

Συλλοίμωξη HIV και HCV

**Κουρκουντή Σ.
Λόϊο Κ.
Παπαρίζος Β.**

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Α. Σηγγρός”, Αθήνα

Περίληψη

Μετά την καθιέρωση της σύγχρονης, συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) η επιβίωση των ασθενών με HIV-λοίμωξη έχει αυξηθεί σημαντικά. Εν τούτοις, η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας από ηπατική νόσο. Η HIV/HCV συλλοίμωξη είναι συνήθης λόγω κοινών τρόπων μετάδοσης των δύο ιών. Η χρόνια ηπατίτιδα C είναι πολύ συχνή ιδιαίτερα μεταξύ των HIV-ασθενών που μολύνθηκαν μετά από ενδοφλέβια χρήση ουσιών ή μετά από μετάγγιση παραγώγων αίματος.

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παρουσία του HIV αυξάνει την αντιγραφή του HCV και επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατίτιδας C, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο κίρρωσης, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και βαρείας ηπατικής ανεπάρκειας.

Επιπλέον, η ηπατίτιδα C επιπλέκει την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης, αυξάνοντας την επαγόμενη από τα αντιρετροϊκά φάρμακα ηπατοτοξικότητα. Η ορθή θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με συλλοίμωξη είναι αμφιλεγόμενη, λόγω της αλληλεπίδρασης των δύο λοιμώξεων, πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων τους και της ελλιπούς τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ιντερφερόνης και της ριμπαβιρίνης επί HIV ασθενών..

Συνοληικά, η χρόνια ηπατίτιδα C επιδρά δυσμενώς στους δείκτες νοσηρότητας και την θεραπευτική αντιμετώπιση των HIV ασθενών και ομοίως η HIV λοίμωξη επηρεάζει την πορεία και την αντιμετώπιση των ασθενών με ηπατίτιδα C.

HIV/HCV coinfection

Kourkounti S., Leuwo K., Paparizos V.

Summary

After the successful introduction of antiretroviral therapy (HAART) the survival of patients with HIV has increased considerably. However, coinfection with the hepatitis C virus (HCV) increases the liver associated morbidity and the overall mortality. Coinfection is common due to shared modes of transmission. Chronic hepatitis C is very common among HIV-infected patients who were infected through intravenous drugs use or contaminated blood products.

Several studies have confirmed that HIV infection increases HCV replication and accelerates the natural course of chronic hepatitis C and an increased risk of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and decompensated liver disease has been found in coinfecting subjects.

In addition, hepatitis C may affect the management of HIV infection, increasing the incidence of liver toxicity associated with the antiretroviral regimens. The optimal therapeutic approach to HCV infection in HIV coinfecting patients is still uncertain, because of the complex pathogenesis of both infections, potential drug-drug interactions, and the poor literature and information available about safety and efficacy of an interferon (IFN) and ribavirin combination in this population.

Given these interactions and the high prevalence of HIV/HCV coinfection, chronic HCV infection will greatly affect the morbidity, mortality, and medical management of HIV patients, and HIV will also affect the care of patients with HCV.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • HIV, HCV, ηπατίτιδα C, συλλοίμωξη

KEY WORDS • HIV, HCV, hepatitis C, coinfection

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

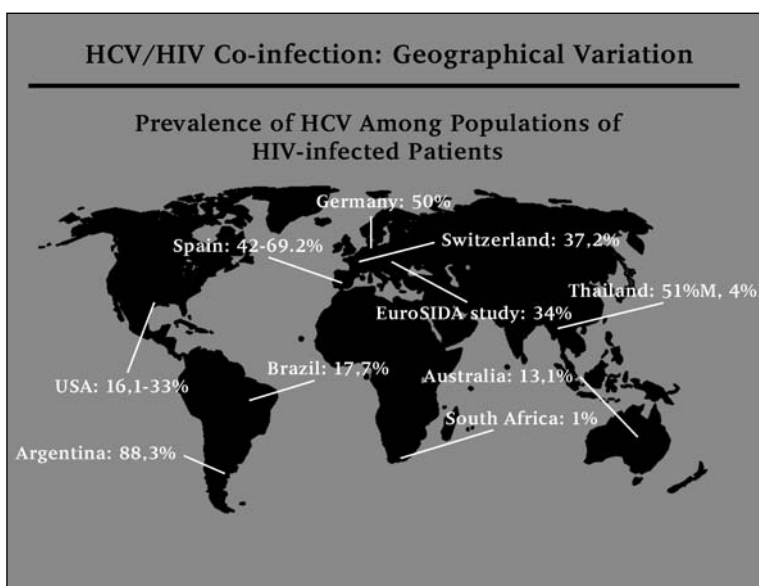
Η εφαρμογή της σύγχρονης, συνδυασμένης ανιρετροϊκής θεραπείας (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) κατά την τελευταία δεκαετία, έχει μεταβάλλει τη φυσική πορεία της HIV-λοίμωξης, αυξάνοντας σημαντικά την επιβίωση. Η θνητότητα των ασθενών με HIV-λοίμωξη δε σχετίζεται πλέον στον ίδιο βαθμό με τις ευκαιριακές λοιμώξεις. Κύριες αιτίες θανάτου αποτελούν οι κακοήθειες και η τελικού σταδίου ηπατική νόσος. Λόγω των κοινών τρόπων μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας C [HCV] και του HIV παρατηρείται αυξημένη επίπτωση της χρόνιας ηπατίτιδας C στους οροθετικούς ασθενείς. Η συνύπαρξη των δύο ιών, του HIV και του HCV (συλλοίμωση) οδηγεί σε σημαντικές κλινικές συνέπειες, δεδομένου ότι η ηπατίτιδα C εμφανίζει αυξημένο ποσοστό εξέλιξης σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία οποιασδήποτε από τις δύο λοιμώξεις επιδρούν άμεσα στην επιβίωση. Αρκετές μελέτες έχουν ως αντικείμενο τις αλληλεπιδράσεις των δυο ιών και τις επιπτώσεις της μιας λοίμωξης στην εξέλιξη της άλλης, συχνά όμως καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει και η θεραπεία τόσο της ηπατίτιδας C σε έδαφος HIV, και το αντίστροφο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σε παγκόσμια κλίμακα, περισσότεροι από 180 εκατομμύρια άνθρωποι είναι χρόνιοι φορείς του ιού

