

LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA C U OSOBA ZARAŽENIH VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE

JOSIP BEGOVAC

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

Liječenje HCV-infekcije u osoba zaraženih HIV-om pruža mogućnost eradikacije virusa tako da je svaka osoba s mjerljivom viremijom kandidat za liječenje. Liječe se koinficirane osobe koje imaju: 1) opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 2) stupanj fibroze F2 i veći bez obzira na vrijednosti aminotransferaza, i 3) više od 200 limfocita CD4+ u μ L krvi. Ne liječe se osobe koje aktivno konzumiraju ilegalne droge, veće količine alkohola i boluju ili su bolovale od teže neuropsihijatrijske bolesti. Preporuča se liječenje kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina prilagođenog tjelesnoj težini (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg). Primjenjuje se pegilirani interferon (doza za alfa-2a oblik: 180 μ g supkutano jednom tjedno; doza za alfa2-b oblik: 1,5 μ g/kg/tjedan). HCV RNK potrebno je odrediti nakon 4 tjedna liječenja, a potom prema potrebi nakon 12, 24, 48 i 72 tjedna. Da bi se evaluirao održani virološki odgovor potrebno je odrediti HCV-RNK 24 tjedna nakon završetka liječenja. Bolesnici koji imaju brzi virusološki odgovor (nedetektabilna razina HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja) liječe se u trajanju od 24 (genotipovi 2 i 3) ili 48 tjedana (genotipovi 1 i 4). Bolesnici koji nemaju brzi odgovor, ali imaju povoljan odgovor nakon 12. i 24. tjedna liječenja, liječe se 48 tjedana. Bolesnicima koji imaju smanjenje viremije <2 logaritma nakon 12 tjedana liječenja ili detektabilnu viremiju u 24. tjednu liječenja preporuča se prekid liječenja. U slučaju infekcije genotipom 1 i stupnjem fibroze 3 i 4 preporuča se liječenje s boceprevirom ili telaprevirom u kombinaciji s ribavirinom i pegiliranim interferonom. U slučaju perzistencije replikacije HCV-a tijekom liječenja potrebno je poštivati odgovarajuće preporuke o prekidu liječenja.

Ključne riječi: hepatitis C, virus hepatitisa C, HCV, HIV, koinfekcija, liječenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
Mirogojska 8
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: jbegovac@bfm.hr

UVOD

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) nalazi se u prosjeku u oko 24 % osoba zaraženih HIV-om u Europi (1), a u nas se koinfekcija našla u 15 % bolesnika (2). U koinficiranih bolesnika progresija HCV infekcije prema završnoj fazi jetrene bolesti je brža nego u HCV-monoinficiranih osoba (3, 4). Dekompenzirana ciroza jetre je sve češći uzrok smrti i bolničkog liječenja u osoba koinficiranih virusima HCV i HIV (5-7). Protokih godina objavljeno je više smjernica i preporuka za liječenje koinfekcije virusima HIV i HCV (8-11). No, kako novije informacije brzo pristižu odlučili smo obnoviti naše preporuke (12). Preporučene smjernice u ovom tekstu temelje se na neznatno modificiranom sustavu skorova prema Američkoj udruzi za zarazne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*) (tablica 1) (13).

INDIKACIJA ZA LIJEČENJE

Svim osobama koje su zaražene HIV-om treba učiniti probir na protutijelo na HCV. Osobama koje su pozitivne treba odrediti HCV RNK. Kako postoje osobe zaražene HCV-om koje su negativne na HCV-protutijela, potrebno je odrediti HCV RNK osobama koje imaju opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaza. Sve osobe koje imaju detektabilnu HCV RNK su kandidati za liječenje infekcije HCV-om. Prije liječenja

Tablica 1.

Ljestvica dokaza za pojedine preporuke

Jačina dokaza		Kvaliteta dokaza	
A	Dobra	I	Najmanje jedan randomizirani kontrolirani klinički pokus
B	Osrednja	II	Ostala istraživanja
C	Nedostatna	III	Mišljenje eksperata

potrebno je odrediti količinu HCV RNK i genotip virusa. Koinficirane osobe koje imaju manje od 350 limfocita CD4+ u μL krvi trebaju prvo liječiti zarazu HIV-om (14,15), a potom HCV-infekciju.

Učinkovitost liječenja infekcije HCV-om može ovisiti o broju limfocita CD4+ (16–18), te bi ga u idealnim uvjetima trebalo započeti kada su oni iznad 350 u μL krvi. U osoba koje se već dulje vrijeme liječe antiretrovirusnim lijekovima, a imaju limfocite CD4+ između 200 i 350 u μL krvi, u donošenju odluke o liječenju treba uzeti u obzir duljinu trajanja HCV-infekcije, težinu jetrene bolesti, duljinu supresije HIV-a i klasične prediktore uspješnosti HCV-liječenja poput genotipa i količine viremije. Bolesnike s manje od 200 limfocita CD4+ u μL krvi ili s manje od 15 % limfocita CD4+ obično ne treba liječiti jer zasad nema puno iskustava i postoji mogućnost da bi virusološki odgovor bio slabiji (18). U toj je situaciji potrebno prvo optimizirati anti-retrovirusno liječenje, a potom liječiti HCV-infekciju.

