800000 kopii/ml) mogą być leczeni niezależnie od wyniku biopsji wątroby (biopsja nie jest zatem konieczna). Warto jednak proponować i wykonywać biopsję wątroby u osób kwalifikowanych do leczenia z uwagi na możliwość porównania ewolucji zmian histopatologicznych w dłuższej obserwacji pacjenta. U pacjentów zakażonych genotypem 1 z wysoką wiremią HCV biopsja jest konieczna, a leczenie jest szczególnie wskazane u chorych z zawaśnianym włóknieniem.

Prawidłowa aktywność ALT nie stanowi kryterium dyskwalifikującego.

Terapia jest przeciwwskazana u pacjentów z marskością wątroby o stopniu zaawansowania B i C w skali *Childa-Pugh*. Chorzy z marskością w stadium A mogą być leczeni pod ścisłym nadzorem, jednak skuteczność leczenia w tej grupie jest niska.

Leczenie może być także zalecane pacjentom leczonym substytucyjnie metadonem.

Standardowy schemat terapeutyczny to Peg IFN alfa 2a 180 μg (lub Peg IFN alfa 2b 1,5 μg /kg m.c.) 1x w tygodniu w połączeniu z RBV w dawce 800 mg/dobę u chorych zakażonych genotypami HCV 2 i 3 i 1000-1200mg/dobę u zakażonych genotypami 1, 4. Z uwagi jednak na duże ryzyko nawrotów sugeruje się, aby nie skracać czasu leczenia do 24 tygodni u zakażonych genotypami 2, 3 i stosować 48-tygodniową terapię niezależnie od genotypu wirusa (9,17).

Monitorowanie przebiegu leczenia, przerywanie terapii w razie braku wczesnej odpowiedzi oraz ocenę skuteczności leczenia należy prowadzić według schematu stosowanego u pacjentów niezakażonych HIV.

W przypadku równoczesnego stosowania HAART, z uwagi na zwiększone ryzyko niedokrwistości, zaleca się unikanie podawania zydowudyny. Nie wolno natomiast podawać dydanozyny i stawudyny (leki te w połączeniu z rybawiryną zwiększają ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej) (18).



## PODSUMOWANIE

Kwalifikacja do leczenia pacjentów współzakażonych HIV/HCV napotyka wciąż na wiele barier. Najważniejsze z nich to brak dostatecznej motywacji u samego pacjenta, często zbyt duże zaawansowanie deficytu immunologicznego, występowanie chorób wskaźnikowych, obawa przed działaniami niepożądanymi, a także niewystarczające przekonanie lekarzy o celowości tej dodatkowej terapii. Czynniki te powodują, że w krajach zachodnioeuropejskich zaledwie ok. 10% pacjentów zakażonych HIV/HCV jest leczonych z powodu pwzwc typu C. Jeszcze mniejszy odsetek takich chorych leczony jest w Polsce, gdzie dostęp do tej terapii jest wciąż niedostateczny. W kilku ośrodkach, według zaleceń PTN AIDS, prowadzi się pilotażowe programy leczenia, obejmujące niewielkie grupy pacjentów. Leczenie pwzwc typu C u chorych z koinfekcją HIV/HCV jest zagadnieniem trudnym i mimo postępu wiedzy i udoskonalania schematów terapeutycznych wciąż ograniczone jest wieloma nierozwiązanymi problemami.

*M Inglot, A Szymczak, J Gąsiorowski*

## CURRENT OPPORTUNITIES FOR TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH HIV CO-INFECTION

## SUMMARY

Liver diseases, mainly chronic viral hepatitis, recently have become the main cause of hospitalization and death in individuals with HIV infection. As HCV infection is predominant condition in this group of patients, treatment of hepatitis C is extremely important in halting hepatic injury. Large clinical trials (APRICOT, RIBAVIC, ACTG 5071) showed satisfactory efficacy and safety of therapy with pegylated interferon alpha and ribavirin. Other trials, searching ways to improve efficacy of chronic hepatitis C treatment in HIV co-infected individuals, are still running. Management possibilities include higher doses of ribavirin and, prolonged course of treatment.

The article summarizes current state of knowledge in the field of chronic hepatitis C treatment in HIV/HCV-coinfected individuals.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192:992-1002.
2. Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, i in. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS* 2005; 19:2117-2125.
3. 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 coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:180-185.
4. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, i in. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001; 34:1193-1199.
5. Poynard T, Ratzin V, Charlotte F, i in. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34:730-739.

6. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, i in. Slower fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44:47-55.
7. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, i in. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:491-498.
8. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, i in. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
9. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001; 183:134-137.
10. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:30-37.
11. Filippini P, Coppola N, Pisapia R, et al. Impact of occult HBV infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20:1253-1260.
12. Mehta S, Thomas D, Torbenson T, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and HCV coinfection. *Hepatology* 2005; 41:123-131.
13. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya C, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44:47-55.
14. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson D, Moore R, Thomas D. Unexpected significant liver disease among HIV/HCV-coinfecting persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy. 12<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, Boston, US. Abstr. 121.
15. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
16. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *JAMA* 2004; 292:2839-2848.
17. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-459.
18. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 55:403-408.
19. Ingot M. Rekomendacje PTN AIDS dotyczące koinfekcji HIV/HBV/HCV. W: Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV. Rekomendacje PTN AIDS 2006. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa 2006, 37-40.
20. Ramos B, Nuñez M, Rendon A, et al. Critical role of ribavirin for the achievement of early virologic response to HCV therapy in HCV/HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14:387-391.
21. Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity against hepatitis C virus. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:832-842.
22. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res* 2005; 107:165-171.
23. Soriano V., Nunez M., Miralles C. i wsp.: The PRESCO trial: Role of extended duration of therapy with PEG-IFN plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV/HCV-coinfecting patients. 8<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, November 12-15, 2006. Glasgow. Abstr. LB-2.
24. Crespo M, Esteban J, Ribera E, et al. Utility of week 4 viral response to tailor treatment duration in HCV genotype 3/HIV-coinfecting patients. *AIDS* 2007; 21:477-481.
25. Zanini B, Puoti M, Quiros E, et al. The optimal duration of treatment for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and genotypes 2 or 3 is 48 weeks: results of a randomized controlled



- trial. 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, 4-27 July 2005. Abstr. 678.
26. Nunez M, Marino A, Miralles C, et al. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:439-444.
27. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 Updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21:1073-1089.

**Adres autora:**

dr n. med. Małgorzata Ingłot

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych

Akademii Medycznej we Wrocławiu

ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław

tel/fax (71) 325 52 42

e-mail: minglot@k.pl