

Koinfekcje HBV i HCV u zakażonych HIV

Coinfections HBV and HCV in HIV patients

Alicja Wiercińska-Drapała

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych WUM, Warszawa, Polska

Summary: The epidemics of HIV, HBV and HCV overlap because of the shared routes of transmission, with around 10% of the HIV-infected population estimated to have chronic HBV infection and around 30% to be infected with HCV. Coinfections with these viruses cause a growing problem. The major cause of death after AIDS-related death are the liver diseases in HIV-infected people. In clinical studies, factors associated with advanced liver disease have been incompletely explored in HIV/HBV or HIV/HCV coinfecting patients. The clinical course HBV or HCV infection is substantially determined by HIV – associated immunosuppression. Despite the danger of antiretroviral-associated hepatotoxicity, cART may be beneficial for the liver of the patients with viral hepatitis co-infection. The present – day guidelines recommend diagnostics of the hepatic viral infections and therapy of every HIV- infected person, if needed.

Słowa kluczowe: koinfekcje HIV • HBV • HCV • leczenie • aktualne rekomendacje

Key words: co-infection HIV • HBV • HCV • current treatment guidelines

Adres do korespondencji: Alicja Wiercińska-Drapała, Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych WUM, Wolska 37, 01-201 Warszawa, Polska, e-mail: awiercinska@wum.edu.pl

Wstęp

Zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) lub zapalenia wątroby typu C (HCV) są częste w populacji zakażonych HIV. Od czasu wprowadzenia kompleksowej terapii antyretrowirusowej (cART) choroby wątroby, zwłaszcza będące konsekwencją zakażeń HBV i/lub HCV, są przyczyną coraz większej liczby zgonów w tej populacji [1–3]. Koinfekcje wirusami hepatotropowymi mają wpływ na bezpieczeństwo terapii antyretrowirusowej ze względu na częstsze występowanie hepatotoksyczności, powodowanej przez leki antyretrowirusowe (arv) [4,5]. Wybór leków wchodzących w skład cART u osób z koinfekcją jest także determinowany przez aktywność przeciwwirusową leków wobec wirusa HBV, czy interakcje z lekami przeciwwirusowymi, stosowanymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (pzw) typu C [6]. Aktualne rekomendacje zalecają diagnostykę wszystkich zakażonych HIV w kierunku występowania zakażeń HBV i/lub HCV oraz objęcie leczeniem tych, którzy mają wskazania do terapii [7].

Konsekwencje zakażeń wirusami hepatotropowymi u zakażonych HIV są znacznie poważniejsze niż u osób z izolowanym zakażeniem HBV lub HCV. Mechanizmy tego zjawiska nie są dokładnie poznane. Jest to zapewne spowodowane wieloma czynnikami, w tym bezpośrednim wpływem HIV na funkcje wątroby oraz niewydolnością układu odpornościowego.

Bezpośredni wpływ HIV na wątrobę

HIV wykazuje tropizm zarówno do komórek parenchymalnych, jak i nieparenchymalnych wątroby [8,9]. Wyniki wielu badań potwierdzają bezpośredni wpływ HIV na procesy włóknienia wątroby. Już we wczesnych latach dziewięćdziesiątych wykryto, że HIV może replikować się w komórkach wątrobowych. Zarówno antygen p24, jak i HIV-RNA, wykrywano w hepatocytach, komórkach Kupfera oraz komórkach gwiazdzistych, zwłaszcza u chorych z AIDS [8,10]. Komórki te, mimo, iż nie posiadają na swej powierzchni receptora CD4, wykazują ekspresję koreceptorów CCR5 i CXCR4 [11], co umożliwia ich zakażenie przez HIV. Zakażone HIV komórki gwiazdiste znacznie aktywniej różnicują się w miofibroblasty i powodują zwiększenie produkcji alfa-aktyny, kolagenu i prozapalnej chemokiny – MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) [11]. Ostatnie dane sugerują, że glikoproteina gp120, połączona z CXCR4 koreceptorem na hepatocytach, selektywnie pobudza ekspresję R-2 TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing factor*) i osłabia apoptozę pośredniczącą przez TRAIL, co w istotny sposób nasila procesy włóknienia [12]. Natomiast Bruno i wsp. potwierdzili, że białka otoczki HIV, zwłaszcza glikoproteina-120, aktywują różnicowanie komórek gwiazdzistych do miofibroblastów, indukują zwiększenie ich migracji, pobudzają sekrecję MCP-1, zwiększają ekspresję IL-6, kolagenu typu II oraz ekspresję genu TIMP-1 [13]. Wszystkie te procesy bezpośrednio wpływają na fibrogenzę wątroby, niezależnie od koinfekcji wirusami hepatotropowymi.

