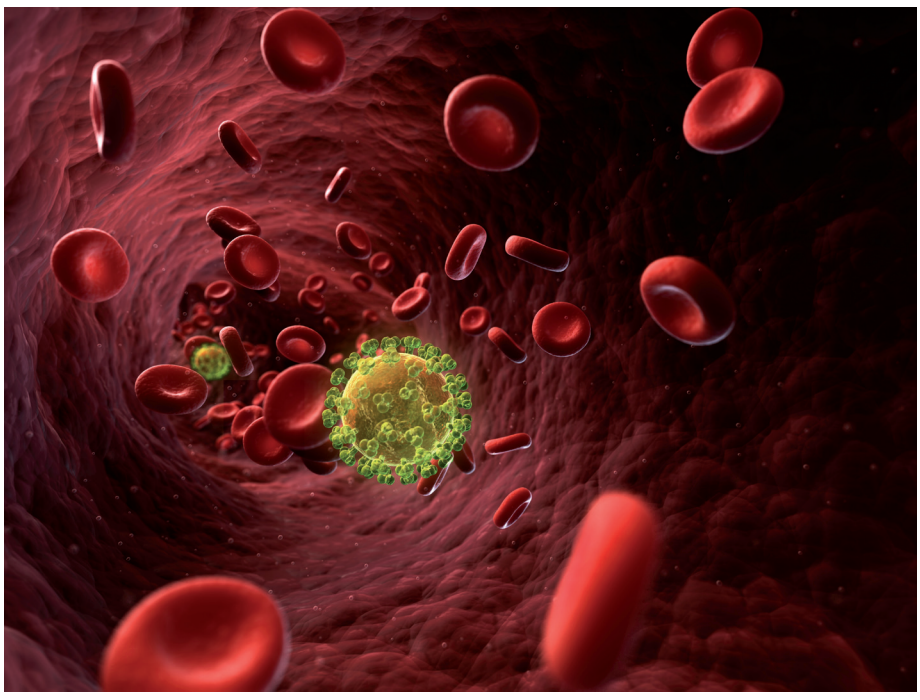
Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo terapii ombitaswir/parytaprewir/rytonawir±dazabuwir±rybawiryna u chorych z koinfekcją HIV/HCV – od badań klinicznych do real-life

Iwona Cielniak, Ewa Siwak
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Od wdrożenia badań w 1985 roku do 30 kwietnia 2017 roku zakażenie HIV stwierdzono u 21 672 obywateli Polski i u osób innego obywatelstwa przebywających na terenie naszego kraju. Wśród wszystkich zarejestrowanych chorych znajdowało się co najmniej 30% zakażonych na skutek używania narkotyków [1]. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C jest chorobą rozpowszechnioną na całym świecie. Wirus należy do rodziny Flaviviridae, z pojedynczą nicią RNA w genomie. Zakażenie HCV najczęściej występuje na drodze stosowania dożylnych substancji odurzających, kontaktu z krwią i produktami krwiopochodnym oraz kontaktów seksualnych. Podobna droga transmisji wirusa HIV i HCV powoduje, że w wielu regionach świata w populacji zakażonej HIV częściej występuje ostre i przewlekłe zakażenie HCV. Częstość występowania HCV w populacji z koinfekcją HCV/HIV jest szacowana na około 33%, w tym od około 7% w grupie MSM (ang. men who have sex with men) do nawet 75% wśród narkomanów [2]. Po przeanalizowaniu danych epidemiologicznych badania kohortowego EuroSIDA w grupie pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, stwierdzono dominację genotypu 1 HCV (53%), z częstszym występowaniem u płci męskiej i z wyższym poziomem wiremii HCV [3]. Genotyp (G) 1b stwierdzono u 77,4% chorych, 1a – 2%, G2 – 0,1%, G3 – 13,8%, G4 – 4,9%, G6 – 0,09%; zakażenia mieszane odnotowano u 1,6% chorych [4, 5].