της ηπατίτιδας C. Στις Η.Π.Α το 1,8% του πληθυσμού είναι φορείς του HCV, ενώ στην Ελλάδα ο επιπολασμός είναι 1,94% με εύρος 0,6-7,83% (Νταλέκος ΓΝ. Ηπατίτιδα Β & C στην Ελλάδα: η άποψη του ΚΕΕΛ, ΣΤΟ: Στ. Χατζηγιάννη: Ηπατίτιδα Β & C, Πασχάλιδης, Αθήνα 2003)

Περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο έχουν συλλοίμωση HIV/HCV, με κατανομή αντίστοιχη με αυτήν της διάδοσης των ενδοφλεβίων ναρκωτικών. Στην Ευρώπη υπολογίζεται ότι το 30% των ασθενών με HIV έχουν και HCV, με μεγαλύτερο ποσοστό στην Ιταλία [48,6%].¹ Ανάλογα είναι και τα στοιχεία από τις Η.Π.Α. όπου 30-40% των οροθετικών [HIV] ασθενών έχουν και ηπατίτιδα C. Άλλες χώρες έχουν αντιθέτως πολύ χαμηλό επιπολασμό συλλοίμωσης HIV/HCV, όπως η Νότια Αφρική, όπου μόνο 1,9% των ασθενών με HIV-λοίμωξη έχει προσβληθεί και από ηπατίτιδα C.^{2,3} Οι διαφορές που παρατηρούνται στη συχνότητα της συλλοίμωσης HIV/HCV εξαρτώνται κυρίως από την οδό μετάδοσης του HIV. Για τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) είναι γνωστό ότι είναι πολύ συχνή η παρεντερική μετάδοση, ιδίως σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, ενώ είναι σχετικά σπάνια η μετάδοση με τη σεξουαλική επαφή. Έτσι οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV παρεντερικά, έχουν αυξημένες πιθανότητες να έχουν προσβληθεί και από τον ιό της ηπατίτιδας C. Οι HIV-οροθετικοί ασθενείς που είναι χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, έχουν κατά 90% και ηπατίτιδα C.^{4,5} Από τους HIV-ασθενείς που μολύνθηκαν μετά από μεταγγιση αίματος ή παραγώγων, το 70% έχει και ηπατίτιδα C. Χαμηλός (7-9%) είναι ο επιπολασμός της



Εικόνα 1

HCV στους ασθενείς με σεξουαλική μετάδοση του HIV, κυρίως μετά από ομοφυλοφιλική επαφή χωρίς τη λήψη προφυλάξεων.

Η διερεύνηση της σχέσης της συλλοίμωξης με τη θνησιμότητα είναι αντικείμενο πολλών ερευνητικών εργασιών. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες αποδίδουν περίπου 40% των θανάτων των ασθενών με HIV-λοίμωξη σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο.⁶ Η ίδια η ηπατίτιδα C όμως δε φαίνεται να αυξάνει τη θνησιμότητα των οροθετικών ασθενών, αν και τα ευρήματα από τη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Αρχικά, επιδημιολογικές μελέτες σε αιμορροφιλικούς ασθενείς κατέγραψαν αύξηση της θνησιμότητας στους ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV σε σχέση με αυτούς που είχαν μόνο HIV-λοίμωξη. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα πιο πρόσφατων μελετών, όπως η Καναδική επιδημιολογική μελέτη (Canadian Cohort Study) που διεξήχθη από το 1996 ως το 2000.⁷ Μιά άλλη Γαλλική επιδημιολογική μελέτη που συνέκρινε μεγάλα δείγματα ασθενών (17.487 οροθετικούς ασθενείς το 1995 έναντι 29.000 το 1997), καταλήγει στο συμπέρασμα ότι αν και η ολική θνησιμότητα των ασθενών μειώθηκε με την εφαρμογή συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART), η θνησιμότητα από κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αυξήθηκε από 6,5% σε 10%.⁸ Παρομοίως, το πρώτο εξάμηνο του 2000 στη Γαλλία, στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη η πιο συχνή αιτία θανάτου (10% των θανάτων), μη σχετιζόμενη άμεσα με το AIDS ήταν η ηπατίτιδα C.⁹

Αντίθετα όμως, άλλες επιδημιολογικές εργασίες δεν επιβεβαιώνουν αύξηση της θνησιμότητας στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη και ηπατίτιδα C. Από τις ΗΠΑ (Johns Hopkins HIV Cohort) οι Sulkowski και συν. δεν διαπίστωσαν πιθανή επίδραση της ηπατίτιδας C στην εξέλιξη σε κλινικό AIDS ή σε θάνατο.¹⁰ Η GERMIVIC Cohort Study το 2003, που συμπεριέλαβε 21.000 οροθετικούς ασθενείς στη Γαλλία, κατέγραψε 215 θανάτους από τους οποίους μόνον 27 λόγω τελικού σταδίου ηπατικής νόσου.¹¹ Το 2005 δημοσιεύθηκαν στις ΗΠΑ τα αποτελέσματα της παρακολούθησης 5.347 βετεράνων στρατιωτών με συλλοίμωξη HIV/HCV. Η συλλοίμωξη αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη κίρρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας μόνο κατά την περίοδο πριν την εφαρμογή της HAART.¹²

Ενδιαφέρουσες είναι και οι παρατηρήσεις που έχουν οι νεώτερες μελέτες για την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Στην GERMIVIC δεν ανακοινώθηκε καμμία περίπτωση με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ενώ η μελέτη με τους βετεράνους κατέληξε ότι η συνύπαρξη HIV/HCV δεν αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ήπατος. Εν τούτοις, όταν

εκδηλωθεί ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ακολουθεί πιο επιθετική πορεία και έχει βαρύτερη πρόγνωση.¹³

Κοινό εύρημα και γενικά αποδεκτό είναι ότι στα πλαίσια της συλλοίμωξης, παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση είναι ηλικία του ασθενούς, ο αρχικός αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων, η κατανάλωση αλκοόλ και ο γονότυπος της ηπατίτιδας C.^{14,15}