Koinfekcje HIV/HBV

Epidemiologia i naturalna historia zakażenia HBV u zakażonych HIV

Okolo 90% pacjentów z HIV na świecie ma wskaźniki przebytego zakażenia HBV, a u 5-15% stwierdza się antygenem HBs [14]. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B u zakażonych HIV jest 19 razy częstsze niż w populacji ogólnej [15]. W Europie i USA, gdzie częstość zakażenia HBV jest niska, HBs Ag stwierdza się u <2% populacji, główną drogą transmisji HBV u zakażonych HIV są kontakty seksualne oraz droga parenteralna, podczas zżywania środków odurzających (IDU – *injection drug users*). Dlatego zakażenie HBV dotyczy zwykle osób dorosłych. Ze względu na znacznie większe ryzyko transmisji HBV niż HIV, do zakażenia HBV dochodzi zwykle wcześniej, na wiele lat przed zakażeniem HIV. W Azji, gdzie częstość zakażenia HBV jest wysoka, (u 8–15% populacji ogólnej stwierdza się obecność antygeny HBs) większość zakażeń HBV występuje w pierwszych 5 latach życia, drogą wertykalną lub na skutek kontaktów domowych, i nawyków kulturowych. Na przebieg zakażenia HBV ma ogromny wpływ wiek pacjenta, w którym doszło do zakażenia [16,17].

Przebieg zakażenia HBV u zakażonych HIV

Przebieg zakażenia HBV zależy od wieku i stanu immunologicznego osoby zakażonej. Naturalny przebieg zakażenia HBV jest modyfikowany przez HIV. U osób z koinfekcją HIV/HBV przewlekłe zakażenie HBV rozwija się u 25% dorosłych i 50–90% zakażonych dzieci [15,18,19]. Zakażeni HIV mają zwykle wyższą wiremę HBV, większe ryzyko przetrwania HBV, rzadszą serokonwersję HBsAg i HBeAg, większą częstość nawrotów, szybszą progresję w kierunku marskości wątroby oraz większe ryzyko zgonu [17,20]. U zakażonych HIV obserwuje się słabszą odpowiedź zapalną wyrażoną niższą aktywnością ALT, co sprzyja przetrwaniu zakażenia HBV [19,21]. Te wszystkie negatywne konsekwencje naturalnego przebiegu zakażenia HBV u zakażonych HIV wiążą się z przyspieszoną progresją choroby wątroby w kierunku marskości wątroby. Marskość wątroby jest częstsza u zakażonych HIV/HBV i rozwija się szybciej, mimo niskiej aktywności ALT, co szczególnie często ma związek z niską liczbą limfocytów CD4 [1]. Wykazano, że niska liczba CD4 koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego (HCC) u zakażonych HIV i HBV, ale nie jest ustalone czy HIV ma bezpośredni wpływ na rozwój tej choroby [22].

Patogeneza choroby wątroby u HIV/HBV

Wydaje się paradoksalne, że zaostrzenie czy nasilenie niewydolności wątroby, powodowane reakcjami immunologicznymi, występuje u osób z immunosupresją. Wyniki wielu badań, prowadzonych na dużych grupach chorych, jednoznacznie wskazują, że u zakażonych HIV choroby wątroby związane z zakażeniem HBV mają znacznie poważniejszy przebieg, w porównaniu z osobami bez immunosupresji. Kilka mechanizmów może tłumaczyć to zjawisko. Po pierwsze, jak wspomniano wyżej, udowodniono bezpośredni wpływ HIV na procesy włóknienia. Ponadto u zakażonych HIV, częściej występują mutanty HBV z mutacją w regionie pre-core/core. Wiąże się to z wyższą wiremą HBV-DNA niż u osób bez tej mutacji oraz z przyspieszoną progresją chorób wątroby [23]. U osób z HIV, zarówno wrodzona, jak i nabyta

odpowieź immunologiczna na zakażenie HBV jest zaburzona. Odgrywająca istotną rolę w eliminacji zakażenia wrodzona odpowiedź immunologiczna, zapoczątkowana przez komórki dendrytyczne aktywujące receptory TLR (*Toll like receptors*), jest modyfikowana przez HIV i HBV [24]. W przebiegu zakażenia HIV występuje dysfunkcja limfocytów CD8, które odgrywają kluczową rolę w kontroli replikacji HBV i rozwoju procesów włóknienia. Może to być przyczyną znacznie częstszego przechodzenia fazy ostrej choroby w przewlekłą [25,26]. Innym mechanizmem przyspieszonej progresji choroby wątroby u zakażonych HIV może być translokacja bakteryjna. Wykazano, że HIV nasila translokację bakteryjną z jelita, co przyspiesza aktywację immunologiczną i progresję choroby wątroby u zakażonych HIV [27].