W dobie skutecznej terapii antyretrowirusowej (ARV), która dała możliwość przedłużenia przeżycia osób zakażonych HIV, choroby wątroby, w tym współistniejące choroby wątroby na tle wirusowym, stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowalności i zgonów. Współistnienie wirusa HCV ma niekorzystny wpływ na przeżywalność i śmiertelność w populacji zakażonej HIV [6]. Pacjenci z koinfekcją HCV/HIV prezentują wyższy poziom ładunku HCV w surowicy krwi, z dłuższym okresem półtrwania HCV, w porównaniu do osób niezakażonych wirusem HIV. Mężczyźni zakażeni HIV, u których stwierdzono w nasieniu replikację HCV, wykazywali znacznie wyższy poziom wiremii HCV RNA w surowicy krwi niż osoby, u których w nasieniu nie stwierdzono replikacji HCV. Z danych epidemiologicznych wynika, że występuje zauważalny wzrost częstości serokonwersji HCV w grupie MSM. Obserwowany wzrost częstości występowania HCV w tej populacji prawdopodobnie związany jest ze wzrostem przenoszenia HCV poprzez kontakty seksualne [7]. W przypadku zakażeń rodzinnych czy wśród par heteroseksualnych transmisja jest niska i wynosi odpowiednio 3% i 0,07%. Od czasu pojawienia się skutecznej terapii ARV, choroba wątroby jest jedną z wiodących przyczyn zachorowalności i śmiertelności pacjentów z koinfekcją HIV/HCV. W porównaniu do osób bez zakażenia HIV, populacja HIV(+) wykazuje trzykrotnie wyższe ryzyko progresji do marskości wątroby lub jej niewydolności i dziesięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby lub śmiertelności związanej z jej niewydolnością [8]. Od

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela1. Zalecenia stosowania leków ARV przyjmowanych z OBV/PTV/r+DSV [16].

	Lek	Zalecenia
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)	Emtrycytabina/Tenofowir Abakawir Lamiwudyna	Nie wymaga dostosowania dawki Nie wymaga dostosowania dawki Nie wymaga dostosowania dawki
Inhibitory integrazy (INSTI)	Raltegrawir Dolutegrawir	Nie wymaga dostosowania dawki Nie wymaga dostosowania dawki
Inhibitory proteazy (PI)	Atazanawir Darunawir Lopinawir	Nie wymaga dostosowania dawki[1] Nie wymaga dostosowania dawki[1] Przeciwwskazany
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)	Efawirenz Rylpiwiryna	Przeciwwskazany Niezalecany[2]

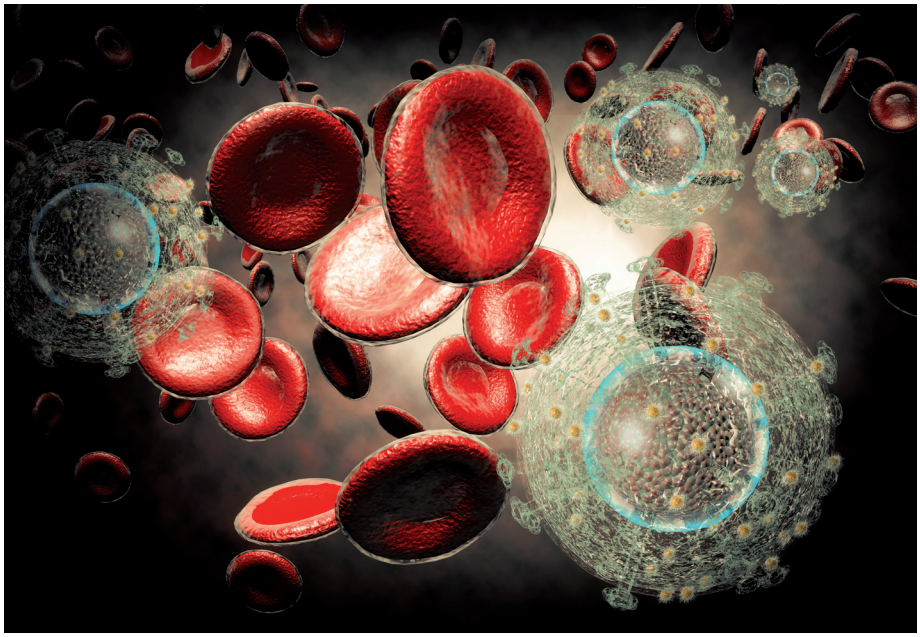
[1] Należy podawać o takiej samej samej porze jak OBV/PTV/RTV bez dodatkowego RTV;
[2] Narażenie na rylpiwirynę jest znacznie podniesione (3×), w przypadku jej podania w skojarzeniu OBV/PTV/r+DSV, z czym wiąże się możliwość wydłużenia odstępu QT. Rylpiwirynę należy stosować z zachowaniem ostrożności i regularnie monitorować zapis EKG.