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ HIV ΣΤΟΝ HCV

Η ηπατική βλάβη της χρόνιας ηπατίτιδας C δεν είναι αποτέλεσμα άμεσης καταστροφής των ηπατοκυττάρων από τον ιό. Η αντιγονική διέγερση από τον HCV προκαλεί έντονη συστηματική και τοπική (ενδοηπατική) ανοσολογική απάντηση. Η απάντηση αυτή, αν και δεν είναι αρκετά αποτελεσματική ώστε να οδηγήσει σε κάθαρση από τον ιό, έχει ως συνέπεια ηπατική καταστροφή και ίνωση.¹⁶ Διάφορες καταστάσεις ανοσοκαταστολής, όπως η επί μεταμόσχευσης ήπατος και η υπογαμμασφαιριναιμία οδηγούν σε αύξηση της ιστικής καταστροφής και τελικά σε επιδείνωση της ηπατικής βλάβης της ηπατίτιδας C.¹⁷ Κατά την συλλοίμωξη HIV/HCV έχει παρατηρηθεί ότι το φορτίο του HCV είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με ασθενείς που έχουν μόνο ηπατίτιδα C.^{18,19} Ιδιαίτερα κατά την οξεία HIV-πρωτολοίμωξη και ορομετατροπή, παρατηρείται μεγάλη αύξηση του φορτίου του HCV, πιθανώς επειδή ο HCV χρησιμοποιεί τα διεγερμένα λεμφοκύτταρα για εξωηπατικό πολλαπλασιασμό.²⁰ Η αύξηση όμως του μικτού φορτίου του HCV δε συνεπάγεται υποχρεωτικά επιβάρυνση της ηπατικής νόσου, αφού δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της πυκνότητας του HCV και της εξέλιξης σε κίρρωση, τόσο σε ασθενείς με συλλοίμωξη όσο και ασθενείς μόνο με ηπατίτιδα C.^{21,22}

Παρόλα αυτά αρκετά άλλα δεδομένα συνηγορούν ότι η παρουσία του HIV αποτελεί αρνητικό παράγοντα για την εξέλιξη της ηπατίτιδας C. Τόσο οι παλαιότερες κλινικές μελέτες, πριν την εφαρμογή της HAART, κυρίως επί αιμορροφιλικών ασθενών και με σημείο αναφοράς την τελικού σταδίου ηπατική νόσο, όσο και νεώτερες, στηριζόμενες σε ιστολογικά ευρήματα της βιοψίας ήπατος, τεκμηρίωσαν τον πιθανό επιβαρυντικό ρόλο του HIV για την ηπατική νόσο.²³ Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση σημαντικού αριθμού εργασιών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρατηρείται μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου για εξέλιξη σε κίρρωση και μη αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια στους ασθενείς με συλλοίμωξη, σε σύγκριση με όσους έχουν μόνο ηπατίτιδα C.²⁴

Ο ρόλος της HAART στην ηπατική ίνωση είναι αμφιλεγόμενος. Έχει εκφραστεί αρχικά η επιφύλαξη ότι η ίδια η αντιρετροϊκή θεραπεία δυνητικά επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης προς κίρρωση, δεδομένης της ηπατοτοξικότητας των φαρμάκων.^{25,26} Δεδομένα και αποτελέσματα νεότερων μελετών επιβεβαιώνουν ότι αντιθέτως, η HAART επιβραδύνει την ηπατική ίνωση στους ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV, ασκώντας ευεργετική δράση και στις δύο λοιμώξεις.²⁷⁻³⁰ Υπάρχουν ακόμα περιγραφές περιπτώσεων με τεκμηριωμένη κάθαρση του HCV-RNA μετά την έναρξη της HAART, πιθανώς σχετιζόμενη με την ανοσολογική αποκατάσταση. Η καταστολή του HIV και η ανασυγκρότηση του ανοσολογικού μηχανισμού επιβραδύνουν την πρόοδο της ηπατικής βλάβης, έτσι ώστε και προτείνεται η πρωιμότερη έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας στους ασθενείς με συλλοίμωξη. Απαιτείται προσοχή στην επιλογή του βέλτιστου σχήματος και στενή παρακολούθηση, ώστε το όφελος της αντιρετροϊκής αγωγής να αντισταθμίζει την επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας από τα φάρμακα.

Ιδιαίτερη σημασία για την εξέλιξη της HCV έχει η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως εκτιμάται με τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων κατά τη διάγνωση και έναρξη της παρακολούθησης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με χαμηλά CD4 (<200 και κατά άλλους <350) εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση του ιικού φορτίου του HCV.³¹⁻³³ Ο χαμηλός αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων πριν την έναρξη της HAART συνδέεται περαιτέρω με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης (Immune Reconstitution Syndrome). Στο σύνδρομο αυτό καθώς η ανοσολογική απάντηση ανασυγκροτείται, η ανταπόκριση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων γίνεται εντονότερη, καταστρέφοντας τα μολυσμένα ηπατικά κύτταρα και αυξάνοντας τα επίπεδα τρανσαμινασών. Από τα κατεστραμμένα ηπατοκύτταρα απελευθερώνονται ιοί HCV, αυξάνοντας τα επίπεδα ιικού φορτίου της ηπατίτιδας C στο πλάσμα. Ο αυξημένος πολλαπλασιασμός του HCV οδηγεί σε περαιτέρω καταστροφή των ηπατοκυττάρων μέσω απόπτωσης ή δράσης κυτοκινών. Τελικό αποτέλεσμα είναι η ηπατική ίνωση ως επούλωση της συνεχιζόμενης ηπατικής βλάβης.³⁴

Με αυτά τα στοιχεία η έναρξη HAART, όταν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ακόμα σε αρκετά ικανοποιητικά επίπεδα, νωρίτερα σε σχέση με τους HIV-ασθενείς χωρίς ηπατίτιδα, θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να αποτελέσει η αντιρετροϊκή θεραπεία προστατευτικό παράγοντα για την ηπατίτιδα C.