Diagnostyka i monitorowanie zakażenia HBV

U zakażonych HIV bardzo ważną jest szczegółowa diagnostyka zakażenia HBV. Dokładne określenie stanu klinicznego i wirusologicznego ma istotny wpływ na rozpoczęcie swoistej terapii. Wszyscy zakażeni HIV powinni mieć wykonane badania w kierunku obecności antygeny HBs, przeciwciał anti-HBs i przeciwciał anti-HBc. Pacjenci, u których nie stwierdzono obecności antygeny HBs, ani przeciwciał anti-HBs, powinni być zaszczepieni. U osób z antygenem HBs niezbędna jest diagnostyka, pozwalająca na określenie fazy zakażenia HBV. W tym celu konieczne są badania w kierunku obecności antygeny HBe, przeciwciał anti-HBe i określenie poziomu HBV-DNA w surowicy. Ponadto, należy ocenić aktywność zapalno-martwiczą i funkcję wątroby na podstawie badania aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny w surowicy, badania kompleksu protrombiny – czas i wskaźnik, stężenia albumin i liczby płytek krwi [7].

Zakażenie HIV może utrudniać diagnostykę HBV, a zwłaszcza określenie fazy choroby na podstawie wskaźników serologicznych, które często są zmienne wraz ze spadkiem odporności wyrażonym liczbą limfocytów CD4. W tej grupie chorych nierzadko obserwuje się pojawianie i znikanie antygeny HBs i przeciwciał anti-HBs, szczególnie u osób z liczbą limfocytów CD4 mniejszą niż 200 kom./ml. Dlatego u pacjentów, u których stwierdza się obecność antygeny HBs, niezbędne jest oznaczenie poziomu HBV-DNA w przypadku wzrostu aktywności aminotransferaz bez innej, uchwytnej przyczyny. Często u zakażonych HIV, bez wywiadu klinicznego jawnego wirusowego zapalenia wątroby typu B, twierdza się izolowaną obecność przeciwciał anti-HBc. Wynik ten dotychczas inpretowano jako dowód na przebyte wzw typu B. Obecnie wiadomo, że u części chorych z jedynie anti HBc stwierdza się obecność HBV-DNA w surowicy. Zjawisko to nazywane jest ukrytym zapaleniem wątroby typu B – *occult hepatitis*. W populacji zakażonych HIV częstość *occult hepatitis* waha się od 0 do 89%. Wśród chorych włączonych do badania APPRICOT, u żadnego z zakażonych HIV, nie wykazano obecności HBV DNA w surowicy, mimo obecności anti-HBc-IgG [28]. Shire i wsp. wykazali HBV DNA w surowicy u 10% zakażonych HIV z izolowaną obecnością anti HBc-IgG [29]. Tsui i wsp. HBV DNA w surowicy wykazali jedynie u 2% zakażonych HIV kobiet [30]. W badaniu kohorty włoskiej ICONA wykazano, że 15% pacjentów z HIV ma wykrywalne HBV DNA przy nieobecności HBsAg [31]. Z kolei Hofer i wsp. obecność HBV-DNA w surowicy wykazali u 89% pacjentów z anti HBc [32]. Występowanie HBV-DNA u osób z izolowaną obecnością anti-HBc-IgG często wiąże się z zakażeniem HCV, HDV, czy niską liczbą CD4.



Znaczenie kliniczne utajonego zapalenia wątroby pozostaje nadal niejasne.

Izolowana obecność anty-HBc u pacjentów, którzy nie mieli jawnego wzw typu B wg Lacombe i wsp [33] może być przyczyną jednego z trzech scenariuszy:

- a) fałszywie dodatnimi niespecyficznymi IgM w stosunku do antygeny HBc używanymi w testach komercyjnych. Pacjenci ci są wrażliwi na zakażenie HBV.
- b) przebytej infekcji HBV z niskim poziomem anty-HBs. Ta grupa pacjentów wykazuje anamnesticzną odpowiedź na kontakt z HBV.
- c) przewlekłego zakażenia HBV z niskim poziomem HBsAg, niewykrywalnym w badaniach komercyjnych. Osoby te mają przewlekłe nieaktywne zakażenie HBV z nieobecnym HBV DNA w surowicy lub utajone HBV DNA z niskim poziomem HBV DNA [29,30,34].