ponad dziesięciu lat leczenie zakażenia HCV w oparciu o PEG-IFN z rybawiryną było podstawową opcją terapeutyczną dla grupy z koinfekcją HIV/HCV. Niska skuteczność tej terapii (odsetek SVR około 17–36%), liczne przeciwwskazania, występujące interakcje lekowe i działania niepożądane ograniczały jej zastosowanie [9, 10]. Dodanie nowszych, bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych do schematu PEG-IFN +rybawiryna nieznacznie zwiększyło skuteczność terapii (SVR 63–89%); jednak konieczność stosowania PEG-IFN ograniczała leczenie HCV. Nowe leki DAA (ang. direct antiviral agents) są blokerami aktywności enzymów ważnych dla cyklu replikacyjnego wirusa. Terapia DAA nowej generacji to nie tylko inhibitory proteazy, lecz także inhibitory NS5B polimerazy. W przeciwieństwie do leków pierwszej generacji, leki nowej generacji można ze sobą łączyć, co znacznie poprawia działanie przeciwwirusowe i zwiększa barierę genetyczną [11]. Od 18 czerwca 2015 roku wprowadzono w Polsce nowy program leczenia bezinterferonowego przewlekłego zapalenia wątroby typu c (pwzw C) – schemat 3D (OBV/PTV/RTV+DSV) w połączeniu z lub bez rybawiryny. Schematy te cechują się bardzo wysoką skutecznością (odsetek SVR >90%), niezależnie od zaawansowania włóknienia, czy uprzedniego leczenia przeciwwirusowego. Ponadto dobra tolerancja terapii u większości pacjentów dała możliwość przeprowadzenia leczenia nieprzekraczającego 12 tygodni. Czynniki te spowodowały, że terapia 3D jest obecnie standardem terapeutycznym i jej stosowanie jest postępowaniem z wyboru w leczeniu pwzw typu C z genotypem HCV 1 i 4 zarówno u chorych bez zakażenia HIV, jak i w przypadku koinfekcji HCV/HIV [12]. Identyczne w obu tych grupach pacjentów są także schematy terapeutyczne. Od 2016 roku rekomendacje EASL, jak również zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów, nie wskazują zakażenia HIV jako czynnika, który decyduje o włączeniu leczenia HCV w pierwszej kolejności [13, 14]. Niemniej jednak wybór terapii powinien być indywidualnie dopasowany do potrzeb pacjenta (terapia personalizowana) w kontekście m.in. ewentualnych interakcji ze stosowanym leczeniem antyretrowirusowym [15].

Leczenie ARV u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV/HCV

Wśród czynników wpływających na przeżycie i redukcję powikłań związanych z marskością wątroby należy wymienić: odbudowę liczby limfocytów CD4, supresję wiremii HIV po włączeniu leków antyretrowirusowych i skuteczną terapię przeciwwirusową HCV [16]. Wskazania do rozpoczęcia terapii ARV u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV nie odbiegają od ogólnych zaleceń. Rozpoczęcie stosowania cART jest wskazane u chorych z koinfekcją HIV/HCV, niezależnie od liczby limfocytów CD4+. Schemat ARV zalecany dla chorych z zakażeniem HCV/HIV jest taki sam jak dla pacjentów tylko z zakażeniem HIV. Leczenie ARV spowalnia progresję choroby wątroby przez odbudowę układu immunologicznego oraz zmniejszenie aktywności zapalnej związanej z wirusem HIV [17]. W przypadku pacjentów z koinfekcją HCV/HIV, w tym z marskością wątroby, korzyści wynikające z zastosowania ARV przewyższają obawy związane z ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności. W przypadku wskazania do równoczesnego leczenia HIV i HCV należy rozważyć schemat ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych interakcji leków i toksyczności. U pacjentów z liczbą limfocytów CD4 >500 komórek/mm^3, bez terapii ARV, można odroczyć leczenie HIV do czasu zakończenia terapii DAA (unikanie interakcji lekowych). Nie odracza się terapii ARV w przypadku planowanego zastosowania OBV/PTV/RTV+DSV [18]. W skład schematu OBV/PTV/RTV wchodzi w małej dawce rytonawir, więc może się przyczyniać do powstawania selektywnej oporności na inhibitory proteazy u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, którzy nie otrzymują aktualnie terapii antyretrowirusowej. Z tego powodu OBV/PTV/RTV nie jest wskazany do leczenia pacjentów zakażonych HIV, u których nie stosuje się terapii ARV i nie uzyskano supresji wiremii HIV. Chorzy z niską liczbą limfocytów CD4 (np. <200 komórek/mm^3) powinni również bezwzględnie mieć wdrożoną terapię ARV, a po uzyskaniu supresji wiremii HIV zaproponowane leczenie HCV [17]. U chorych, w przypadku których jest planowane rozpoczęcie leczenia przewle-

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.