Zbog nuspojava liječenja interferonom bolesnici koji su ranije imali znake jetrenog zatajenja (ascites, gastrointestinalno krvarenje, encefalopatiju itd.) ne bi se trebali liječiti. Bolesnike s kompenziranom cirozom jetre (Child-Pugh klasa A) treba liječiti. Osobe s težim neuropsihijatrijskim poremećajima u anamnezi se ne liječe kao ni aktivni korisnici droga i alkohola. Bolesnici koji primaju supstitucijsku terapiju metadonom su kandidati za liječenje HCV-infekcije, no treba voditi računa o potrebi modificiranja doze metadona. U idealnim uvjetima liječenje treba biti timsko uključujući psihijatra i stručnjaka za liječenje ovisnosti (19).

U osoba koje ranije nisu liječene antiretrovirusnim lijekovima prvo se liječi kronični hepatitis C ako su limfociti CD4+ veći od 350 u μL krvi. No ako je viremija istodobno izraženija (npr. više od 50 000 kopija HIV RNK u plazmi), nije jasno treba li prvo antiretrovirusnim liječenjem potisnuti viremiju pa potom liječiti HCV-infekciju.

Preporuka: Liječe se osobe koje imaju: 1) opetovano povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, 2) stupanj fibroze F2 i veći bez obzira na vrijednosti aminotransferaza, i 3) više od 200 limfocita CD4+ u μL krvi uz optimalno antiretrovirusno liječenje. Ne liječe se osobe koje aktivno konzumiraju ilegalne droge, veće količine alkohola i boluju ili su bolovale od teže neuropsihijatrijske bolesti.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK PRIJE LIJEČENJA

Histološki pregled jetre omogućava precizniji uvid u oštećenje jetre i omogućava donošenje kratkoročne

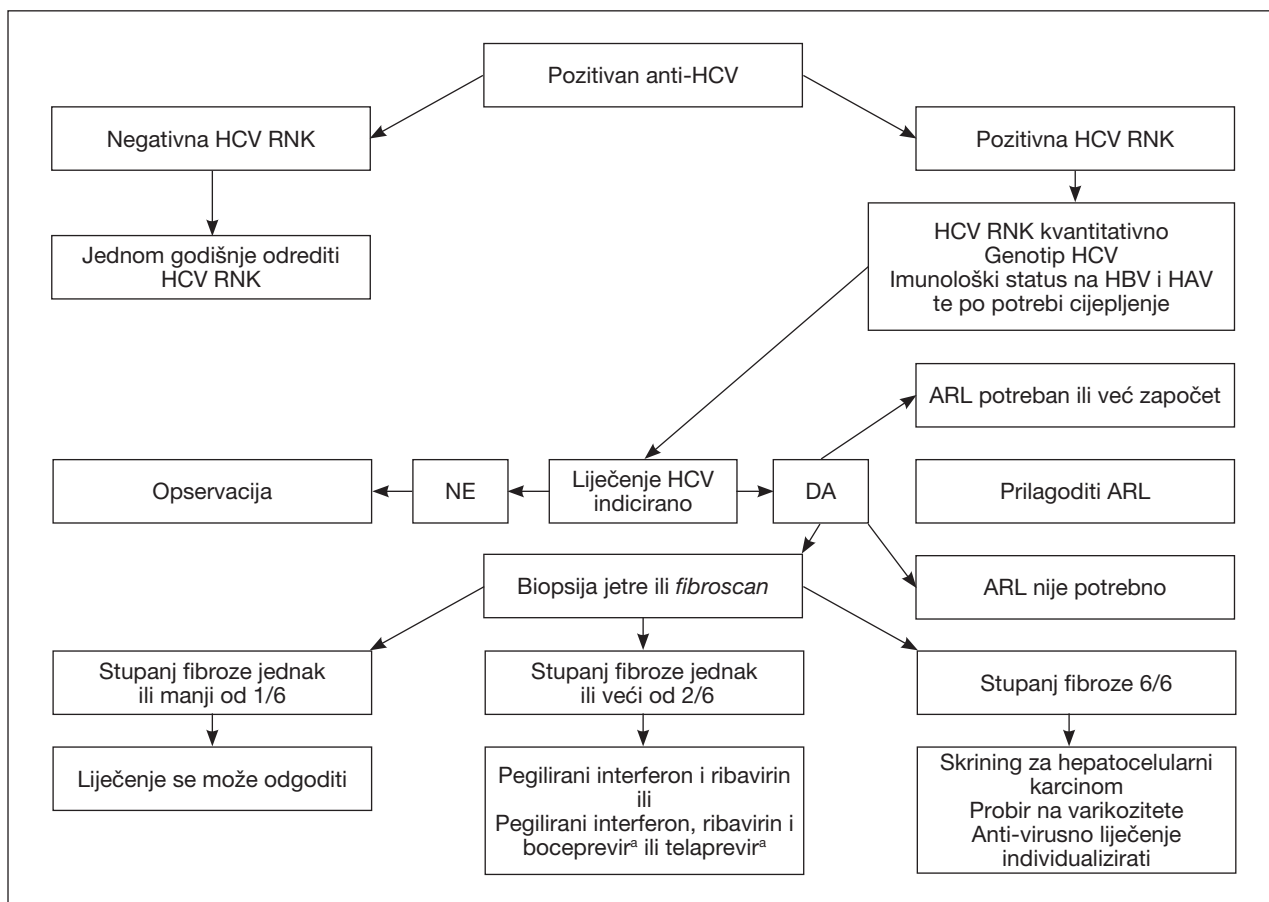
prognoze ciroze. Također isključuje druge mogućnosti oštećenja jetre poput hemokromatoze, alkoholom uzrokovane steatoze, Wilsonove bolesti, autoimunog hepatitisa itd. U osoba koje su istodobno zaražene HIV-om i HCV-om učestalost fibroze je relativno velika (20,21), a glavni njezin prediktor je duljina trajanja infekcije HCV-om (21). U prosjeku će oko 50 % koinficiranih osoba imati cirozu 25 godina nakon izloženosti HCV-u. Biopsija jetre može odgoditi liječenje ako je stupanj fibroze F0 ili F1 u zaraženih genotipovima 1 i 4 (sl. 1). Međutim, tada treba savjetovati ponovljanje biopsije jetre nakon 2 godine na što bolesnik ne mora pristati.