Odrębnym problemem są wskazania do szczepień u pacjentów, u których stwierdza się jedynie obecność anty-HBc. W licznych badaniach wykazano, że po podaniu szczepionki, w tej grupie chorych występuje raczej pierwotna niż anamnesticzna odpowiedź, podobna do zaszczepionych, którzy nie mieli stwierdzanych żadnych markerów zakażenia HBV [35–37]. Nieobecność odpowiedzi anamnesticznej po immunizacji sugeruje brak pierwotnego zakażenia HBV. Stąd też poleca się szczepienie tych osób. Ostatnie rekomendacje dotyczące szczepień, jak i postępowania z zakażonymi HIV, zalecają szczepienia w tej grupie chorych, mimo, że niektórzy eksperci polecają badanie HBV DNA w celu stwierdzenia *occult hepatitis* [38]. W zaleceniach EACS poleca się podanie jednej dawki szczepionki i zbadanie poziomu przeciwciał anty-HBs po 2–4 tyg. Jeżeli anty-HBs jest mniejsze niż 10 IU/L poleca się przeprowadzenie pełnego cyklu szczepień. U osób nieodpowiadających syntezą przeciwciał anty-HBs – sugeruje się wykonanie badania HBV-DNA w surowicy [7,39].

Postępowanie z zakażonymi HIV z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B

U chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku wykrycia ewentualnych zakażeń innymi wirusami (HCV, HAV, HDV), które mogą nasilać uszkodzenie wątroby oraz podjęcie właściwych działań profilaktycznych takich jak edukacja pacjenta lub szczepienia. Edukacja pacjenta powinna obejmować takie elementy jak spożywanie alkoholu, zażywanie leków hepatotoksycznych, profilaktyka i leczenie zespołu metabolicznego i otyłości. Bardzo ważnym czynnikiem jest ocena stopnia uszkodzenia wątroby, najlepiej w oparciu o badanie histopatologiczne, choć dobrze znane są ograniczenia tego badania. W ostatnim czasie badano przydatność nieinwazyjnych metod takich jak elastografia i Fibrotest w populacji zakażonych HIV [40,41]. Zaletą tych metod jest niewątpliwie ich nieinwazyjność oraz powtarzalność. U osób z rozpoznaną marskością wątroby niezbędne jest badanie obrazowe oraz badanie stężenia alfa-fetoproteiny co sześć miesięcy [7].

Terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u zakażonych HIV

Aktualne rekomendacje zalecają leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B u każdego zakażonego HIV, u którego poziom HBV-DNA w surowicy wynosi >2000 (IU/mL).

Niektóre leki stosowane w cART, takie jak tenofovir, emtrycytabina, czy lamiwudyna, wykazują aktywność przeciwwirusową HBV. Powinny one być w pierwszym rzędzie rozważane jako składowe terapii cART. Zakażonym HIV z liczbą limfocytów CD4 poniżej 350 kom./ μ l zaleca się terapię antyretrowirusową. W przypadku chorych z koinfekcją HBV wymaga się dobrania odpowiedniego zestawu terapeutycznego, uwzględniającego leczenie obydwu zakażeń. U chorych z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./ μ l a mniejszą niż 500 kom./ μ l należy rozważyć wcześniejsze włączenie leczenia arv, o ile istnieją wskazania do leczenia zakażenia HBV z uwzględnieniem leków o aktywności anty-HBV. U zakażonych HIV/HBV z liczbą limfocytów T CD4 >500 kom./ μ l, którzy nie mają wskazań do włączenia terapii arv, a mają wskazania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B, preferowany jest pegylowany interferon lub adefowir. Wykazano, że terapia interferonem jest skuteczniejsza u zakażonych genotypem A i B, zwłaszcza u tych, u których poziom HBV DNA w surowicy jest niski i mają oni nieznacznie podwyższoną aktywność ALT. Dlatego też, przed podjęciem decyzji o wyborze terapii niezbędne jest określenie genotypu HBV [7,42,43].

W leczeniu chorych z koinfekcją HIV i HBV najczęściej stosowaną jest Truvada (połączenie tenofoviru z emtrycytabiną). W zestawie terapeutycznym może być również stosowana lamiwudyna, ale ze względu na szybko narastającą oporność, można ją stosować jedynie w warunkach dokładnego monitorowania leczenia. Ostatnio wykazano, że mutacje w genie polimerazy wywoływane przez lamiwudynę, wpływają na zmienność genów odpowiedzialnych za kodowanie antygeny HBs, co uniemożliwia jego wykrycie w surowicy. Może to być mylnie interpretowane jako eliminacja tego antygeny pod wpływem leczenia [44]. Może mieć niekorzystne implikacje na transmisję szczepów opornych i utrudniać identyfikację pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B.

Ze względu na minimalną aktywność p/wirusową przeciwko HIV, leki takie jak entekawir i telbivudyna nie powinny być stosowane u zakażonych HIV/HBV [45,46]. Wyjątkowo, mogą być zastosowane u pacjentów, z pełną supresją replikacji HIV, którzy mają przeciwwskazania do leczenia tenofowirem.

