

Marskość wątroby związana z HBV i HCV u zakażonych HIV – możliwości leczenia

Treatment of liver cirrhosis connected with HBV and HCV in HIV co-infected patients

Krzysztof Simon

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

Summary: There is little evidence that coinfection with HBV or HCV affect HIV /AIDS progression, but a lot of published data that HIV coinfection is associated with faster progression of chronic HBV,HCV liver disease.The highly active antiretroviral therapy (HAART,cART) improved the prognosis of HIV/AIDS disease, but the complications of associated HBV, HBV/HDV, HCV liver diseases become more relevant. Moreover several HAART regimes have been associated with steatosis and drug-induced liver disease. Thus, liver diseases among HIV patients become major cause of illness and death.

Słowa kluczowe: marskość • HBV • HCV • HIV • IFN alfa • PEGIFN alfa • analogi nukleo-zydowe, -tydowe

Key words: cirrhosis • HBV • HCV • HIV • IFN alpha • PEGIFN alpha • nucleo-side,-tide analogues

Adres do korespondencji: Krzysztof Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@poczta.onet.pl

Wstęp

Zgodnie z definicją WHO marskość wątroby to rozlany proces chorobowy toczący się w mięszu wątroby charakteryzujący się postępującym włóknieniem [1], zaburzeniem prawidłowej cytoangioarchitektoniki mięszu z wyodrębnieniem guzków rzekomych. Tak więc obecność samego włóknienia, niezależnie od stopnia zaawansowania, nie może być traktowana jako marskość. Kryteria podziału marskości wątroby są zróżnicowane: klasyfikujemy więc marskość pod względem etiologicznym (o czym niżej), morfologicznym (drobno-, wielkoguzkowa, postać mieszana), czynnościowym (funkcja wyrównana/niewyrównana), ze względu na aktywność biochemiczną procesu chorobowego (aktywna/nieaktywna) oraz pod względem klinicznym: wrotna, pomartwicza (HBV, HDV, HCV), dysmetaboliczna, żółciowa, splenomegaliczna. W praktyce klinicznej szczególne znaczenie ma podział etiologiczny ze względu na ewentualną możliwość postępowania przyczynowego oraz podział czynnościowy, który z jednej strony określa cele, możliwości i bezpieczeństwo terapii, a z drugiej strony ma istotne znaczenie rokownicze.

Do najważniejszych przyczyn przewlekłych chorób wątroby, a w konsekwencji marskości wątroby zaliczamy czynniki wi-

rusowe: HBV, HDV, HCV, alkohol, zaburzenia metaboliczne (spichrzanie żelaza, miedzi, zaburzenia gospodarki tłuszczowej i inne), choroby dróg żółciowych, choroby żył wątrobowych i naczyń, zlewiska żyły wrotnej, leki, toksyny, środki chemiczne, zaburzenia immunologiczne, rzadziej inne przyczyny. Z wielu względów u szeregu pacjentów etiologia marskości jest złożona, szczególnie często złożoną etiologię marskości wątroby obserwuje się u pacjentów zakażonych HIV, co w sposób istotny komplikuje możliwości leczenia przyczynowego i wpływa negatywnie na przebieg choroby, a więc i na rokowanie [1–4].

Obraz kliniczny marskości wątroby jest również bardzo bogaty i zróżnicowany, a o ostatecznym przeżyciu decydują różnorodne powikłania (mogące występować wybiórczo lub łącznie) dotyczące praktycznie wszystkich układów. Rzecz interesująca u części pacjentów brak jest istotnych objawów klinicznych, a marskość wątroby stwierdza się przypadkowo np. w trakcie zabiegów chirurgicznych na jamie brzusznej. U większości, choroba ma charakter postępujący; niestety szczególnie szybki postęp choroby obserwuje się u pacjentów z zaburzeniami odporności, w tym u zakażonych HIV [4]. Najbardziej typowe, zwykle nakładające się na siebie i powiązane patogenetycznie powikłania marskości wątroby zestawiono w Tabeli 1.