Αρνητικοί παράγοντες για την εξέλιξη της ηπατίτιδας C θεωρούνται επιπλέον η κατάχρηση αλκοόλ, η μεγάλη διάρκεια της ηπατίτιδας C, οι ήδη αυξημένες τρανσαμινάσες, το ανδρικό φύλο και η μεγάλη ηλικία κατά τη μετάδοση του HCV.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ HCV ΣΤΟΝ HIV

Ενώ είναι πλέον δεδομένο ότι ο HIV επιδεινώνει την ηπατοκυτταρική βλάβη που προκαλείται από τον HCV, η δράση του ιού της ηπατίτιδας C στην HIV λοίμωξη δεν είναι ακόμη αποσαφηνισμένη. Θεωρητικά, υπάρχουν μηχανισμοί με τους οποίους ο HCV μπορεί να δράσει ως συμπάρογοντας στην εξέλιξη της HIV λοίμωξης.^{35,36} Η μη ειδική ανοσολογική διέγερση που προκαλεί η χρόνια ηπατίτιδα C, μπορεί να επιταχύνει τον πολλαπλασιασμό του HIV. Επίσης η προσβολή των ανοσοδραστικών κυττάρων από τον HCV μπορεί να αυξήσει την απώλεια των CD4 λεμφοκυττάρων και να επηρεάσει δυσμενώς στην αναμενόμενη ανοσολογική βελτίωση μετά από -κατά τα άλλα επιτυχή- αντιρετροϊκή θεραπεία. Τέλος η HCV λοίμωξη θέτει σε κίνδυνο τα ευεργετικά αποτελέσματα των αντιρετροϊκών φαρμάκων λόγω του αυξημένου κινδύνου ηπατοτοξικότητας και διακοπής θεραπείας.

Οι μελέτες που παρακολούθησαν την εξέλιξη της HIV-λοίμωξης σε ασθενείς με συλλοίμωξη είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι περισσότερες εργασίες δεν κατέγραψαν επίδραση του HCV στην HIV λοίμωξη, ενώ λίγες μελέτες συνδέουν τον HCV με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε AIDS. Οι δύο πιο πρόσφατες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα: Η Swiss Cohort Study αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε AIDS στους ασθενείς με συλλοίμωξη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν παρόμοια ιολογική ανταπόκριση με όσους είχαν μόνο HIV, όμως ήταν λιγότερο πιθανό να επιτύχουν αύξηση του αριθμού των CD4 κατά 50 κύτταρα/ml τον πρώτο χρόνο της έναρξης της θεραπείας.³⁷ Αντίθετα, αντίστοιχη επιδημιολογική μελέτη από τις ΗΠΑ δε διαπίστωσε διαφορές μεταξύ των ασθενών με HIV και συλλοίμωξη όσον αφορά την εξέλιξη σε AIDS, το θάνατο ή τη μεταβολή των τιμών των CD4 λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στην αύξηση των CD4 με τη HAART στους ασθενείς με συλλοίμωξη.^{10,38}

Οι διαφορές αυτές διερμνεύονται από το διαφορετικό πληθυσμό ασθενών που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε μελέτη. Οι πληθυσμοί που έχουν υψηλότερο κίνδυνο προσβολής από τον HCV, όπως οι αιμορρο-

φιλικό και οι χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, παρουσιάζουν διαφορές στη νοοτροπία, στη συμπεριφορά και στην συμμόρφωση στην αντιρετροϊκή θεραπεία. Η μη αξιολόγηση αυτών των διαφορών μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα των μελετών.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ HIV

Η θετική επίδραση της αντιρετροϊκής θεραπείας στην εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης και της θνητότητας από ηπατική νόσο στους ασθενείς με συλλοίμωξη έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες.^{38,39}

Η διατήρηση αποτελεσματικού ανοσολογικού μηχανισμού μπορεί να προλαμβάνει την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης. Αυτό αφορά κυρίως στους ασθενείς που ξεκινούν αντιρετροϊκή θεραπεία όσο το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ακόμα σε σχετικά ικανοποιητική επάρκεια. Στους ασθενείς με προχωρημένη ανοσοκαταστολή ο πολλαπλασιασμός του HCV είναι απρόσκοπτος και η ηπατική ίνωση επιταχύνεται, ενώ υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης με την έναρξη της θεραπείας.

Για την αποφυγή παρόμοιων επιπλοκών, οι ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV είναι σκόπιμο να ξεκινούν θεραπεία σε υψηλότερο αριθμό CD4 από ότι οι ασθενείς με μόνο HIV λοίμωξη. Πλεονεκτικότερη και για το HCV και τον HIV είναι η χορήγηση πρώτα της θεραπείας έναντι της ηπατίτιδας C, λαμβάνοντας όμως υπόψη ότι η ιντερφερόνη προκαλεί μείωση των CD4. Οι ασθενείς όμως που δεν είναι κατάλληλοι για την έναρξη θεραπείας έναντι της ηπατίτιδας C, πρέπει να ξεκινούν εγκαίρως αντιρετροϊκή θεραπεία.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας σε ασθενείς με τιμές CD4 λεμφοκυττάρων μικρότερες των 200/μL. Δεν αποκλείουν όμως την έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας με υψηλότερες τιμές (>200), εξατομικεύοντας τις ενδείξεις και λαμβάνοντας υπόψη: τον ρυθμό πώσης των CD4, το ικό φορτίο του HIV, αλλά και την ύπαρξη της ηπατίτιδας C. Ιδιαίτερη ένδειξη έχουν οι άνδρες και οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HCV σε μεγαλύτερη ηλικία, αφού σε αυτούς έχει παρατηρηθεί ταχύτερη εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης.⁴⁰

Μεγάλη σημασία για την επιλογή αντιρετροϊκών φαρμάκων έχει η δράση τους στο ήπαρ και η πιθανή ηπατοτοξικότητα τους, δεδομένου ότι ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης διπλασιάζεται ή και τριπλασιάζεται στους ασθενείς με συλλοίμωξη.^{41,42} Από τους μη

νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (Non Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs) η νεβιραπίνη προκαλεί ηπατοτοξικότητα που εμφανίζεται με αύξηση των τρανσαμινασών. Η βλάβη αυτή του ήπατος είναι συχνότερη σε γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία με υψηλά CD4. Τα περισσότερα περιστατικά είναι υποκλινικά και οι εργαστηριακές ανωμαλίες υποχωρούν αυτόματα. Στους ασθενείς με συλλοίμωξη η νεβιραπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη περίσκεψη.

Από την ομάδα των αναστολέων πρωτεάσης (Protease Inhibitors, PIs) τη σημαντικότερη ηπατοτοξικότητα έχει η ριτοναβίρη στη φαρμακευτική της δόση (600 mgx2). Το ίδιο φάρμακο σε συνδυασμό με άλλους PIs σε δόση φαρμακοενίσχυσης (boosting - 100 mgx1 ή x2) δεν επιβαρύνει ουσιαστικά το ήπαρ. Οι υπόλοιποι PIs θεωρούνται σχετικά ασφαλείς στους ασθενείς με συλλοίμωξη, αν και έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας.