Monitorowanie terapii

Osoby z koinfekcją HIV/HBV wymagają ścisłego monitorowania zarówno zakażenia HIV jak i HBV. Aktywność aminotransferaz oraz poziom HBV DNA poleca się badać co 3 miesiące. Pacjenci z obecnością antygeny HBe, powinni mieć wykonywane oznaczanie HBeAg co 3–6 miesięcy. Ze względu na potencjalną możliwość reaktywacji zapalenia wątroby typu B szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, którzy mają zmianę terapii cART na taką, która nie zawiera leków o aktywności anty-HBV. W tej grupie pacjentów konieczne jest włączenie leków hamujących replikację HBV [17,47]. Reaktywacja HBV może być również przyczyną wystąpienia zespołu rekonstrukcji immunologicznej.

HCV/HIV

Epidemiologia zapalenia wątroby typu C w populacji zakażonych HIV

Dane szacunkowe sugerują, że $\frac{1}{3}$ pacjentów zakażonych HIV jest również zakażona HCV. Ze względu na fakt, iż HCV

przenosi się głównie drogą parenteralną, najwyższa częstość zakażeń tym wirusem występuje u zakażonych HIV, u których do zakażenia doszło tą samą drogą. Zakażenie HCV stwierdzano u 90% zakażonych HIV hemofiliików i 90% zakażonych HIV narkomanów, zażywających środki odurzające drogą dożylną [48]. HCV przenosi się także wertykalnie, znacznie częściej jeżeli matka jest zakażona HIV. Metaanaliza 10 badań wykazała zwiększenie ryzyka transmisji wertykalnej o 2,8 (95% przedział ufności CI: 1,8–4,5). Skumulowana częstość transmisji wertykalnej HCV wynosi 17,1%, jeżeli matka zakażona była zarówno HCV jak i HIV w porównaniu z 5,4%, jeżeli matka zakażona była jedynie HCV [49–51]. W Polsce, ryzyko transmisji wertykalnej wynosi 16,1% [52]. Ostatnio obserwuje się zmniejszanie się częstości zakażeń HCV u kobiet w ciąży zakażonych HIV, co jest spowodowane zmniejszaniem się częstości zakażeń HIV na drodze IDU, a narastaniem częstości transmisji seksualnych [53]. Częstość zakażeń HCV w grupie MSM (*men sex with men*) wzrasta. W ostatnich latach opisano kilka epidemii HCV w Europie i USA wśród MSM zakażonych HIV [54–59]. Badania epidemiologiczne pozwoliły na wyodrębnienie czynników ryzyka zakażenia HCV w tej populacji. Należą do nich duża liczba partnerów seksualnych, udział w seksie grupowym, urazy podczas seksu oraz współzakażenie innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową [59]. W jednym z badań wykazano, że jedynie 17% z zakażonych HCV/HIV MSM podawało IDU w wywiadzie, co sugeruje, że przezskórne zakażenia nie są odpowiedzialne za transmisję HCV w tej grupie chorych. Wykazano natomiast wysoką korelację z zażywaniem substancji odurzających drogą doustną np. extase i wzięwną. Dalszych badań wymaga wyjaśnienie, czy tzw. *party drugs* zwiększają ryzyko transmisji, niezależnie od zachowań seksualnych. Transmisja HCV wśród MSM jest częstsza u zakażonych HIV niż u HIV-ujemnych. Miejscowa zmiana immunologii błony śluzowej, która występuje u zakażonych HIV sprzyja transmisji HCV. Ponadto obniżenie liczby lokalnych CD4 w przewodzie pokarmowym, występujące jeszcze przed obniżeniem ich liczby w surowicy, sprzyja transmisji HCV. Nawet u leczonych cART istniejące zaburzenie miejscowej odpowiedzi immunologicznej sprzyja transmisji wirusa [54,59,60]. Mimo, iż zdarzają się jednocześnie transmisje obu wirusów, to jednak do zakażenia HCV najczęściej dochodzi długo wcześniej, niż do zakażenia HIV.

Wpływ zakażenia HIV na naturalny przebieg zakażenia HCV

Konsekwencje zakażenia HCV są znacznie poważniejsze w populacji zakażonych HIV w porównaniu do chorych, zakażonych jedynie HCV. U osób z koinfekcją HIV/HCV rzadziej dochodzi do samoistnej eliminacji HCV, jedynie u 5% w stosunku do 15–30% zakażonych jedynie HCV [14]. Pacjenci ci mają zwykle wyższą wiramię HCV [61,62]. Wiele badań wskazuje, że u zakażonych HIV/HCV progresja choroby wątroby jest znacznie szybsza niż u zakażonych jedynie HCV oraz częściej dochodzi do dekomensacji funkcji wątroby [48,61,63]. Reiberger i wsp. wykazali, że szybsza progresja choroby wątroby występowała głównie u osób z zaawansowanym niedoborem odporności, u których liczba CD4 w surowicy była niższa niż 200 kom./ μ l. Pacjenci ci mieli wyższą wiramię HCV i wyższe ciśnienie w żyłce wrotnej. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy progresją włóknienia wątroby a stosowaniem leczenia antyretrowirusowego [64]. U zakażonych HIV/HCV znacznie częściej stwierdza się prawidłową aktywność aminotransferaz. Zaawansowanie włóknienia i marskość wykazywano w biopsji wątroby u 10–30%