Z uwagi na złożoność obrazu klinicznego marskości wątroby, w praktyce klinicznej wykorzystuje się systemy klasyfikacyjne ułatwiające rokowanie w tych przypadkach. Do najczęściej stosowanych zaliczmy klasyfikację stopnia zaawansowania marskości wątroby wg Childa-Turcotta-Pough oraz klasyfikację MELD (ang. model for end-stage liver disease). U pacjentów zakażonych HIV, z uwagi na różny stopień niedoboru odporności, jak i sposoby prowadzenia terapii zakażeń HIV/AIDS, wszystkie te systemy klasyfikacyjne mają nie do końca sprecyzowane znaczenie rokownicze [1]. Ocenia się, że u pacjentów nie zakażonych HIV z wyrównaną marskością wątroby szansa przeżycia 10 lat wynosi ok. 47%, z marskością niewyrównaną 5 letnia szansa przeżycia wynosi jedynie ok. 16%, a już 10 letnia szansa przeżycia jest prawie żadna [2,4]. Stąd wszystkie postępowania terapeutyczne, nawet z tak zaawansowaną i nieodwracalną chorobą jak jest marskość, mają szczególnie ważne znaczenie kliniczne.

Epidemiologia zakażeń HBV i HCV u zakażonych HIV

W skali globalnej zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, obserwowane u ok. 5% populacji na Świecie, zaliczane są do najistotniejszych problemów zdrowia publicznego. Istotnym problemem i to narastającym są zakażenia HBV/HDV/HCV u pacjentów zakażonych HIV, co wynika ze wspólnych dróg szerzenia się tych wirusów (choć o różnej efektywności biologicznej), jak i coraz skuteczniejszej i bardziej dostępnej terapii antyretrowirusowej [1,3,4].

HBV/HDV

U osób immunokompetentnych do chronizacji procesu, a w konsekwencji ewentualnego rozwoju marskości i pierwotnego raka wątroby, dochodzi zasadniczo jedynie w zakażeniu HBV, HBV/HDV i HCV. Znane są też liczne manifestacje pozawątrobowe zakażenia tymi wirusami. U osób z HIV oraz z innymi zaburzeniami odporności, również zakażenie wirusami nie tylko pierwotnie hepatotropowymi, może prowadzić do przewlekłej postępującej patologii mięszu wątroby [1,4].

Ocenia się że znaczni przebytego lub aktualnego zakażenia HBV stwierdza się u ok. 2 mld ludzi na Świecie, z tego ponad 350 mln jest przewlekłe zakażonych HBV. W Europie (dane EUROSIDA) zakażenie HBV dotyczy także ok. 10% pacjentów równocześnie zakażonych HIV.

W Polsce liczbę zakażonych HBV ocenia się na 320 tys, przy czym zapadalność na zakażenie HBV wynosiła w latach 2000–2007 7,3–3,2/100 tys. i w przeciwieństwie do zakażenia HCV, stale się zmniejsza. Natomiast nieznaną i bardzo trudną do oceny jest liczba pacjentów z minireplikacją HBV, bowiem znaczni zakażenia HBV stwierdza się u ok. 20% populacji, w tym obecność HBsAg u 1–1,5%. U ok. 7% zakażonych immunokompetentnych osób dorosłych i aż u 90% niemowląt dochodzi do przejścia procesu zapalnego w stan przewlekły. 1,3–5,9% pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby t. B rocznie rozwija marskość wątroby, czyli ostatecznie dotyczy to aż 25–40% zakażonych. Wykazano też że 75% rozpoznawanych w Świecie pierwotnych raków wątroby (HCC) wykazuje związek patogenetyczny z przewlekłym zakażeniem HBV [1,4–6]. Jest to jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów a skali globu, do tego coraz częściej

rozpoznawany u współzakażonych HIV. Niestety w momencie rozpoznania HCC jedynie ok. 15% przypadków kwalifikuje się do radykalnego zabiegu chirurgicznego lub przeszczepu wątroby. W grupie pacjentów z konfekcją HBV/HCV odsetek ten jest oczywiście znacznie mniejszy; do niedawna pacjenci współzakażeni HIV z zaawansowaną patologią wątroby i/lub HCC w ogóle nie byli brani pod uwagę jako kandydaci do przeszczepu wątroby.

W Polsce od szeregu lat obserwujemy postępującą zmianę sytuacji epidemiologicznej, jak i obrazu klinicznego zakażenia wirusami pierwotnie hepatotropowymi. Wynika to z istotnej poprawy sytuacji sanitarno-epidemiologicznej w skali całego kraju. Wiąże się z przestrzeganiem przez: służbę zdrowia, gabinety kosmetyczne, fryzjerskie itp. surowych przepisów sanitarnych; stosowaniem nowych metod, środków, oraz kontroli sterylizacji, a właściwie autoklawowania sprzętu medycznego; szerokim stosowaniem sprzętu jednorazowego w praktyce klinicznej; wprowadzeniem skutecznych metod profilaktyki czynnej przeciw zakażeniom HBV (obowiązkowy program szczepień) i HAV (dostępna szczepionka), oraz szerszego dostępu do bieżącej wody w warunkach wiejskich (HAV). Te pozytywne trendy zaburza jednak zwiększająca się liczba narko- i lekomanów w tym stosujących środki odurzające i leki dożylnie, w ogromnej większości nie przestrzegających podstawowych zasad sanitarno-epidemiologicznych, oraz wzmożona – co jest samo w sobie zjawiskiem pozytywnym, mobilność Polaków: turystyka, czasowe migracje zarobkowe. Polska staje się też atrakcyjnym krajem turystycznym, jak i docelowym miejscem emigracji dla wielu obcokrajowców, szczególnie z Europy Wschodniej i Azji.