Μεταξύ των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs) μεγαλύτερη ηπατοτοξική δράση εμφανίζει η αμπακαβίρη (ABC), η διδανοσίνη (DDI) και η σταβουδίνη (d4T). Συγκεκριμένα για τη διδανοσίνη και τη σταβουδίνη πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα μιτοχondριακής τοξικότητας αφού και ο ιός της ηπατίτιδας C αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα βλάβης των μιτοχondρίων. Η μιτοχondριακή τοξικότητα συνδέεται επίσης με το λιπώδες ήπαρ και αποτελεί παράγοντα επιδείνωσης της ηπατικής ίνωσης, ιδίως στους ασθενείς με 1ο HCV γονότυπου 3.^{43,44} Έτσι, οι ασθενείς με συλλοίμωξη που λαμβάνουν διδανοσίνη ή σταβουδίνη, πρέπει να ελέγχονται συχνά για κλινικά σημεία μιτοχondριακής τοξικότητας, για λιπώδες ήπαρ (ιδιαίτερα αυτοί με γονότυπο 3 ή λιποδυστροφία), περιφερική νευροπάθεια και γαλακτική οξέωση.

Προσοχή απαιτείται σε πιθανή συγχορήγηση των NRTIs με τα φάρμακα έναντι του HCV, κυρίως τη ριμπαβίρη. Ο συνδυασμός της ριμπαβίρης με τη διδανοσίνη και λιγότερο με τη σταβουδίνη έχει ενοχοποιηθεί για γαλακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια.

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας απαιτείται τακτική παρακολούθηση των δεικτών της ηπατικής φλεγμονής. Συχνή παρακολούθηση ακόμα χρειάζεται για τις μεταβολικές παρενέργειες των αντιρετροϊκών φαρμάκων. Πολλές από αυτές συνδέονται και με τον ιό της ηπατίτιδας C, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης, για τα οποία απαιτείται τακτικός έλεγχος. Άλλες μεταβο-

λικές παράμετροι που επηρεάζονται από την αντιρετροϊκή θεραπεία (όπως οι τιμές χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων κλπ) δε φαίνεται να επιδεινώνονται από την ηπατίτιδα. Τα λίγα στοιχεία των υπαρχουσών μελετών που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με συλλοίμωξη είναι επιρρεπείς στην λιποατροφία, πρέπει να ληφθούν υπόψη στην επιλογή των NRTIs.^{45,46}

Επιπλέον, εφόσον η έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδέεται με αύξηση του πολλαπλασιασμού του HCV ακόμη και σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο φορτίο, καθώς επίσης και με ανίχνευση HCV-αντισωμάτων επί προηγουμένως ψευδώς οροαρνητικών ασθενών, προτείνεται 6 με 12 μήνες μετά την έναρξη της HAART, επανάληψη της εξέτασης των αντισωμάτων και του HCV-RNA φορτίου στους ασθενείς με επανειλημμένη αύξηση των τρανσαμινασών.

Για την τεκμηρίωση της τοξικότητας των αντιρετροϊκών φαρμάκων αλλά και τις αλληλεπιδράσεις τους με τον ιό της ηπατίτιδας C απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης, ώστε να υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την επιλογή του καταλληλότερου αντιρετροϊκού σχήματος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η θεραπεία της HCV-λοίμωξης είναι πολύ σημαντική για τους ασθενείς με συλλοίμωξη αφού η χρόνια ηπατίτιδα είναι σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας.

Η έγκαιρη διάγνωση της ηπατίτιδας C είναι σημαντική προϋπόθεση για την επιτυχή θεραπεία της. Όλοι οι ασθενείς με HIV-λοίμωξη πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα C με τη χρήση μιας 3^{ης} γενιάς μεθόδου ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του HCV. Εάν τα αντισώματα είναι θετικά ακολουθεί μέτρηση του ιικού φορτίου του HCV (HCV-RNA), του οποίου η ανίχνευση συνδέεται με την δραστηριότητα της νόσου. Η ύπαρξη αρνητικών αντισωμάτων με θετικό ιικό φορτίο μπορεί να παρατηρηθεί στην οξεία ηπατίτιδα C (θεραπευτικό παράθυρο). Παρόμοια ευρήματα μπορεί να υπάρχουν στους ασθενείς με βαριά ανοσοκαταστολή λόγω HIV. Σε όσους από τους οροθετικούς ασθενείς σε επανειλημμένες μετρήσεις καταγράφονται αυξημένες τρανσαμινάσες, ενώ έχουν αρνητικά αντισώματα έναντι HCV, απαιτείται μέτρηση του ιικού φορτίου του HCV (HCV-RNA) για τη διάγνωση της ηπατίτιδας C.

Εκτός από την έγκαιρη διάγνωση της ηπατίτιδας και τη μέτρηση του ιικού της φορτίου, συνιστάται ε-

πίσης έλεγχος του γονότυπου του HCV, πριν τη λήψη αποφάσεων για έναρξη της θεραπείας. Ο προσδιορισμός του γονότυπου έχει σημαντική προγνωστική αξία.

Η αναγκαιότητα της βιοψίας ήπατος είναι σημείο αμφιλεγόμενο. Θεωρείται απαραίτητη, τουλάχιστον στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα της πρόκειται να επηρεάσουν την απόφαση για χορήγηση θεραπείας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς που έχουν μικρές πιθανότητες επιτυχούς θεραπείας.