kłego zapalenia wątroby typu C, zestaw terapeutyczny cART powinien być dobierany z uwzględnieniem potencjalnych interakcji lekowych. Z uwagi na potencjalny wpływ leku na właściwości farmakokinetyczne schematów ARV należy rozważyć zmianę terapii ARV, co najmniej na kilka tygodni przed wdrożeniem leczenia zakażenia HCV [17]. Parytaprewir/rytonawir/ombitaswir plus dasabuwir należy stosować z lekami ARV, które nie powodują istotnych interakcji, takimi jak: atazanawir, dolutegrawir, emtrycytabina, lamiwudyna, raltegrawir i tenofowir. Bezwzględnym przeciwwskazaniem jest stosowanie takich leków jak: efawirenz, etrawiryna, newirapina, kobicystat.

> *Parytaprewir/rytonawir/ombitaswir plus dasabuwir należy stosować z lekami ARV, które nie powodują istotnych interakcji, takimi jak: atazanawir, dolutegrawir, emtrycytabina, lamiwudyna, raltegrawir i tenofowir. Bezwzględnym przeciwskazaniem jest stosowanie takich leków jak: efawirenz, etrawiryna, newirapina, kobicystat*

W przypadku stosowania w schemacie ARV inhibitora protezy z rytonawirem, podawanie rytonawiru należy wstrzymać lub zmodyfikować dawkę należną (Tabela 1) [16]. U pacjentów, u których planowane jest włączenie OBV/PTV/RTV+DSV, nie powinny występować główne mutacje na inhibitory proteazy oraz nie należy u nich stosować atazanawiru bez wzmacniania (ATV) – ATV powoduje wzrost stężenia parytaprewiru przez CYP3A4 i inhibicję OATP1B1/3 [18, 19]. Jednoczesne stosowanie OBV/PTV/RTV+DSV powoduje obniżenie stężenia darunawiru, ale zgodnie z rekomendacjami europejskimi zaleca się stosowanie z darunawirem, bez rytonawiru w dawce 800 mg/dzień, jednocześnie z OBV/PTV/RTV+DSV u pacjentów bez lekooporności na inhibitory proteazy. Darunawir – w dawce 1200 mg/dobę można stosować w skojarzeniu OBV/PTV/RTV+DSV, jeśli poranna dawka darunawiru (600 mg) podawana jest w tym samym czasie co OBV/PTV/RTV. Należy pamiętać, że poranną dawkę darunawiru należy przyjmować bez rytonawiru. W przypadku pacjentów zakażonych HIV leczonych rylpiwiryną obserwowano wydłużenie odstępu QT, więc u chorych leczonych schematem ARV opartym na rylpiwirynie zastosowanie OBV/PTV/RTV+DSV jest wskazane tylko w przypadku braku wydłużenia odstępu QT przed leczeniem i zakażenia HCV oraz jeżeli nie są stosowane inne leki, które potencjalnie mogą wypływać na odstęp QT. W przypadku pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, u których prowadzone jest leczenie farmakologiczne dodatkowych chorób przewlekłych (np. leki hipotensyjne itp.), zasady modyfikacji są takie same jak w terapii pacjentów bez zakażenia HIV [20].

Stosowanie terapii 3D – OBV/PTV/RTV+DSV u pacjentów ze współzakażeniem HIV/HCV

W skład terapii 3D wchodzi: ombitaswir (OBV) – inhibitor NS5A, parytaprewir (PTV) – inhibitor NS3/4A i dasabuwir (DSV) – nienukleozydowy inhibitor polimerazy NS5B. Połączenie inhibitora proteazy HCV NS3/4A PTV z inhibitorem NS5A OBV (Viekirax®) i inhibitora polimerazy NS5B HCV DSV (Exviera®) z lub bez RBV został opracowany przez firmę AbbVie do leczenia przewlekłego zakażenia HCV. Połączenie OBV/PTV wraz z rytonawirem dodatkowo powoduje wzrost stężenia PTV, zwiększając tym samym aktywność przeciwwirusową, oraz redukując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem, jak i potencjalne ryzyko wystąpienia lekooporności [2].