Istotnym problemem jest też konfekcja HBV/HDV [1,2]. Zakażenie HDV stosunkowo często obserwowane w krajach Europy Południowej-najczęściej u narko- i lekomanów, jest w Polsce rozpoznawane sporadycznie, co może też wynikać z utrudnionego dostępu do testów diagnozujących to zakażenie (w Świecie koinfekcję HBV /HDV obserwuje się u 30–60% pacjentów stosujących dożylnie środki odurzające – w Polsce jedynie u 2,3% dożylnych narkomanów). HDV jest tzw. wirusem łożnym, potrzebującym do swojego namnażania się jednoczesnej obecności HBV w organizmie gospodarza. Współzakażenie tymi dwoma wirusami lub nadzakażenie HDV przy uprzednio istniejącym zakażeniu HBV wywołuje przewlekłe zapalenie wątroby o ciężkim przebiegu, z dużą tendencją do rozwoju marskości i/lub raka pierwotnego wątroby, szczególnie agresywny przebieg konfekcji HBV/HDV obserwuje się u zakażonych HIV/AIDS.

HCV

Według przybliżonych danych szacunkowych zakażeniem HCV w Świecie jest dotkniętych ok. 170 mln osób. W Europie (dane EUROSIDA) zakażenie HCV dotyczy 10–70% pacjentów równocześnie zakażonych HIV [1–4,7]. Niższy odsetek konfekcji HCV/HIV obserwuje się w krajach, gdzie dominującą drogą zakażenia HIV jest droga seksualna a więc w krajach Europy Zachodniej. Niestety w krajach gdzie do zakażenia HIV dochodzi głównie w trakcie dożylnego stosowania środków odurzających, a tak się dzieje na Ukrainie i Białorusi, odsetek współzakażonych HCV sięga 70%, w mniejszym stopniu w Polsce (61,2%) a więc problem dotyczy większości zakażonych HIV.

W Polsce liczbę osób zakażonych HCV oceniana jest na ok. 730 tys. Uważa się że dane są niedoszacowane, występuje też

znacznie zróżnicowanie regionalne na terenie Polski, jeśli chodzi o zapadalność na zakażenie HCV. Według raportów Państwowego Zakładu Higieny w ostatnich latach zapadalność na HCV w latach 2000–2007 wynosiła 4,9–7,8/100 tys, co stanowi w wartościach bezwzględnych 2058 osób w 2004 roku i 2993 w 2007 roku, a więc systematycznie wzrasta. Wydaje się jednak że raczej należy mówić o sprawniejszej wykrywalności zakażenia, niż rzeczywistym wzroście zapadalności. Rzeczywista liczba chorych zakażonych HCV jest więc bardzo trudna do oceny [8]. Zakażenie HCV stosunkowo rzadko manifestuje się ostrym jawnym klinicznie zapaleniem wątroby. Niemniej aż u około 70% zakażonych osób obserwuje się przejście w zakażenie przewlekłe, często o skąpo- lub bezobjawowym przebiegu klinicznym. Z tej liczby 20–30% po 20–30 latach rozwija marskość wątroby ze wszystkimi jej konsekwencjami, takimi jak niewydolność wątroby, nadciśnienie wrotne, pierwotny rak wątrobowokomórkowy (HCC).

Oczywiście u szeregu pacjentów zakażonych HIV obserwujemy równoczesną infekcję HBV/HCV, rzadziej HBV/HDV/HCV [7].