zakażonych z przetrwale normalnymi aktywnościami aminotransferaz [65,66]. Mimo, że wiramię HCV jest często bardzo wysoka u zakażonych HIV nie wykazano korelacji pomiędzy liczbą HCV RNA a nasileniem włóknienia [67].

W badaniach klinicznych występuje znacznie większa różnorodność stanowisk co do wpływu zakażenia HCV na progresję choroby związanej z zakażeniem HIV. Niektóre badania sugerują, że u osób z koinfekcją HIV/HCV rekonstrukcja immunologiczna jest znacznie gorsza w porównaniu z zakażonymi jedynie HIV [68]. Inni autorzy nie potwierdzają tych obserwacji [69]. Pacjenci z koinfekcją HIV/HCV są narażeni na większą hepatotoksyczność leków arw [68]. Mimo wielu niepożądanych działań leków antyretrowirusowych, wykazano, że ich stosowanie, zwłaszcza leków z grupy inhibitorów proteazy, ma korzystny wpływ na spowolnienie progresji choroby wątroby.

Wpływ cART na przebieg i następstwa zakażenia HCV u zakażonych HIV

Najnowsze badania sugerują, że cART zmniejsza ryzyko zgonu u chorych z koinfekcją HIV/HCV, zwłaszcza u tych, u których osiągnięto zahamowanie replikacji HIV. W licznych badaniach wykazano, że wykrywalne HIV RNA i krótsza skumulowana ekspozycja na cART towarzyszy większej martwiczozapalnej aktywności wśród HIV/HCV. Chorzy z koinfekcją HIV/HCV leczeni HAART mieli porównywalne wyniki biopsji wątroby z zakażonymi jedynie HCV, a niestosowanie inhibitorów proteazy było niezależnym czynnikiem progresji w kierunku marskości wątroby [70–72]. Wykazano, że stosowanie leków antyretrowirusowych zmniejszało śmiertelność z powodu chorób wątroby wśród chorych zakażonych HIV i HCV [73]. Dwunastoletnie obserwacje przeprowadzone w Niemczech potwierdziły, że stosowanie terapii antyretrowirusowej jest niezależnym czynnikiem wydłużającym przeżycie u chorych z HIV/HCV. Wśród chorych z HIV/HCV z wcześniej rozpoznaną niewydolnością wątroby, aż 30% leczonych cART przeżyło 3 lata w porównaniu z 18%, u których taka terapia nie była stosowana [74]. Również w dużym kohortowym badaniu D: A: D nie wykazano zależności pomiędzy skumulowanym czasem stosowania cART a śmiertelnością, z powodu choroby wątroby [75]. Dane te jednoznacznie potwierdzają, że terapia antyretrowirusowa nie tylko nie powinna być odraczana u chorych z HIV/HCV, ale zaleca się jej możliwe najwcześniejsze włączenie.

Leczenie zakażenia HCV u zakażonych HIV

Wskazania do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C są takie same jak u osób bez koinfekcji HIV. Wyniki wielu badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii opartej na interferonie i rybawirynie wykazały, że leczenie powinno być oferowane wszystkim zakażonym HIV, którzy mogą odnieść korzyści z tej terapii. Dotyczy to zwłaszcza chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, z pzw typu C zakażonych genotypem 2 i 3, chorych zakażonych genotypem 1 z HCV RNA <400000 IU/mL. Najkorzystniejszym momentem leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C jest okres zakażenia HIV, niewymagający leczenia antyretrowirusowego. Rozpoczęcie terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C u osoby leczonej arw wymaga ewentualnej modyfikacji zestawu terapeutycznego. Ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych nie należy stosować didanozyny, stawudyny, a retrowir może być stosowany w wyjątkowych,



klinicznie uzasadnionych sytuacjach. Stosowanie abakawiru może wiązać się z gorszą skutecznością leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C [76].