Zastosowanie terapii OBV/PTV/RTV+DSV

W przypadku zakażenia subgenotypem 1b HCV, niezależnie od wcześniejszego leczenia (również po nieskutecznej terapii interferonowej trójlekowej) i zaawansowania włóknienia (również w marskości wątroby), OBV/PTV/r+DSV należy stosować przez 12 tygodni, bez konieczności podawania RBV. Czas leczenia może być skrócony do 8 tygodni u chorych ze zwłóknieniem wątrobowym nie wyższym niż w stopniu F2. U zakażonych subgenotypem 1a schemat ten zostaje uzupełniony o RBV, a w przypadku chorych z marskością wątroby czas terapii należy wydłużyć do 24 tygodni. U chorych zakażonych wirusem o nieznanym lub niejednoznacznym podtypie GT1 lub z zakażeniem mieszanym GT1a/1b zaleca się postępowanie jak w przypadku zakażenia genotypem 1a. U pacjentów zakażonych genotypem 4 zarówno dotychczas nieleczonych , jak i tych leczonych bez powodzenia PEG-IFN+ RBV, leczenie OBV/PTV/r powinno być prowadzone w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, niezależnie od stopnia włóknienia [14].

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Dane z badań klinicznych OBV/PTV/r±DSV±RBV w grupie chorych ze współzakażeniem HIV/HCV

Dane potwierdzające skuteczność terapii bezinterferonowych w przypadku pacjentów z monoinfekcją HCV zachęciły do oceny tych terapii w bardziej złożonych chorobowo populacjach chorych – w tym pacjentów ze współzakażeniem HIV/HCV. Pierwsze wyniki badania TURQUOISE-I part 1a przeprowadzonego w grupie 63 pacjentów zakażonych HIV-1 z genotypem 1 HCV z marskością wątroby lub bez niej wykazały wysoką skuteczność terapii 3D. Odsetek SVR (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej) po 12 tygodniach leczenia (SVR12) osiągnięto na poziomie 94%, a 91% u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV leczonych odpowiednio przez 12 lub 24 tygodnie.

> *Pierwsze wyniki badania TURQUOISE-I part 1a przeprowadzonego w grupie 63 pacjentów zakażonych HIV-1 z genotypem 1 HCV z marskością wątroby lub bez niej wykazały wysoką skuteczność terapii 3D. Odsetek SVR (uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej) po 12 tygodniach leczenia (SVR12) osiągnięto na poziomie 94%, a 91% u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV leczonych odpowiednio przez 12 lub 24 tygodnie*

Większość zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia przeciwwirusowego miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zgłoszono pięć poważnych zdarzeń niepożądanych: bezsenność, hipofosfatemia, półpasiec rozsiany, ropień zęba i zawroty głowy. Nie zgłoszono wystąpienia żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki te są zgodne z wynikami w populacjach chorych zakażonych tylko wirusem C z genotypem GT1, otrzymujących schemat 3D+RBV [22]. Wysoka skuteczność terapii została oceniana w kolejnych badaniach klinicznych populacji pacjentów ze współzakażeniem HIV/HCV. W badaniu TURQUOISE-I oceniono bezpieczeństwo i skuteczność schematu OBV/PTV/r+DSV±RBV prowadzonego przez 12 lub 24 tygodnie w grupie chorych zakażonych HIV-1 ze współzakażeniem genotypem 1 i 4 HCV. Wśród 228 pacjentów zakażonych HIV-1, 200 było zakażonych genotypem 1 HCV (w tym 77% GT1a) i 28 genotypem 4 HCV. 12% populacji stanowili pacjenci z GT1 i marskością wątroby. W grupie badanej nie występowało współzakażenie HBV, liczba limfocytów CD4 wynosiła co najmniej 200 komórek/mm^3 i wszyscy pacjenci stosowali skuteczne leczenie antyretrowirusowe (ARV) w oparciu o: atazanawir z rytonawirem (ATV/r), raltegrawir (RAL), dolutegrawir (DTG) lub darunawir (DRV/r) – tylko pacjenci zakażeni genotypem 4 HCV. Rytonawir ze schematu ARV nie był stosowany, a leki ARV były przyjmowane wraz z OBV/PTV/r±DSV±RBV. Analizie poddano zarówno dotychczas nieleczonych, jak leczonych bez powodzenia schematem PEG-IFN+RBV lub (SOF)+RBV±PEG-IFN. Skuteczność leczenia wyrażona odsetkiem uzyskania SVR12 wynosiła 97% (190/195) dla genotypu 1 HCV i 96% (27/28) dla genotypu 4 HCV. Wyniki te są zgodne z wynikami uzyskanymi w populacjach chorych zakażonych tylko wirusem C z genotypem GT1 i GT4 otrzymujących schemat OBV/PTV/r±DSV±RBV. W populacji badanej nie zaobserwowano niepowodzenia wirusologicznego HIV. 4% chorych (10/228) doświadczyło epizodów wzrostu wiremii HIV podczas terapii, ale HIV-1 RNA <200 kopii/mL odnotowano u 100% chorych (10/10). Niepowodzenia wirusologiczne nie wymagały oceny lekooporności HIV-1. U wszystkich pacjentów uzyskano ponowną supresję RNA wirusa HIV-1 w osoczu przy utrzymaniu tego samego schematu ARV przeciwko wirusowi HIV-1 i bez przerywania stosowania schematu 3D+RBV. W trakcie leczenia zakażenia HCV uległa obniżeniu liczba bezwzględna limfocytów CD4, ale odsetek komórek pozostał na takim samym poziomie. Zmiany w liczbie limfocytów CD4 korelowały z obniżeniem bezwzględnej liczby białych krwinek. Cztery tygodnie po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego liczba limfocytów CD4 wracała do wartości wyjściowej [22]. Terapia 3D wykazała się ogólnie dobrą tolerancją, żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane w postaci nadmiernego zmęczenia, nudności. Zdarzenia niepożądane o ciężkim charakterze wystąpiły u 5% pacjentów w grupie zakażonych GT1 HCV i 4% w grupie GT4 HCV. Najczęściej występującą nieprawidłowością wyników badań laboratoryjnych była pośrednia hiperbilirubinemia. 88,2% (23/26) pacjentów z genotypem 1 HCV, którzy doświadczyli podwyższenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3–4, było leczonych atazanawirem. 26 (13%) pacjentów z GT1 i 3 (11%) z GT4 zmniejszyło dawkę RBV z powodu obniżonego stężenia hemoglobiny; wszyscy osiągnęli SVR (Tabela 2) [23].