Preporuka: Biopsija jetre se načelno preporuča. No, imajući na umu moguću bržu progresiju HCV infekcije u fibrozu u osoba zaraženih HIV-om (22, 23), ako bolesnik ne pristaje na biopsiju jetre, to ga ne bi smjelo isključiti kao kandidata za liječenje (CIII).

Kao alternativu biopsiji jetre treba razmotriti i neinvazivne metode za procjenu jetrene fibroze poput elastometrije (*Fibroscan*) (24–27) i serumskih biokemijskih biljega (20,28–31). Prediktivne vrijednosti tih metoda su osobito dobre u određivanju izostanka fibroze i uznapredovalih oblika fibroze, ali su manje precizne u određivanju intermedijarnih oblika fibroze. Jedna meta analiza nalazi da vrijednost fibroskana manja 7,65 kPa dobro korelira sa skorom fibroze manjim od F2 (METAVIR), a vrijednost veća od 13 kPa dobro korelira sa skorom fibroze F4 ili više (32). U tim bi se situacijama biopsiju jetre moglo izbjeći.

LIJEČENJE

Liječenje hepatitisa C nudi mogućnost eradikacije HCV-a unutar definiranog vremena liječenja. Budući da je to potencijalna prednost za daljnje zbrinjavanje bolesnika zaraženih HIV-om, liječenje treba uzeti u obzir kod svakog bolesnika, kada je korist veća od rizika. Liječenje treba sagledati u kontekstu brže progresije jetrene fibroze kod HIV/HCV-koinfekcije te boljeg ishoda liječenja HCV-a poboljšanim zbrinjavanjem tih bolesnika. Trenutačna terapija se posebice preporuča bolesnicima s velikom vjerojatnošću postizanja održanog virološkog odgovora (SVR): genotipovi 2 ili 3 te bolesnicima zaraženim genotipom 1, ako je virusno opterećenje nisko (<600 000 jedinica/mL) i/ili ako je prisutan genotip IL28B-CC (33,34). Na temelju 4 osnovne varijable (serumska HCV RNK, genotip HCV, određivanje stadija jetrene fibroze uporabom elastometrije te određivanje genotipa IL28B) nedavno je razvijen Prometejev indeks koji se može koristiti kao kalkulator za predviđanje vjerojatnosti održanog virološkog odgovora tijekom liječenja pegiliranim



Sl. 1. Dijagnostički i terapijski algoritam za osobe zaražene HIV-om i HCV-om ARL, antiretrovirusno liječenje; ^asamo za genotip 1

interferonom i ribavirinom u bolesnika s HIV-HCV koinfekcijom (35). Dostupan je na mrežnom mjestu: (<http://ideasydesarrollo.com/fundacion/prometheu-sindex.php>).

LIJEČENJE INTERFERONOM I RIBAVIRINOM

Rezultati liječenja u koinficiranih bolesnika lošiji su od liječenja u bolesnika zaraženih samo HCV-om, što su potvrdili rezultati četiri veća (uključeno više od 100 bolesnika) randomizirana klinička pokusa i jedno veće opservacijsko istraživanje (tablica 2) (36–41).

U istraživanju ACTG 5071 su 133 bolesnika randomizirana u dvije skupine: 1) pegilirani interferon alfa-2a 180 µg supkutano jednom tjedno plus ribavirin 600 mg-1g/dan *per os* (N=66); 2) interferon alfa-2a prvo 3x tjedno 6 milijuna iJ supkutano, potom 3x tjedno 3 milijuna iJ plus ribavirin 600 mg-1 g/dan *per os* (N=67) (40). Istraživanje APRICOT (39) je imalo 868 bolesnika randomizirana u 3 skupine: 1) interferon alfa-2a prvo 3x tjedno 3 milijuna iJ supkutano plus ribavirin 800 mg *per os* (N=285); 2) pegilirani interferon

alfa-2a 180 µg supkutano jednom tjedno plus placebo *per os* (N=286) i 3) pegilirani interferon alfa-2a 180 µg supkutano jednom tjedno plus ribavirin 800 mg *per os* (N=289). Istraživanje RIBAVIC (38) je uključilo ukupno 412 bolesnika u Francuskoj i usporedilo liječenje pegiliranim interferonom plus ribavirin i običnim interferonom plus ribavirin. U navedenim istraživanjima je liječenje pegiliranim interferonom bilo obično uspješnije od liječenja klasičnim interferonom (tablica 2). Uspješnost liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom za genotip 1 bila je između 14 i 29 %. Razlika u uspješnosti navedenih istraživanja može se djelom tumačiti i razlikom u odustajanju od liječenja. Tako je u istraživanju RIBAVIC (38) 43 % bolesnika u skupini koja se liječila interferonom odustalo od liječenja, a 41 % bolesnika koji su primali pegilirani interferon su prekinuli liječenje. U istraživanju APRICOT (39) je svega 25 % bolesnika koji su primali pegilirani interferon i ribavirin odustalo od liječenja, a 39 % onih koji su primali klasični interferon i ribavirin. U otvorenom komparativnom opservacijskom istraživanju PRESCO (37) usporedila se duljina liječenja u trajanju od 48 tjedana nasuprot liječenju od 72 tjedna za genotipove 1 i 4 te 24 tjedna nasuprot liječenju od 48 tjedana za genotipove 2 i 3. Ukupna uspješnost liječe-

Tablica 2.