W leczeniu stosuje się standardowe dawki zarówno interferonu jak i rybawiryny, takie jak stосуje się u niezakażonych HIV. Terapia powinna trwać 48 tygodni, niezależnie od genotypu. Może być skrócona do 24 tygodni u chorych z genotypem 2 lub 3, którzy mają niską wiremę HCV i niezbyt nasilone włóknienie, a po pierwszych 4 tygodniach leczenia nie wykrywa się u nich obecności HCV RNA w surowicy. Z kolei wyłudzenie terapii do 72 tygodni zalecane jest u chorych z genotypem 1 i 4, którzy w 4 tygodniu leczenia mają wykrywalne HCV RNA w surowicy, w 12 tygodniu osiągnęli obniżenie HCV powyżej 2 log., a w 24 tygodniu leczenia nie wykrywa się u nich materiału genetycznego wirusa w surowicy. Nie poleca się kontynuowania terapii u chorych, u których w 4 tyg. nadal stwierdza się HCV RNA w surowicy, a w 12 tyg. obniżenie poziomu HCV RNA jest mniejsze niż 2 log. [7].

Piśmiennictwo:

1. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E i wsp.: Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2009; 48: 1763-71
2. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S i wsp.: Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005; 19: 593-601
3. Lewden C, May T, Rosenthal E i wsp.: Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The „Mortalite 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008; 48: 590-98
4. Gao S, Gui XE, Deng L i wsp.: Antiretroviral therapy hepatotoxicity: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics in a cohort of Han Chinese. *Hepatology*, 2006; 44: S132-39
5. Nunez M: Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*, 2006; 44: S132-39
6. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000; 283: 74-80
7. www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelines.asp 2009
8. Housset C, Boucher O, Girard PM i wsp.: Immunohistochemical evidence for human immunodeficiency virus-1 infection of liver Kupffer cells. *Hum Pathol*, 1990; 21: 404-8
9. Housset C, Lamas E, Courgnaud V i wsp.: Presence of HIV-1 in human parenchymal and non-parenchymal liver cells *in vivo*. *J Hepatol*, 1993; 19: 252-58
10. Housset C, Lamas E, Brechot C: Detection of HIV1 RNA and p24 antigen in HIV1-infected human liver. *Res Virol*, 1990; 141: 153-59
11. Hong F, Tuyama A, Lee TF i wsp.: Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1alpha-mediated stellate cell activation. *Hepatology*, 2009; 49: 2055-67
12. Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD i wsp.: HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS One*, 2009; 4: e4623
13. Bruno R, Galastri S, Sacchi P i wsp.: The HIV Envelope Protein GP120 Modulates The Biology of Human Hepatic Stellate Cells: A Link Between HIV Infection and Liver Fibrogenesis. *Gut*, 2009; (Epub ahead of print)
14. Alter MJ: Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*, 2006; 44: S6-9
15. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL: Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*, 2003; 188: 571-77
16. Sulkowski MS: Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*, 2008; 48: 353-67
17. Thio CL: Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*, 2009; 49: S138-45
18. Gerberding JL: Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis*, 1994; 170: 1410-17.
19. Colin JF, Cazals-Hatem D, Liorit MA i wsp.: Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999; 29: 1306-10
20. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S i wsp.: Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*, 2009; 23: 1881-89
21. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR i wsp.: Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*, 1997; 11: 597-606
22. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J i wsp.: Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS*, 2008; 22: 2135-41
23. Revill PA, Littlejohn M, Ayres A i wsp.: Identification of a novel hepatitis B virus precore/core deletion mutant in HIV/hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS*, 2007; 21: 1701-10
24. Op den Brouw ML, Binda RS, van Roosmalen MH i wsp.: Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: a possible immune escape mechanism of hepatitis B virus. *Immunology*, 2009; 126: 280-89
25. Chang JJ, Sirivichayakul S, Avihingsanon A i wsp.: Impaired quality of the hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell response in human immunodeficiency virus type 1-HBV coinfection. *J Virol*, 2009; 83: 7649-58
26. Guo H, Jiang D, Ma D i wsp.: Activation of pattern recognition receptor-mediated innate immunity inhibits the replication of hepatitis B virus in human hepatocyte-derived cells. *J Virol*, 2009; 83: 847-58
27. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J i wsp.: Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology*, 2008; 135: 226-33
28. Rodriguez-Torres M, Gonzalez-Garcia J, Brau N i wsp.: Occult hepatitis B virus infection in the setting of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection: clinically relevant or a diagnostic problem? *J Med Virol*, 2007; 79: 694-700
29. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE: Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004; 36: 869-75
30. Tsui JI, French AL, Seaberg EC i wsp.: Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women. *Clin Infect Dis*, 2007; 45: 736-40
31. Morsica G, Ancarani F, Bagaglio S i wsp.: Occult hepatitis B virus infection in a Cohort of HIV-positive patients: Correlation with hepatitis C virus coinfection, virological and immunological features. *Infection*, 2009; 37: 445-49
32. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ i wsp.: Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss HIV Cohort Study*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998; 17: 6-13