Przebieg zakażenia HBV/HCV u zakażonych HIV

Jeszcze 10 lat temu problem infekcji HBV czy HCV u zakażonych HIV był problemem zauważalnym, choć klinicznie marginalnym. Było to związane z brakiem skutecznej terapii HIV, a więc szybkim postępowaniem niedoboru odporności i związaną z tym szybką i wysoką śmiertelnością z powodu AIDS, jeszcze przed rozwojem marskości wątroby czy pierwotnego raka wątroby związanego z zakażeniem HBV czy HCV. Wprowadzenie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej cART i stałe jej unowocześnianie, zdecydowanie poprawiło rokowanie w tej grupie pacjentów. Niestety w tej sytuacji choroby wątroby związane z zakażeniem HBV, HBV/HDV czy HCV, jak i wszystkimi tymi wirusami łącznie, oraz polekowe uszkodzenia wątroby związane z terapią antyretrowirusową, stały się aktualnie jednym z najważniejszych czynników chorobowości i śmiertelności w grupie zakażonych HIV. Niemniej ciężkie toksyczne uszkodzenia wątroby, szczególnie często występujące u współzakażonych HBV/HDV/HCV, obserwuje się jedynie u ok. 10% pacjentów w trakcie HAART [7–12]. Jeśli chodzi o zakażenie HBV u pacjentów z infekcją HIV to wykazano [2,5]:

- brak wpływu HBV na progresję zakażenia HIV i występowanie AIDS;
- brak wpływu HBV na skuteczność cART;
- wzrost ryzyka rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby;
- wyższy stopień replikacji HBV u zakażonych HIV (co jak wiadomo wiąże się z wyższym ryzykiem progresji choroby wątroby);
- obniżony odsetek serokonwersji HBeAg do anty HBeAg;
- niską aktywność biochemiczną procesu chorobowego (niskie wartości ALAT), mimo progresji histologicznej zapalenia wątroby;
- duże ryzyko reaktywacji zakażenia HBV, nasilające się w miarę progresji niedoboru odporności;
- duże ryzyko rozwoju marskości wątroby, pierwotnego raka wątroby i cholestatycznego włókniejącego zapalenia wątroby (ang FCH); ryzyko to jest tym wyższe im większy jest stopień upośledzenia odporności oceniany liczbą limfocytów o fenotypie CD4 (szczególnie <200 limf. CD4/uł,

a także u pacjentów z wysoką replikacją HBV, starszych wiekowo, płci męskiej, dodatkowo zakażonych HDV i/lub HCV;

- znacząco wyższy odsetek zgonów u pacjentów z infekcją HBV/HIV w stosunku do grupy zakażonej jedynie HIV.

Jeśli chodzi o zakażenie HCV dominujące u współzakażonych HIV to wykazano [2,11]:

- brak wpływu HCV na progresję zakażenia HIV i występowanie AIDS;
- brak wpływu HCV na skuteczność cART;
- wzrost ryzyka rozwoju przewlekłego zapalenia;
- wzrost ryzyka rozwoju ostrej niewydolności wątroby i to niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby u pacjentów, u których włączono cART;
- duże ryzyko rozwoju marskości wątroby, pierwotnego raka wątroby. Ryzyko to jest tym wyższe im większy jest stopień upośledzenia odporności oceniany liczbą limfocytów o fenotypie CD4 (szczególnie <200 limf. CD4/uł), a także u pacjentów z HIVRNA >10 tys kopii/ml, w wieku >40 r.ż. w momencie zakażenia, płci męskiej, dodatkowo zakażonych HBV/HDV, otyłych, nadużywających alkoholu w przeszłości lub w trakcie zakażenia, z zaburzeniami gospodarki tłuszczowej i żelazowej – hemochromatoza/hemosyderoza. Porównując wyniki długoletnich obserwacji przebiegu zakażenia HCV w grupach współzakażonych HIV i nie zakażonych HIV, w szeregu badaniach klinicznych zaobserwowano w grupie zakażonych HIV, ciągu 10–15 lat obserwacji, rozwój marskości u 15–25% pacjentów i tylko u 2–4% pacjentów nie zakażonych HIV;
- znacząco wyższy odsetek zgonów u pacjentów z infekcją HCV/HIV w stosunku do grupy zakażonej jedynie HIV.

Cele leczenia marskości wątroby

Do podstawowych zaliczamy [1]:

1. Zahamowanie dalszego postępu choroby, a więc jeśli możliwe leczenie przyczynowe i leczenie objawowe.
2. Zapobieganie powikłaniom.
3. Leczenie powikłań.

Leczenie ma charakter kompleksowy i zależy od czynnika sprawczego, jak i od stopnia zaawansowania choroby wątroby.

U pacjentów zakażonych HIV sposób postępowania zależy także od: stopnia zaawansowania zaburzeń odporności, sposobu i charakteru prowadzenia terapii antyretrowirusowej, chorób współistniejących, w tym definiujących AIDS, sposobu leczenia tych chorób, zaburzeń psychicznych często obserwowanych w tej grupie pacjentów, i co szczególnie ważne możliwości racjonalnej współpracy z pacjentem.