Η έναρξη της αγωγής για τη χρόνια ηπατίτιδα C ενδείκνυται άμεσα στους ασθενείς που δεν απαιτείται ακόμη αντιρετροϊκή θεραπεία λόγω του ικανοποιητικού επιπέδου CD4 λεμφοκυττάρων (>350/μL). Με την πιθανή εξάλειψη πρώτα του HCV μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αντιρετροϊκή αγωγή, όταν χρειαστεί, χωρίς τον περιορισμό της ηπατοτοξικότητας και των αλληλεπιδράσεων. Στις περιπτώσεις όμως που η ανοσοκαταστολή είναι έντονη (CD4<200) προτεραιότητα έχει η αγωγή έναντι του HIV και η προφύλαξη για τις καιροσκοπικές λοιμώξεις. Η συγχορήγηση ιντερφερόνης μειώνει τα CD4 λεμφοκύτταρα και αποφεύγεται στην προχωρημένη ανοσοκαταστολή. Αργότερα, με την άνοδο των CD4 λεμφοκυττάρων και την πτώση του HIV-RNA φορτίου του που ακολουθεί την έναρξη της HAART, μπορεί να χορηγηθεί και η θεραπεία για τον HCV. Στους ασθενείς με CD4 μεταξύ 200 και 350 κυττάρων/μL, που λαμβάνουν ήδη αντιρετροϊκή αγωγή προκειμένου να ακολουθήσει η έναρξη θεραπείας και για την ηπατίτιδα C, είναι απαραίτητο να συνηπολογίζονται και άλλοι παράγοντες. Συγκεκριμένα λαμβάνεται υπόψη η διάρκεια της ηπατίτιδας, η βαρύτητα της ηπατικής βλάβης καθώς και οι πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία βάση του γονότυπου, του φορτίου του HCV και της συγκατάθεσης του ασθενούς.

Σκοπός της θεραπείας της ηπατίτιδας C είναι η μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (Sustained Viral Suppress, SVR), που χαρακτηρίζεται από μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.⁴⁷ Κλινικές μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης σε ασθενείς μόνο με ηπατίτιδα C, βεβαιώνουν ότι στην πλειονότητα των ασθενών η SVR συνδέεται με εκρίζωση του HCV και με βελτίωση των ιστολογικών ευρημάτων. Συνεπώς μειώνεται ο κίνδυνος εξέλιξης της ηπατικής βλάβης σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Μεγαλύτερες πιθανότητες για να επιτύχουν SVR έχουν οι ασθενείς με: γονότυπο 2 ή 3, χαμηλό ιικό φορτίο (<800.000 copies/ml), απουσία κίρρωσης,

πλικία μικρότερη των 40 ετών και υψηλές τιμές τρανσαμινασών (ALT > 3 x ULN). Πολλές μελέτες συνδέουν τα χαμηλά CD4 με τη μειωμένη πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR), κατά την κλασική θεραπεία ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Για τη χρήση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης (PEG-IFN) και ριμπαβιρίνης δεν υπάρχουν αντίστοιχα επαρκή δεδομένα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν θεραπεία, χωρίς βιοψία, στους ασθενείς με γονότυπο 2 ή 3, στους ασθενείς με γονότυπο 1 αν το ιικό φορτίο του HCV είναι χαμηλό, σε όσους δεν υπάρχουν βασικές αντενδείξεις και σε αυτούς που θέλουν να λάβουν αγωγή.⁴⁸ Στους ασθενείς αυτούς το ποσοστό SVR ανέρχεται σε 40-60%. Αν υπάρχει ηπατική βιοψία που τεκμηριώνει χαμηλό βαθμό ηπατικής ίνωσης [F0-1] ανεξαρτήτως γονοτύπου, η θεραπεία μπορεί να αναβληθεί. Η ηπατική βιοψία είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ασθενείς που έχουν λίγες πιθανότητες ιολογικής ανταπόκρισης ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών, προκειμένου να αποφασιστεί η χορήγηση αγωγής. Έτσι, οι ασθενείς με γονότυπο 1 και υψηλό ιικό φορτίο συνιστάται να λαμβάνουν θεραπεία όταν υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση προχωρημένης ηπατικής νόσου. Οι ασθενείς αυτοί, όπως και αυτοί με γονότυπο 4, έχουν 25% πιθανότητες να επιτύχουν SVR.⁴⁹

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών (ALT κυρίως), δεν αποτελούν αυστηρό κριτήριο για τη θεραπεία, αφού δεν συνδέονται πάντοτε με το βαθμό της ηπατικής ίνωσης, ιδίως στους ασθενείς με συλλοίμωξη HIV/HCV. Φυσιολογικές τιμές της ALT μπορεί να υπάρχουν ακόμα και σε προχωρημένη ηπατική βλάβη και δεν αποτελούν λόγο ακύρωσης της θεραπείας. Στις περιπτώσεις αυτές η απόφαση για χορήγηση της θεραπείας, στηρίζεται στη βιοψία ή τη συμμετοχή σε θεραπευτικό πρωτόκολο.

Θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με συλλοίμωξη αποτελεί ο συνδυασμός "πεγκυλιωμένης" IFN-α με ριμπαβιρίνη.⁵⁰ Η δόση της πεγκυλιωμένης IFN-α2a (Pegasus®, Roche) είναι 180μg μια φορά τη βδομάδα και για την πεγκυλιωμένη IF-α2b (Peginteron®, Schering) είναι 1,5μg/kg βάρους σώματος εβδομαδιαίως. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες χρησιμοποιούν για τους ασθενείς με συλλοίμωξη 800 mg ριμπαβιρίνης την ημέρα ανεξαρτήτως γονοτύπου.^{51,52} Στους ασθενείς μόνο με ηπατίτιδα C και για τους γονότυπους 1 και 4, χορηγείται μεγαλύτερη δόση ριμπαβιρίνης (1000-1200 mg/μέρα). Οι ευρωπαϊκές οδηγίες για τη θεραπεία της συλλοίμωξης συνιστούν και στους ασθενείς με συλλοίμωξη,

HCV-γονότυπο 1 και υψηλό HCV-φορτίο, ριμπαβιρίνη 1000-1200 mg ημερησίως. Για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς αρκεί η ριμπαβιρίνη σε 800mg/μέρα. Η διάρκεια της θεραπείας ανεξαρτήτως γονοτύπου είναι 48 εβδομάδες.

Στους ασθενείς με ιστορικό βαριάς ψυχιατρικής διαταραχής, ιδίως βαριάς κατάθλιψης, καλό είναι να αναβάλλεται η χορήγηση α-IFN, μέχρι τη βελτίωση των ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Οι ελαφρότερες περιπτώσεις μπορεί να λάβουν αγωγή υπό ψυχιατρική παρακολούθηση.