Tabela 2. TURQUOISE-I: pacjenci z koinfekcją HIV/HCV z genotypem 1 i 4 HCV – działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia [23].

Zdarzenie	Genotyp 1 HCV (n=200) n (%)	Genotyp 4 HCV (n=28) n (%)
Wszelkie zdarzenia niepożądane	169 (85)	24 (86)
Zmęczenie	47 (24)	5 (18)
Nudności	41 (21)	5 (18)
Biegunka	32 (16)	1 (4)
Ból głowy	28 (14)	5 (18)
Bezsenność	30 (15)	2 (7)
Świąd	22 (11)	2 (6,3)
Kaszel	2 (6,5)	1 (4)
Zażółcenie gałek ocznych	5 (16,1)	1 (3,1)
Bilirubina całkowita >3–5×GGN	25 (13)	2 (7)

Terapie bezinterferonowe a wyniki badań „real-life"

Wyniki badań RWE (ang. real world experience) potwierdzają skuteczność terapii OBV/PTV/r+DSV±RBV, zwłaszcza u chorych z genotypem 1 b, niezależnie od zaawan-

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Wyniki badań RWE potwierdzają skuteczność terapii OBV/PTV/r+DSV±RBV, zwłaszcza u chorych z genotypem 1 b, niezależnie od zaawansowania włóknienia (w tym u chorych z wyrównaną marskością wątroby)

sowania włóknienia (w tym u chorych z wyrównaną marskością wątroby).

Dane wieloośrodkowej niemieckiej kohorty obserwacyjnej (GEECO) obejmującej grupę 900 pacjentów z ośmiu ośrodków – zakażonych genotypem 1 i 4 HCV leczonych lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim (DAA), w tym OBV/PTV/r+DSV±RBV – potwierdzają wysoką skuteczność nowych terapii. Wśród chorych w grupie badanej było 282 (24%) pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, ze średnią liczbą limfocytów CD4 600 komórek/mm^3, a odsetek SVR12 wynosił powyżej 90%. Odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii był podobny zarówno w grupie z monoinfekcją HCV, jak i z koinfekcją HIV/HCV. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane [24]. Skuteczność terapii OBV/PTV/r+DSV±RBV potwierdziły również wyniki badań włoskiej kohorty obserwacyjnej, w której leczono 214 osób w ramach „Compassionate Use Program". Pacjenci z zakażeniem HIV-1, genotypem 1 i 4 HCV leczeni byli zgodnie z rekomendacjami OBV/PTV/r+DSV±RBV. Na zakończenie leczenia przeciwwirusowego (EOT) u dwóch pacjentów wystąpił przełom wirusologiczny, a u trzech nawrót w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia zakażenia HCV. Podczas terapii HCV, 51% (23/45) chorych uzyskało pełną supresję wiremii HIV. Leczenie OBV/PTV/r+DSV±RBV było zasadniczo dobrze tolerowane. Nie odnotowano wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Odsetek SVR 12 uzyskało 97,4% leczonych pacjentów [25]. Skuteczność leczenia OBV/PTV/r+DSV±RBV pacjentów z koinfekcją HIV/HCV i zaawansowanym włóknieniem wątroby potwierdzają też dane z ośrodka warszawskiego [26].