Uspješnost liječenja (postotak bolesnika s manje od 50 IU/ml HCV RNK) HCV/HIV koinficiranih bolesnika 24 tjedna od završetka liječenja. Osim ako nije drugačije navedeno, bolesnici su liječeni 48 tjedana. Prikazani su rezultati namjeravane analize (engl. intention to treat).

Istraživanje (referenca)	Liječenje	N	uspjeh liječenje (%) 24 tjedna od završetka liječenja		
			svi genotipovi	genotip 1	genotipovi koji nisu 1
Chung i sur. (40)	peg-IFN-2a + RBV	66	27	14	73
	IFN + RBV	67	12	6	33
Torriani i sur. (39)	peg-IFN-2a + RBV	289	40	29	62 ^a
	IFN + RBV	285	12	7	20 ^a
	peg-IFN-2a	286	37	14	36 ^a
Carret i sur. (38)	peg-IFN-2b + RBV	205	27	17 ^b	44 ^a
	IFN + RBV	207	19	6 ^b	43 ^a
Cargnel i sur. (41)	peg-IFN-2b + RBV	69	22	11 ^b	34 ^a
	peg-IFN-2b	66	9	9 ^b	9 ^a
Crespo i sur. (36)	peg-IFN-2b + RBV ^c	60	55	45	71 ^a
	IFN + RBV ^c	61	26	14	43 ^a
Nunez i sur. (37)	peg-IFN-2a + RBV ^d	258	NP	31 ^b	67 ^a
	peg-IFN-2a + RBV ^e	101	NP	53 ^b	82 ^a

peg-IFN=pegilirani interferon, IFN=interferon; RBV=ribavirin; NP=nije prikazano

^agenotipovi 2 i 3

^bgenotipovi 1 i 4

^c genotipovi 1 i 4 su se liječili 48 tjedana, a genotipovi 2 i 3 ukupno 24 tjedna.

^d kraće liječenje: genotip 1 ili 4, 48 tjedana (n=192); genotip 2 ili 3, 24 tjedna (n=96).

^e dulje liječenje: genotip 1 ili 4, 72 tjedana (n=45); genotip 2 ili 3, 48 tjedana (n=56).

nja se pokazala najvećom do sada (50%). Bolesnici su primali pegilirani interferon alfa-2a i ribavirin prilagođen tjelesnoj težini (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg).

Jedno istraživanje je usporedilo pegilirani interferon alfa-2a i pegilirani interferon alfa-2b u liječenju HIV/HCV koinficiranih bolesnika uz ribavirin prilagođen tjelesnoj težini (42). Iako su pojedini postoci uspješnosti liječenja bili veći kod pegiliranog interferona alfa-2a nije bilo statistički značajne razlike u uspješnosti (42).

Preporuka: Preporuča se liječenje kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina prilagođenog tjelesnoj težini (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg) (AI). Primjenjuje se pegilirani interferon (doza za alfa-2a oblik: 180 µg supkutano jednom tjedno; doza za alfa2-b oblik: 1.5 µg/kg/tjedan).

LIJEČENJE INTERFERONOM, RIBAVIRINOM I IZRAVNIM ANTIVIRUSNIM LIJEKOVIMA

Tijekom 2011. g. odobrena su za primjenu dva inhibitora proteaze HCV-a za primjenu u liječenju bolesnika s hepatitisom C zaraženih HCV genotipom 1. Prema rezultatima randomiziranih kliničkih pokusa u bolesnika samo zaraženih HCV-om očekujemo SVR u 75

% bolesnika koji prethodno nisu liječeni (43,44) i SVR iznad 60% u onih koji su prethodno liječeni (45,46).

Nekoliko je preliminarnih istraživanja ukazalo na uspješnost liječenja pegiliranim interferonom, ribavirinom, boceprevirom i telaprevirom u osoba koje su koinficirane virusima hepatitisa C i HIV-om (47-50). Indikacija za primjenu antivirusnih lijekova u liječenju hepatitisa C prikazana je na tablici 3.