Η χορήγηση θεραπείας σε όσους κάνουν βαριά κατάχρηση αλκοόλ ή ενεργή χρήση τοξικών ουσιών δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη, αλλά εξετάζεται κατά περίπτωση και προαπαιτεί ένταξη σε πρόγραμμα αποτοξίνωσης και υποστήριξη από ομάδα ειδικών ψυχολόγων/ψυχιάτρων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεθαδόνη μπορούν να λάβουν και αγωγή έναντι του HCV. Το 1/3 ίσως χρειαστεί προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης.

Πλήρη αντένδειξη για τη χορήγηση θεραπείας έχουν οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική κίρρωση (στάδιο B ή C κατά Child Pugh). Στους ασθενείς αυτούς ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ιντερφερόνης και της ριμπαβιρίνης είναι πολύ μεγαλύτερος από το πιθανό όφελος. Θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις αυτές είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Κατάλληλοι για μεταμόσχευση θεωρούνται οι ασθενείς με CD4 > 100 και χαμηλό ιικό φορτίο του HIV (< 200 copies/ml), ή αυτοί που μπορούν να επιτύχουν τις τιμές αυτές με την αντιρετροϊκή θεραπεία. Προϋποτίθεται αποχή από το αλκοόλ και άλλες τοξικές ουσίες για τουλάχιστον 6 μήνες.

Στους ασθενείς με συλλοίμωξη η πρώτη ιολογική ανταπόκριση είναι μικρότερη και οι υποτροπές συχνότερες σε σχέση με όσους έχουν μόνο ηπατίτιδα C. Εκτίμηση της ιολογικής ανταπόκρισης γίνεται τη 12^η εβδομάδα. Αν δεν επιτευχθεί μείωση τουλάχιστον κατά 2 λογαριθμικές μονάδες (log) του ιικού φορτίου του HCV η θεραπεία πρέπει να διακοπεί γιατί κατά 99-100% δεν υπάρχει πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν μείωση του ιικού φορτίου (> 2log) θα συνεχίσουν τη θεραπεία και θα ελεγχθούν πάλι την 24^η εβδομάδα. Όσοι από αυτούς παραμένουν με θετικό HCV-φορτίο θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία, αφού δεν αναμένεται πλέον κανένα όφελος. Οι υπόλοιποι θα συνεχίσουν την αγωγή έως τη συμπλήρωση 48 εβδομάδων (12 μήνες). Επανεκτίμηση της θεραπείας γίνεται 24 εβδομάδες μετά το τέλος της.

Ο πληθυσμός των μη ανταποκρινόμενων στη θεραπεία είναι ετερογενής και παρατηρείται με οποιαδήποτε θεραπεία για τον HCV. Περιλαμβάνει τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ικανοποιητική μείωση του ιικού φορτίου του HCV κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και αυτούς που υποτροπιάζουν μετά από επιτυχή θεραπεία. Ανάλογα με το είδος της μη ανταπόκρισης, την ανοχή στην προηγούμενη θεραπεία, την έκταση της ηπατικής βλάβης και το γονότυπο του HCV, λαμβάνεται η απόφαση για επανάληψη της αγωγής με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Μελέτες σε ασθενείς μόνο με ηπατίτιδα C που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, έδειξαν όφελος από τη χορήγηση ιντερφερόνης για μακρότερο διάστημα. Για τους ασθενείς με συλλοίμωξη δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές, ίσως όμως η χρήση χαμηλότερων δόσεων πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, βελτιώσει την ανοχή και εξασφαλίσει πιο μακρόχρονη και κατά συνέπεια αποδοτικότερη χορήγηση.⁵³

Οι παρενέργειες της ιντερφερόνης και της ριμπαβιρίνης είναι συχνές και περιλαμβάνουν: συμπτώματα γριππώδους συνδρομής (κεφαλαλγία, πυρετός, καταβολή, μυαλγίες, ανορεξία), αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία), νευροψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, αϋπνία), γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, διάρροια), φλεγμονή στο σημείο της ένεσης. Σπάνια περιγράφονται αλωπεκία και δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Οι παρενέργειες αυτές ευθύνονται συχνά για την αποτυχία της θεραπείας. Το 15% των ασθενών μόνο με ηπατίτιδα C διακόπτουν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ 20-25% αναγκάζονται να μειώσουν τη δόση της ιντερφερόνης ή της ριμπαβιρίνης. Στους ασθενείς με συλλοίμωξη έχουν καταγραφεί υψηλότερα ποσοστά διακοπής θεραπείας λόγω παρενεργειών.

Απαιτείται και στενή συστηματική παρακολούθηση των ασθενών για την έγκαιρη διάγνωση πιθανών παρενεργειών. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης πυρετού και συμπτωμάτων γρίπης και τη δυνατότητα αντιμετώπισής τους με τη χρήση παρακεταμόλης και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Όσο το δυνατό νωρίτερα πρέπει να αναγνωρίζονται και τα καταθλιπτικά συμπτώματα και να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία.

Η εργαστηριακή παρακολούθηση περιλαμβάνει: γενική αίματος και έλεγχο της ηπατικής βιοχημίας την 1^η, 2^η και 4^η εβδομάδα και στη συνέχεια ανά μήνα. Ακόμα απαιτείται παρακολούθηση των τιμών των CD4 λεμφοκυττάρων κάθε μήνα κατά τους πρώτους μήνες, καθώς και της θυρεοειδικής λειτουργίας με μέτρηση της TSH τουλάχιστον κάθε 3 μήνες.

Μέλημα των θεραπόντων ιατρών πρέπει να είναι η σωστή και έγκαιρη αντιμετώπιση των παρενεργειών. Η χορήγηση αναλόγως των αναγκών, παρακεταμόλης, ερυθροποιητίνης, αυξητικού παράγοντα των πολυμορφοπύρηνων (G-CSF), αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, αγωγής για τον υπό- ή υπέρ-θυρεοειδισμό, συμβάλλει στην επιτυχία της αγωγής μειώνοντας τις διακοπές θεραπείας.