W dalszej części pracy, z uwagi na objętość artykułu, skupię się jedynie na możliwościach leczenia przyczynowego HBV, HCV u pacjentów z marskością wątroby współzakażonych HIV.

Cele leczenia przyczynowego zakażeń HCV i HBV u pacjentów z marskością wątroby

Cele te są dokładnie takie same jak u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, czy manifestacjami pozawątrobowymi zakażeń związanych z HBV, HBV/HDV czy HCV i są to:

Tabela 1. Powikłania i następstwa marskości wątroby.

A. nadciśnienie wrotne i jego powikłania
a. rozwój krążenia obocznego żyłki przełyku i innych narządów rurowych przewodu pokarmowego i ich konsekwencje wtórne (krwotoki, zaburzenia odżywiania, zaburzenia metabolizmu leków);
b. gastro-, entero-, kolopatia wrotna i ich konsekwencje (krwawienia ze śluzówek);
c. poszerzenia naczyń w żołądku (ang. GAVE – obraz „skórki melona” i ich konsekwencje krwawienia);
d. wodobrzusze i jego konsekwencje (np. samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, przepukliny, niewydolność krążeniowo-oddechową);
e. zastoinowa splenomegalia, zwykle z hypersplenizmem;
B. encefalopatia wątrobowa
C. cholestaza
D. zespół wątrobowo-nerkowy
E. pierwotny rak wątroby – HCC (także postaci mieszane HCC/ChC)
F. wyniszczenie

- eliminacja HBVDNA lub odpowiednio HCV RNA z surowicy i być może także z tkanek – odpowiedź wirusologiczna (VR-RVR, EVR, ETR, SVR). Choć według współczesnych poglądów, opartych na wynikach bardzo precyzyjnych testów molekularnych rzadko, jeśli w ogóle, uzyskuje się całkowitą eliminację HBV czy HCV;
- stabilizacja i/lub poprawa obrazu histopatologicznego wątroby – odpowiedź histologiczna (HR);
- normalizacja wyników badań biochemicznych – odpowiedź biochemiczna (BR);
- zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC;
- zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań marskości wątroby;
- zwiększenie przeżywalności;
- poprawa jakości życia;
- ograniczenie zaraźliwości i szerzenia się zakażeń [5,11,13].

Zasady leczenia zakażenia HBV u pacjentów z HIV i marskością wątroby

Nadal nie dysponujemy lekami wirusobójczymi dla HBV, czy HDV. Do leczenia przewlekłych zakażeń HBV zarejestrowane są następujące leki: interferony alfa klasyczne: alfa 2a, alfa 2b, interferony alfa pegylowane: Pegasys (PEG-IFN α 2a); interferony: Consensus (będący mieszaniną IFN α , IFN β i IFN γ) i Alfaferon (naturalny IFN α z ludzkich leukocytów); analog nukleozydowy: lamiwudyna, entekawir, telbivudyna (podaję w kolejności rejestracji na terenie Polski), analog nukleotydu: adefowir dipivoxil [13–18].

Czynna narkomania czy alkoholizm czynią leczenie HBV mało efektywne i niebezpieczne, i poza indywidualnymi przypadkami nie powinno być stosowane. Natomiast terapia metadonem nie stanowi przeciwwskazania, a wręcz przeciw-

nie ułatwia prowadzenie leczenia antyHBV, niemniej 33% leczonych preparatami IFN α pacjentów wymaga korekty dawki metadonu [18].

Liczne przeciwwskazania do leczenia preparatami IFN α (należy do nich niewyrównana marskość wątroby kat. B jak i C wg. klasyfikacji Childa) w sposób istotny ograniczają liczbę osób zakażonych HBV u których można w ogóle rozpocząć leczenie przyczynowe. Ponadto u pacjentów z koinfekcją HIV, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby, znaczny niedobór odporności (liczba limfocytów CD4 <350 kom/ul), czyni taką ewentualną terapię mało efektywną. Natomiast terapia analogami nukleozydowymi i nukleotyduowymi jest ogólnie dobrze tolerowana i brak jest do niej istotnych p/wskazań. Wykazano że niektóre leki, zarejestrowane do chwili obecnej jedynie do leczenia zakażeń HIV, równocześnie silnie hamują replikację HBV (tenofovir, emtricitabina) co radykalnie zwiększa zakres manewru terapeutycznego. U pacjentów współzakażonych HBV/HIV istnieje stały podstawowy problem wyboru między terapią cART, a terapią zakażenia HBV [16–18].