Za bolesnike s infekcijom HCV-a genotipa 1, telaprevir se može dodati standardnom liječenju pegiliranom interferonu/ribavirinu tijekom prvih 12 tjedana liječenja (750 mg *per os* svakih 8 sati) (sl. 2). U slučaju uspješnog odgovora na liječenje u 4. tjednu (HCV RNK <1000 IU/mL), telaprevir treba nastaviti do 12. tjedna. Ako je razina HCV RNK u 12. tjednu još uvijek <1000 IU/mL, dvojnu terapiju s pegiliranim interferonom/ribavirinom treba nastaviti sve do 24. tjedna. Ako je razina HCV RNK nedetektabilna u 24. tjednu, dvojnu terapiju pegiliranim interferonom/ribavirinom treba nastaviti i još 24 tjedna čime se trajanje duljine liječenja produkuje na ukupno 48 tjedana (sl. 2). Zbog međusobnih interakcija lijekova, telaprevir se prema sadašnjim spoznajama može koristiti u kombinaciji s raltegravirom, rilpivirinom, etravirinom i efavirenzom (s efavirenzom doza telaprevira treba biti 1125 mg svakih 8 sati) i atazanavirom (potpomognut niskim dozama ritonavira) s tenofovirom ili abakavirom ili emtricitabinom ili

Tablica 3.

Preporuke za liječenje hepatitisa C uzrokovanog genotipom 1 u osoba zaraženih HIV-om u odnosu na stupanj fibroze i prethodni odgovor liječenja. Trojna terapija podrazumijeva primjenu pegiliranog interferona, ribavirina te ili boceprevira ili telaprevira.

Stupanj fibroze	Prethodni odgovor na liječenje		
	Ranije nije liječen	Relaps bolesti ^a	Nije bilo odgovora na liječenje ^b
F0/F1	Odgoditi	Odgoditi	Odgoditi
F2	Individualni pristup	Individualni pristup	Individualni pristup
F3/F4	Liječenje s tri lijeka	Liječenje s tri lijeka	Liječenje s tri lijeka ^c

Stupanj fibroze se procjenjuje prema algoritmu METAVIR.

^aNemjerljiva količina HCV-RNK neposredno nakon liječenja, ponovna pojava HCV-RNK 24 tjedna nakon završetka liječenja

^bSmanjenje viremije za manje od 2log10 nakon 12 tjedana liječenja; Smanjenje viremije za više od 2log10 nakon 12 tjedana liječenja, ali detektabilna viremija nakon 12 i 14 tjedna liječenja

^cIndividualna procjena kod fibroze stupnja 4 ako je bolest kompenzirana. Provoditi liječenje u specijaliziranim centrima

lamivudinom. Interakcije se mogu provjeriti na mrežnoj stranici www.hep-druginteractions.org.

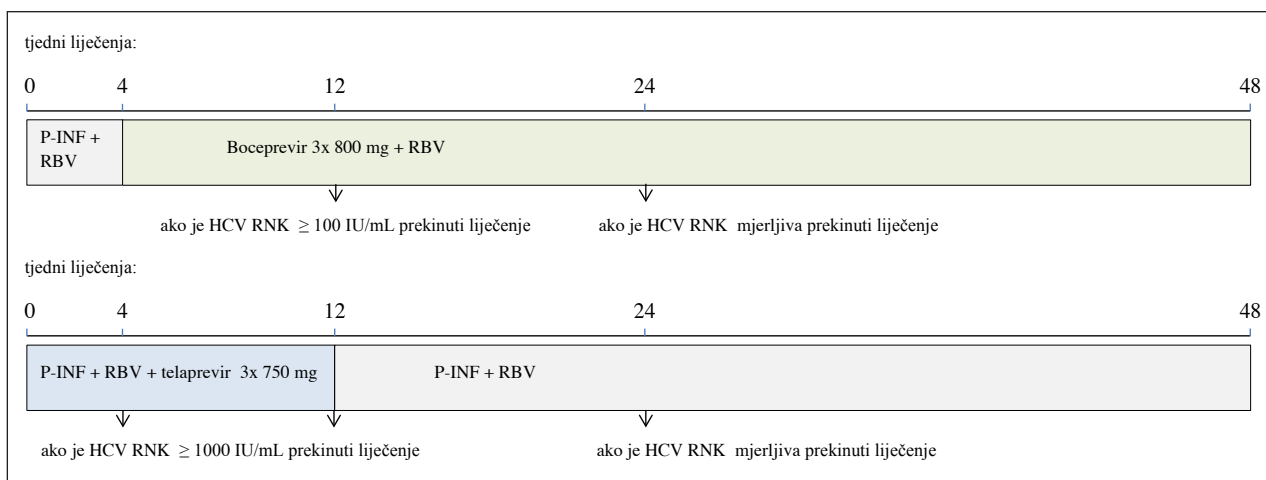
Boceprevir se može dodati pegiliranom interferonu i ribavirinu nakon 4 tjedna liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom (sl. 2). Liječenje se smatra nesvrshodnim ako je HCV RNK > 100 IU/mL u 12. tjednu liječenja ili ako postoji detektabilna HCV-RNK u 24. tjednu liječenja. U tom slučaju treba prekinuti kompletnu HCV-terapiju; radi se o nedostatnom virusološkom odgovoru s velikim rizikom razvoja rezistencije prema bocepreviru. Ukupno liječenje boceprevirom treba trajati 44 tjedana. Zbog mogućih interakcija s antiretrovirusnim lijekovima trenutno smatramo da se boceprevir može primijeniti zajedno s raltegravinom ili etravirinom u kombinaciji s tenofovirom ili abakavirom i lamivudinom ili emtricitabinom (vidi www.hep-druginteractions.org).