Σε συγχορήγηση με αντιρετροϊκά φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αλληλεπιδράσεις τους και η ηπατοτοξικότητά τους.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η σωστή ενημέρωση του ασθενούς, τόσο για τα πιθανά οφέλη της θεραπείας, όσο και για τις παρενέργειές της. Η αβίαστη συγκατάθεση του ασθενούς και η συνεργασία του αποτελεί βασικό παράγοντα για την επιτυχία της αγωγής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stubbe L, Soriano V, Antunes F, et al. Hepatitis C in EuroSIDA Cohort of European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998; Abstract 22261.
2. Amin j, Kaye M, Skidmore S, et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV med* 2004; 5(3):174-9.
3. Thomas D. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36:201-209.
4. Miller M, Mella I, Moi H, et al. HIV and hepatitis C virus risk in new and longer-term injecting drug users in Oslo, Norway. *JAIDS* 2003; 33: 373-379.
5. Riley E, Bangsberg D, Guzman D, et al. Antiretroviral therapy, hepatitis C virus, and AIDS mortality among San Francisco's homeless and marginally housed. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 191-195.
6. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18:2039-2045.
7. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. Hepatitis C (HCV) Co-infection is associated with increased morbidity and mortality among HIV-infected. Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 2001; abstract 569.
8. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, et al. Mortality among HIV-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine /Infectious Diseases in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1297-1214.
9. Lowden C, Heripret L, Bonnet F, et al. Causes of death in HIV-infected adults in the era of HAART, the French Survey 'Mortalite 2000'. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 2002; abstract 753-W.
10. Sulkowski MS, Moore RD, Meththa SH, et al. Hepatitis C

- and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288:199-206.
11. Rosenthal E, Bernard N, Karmochkine M, et al. Liver-related mortality in HIV-infected patients in France (GERMIVIC Cohort Study, 1995-2003). *Hepatology* 2004; 40:413A.
 12. Kramer J, Giordano T, Soucheck J, et al. The effect of HIV Coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. Veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 56-63.
 13. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18:2285-2293.
 14. Benhamou Y, Bochet M, Di M, et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfection patients. The Multiviric group. *Hepatology* 1999; 30:1054-1058.
 15. Yoo TW, Donfield S, Lail HS, et al. Effect of hepatitis C virus genotype on HCV and HIV -1 disease. *J Infect Dis* 2005; 191(1): 4-10.
 16. Zala C, Patterson P, Ochoa C et al. The impact of hepatitis C virus on CD-T cell response post-initiation of HAART among patients enrolled in clinical trials. 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections. San Francisco, February 2004; abstract 817.
 17. Gane EJ, Portman BC, Naoumov NV, et al. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334:815-820.
 18. Cribier B, Rey D, Schmitt C, et al. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995; 9:1131-1136.
 19. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt LM, et al. Patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat* 1999; 6:203-208.
 20. Beld M, Penning M, Lukashov V, et al. Evidence that both HIV and HIV- induced immunodeficiency enhance HCV replication among HCV seroconverters. *Virology* 1998; 244:504-512.
 21. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. *J Am Med Assoc* 2000; 84:450-6.
 22. Fanning L, Kenny E, Sheehan M, et al. Viral load and clinicopathological features of chronic hepatitis C (1b) in a homogeneous patient population. *Hepatology* 1999; 29:904-7.
 23. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with HIV. The Multi-center Hemophilia Cohort Study. *L Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:602-10.
 24. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of HIV infection on the course of hepatitis C virus infection ; a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:562-9.
 25. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Infect Dis* 2001; 183:134-137.
 26. Rancinan C, Neau D, Sves M, et al. Is hepatitis C virus coinfection associated with survival in HIV- infected patients treated by combination antiretroviral therapy? (Aquitaine Cohort). *AIDS* 2002; 16:1357-1362.
 27. Marine-Barjoan E, Saint-Paul M, Pradier C, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2004; 18:2163-2170.
 28. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34:283-287.
 29. Moshen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of HIV infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *GUT* 2003; 52:1035-1040.
 30. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362:1708-1713.
 31. Rullier A, Trimoulet P, Neau D, et al. Fibrosis is worse in HIV-HCV patients with low-level immunodepression referred for HCV treatment than in HCV-matched patients. *Hum Pathol* 2004; 35(9):1088-94.
 32. Chung R, Evans S, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS* 2002; 16:1915-1923.
 33. Sherman K, Shire N, Cernohous P, et al. Evaluation of HCV RNA and liver injury in HIV/HCV coinfecting patients initiating lopinavir/r or nelfinavir-based therapy. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004; abstract 811.
 34. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18:1-12.
 35. Klein M, Lalonde R, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after HAART. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2003; 33:365-372.
 36. Van Asten L, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS* 2004; 18:2319-2324.
 37. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356:1800-1805.
 38. Rossi SJ, Volberding PA, Wright TL. Does hepatitis C virus infection increase the risk of HIV disease progression? *JAMA* 2002; 228: 242-243.
 39. Zala C, Patterson P, Ochoa C, et al. The impact of hepatitis C virus on CD4 -T cell response post-initiation of HAART among patients enrolled in clinical trials. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004; abstract 817.
 40. <http://www.Aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
 41. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, et al. Hepatotoxicity

- associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
42. Martin-Carbonero L, Nuez M, Rios P, et al. Liver injury after beginning antiretroviral therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients is not related to immune reconstitution. *AIDS* 2002; 16:1423-5.
 43. Barbaro R, Di Lorenzo G, Asti Aea. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical findings. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2198-2205.
 44. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004; 53:406-412.
 45. Braitstein P, Papelu A, Dieterich D, et al. Special considerations in the initiation and management of antiretroviral therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis C. *AIDS* 2004; 18:2221-2234.
 46. Blackard JT, Yang Y, Bordoni P, et al. Hepatitis C virus (HCV) diversity in HIV-HCV -coinfecting subjects initiating HAART. *J Infect Dis* 2004; 189(8):1472-81.
 47. Anon. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002) *Gastroenterology* 2002; 123: 2082-2099.
 48. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment on chronic Hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepat* 2005; 42:615-624.
 49. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18:21-25.
 50. Laguno M, Murillas J, Blanco J, et al. Peginterferon alfa -2b plus ribavirin compared with interferon alfa -2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18:27-36.
 51. Torriani F, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M, et al. APRI-COT: Final results of a randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon alfa-2a ± ribavirin vs interferon alfa-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004; abstract 112.
 52. Peronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, et al. Final results of ANRS HCO2- RIBAVIC: A randomized controlled trial of pegylated-interferon-2b plus ribavirin vs interferon-2b plus ribavirin as primary treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004; abstract 117LB.
 53. Brau N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfecting patients: viral interactions and therapy. *AIDS* 2003; 17:2279-2290.

Αλληλογραφία: Παπαρίζος Β.

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός",
Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