Uważa się u współzakażonych HBV niezależnie od stopnia nasilenia replikacji HBV, z dokonaną ale wyrównaną marskością wątroby (Child A), przy bezwzględnej konieczności włączenia terapii cART, należy w pierwszym rzucie włączyć terapię antyretrowirusową, której elementem składowym powinien być tenofovir z emtricitabiną lub lamiwudyną (leki te hamują też replikację HBV). Terapia taka musi być bardzo ostrożnie prowadzona i monitorowana. Część leków antyretrowirusowych z patologią wątroby, a szczególnie u pacjentów z marskością wątroby, w ogóle nie może być stosowana z uwagi na znaną znaczną hepatotoksyczność lub niekorzystne interakcje (np. newirapina, didanozyna/tenofovir, saquinawir/adefovir, atazanawir/tenofovir), azydotymidyna, newirapina; ponadto większość leków antyretrowirusowych jest w różnym stopniu metabolizowana w wątrobie [18–20].

Potencjalnie hepatotoksyczne są wszystkie znane leki antyretrowirusowe, jak również szereg leków stosowanych w leczeniu zakażeń oportunistycznych (np. leki przeciwgrzybicze, sulfonamidy czy leki przeciwgrzybicze), chorób nowotworowych, czy zaburzeń psychotycznych typowo obserwowanych u pacjentów z AIDS.

Obserwowano także bardzo niebezpieczne gwałtowne zaostrenia procesu zapalnego w wątrobie (ang. flare-up) związane z rekonstrukcją immunologiczną w konsekwencji skutecznej terapii cART. Prowadziło to do niewyrównania funkcji wątroby i niewydolności narządu.

Istnieją też takie sytuacje kliniczne u współzakażonych HBV/HIV, kiedy bezwzględnie konieczne jest włączenie terapii cART jak i leczenia p/ HBV. W tych sytuacjach wykorzystujemy cART uwzględniającą w swym schemacie preparaty o działaniu antyHIV i anty HBV omówione wyżej.

U pacjentów z marskością niewyrównaną (Child B i C) aktualnie dostępną terapią cART uwzględniającą omówione wyżej schematy terapeutyczne jest niezmiernie ryzykowana i obciążona licznymi powikłaniami.

Natomiast u współzakażonych HBV/HIV z dokonaną marskością wątroby, niezależnie od stopnia zaawansowania marskości, przy braku konieczności lub możliwości włączenia te-

Tabela 2. Możliwości leczenia zakażenia HBV u pacjentów z marskością wątroby i koinfekcją HIV nie wymagających terapii antyretrowirusowej.

HBeAg	HBVDNA (PCR)	ALAT	Leczenie
Marskość wyrównana			
±	wykrywalny		
	>2000 IU/ml	>×2 lub norma	entekawir (Baraclude) lub adefowir (Hepsera)
	<2000 IU/ml	>×2	lecz jak wyżej
	<2000 IU/ml	norma	obserwuj
±	niewykrywalny		obserwuj
Marskość niewyrównana			
±	wykrywalny		entekawir lub adefowir i skieruj na LT
±	niewykrywalny		skieruj na LT

terapii cART, należy rozważyć następujące możliwości terapii HBV zestawione w Tabeli 2.

Dawkowanie leków i monitorowanie terapii tymi analogami nukleozydowymi omówiono w ogólnie informacjach dostarczonych przez producentów leków. Nie ustalono jak dotąd optymalnego czasu terapii entekawirem czy adefowirem, ale zaleca się jej kontynuację ponad rok, szczególnie przy wyjściowo nieobecnych HBeAg. U pacjentów HBe+ do czasu serokonwersji do anty HBe, z koniecznym 6 mies okresem konsolidacji (HBVDNA PCR dwukrotnie ujemny). U pacjentów HBe- do czasu serokonwersji HBsAg/antyHBs.

Lamiwudyna i telbivudyna stosowane samodzielnie są przeciwwskazane u pacjentów współzakażonych HBV/HIV

Wynika to z faktu, że lamiwudyna działa również na HIV, a stosowana samodzielnie szybko indukuje mutanty lekooporne zarówno HBV jak i HIV, natomiast telbivudyna choć bezpośrednio nie działa na HIV, indukuje mutanty HBV także oporne na lamiwudynę. W konsekwencji prowadziło by to do eliminacji lamiwudyny, jednego z nielicznych leków działających równocześnie na HBV i HIV, będących ważną składową cART.