Preporuka: Za osobe zaražene HIV-om i genotipom 1 virusa hepatitisa C preporuča se liječenje kombinaci-

jom pegiliranog interferona, ribavirina (1000 mg/dan za <75 kg te 1200 mg/dan za >75 kg) i telaprevira ili boceprevira (BII). Primjenjuje se pegilirani interferon (doza za alfa-2a oblik: 180 µg supkutano jednom tjedno; doza za alfa-2-b oblik: 1,5 µg/kg/tjedan) tijekom 48 tjedana. Telaprevir se primjenjuje u dozi 3 x 750 mg tijekom prvih 12 tjedana liječenja. Boceprevir se primjenjuje nakon 4 tjedna liječenja pegiliranim interferonom i ribavirinom u dozi 3x 800 mg *per os*, ukupno 44 tjedna. Indikacija za liječenje i kriteriji prestanka liječenja su prikazani u tablici 3 i sl. 2.

PRAĆENJE I DULJINA LIJEČENJA INFEKCIJE HCV-OM

Gotovo svi bolesnici koji eradikiraju HCV imaju dobar virusološki odgovor nakon 12 tjedana liječenja (34–36). Istraživanja ukazuju da određivanje HCV RNK nakon 4 tjedna liječenja također ima progno-



Sl. 2. Preporučena primjena telaprevira i boceprevira (samo za genotip 1).

Liječenje treba prekinuti ako u bilo kojem trenutku imamo povećanje HCV RNK za 10x nakon prethodnog smanjenja viremije.

P-INF, pegilirani interferon; RBV, ribavirin.

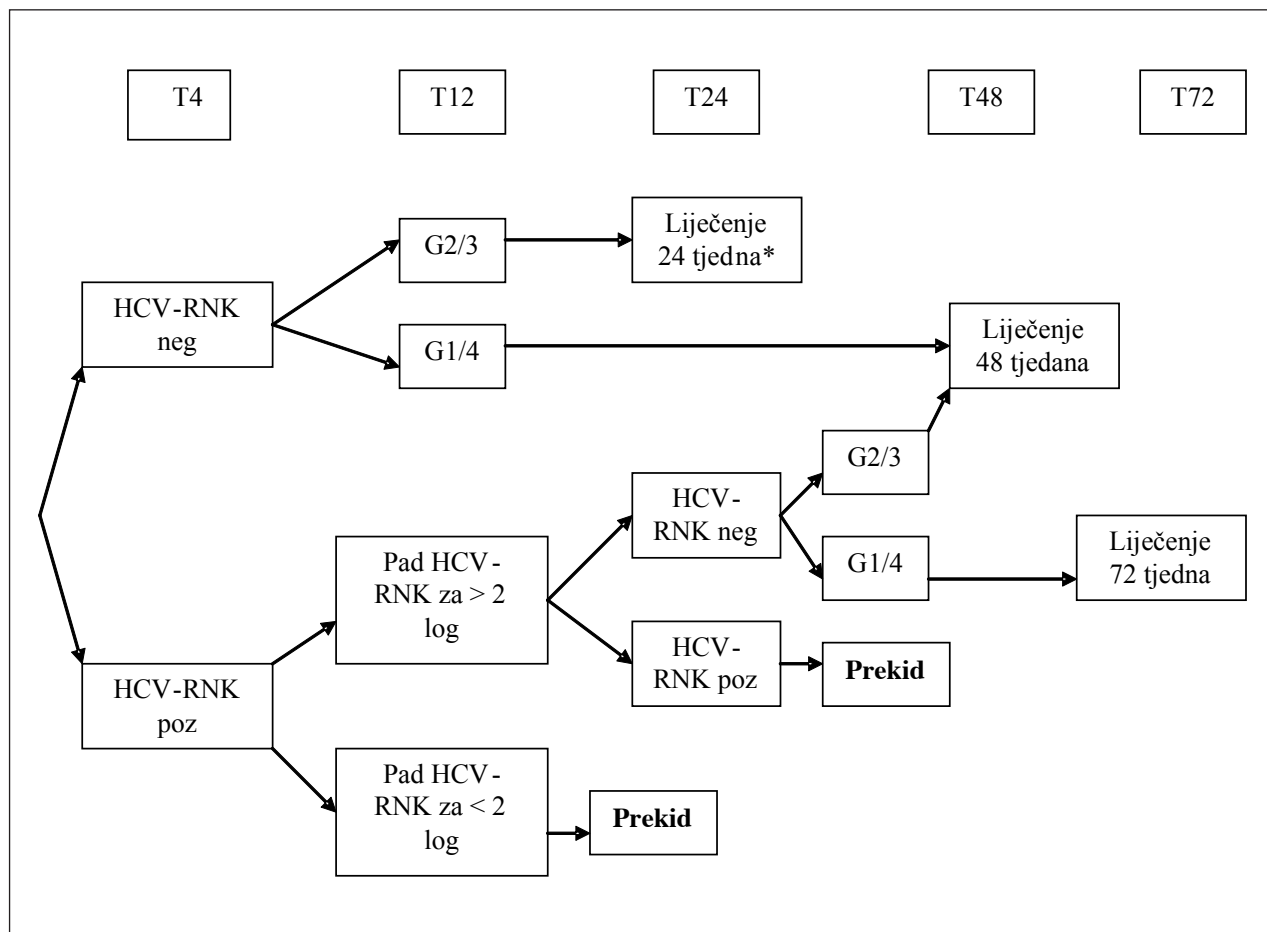
stičko značenje (51, 52). Prema tome rano određivanje HCV-RNK u serumu (nakon 4 tjedna) omogućava identifikaciju bolesnika kojima će produljeno liječenje koristiti. Istraživanja pokazuju da osobe koje imaju smanjenje viremije za 100x ili nemjerljivu količinu HCV RNK nakon 12 tjedana liječenja imaju šansu za dugotrajni održani odgovor (engl. *sustained response*) (38-40). HCV-RNK treba odrediti nakon 4 tjedna liječenja, potom prema potrebi nakon 12, 24, 48 i 72 tjedana. Da bi se evaluiralo održani odgovor potrebno je odrediti HCV RNK 24 tjedna po završetku liječenja. Kod primjene boceprevira i telaprevira treba poštivati preporuke o prekidu liječenja (sl. 2).