Pacjenci stosujący dożylne substancje odurzające (PWID)

Częstość występowania HCV w populacji z koinfekcją HCV/HIV szacuje się nawet na 75% wśród osób stosujących dożylne substancje odurzające. Doniesienia dotycząc leczenia zakażenia HCV w tej grupie są dość ubogie. Analiza grupy 38 pacjentów zakażonych HIV i HCV GT1 otrzymujących opioidową terapię zastępczą wykazała wysoką skuteczność schematu OBV/PTV/r+DSV+RBV w tej grupie. Czas terapii wynosił 12 tygodni, a pacjenci mieli prowadzoną stabilną terapię zastępczą: metadon, buprenorfina±nalokson. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali SVR, wyniósł 97,4%. Wynik ten jest porównywalny z wynikami uprzednio opisanymi w populacji wcześniej leczonych i nieleczonych przeciwwirusowo pacjentów z genotypem 1 HCV. W trakcie leczenia zakażenia HCV i po jego zakończeniu nie zaobserwowano przełomów wirusologicznych, a także nawrotów zakażenia HCV. Leczenie według schematu 3-DAA+RBV cechowało się w tym badaniu dobrą tolerancją, czego dowodem jest niski odsetek przerwania terapii. Stosowanie OBV/PTV/r±DSV nie wymaga modyfikacji dawki metadonu, buprenorfiny/naloksonu, co ma korzystny wpływ na adherencję i poprawę skuteczności leczenia zakażenia HCV [21, 28].

Skuteczność leczenia OBV/PTV/r+DSV±RBV pacjentów z koinfekcją HIV/HCV i zaawansowanym włóknieniem wątroby potwierdzają też dane z ośrodka warszawskiego

Pacjenci ze współzakażeniem HBV

U około 5% chorych zakażonych HIV/HCV współistnieje także zakażenie HBV, a wysoki odsetek pacjentów prezentuje serologiczne wykładniki przebytego zakażenia HBV. Ze względu na potencjalne ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B w trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim ta grupa pacjentów wymaga ścisłego monitorowania. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania OBV/PTV/r±DSV±RBV u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV/HCV i HBV są ograniczone [19, 20].

Terapia zakażenia HCV powinna być proponowana wszystkim pacjentom z koinfekcją HCV/HIV, którzy mogą odnieść korzyści z takiego leczenia. Priorytetem w kwalifikacji do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C są pacjenci z zaawansowanym włóknieniem (F>2) oraz z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV. Wyniki potwierdzające skuteczność leczenia schematem 3D+RBV są zbieżne z wynikami uzyskanymi w populacjach chorych zakażonych tylko wirusem C, jak również we współzakażeniu HIV/HCV. Z uwagi na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję schematy te stały się jedną z obecnych opcji standardu terapeutycznego i postępowaniem z wyboru w leczeniu pzw typu C zarówno u chorych bez koinfekcji HIV, jak i w przypadku koinfekcji HCV/HIV. Identyczne w obu tych grupach pacjentów są także schematy terapeutyczne. Wdrożenie DAA może skomplikować terapię antyretrowirusową, stąd wybór terapii przeciwwirusowej powinien uwzględniać interakcje lekowe ze schematem ARV

Podsumowanie

Terapia zakażenia HCV powinna być proponowana wszystkim pacjentom z koinfekcją HCV/HIV, którzy mogą odnieść korzyści z takiego leczenia. Priorytetem w kwalifikacji do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C są pacjenci z zaawansowanym włóknieniem (F>2) oraz z pozawątrobowymi manifestacjami zakażenia HCV. Wyniki potwierdzające skuteczność leczenia schematem 3D+RBV są zbieżne z wynikami uzyskanymi w populacjach chorych zakażo-

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

nych tylko wirusem C, jak również we współzakażeniu HIV/HCV. Z uwagi na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję schematy te stały się jedną z obecnych opcji standardu terapeutycznego i postępowaniem z wyboru w leczeniu pzw typu C zarówno u chorych bez koinfekcji HIV, jak i w przypadku koinfekcji HCV/HIV. Identyczne w obu tych grupach pacjentów są także schematy terapeutyczne. Wdrożenie DAA może skomplikować terapię antyretrowirusową, dlatego wybór terapii przeciwwirusowej powinien uwzględniać interakcje lekowe ze schematem ARV.