U pacjentów z dokonaną marskością wątroby związaną z HBV (marskość niewyrównana jest przeciwwskazaniem) próbowano również stosować w różnych schematach IFNalfa oraz PEGIFNalfa. Wynika to z dowiedzionej skuteczności IFNalfa w leczeniu pacjentów z pzwz t. B oraz możliwości uniknięcia rozwoju oporności na analogi nukleozydowi. IFNalfa był skuteczny i bezpieczny u pacjentów z zawnosowanym włóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby. Nie istotnie statystycznie częściej u pacjentów z marskością obserwowano konieczności zmniejszenia dawki lub wcześniejszego przerwania. Autorzy tych doniesień podkreślają jednak, że zawsze istnieje zawsze ryzyko dekompensacji funkcji wątroby zwią-

zane z zaostrzeniami aktywności choroby w trakcie leczenia. Ostateczną opcją terapeutyczną pozostaje przeszczepienie wątroby, niemniej zabieg jest możliwy jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów (konieczny HIVRNA poniżej poziomu detekcji jak i liczba limf. CD4 >200 kom/ul). Duży problem, u zakażonych HIV, stanowi prowadzenie leczenia immunosupresyjnego, po przeszczepieniu wątroby [17–22].

Zasady leczenia zakażenia HCV u pacjentów z HIV i marskością wątroby

Nadal nie dysponujemy lekami wirusobójczymi także dla HCV. W terapii zakażenia HCV obecnie dostępne są jedynie dwie grupy leków, stosowane (poza przypadkami szczególnymi), w terapii skojarzonej: interferon alfa (wyżej wymienione preparaty oraz PEG-Intron czyli pegylowany-interferon alfa2b) i rybawiryna. A więc pod względem terapeutycznym sytuacja jest zdecydowanie gorsza niż u pacjentów z infekcją HBV/HIV [18,19,23,24]. Także u zakażonych HCV czynna narkomania czy alkoholizm czynią leczenie HCV mało efektywne i niebezpieczne, i poza indywidualnymi przypadkami, takie leczenie nie powinno być stosowane. Terapia metadonem nie stanowi przeciwwskazania do leczenia zakażenia HCV.

U osób z HCV najskuteczniejszą opcją terapeutyczną jest stosowanie interferonu pegylowanego w połączeniu z rybawiryną. Niestety jednym z podstawowych p/wskazań do terapii IFNalfa jest niewyrównana marskość wątroby.

U pacjentów współzakażonych HCV/HIV, podobnie jak u współzakażonych HBV/HIV, także istnieje stały podstawowy dylemat wyboru między terapią cART, a terapią zakażenia HCV. Wszelkie więc decyzje terapeutyczne, szczególnie u pacjentów z dokonaną marskością wątroby, powinny być podejmowane z ogromną rozważą i ostrożnością.

Uważa się u pacjentów z koinfekcją HCV/HIV, niezależnie od stopnia nasilenia replikacji HCV, z dokonaną ale wyrównaną marskością wątroby (Child A), przy bezwzględnej konieczności włączenia terapii cART, należy w pierwszym rzucie włączyć terapię antyretrowirusową, a następnie rozważyć możliwość leczenia infekcji HCV. U współzakażonych HIV/HCV terapię antyretrowirusową można rozpocząć wcześniej (z liczbą limfocytów CD4 >350 kom/ul, przy dużej liczbie kopii HIVRNA w surowicy krwi), z uwagi na dowiedziony niekorzystny wpływ wysokiej wirerii HIV na progresję włóknienia i marskości wątroby [2,7,18,23,24]. Leczenie zakażenia HCV u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby jest w praktyce możliwe i bezpieczne jedynie u tych pacjentów którzy odpowiedzieli na terapię antyretrowirusową tzn. zoobserwowano u nich wzrost liczby limfocytów CD4 >200 kom/ul i spadek HIVRNA poniżej poziomu detekcji. Z uwagi na znane niekorzystne interakcje lekowe w schemacie cART nie powinno się uwzględniać didanozyny, stawudyny, zydowudyny (niekorzystne interakcje z rybawiryną), a także atazanawiru, combiwiru czy triziwiru [18,19,24].

U pacjentów z marskością niewyrównaną (Child B i C) aktualnie dostępną terapią cART jest niezmiernie ryzykowna i zasadniczo nie powinna być prowadzona.