Preporuka: Algoritam dijagnostičkog i terapijskog pristupa sažet je na slikama 1, 2 i 3. Bolesnici koji imaju brzi virusološki odgovor (nedetektabilna razina HCV RNK nakon 4 tjedana liječenja) liječe se u trajanju od 24 (genotipovi 2 i 3) ili 48 tjedana (genotipovi 1 i 4). Bolesnici koji nemaju brzi odgovor, ali imaju povoljan odgovor nakon 12 i 24 tjedna liječenja, liječe se 48 tjedana, ali u slučaju genotipova 1 ili 4 dolazi u obzir i liječenje u trajanju 72 tjedana (sl. 3.). Bolesnicima koji

imaju smanjenje viremije <2 logaritma nakon 12 tjedana liječenja ili detektabilnu viremiju u 24. tjednu liječenja preporuča se prekid liječenja.

TOKSIČNOST ZBOG MEĐUDJELOVANJA ANTIRETROVIRUSNIH I ANTI-HCV LIJEKOVA

Anemija je česta nuspojava ribavirina tako da je potreban oprez u bolesnika koji istodobno primaju zidovudin. Bolesnici koji su anemični zbog primjene zidovudina ne bi smjeli primati ribavirin. Kako su opisani slučajevi teške laktične acidoze i pankreatitisa pri primjeni ribavirina i didanozina, ne preporuča se primjena didanozina. Opisani su, ali znatno rjeđe, slučajevi laktične acidoze pri istodobnoj primjeni ribavirina i stavudina. Ako je neizbježno da bolesnici primaju didanozin ili stavudin s ribavirinom, tada je potrebno monitorirati kliničke simptome laktacidemije (bolovi u trbuhu, vrućica, mučnina, povraćanje) i pankreatitisa i redovito određivati amilaze i laktate u krvi. Opisani su slučajevi zatajenja jetre u bolesnika s cirozom jetre



Sl. 3. Preporučeno praćenje i duljina liječenja hepatitisa C (HCV) u HCV/HIV koinficiranih bolesnika.

T, tjedan; neg, negativan; poz, pozitivan; G, genotip.

*U bolesnika s niskom početnom viremijom i minimalnom jetrenom fibrozom.

koji su primali didanozin i ribavirin. Nadalje, pojedine opservacije ukazuju da ribavirin može uzrokovati lipoatrofiju, prema tome treba izbjegavati antiretrovirusne lijekove koji češće uzrokuju lipoatrofiju. Efavirenz uzrokuje disforiju tako da je potreban oprez kod istodobne primjene interferona zbog preklapajućih neuropsihijatrijskih nuspojava. Kada se daje abakavir važno je da se primijeni doza ribavirina koja je prilagođena tjelesnoj težini, naime kod nižih doza ribavirina uspjeh liječenja HCV-infekcije je bio značajno lošiji (53, 54).

Nuspojave tijekom primjene boceprevira i telaprevira su relativno česte i ograničavajući čimbenik liječenja. Tijekom liječenja koinficiranih bolesnika do prekida najmanje jednog lijeka došlo je u do 20 % bolesnika. Glavne nuspojave telaprevira su anemija, osip i osjećaj opće slabosti, a boceprevira anemija, opća slabost i promjena okusa (disgeuzija).

NOVIJE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Trenutno se intenzivno istražuju različite nove mogućnosti liječenja hepatitisa C i za očekivati je niz novih opcija u bliskoj budućnosti. Terapija bez primjene interferona također postaje realnost. Noviji izravni antivirusni lijekovi mogu biti: 1) inhibitori proteaze NS3/4A (boceprevir, telaprevir, simeprevir, danoprevir, vaniprevir, faldaprevir, ABT-450); 2) analozi nukleozida inhibitori polimeraze NS5B (mericitabin, sofosbuvir); 3) nenukleozida (inhibitori polimeraze NS5B); 4) inhibitori proteina NS5A (daclatasvir) i 5) lijekovi koji djeluju na ciljna mjesta domaćina neophodnih za replikaciju HCV-a (miravirsen). U HCV/HIV koinficiranih osoba preliminarni rezultati istraživanja faldaprevira odnosno simeprevira s pegiliranim interferonom i ribavirinom pokazuju izvrsne rezultate (55, 56).