33. Lacombe K, Bottero J, Lemoine M i wsp.: HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies. *J Antimicrob Chemother*, 2010; 65: 10–17
34. Filippini P, Coppola N, Pisapia R i wsp.: Impact of occult hepatitis B virus infection in HIV patients naive for antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006; 20: 1253–60
35. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H i wsp.: Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis*, 2005; 191: 1435–41
36. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C i wsp.: Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*, 1992; 103: 590–94
37. French AL, Lin MY, Evans CT i wsp.: Long-term serologic follow-up of isolated hepatitis B core antibody in HIV-infected and HIV-uninfected women. *Clin Infect Dis*, 2009; 49: 148–54
38. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 36–39
39. Kim HN, Harrington RD, Crane HM i wsp.: Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations. *Int J STD AIDS*, 2009; 20: 595–600
40. Moreno S, Garcia-Samaniego J, Moreno A i wsp.: Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with HIV infection and HCV/HBV co-infection. *J Viral Hepat*, 2009; 16: 249–58
41. Kelleher TB, Afdhal N: Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*, 2006; 44: S126–31
42. Martin-Carbonero L, Soriano V: New paradigms for treating hepatitis B in HIV/hepatitis B virus co-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2009; 65: 379–82
43. Soriano V, Tuma P, Vispo E i wsp.: Hepatitis B in HIV patients: what is the current treatment and what are the challenges? *J HIV Ther*, 2009; 14: 13–18
44. Sheldon J, Ramos B, Garcia-Samaniego J i wsp.: Selection of hepatitis B virus (HBV) vaccine escape mutants in HBV-infected and HBV/HIV-coinfected patients failing antiretroviral drugs with anti-HBV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007; 46: 279–82
45. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP i wsp.: The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2614–21
46. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M: Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS*, 2009; 23: 546–47
47. Bellini C, Keiser O, Chave JP i wsp.: Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*, 2009; 10: 12–18
48. Graham CS, Baden LR, Yu E i wsp.: Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2001; 33: 562–69
49. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA i wsp.: Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *Women and Infants Transmission Study*. *J Infect Dis*, 1998; 177: 1480–88
50. Pappalardo BL: Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2003; 32: 727–34
51. Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V i wsp.: HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS*, 2007; 21: 1811–15
52. Dobosz S: The risk of vertical HCV transmission in children born to HIV infected mothers. *Przegl Epidemiol*, 2007; 61: 349–56
53. Floridia M, Tamburrini E, Anzidei G i wsp.: Declining HCV seroprevalence in pregnant women with HIV. *Epidemiol Infect*, 2010; 25: 1–5
54. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H i wsp.: Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis*, 2009; 9: 775–83
55. Flichman D, Kott V, Sookoian S, Campos R: Acute hepatitis C in a chronically HIV-infected patient: evolution of different viral genomic regions. *World J Gastroenterol*, 2003; 9: 1496–500
56. Low E, Vogel M, Rockstroh J, Nelson M: Acute hepatitis C in HIV-positive individuals. *AIDS Rev*, 2008; 10: 245–53
57. Schnuriger A, Dominguez S, Guiguet M i wsp.: Acute hepatitis C in HIV-infected patients: rare spontaneous clearance correlates with weak memory CD4 T-cell responses to hepatitis C virus. *AIDS*, 2009; 23: 2079–89
58. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S i wsp.: Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*, 2009; 136: 1609–17
59. Danta M, Brown D, Bhagani S i wsp.: Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*, 2007; 21: 983–91
60. Danta M, Semmo N, Fabris P i wsp.: Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2008; 197: 1558–66
61. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS i wsp.: Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*, 2007; 21: 2209–16
62. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM i wsp.: Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. *The Multicenter Hemophilia Cohort Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993; 6: 602–10
63. Macias J, Berenguer J, Japon MA i wsp.: Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*, 2009; 50: 1056–63
64. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W i wsp.: HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat*, 2009; 25: Epub ahead of print
65. Maida I, Soriano V, Barreiro P i wsp.: Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007; 23: 801–4
66. Sanchez-Conde M, Berenguer J, Miralles P i wsp.: Liver biopsy findings for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Infect Dis*, 2006; 43: 640–44
67. Heller T, Seeff LB: Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C? *Hepatology*, 2005; 42: 1261–63
68. Greub G, Ledergerber B, Battegay M i wsp.: 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: 1800–5
69. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH i wsp.: Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*, 2002; 288: 199–206
70. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M i wsp.: The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology*, 2005; 41: 123–31
71. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF i wsp.: Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*, 2006; 44: 47–55
72. Verma S, Wang CH, Govindarajan S i wsp.: Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients? *Clin Infect Dis*, 2006; 42: 262–70
73. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G i wsp.: Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*, 2003; 362: 1708–13
74. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M i wsp.: Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*, 2006; 20: 49–57
75. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N i wsp.: Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1632–41
76. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P i wsp.: Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*, 2008; 62: 1365–73