Opracowano na podstawie artykułu źródłowego: Iwona Cielniak, Ewa Siwak. Wysoka skuteczność i bezpieczeństwo terapii ombitaswir/parytaprewir/rytonawir±dazabuwir±rybawiryna u chorych z koinfekcją HIV/HCV – od badań klinicznych do real-life. Forum Zakażeń 2017; tom 8, nr 4. © Evereth Publishing, 2017.

Piśmiennictwo

1. Rosińska M, Niedźwiedzka-Stadnik M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce. Raport bieżący. Państwowy Zakład Higieny, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Warszawa [download 15.07.2017]; http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm
2. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2005;192(6):992–1002.
3. Soriano V, Mocroft A, Ledergerber B et al. Epidemiologic and virologic characteristics of chronic hepatitis C across Europe: results from EuroSIDA [download 17.07.207]; http://www.chip.dk/Portals/0/Files/HCV%20-%20HIV%20epi%20EuroSIDA%20EACS%20Madrid%20Oct%2007.pdf
4. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I et al. Distribution of HCV genotypes in Poland Przegl Epidemiol 2012;67(1):11–16.
5. Parczewski M, Leszczyszyn-Pynka M, Witak-Jędra M et al. Transmitted HIV drug resistance in antiretroviral-treatment-naive patients from Poland differs by transmission category and subtype. J Antimicrob Chemother 2015;70(1):233–242.
6. Anderson KB, Guest JL, Rimland D et al. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. Clin Infect Dis 2004;39(10):1507–1513.
7. Boesecke C, Rockstroh JK. How will we manage acute HCV in men having sex with men in the era of all oral therapy? J Viral Hepat 2015;22(1):2–7.
8. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. Ann Intern Med 2014;160(6):369–379.
9. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfected patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials 2012;13(3):142–152.
10. Puoti M, Rossotti R, Travi G et al. Optimizing treatment in HIV/HCV coinfection. Dig Liver Dis 2013;45(Suppl. 5):S355–S362.
11. Jaroszewicz J, Flisiak R, Dusheiko G. A pill for HCV – myth or foreseeable future? Liver Int 2014;34(1):6–11.
12. Programy lekowe. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa [download 15.07.2017]; http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/
13. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66(1):153–194.
14. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomasiewicz K; Polish Group of Experts for HCV. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. Clin Exp Hepatol 2017;3(2):47–55.
15. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, 2017 [download 15.07.2017]; http://www.ptnaids.pl/images/pliki/zalecenia2017-FINAL.pdf
16. Khatri A, Trinh R, Zhao W et al. Drug-drug interactions of ombitasvir/paritaprevir/r plus dasabuvir with dolutegravir or abacavir plus lamivudine. 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 26–28, 2015, Washington, DC (abstract no. 57).
17. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Hepatology 2007;46(3):622–630.
18. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [download 20.07.2017]; https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0/
19. AASLD/IDSA. HCV Guidance: recommendations for testing managing and treating hepatitis C, 2016 [download 21.07.2017]; http://www.hcvguidelines.org/
20. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 2017. Version 8.2 – January 2017 [download 20.07.2017]; http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf
21. European Medicines Agency (EMA). Assessment report – Viekirax. International non-proprietary name: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Procedure No. EMEA/H/C/003839/0000. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [download 19.07.2017]; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003839/WC500183999.pdf
22. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. Ombitasvir, paritaprevir/co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. JAMA 2015;313(12):1223–1231.
23. Rockstroh JK, Orkin C, Viani RM et al. TURQUOISE-I part 2: safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir with or without ribavirin in patients with HIV-1 and HCV GT1 or GT4 co-infection. 21st International AIDS Conference, 18–22 June, 2016, Durban, South Africa (abstract no. WEAB0304).
24. Christensen S, Mauss S, Hueppe D et al. Directly acting agents against HCV results from the German hepatitis C cohort (GECCO). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22–25, 2016, Boston, Massachusetts (poster presentation no. P-N7-584).
25. Massimo A, Teti E, Antinori A et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir combination treatment in patients with HIV/HCV coinfection: results of an Italian compassionate use program. Clin Infect Dis 2017;64(5):680–683.
26. Cielniak I, Siwak E. Direct-acting antiviral regimen (3D) in HCV/HIV-coinfected patients: preliminary results. 26th Annual Conference of APASL, February 15–19, 2017, Shanghai, China (poster presentation).
27. Grebely J, Puoti M, Wedemeyer H et al. Safety and efficacy of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin in chronic hepatitis C patients receiving opioid substitution therapy: a pooled analysis across 12 clinical trials. The International Liver Congress, EASL 2017, April 19–23, 2017, Amsterdam, The Netherlandshttp://www.natap.org/2017/EASL/EASL_141.htm