LITERATURA

1. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J i sur. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008; 198: 1337-44.
2. Seme K, Poljak M, Begovac J i sur. Low prevalence of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from Slovenia and Croatia. *Acta Virol* 2002; 46: 91-4.
3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22: 1979-91.
4. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS i sur. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007; 21: 2209-16.
5. Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Lopez M, Gonzalez-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 1467-71.
6. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C i sur. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9.
7. Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 165-73.
8. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Dostupno na URL adresi: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>. Datum pristupa informaciji: 14. travnja 2013.
9. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M i sur. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-89.
10. Brook G, Main J, Nelson M i sur. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Medicine* 2010; 11: 1-30.
11. Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012; 32: 1194-9.
12. Begovac J, Romih V. Liječenje kroničnog hepatitisa C u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 423-9.
13. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851-4.
14. Salmon-Ceron D, Lassalle R, Pruvost A i sur. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1295-304.
15. Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2009. godini. *Infektol Glasn* 2008; 28(Suppl 1): 3-20.
16. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R i sur. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 585-91.
17. Mauss S, Klinker H, Ulmer A i sur. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998; 26: 16-9.
18. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA i sur. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 36-49.
19. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188-93.

20. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM i sur. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
21. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M i sur. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
22. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V i sur. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
23. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F i sur. 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: 491-8.
24. Saito H, Tada S, Nakamoto N i sur. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2004; 29: 97-103.
25. Ziolk M, Handra-Luca A, Kettaneh A i sur. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
26. Castera L, Vergniol J, Foucher J i sur. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotect, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
27. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A i sur. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-9.
28. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F i sur. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 721-5.
29. Patel K, Gordon SC, Jacobson I i sur. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatology* 2004; 41: 935-42.
30. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R i sur. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatology* 2005; 43: 78-84.
31. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N i sur. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-25.
32. Friedrich-Rust M, Ong M. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
33. Pineda JA, Caruz A, Rivero A i sur. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 788-95.
34. Abu Dayyeh BK, Gupta N, Sherman KE i sur. IL28B Alleles Exert an Additive Dose Effect When Applied to HCV-HIV Coinfecting Persons Undergoing Peginterferon and Ribavirin Therapy. *PLoS ONE* 2011; 6: e25753.
35. Medrano J, Neukam K, Rallón N i sur. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1209-16.
36. Crespo M, Sauleda S, Esteban JI i sur. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14: 228-38.
37. Nunez M, Miralles C, Berdun MA i sur. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 972-82.
38. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S i sur. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-48.
39. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK i sur. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
40. Chung RT, Andersen J, Volberding P i sur. 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: 451-9.
41. Cargnel A, Angeli E, Mainini A i sur. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients on HAART. *Antivir Ther* 2005; 10: 309-17.
42. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J i sur. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49: 22-31.
43. Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR i sur. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-206.
44. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G i sur. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
45. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E i sur. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17.
46. Zeuzem S, Andreone P, Pol S i sur. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
47. Mallolas J, Pol S, Rivero A i sur. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: end of treatment (week 48) interim results. Program and abstracts of the 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2012; Barcelona, Spain. Abstract 50.
48. Sulkowski MS, Sherman KE, Soriano V i sur. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 9-13, 2012; Boston, Massachusetts. Abstract 54.
49. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C i sur. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 36.

50. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L i sur. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3-6, 2013. Abstract 37.
51. Martin-Carbonero L, Nunez M, Marino A i sur. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virologic response in HIV patients with chronic hepatitis C. AIDS 2008; 22: 15-21.
52. Crespo M, Esteban JI, Ribera E i sur. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. AIDS 2007; 21: 477-81.
53. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P i sur. 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.
54. Laufer N, Laguno M, Perez I i sur. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. Antivir Ther 2008; 13: 953-7.
55. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C i sur. Simeprevir with pegylated interferon/ribavirin in patients co-infected with chronic hepatitis C and HIV-1: week-24 interim analysis of the TMC435-C212 study. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 154LB.
56. Dieterich D, Soriano V, Nelson M i sur. STARTVerso 4: high rates of early virologic response in hepatitis C virus genotype 1/HIV co-infected patients treated with faldaprevir + pegylated interferon and ribavirin. Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 3-6, 2013; Atlanta, Georgia. Abstract 40LB.

S U M M A R Y

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTED PATIENTS

J. BEGOVAC

Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia

Treatment of HCV infection offers the possibility of viral eradication, thus every person with a detectable HCV viral load is a candidate for treatment. Treatment is recommended to all HCV/HIV co-infected patients with: 1) repeatedly elevated aminotransferase levels; 2) F2 stage of liver fibrosis or higher, regardless of alanine aminotransferase values; and 3) more than 200 CD4+ lymphocytes *per* μ L of blood. Treatment with a combination of pegylated interferon and weight-based ribavirin (1000 mg/day if <75 kg and 1200 mg/day if >75 kg) is recommended. Pegylated interferon is used as 180 μ g for the alfa-2a form and 1.5 mg/kg for the alfa-2b form once weekly subcutaneously. HCV RNA should be measured after 4 weeks of treatment, and later as needed, in weeks 12, 24, 48 or 72. For evaluation of a sustained virologic response, HCV RNA should be measured 24 weeks after the end of treatment. Treatment duration for patients who have a rapid viral response (undetectable levels of HCV RNA after 4 weeks of treatment) is 24 weeks (genotypes 2 and 3) or 48 weeks (genotypes 1 and 4). For patients without a rapid virologic response, but with an adequate response after 12 and 24 weeks, we generally recommend treatment for 48 weeks. Treatment discontinuation is recommended for patients with <2 log viral load decline after 12 weeks or with a detectable viral load after 24 weeks of treatment. In HCV genotype 1 infection and F3 or F4 liver fibrosis, treatment with boceprevir or telaprevir in addition to pegylated interferon and ribavirin is recommended. In case of persistent HCV replication during therapy stopping rules should be applied.

Key words: hepatitis C, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, coinfection, treatment