U pacjentów z marskością w wyrównaną i brakiem konieczności natychmiastowego włączenia cART należy zastosować terapię: PEG-IFN alfa (2a lub 2b) + rybawiryna w dawce >10,6 mg/kg cc, niezależnie od genotypu HCV, przez 12 mie-

się. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli po 24 tygodniach od jego zakończenia nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi [23,24]. Trwałą eliminację HCV uzyskuje się u <40% leczonych (biorąc wszystkie genotypy łącznie), a więc niższą niż u pacjentów nie zakażonych HIV. Eliminacja HCV ułatwia prowadzenie terapii antyretrowirusowej.

U osób z koinfekcją HCV/HIV i marskością niewyrównaną jedyną opcją terapeutyczną pozostaje przeszczepienie wątroby, niemniej zabieg jest możliwy jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów (konieczny HIVRNA poniżej poziomu detekcji jak i liczba limf. CD4 >200 kom/ul).

Piśmiennictwo:

1. Cheney CP, Goldberg EM, Chopra S: Cirrhosis and portal hypertension: an overview. W: Handbook of Liver Disease. 2nd edition, Friedman LS, Keeffe EB (red.), Wyd. Churchill, Livingstone, 2004; 125–37
2. Rockstroh JK: Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol*, 2006; 44: S25–27
3. Alter M: Epidemiology of viral hepatitis and HIV-coinfection. *J Hepatol*, 2006; 44: S6–9
4. Thio CL: Epidemiology and natural history of hepatitis B and HIV. W: HIV and viral hepatitis coinfection. Soriano V (red.), Wyd. Permanyer Publications, 2007, Mallorca, 81–90
5. Benhamou Y: Hepatitis B in the HIV-coinfected patients. *J AIDS*, 2007; 54:(Supl.2): S57–65
6. Chen CJ, Yang HL, Su J i wsp. For the REVEAL – HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006; 295(1): 65–73
7. Kogel M, Sauter F, Voigt E, Rockstroh JK: The burden of HIV and hepatitis C virus coinfection W: HIV and viral hepatitis coinfection. Soriano V (red.), Wyd. Permanyer Publications, 2007; Mallorca, 1–12
8. Pham TNQ, Mulrooney-Cousins PM, Mercer SE i wsp: Antagonistic expression of hepatitis C virus and alpha interferon in lymphoid cells during persistent occult infection. *J Viral Hepatitis*, 2007; 14: 537–48
9. Shire NJ, Horn PS, Rouster SD i wsp: HCV kinetics, quasispecies, and clearance in treated HCV infected and HCV-HIV 1 coinfecting patients with hemophilia. *Hepatology*, 2006; 44(5): 1146–57
10. Kramer JR, Girdano TP, Soucek J, El-Serag HB: Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol*, 2005; 42: 309–14
11. McGovern B: Hepatitis C in the HIV-infected patients. *J AIDS*, 2007; 45(Supl.2): S47–56
12. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson D i wsp: Unexpected significant liver disease among HIV/HCV – coinfecting persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy W: CROI, 2005, Boston, 2005; abs.121
13. Simon K: Skuteczność terapii przeciwwirusowej a problem oporności na analogi nukleozydowi i nukleotydydowe w przewlekłych zakażeniach HBV. *Medycyna pod Dyplomie*, 2007; 16(10): 26–31
14. Polska Grupa Ekspertów HBV (Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gładysz A, Halota W, Kryczka W, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K): Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Lek w Polsce*, 2007; 17(7): 101–3
15. Keeffe EB, Dierich DT, Han SH i wsp: A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 936–62
16. Fung SK, Lok ASF: Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol*, 2005; 42(1): S54–64
17. Lok A, McMahon B: Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007; 45(2): 507–39
18. Bonacini M: Diagnosis and management of cirrhosis in coinfecting patients. *J AIDS*, 2007; 54(Supl.2): S38–46
19. Perronne C: Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol*, 2006; 44: 119–25
20. Benhamou Y: Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV infected patients. *J Hepatol*, 2006; 44: S90–94
21. Buster E, Hansen B, Buti M i wsp: Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, 2007; 46(2): 388–94
22. Simsek H, Schiff E, Goodman Z i wsp: Efficacy of entecavir and lamivudine in chronic B patients with advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol*, 2007; 46(1): S197, Abstr. 518
23. Sulkowski M: Treatment algorithm for the management of hepatitis C in HIV – coinfecting persons. *J Hepatol*, 2006; 44(1): S49–55
24. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Barreiro P: Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. W: HIV and viral hepatitis coinfection Soriano V (red.), Wyd. Permanyer Publications, 2007; Mallorca, 29–46