

PRACA POGLĄDOWA

## TERAPIE JEDNOTABLETKOWE OPARTE NA EMTRYCYTABINIE/ALAFENAMIDZIE TENOFOWIRU ORAZ SOFOSBUWIRZE, STOSOWANE U PACJENTÓW Z KOINFEKCJĄ HIV/HCV – PRZEGLĄD AKTUALNEJ WIEDZY

### SINGLE-AGENT THERAPIES BASED ON EMTRICITABINE / TENOFOVIR ALAFENAMIDE AND SOFOSBUVIR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HIV/HCV CO-INFECTION – REVIEW OF CURRENT KNOWLEDGE

✉ IWONA CIELNIAK, EWA SIWAK

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie



Iwona Cielniak  
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie  
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa  
Tel.: 22 335 52 16, Fax: 22 335 52 19  
cielniak@gmail.com

Wpłynęło: 26.11.2018  
Zaakceptowano: 21.12.2018  
Opublikowano on-line: 31.12.2018

Cytowanie: Cielniak I, Siwak E. Terapie  
jednotabletkowe oparte na emtrycytabinie/  
alafenamidzie tenofowiru oraz sofosbuwi-  
rze, stosowane u pacjentów z koinfekcją HIV/  
HCV – przegląd aktualnej wiedzy.  
Zakażenia XXI wieku 2018;1(6):277–283.

10.31350/zakazenia/2018/6/Z2018050

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.  
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji  
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek  
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

Autorzy są odpowiedzialni za zbieranie danych, piśmiennictwa  
i ich interpretację oraz przygotowanie manuskryptu.

#### STRESZCZENIE:

Pacjenci z koinfekcją HIV/HCV są narażeni na wyższe ryzyko niewydolności wątroby niż osoby bez zakażenia HIV. Mają wyższą wiramię HCV w surowicy krwi, z dłuższym okresem półtrwania wirusa. Z danych epidemiologicznych wynika, że występuje zauważalny wzrost częstości serokonwersji HCV w populacji MSM zakażonej HIV. W związku ze skutecznością stosowanej terapii antyretrowirusowej jedną z częstszych przyczyn śmiertelności w tej grupie jest choroba wątroby w wyniku zakażenia HCV. Eliminacja zakażenia HCV jest warunkiem redukcji zgonów z powodu choroby wątroby oraz poprawy przeżywalności. Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. direct acting antivirals – DAA) zrewolucjonizowały współczesne leczenie zakażenia HCV. Terapie doustne, dobrze tolerowane, stosowane przez 8–12 tygodni (niekiedy 24 tygodnie), wykazują 95% skuteczność u pacjentów zakażonych HCV, a także ze współzakażeniem HIV. Terapia zakażenia HCV u pacjentów zakażonych HIV jest identyczna jak u pacjentów bez współzakażenia HIV, ale wymaga szczegółowej analizy i dostosowania do leków antyretrowirusowych z powodu interakcji lekowych. Leczenie zakażenia HCV bez uwzględnienia potencjalnych interakcji ze schematami ARV grozi nieskutecznością leczenia zakażenia HCV jak również zakażenia HIV. W przypadku jednotabletkowej złożonej terapii ARV jest zalecane sprawdzenie możliwych interakcji z każdym poszczególnym lekiem antyretrowirusowym, mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz na dawkowanie leków ARV. Zarówno w przypadku zastosowania ledipaswiru/sofosbuwiru (Harvoni), jak i welpataswiru/sofosbuwiru (Epclusa) obserwowano wysoką skuteczność i bezpieczeństwo w grupie z koinfekcją HIV/HCV.

**SŁOWA KLUCZOWE:** HIV, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, wirusowe zapalenie wątroby typu C

#### ABSTRACT:

Patients with HIV/HCV co-infection are at higher risk of hepatic failure. This population showed a higher level of HCV viral load in the blood, with a longer half-life

of the virus. Epidemiological data suggest that there is a noticeable increase in the frequency of HCV seroconversions in the HIV infected MSM population. In the era of effective antiretroviral therapy, liver disease associated with HCV infection is one of the most common causes of mortality in this group. Eradication of HCV has been associated with improved survival and decreased risk of liver-related morbidity. Direct-acting antivirals have revolutionized modern treatment of HCV infection. Oral therapies, well tolerated, used for 8-12 weeks (sometimes 24 weeks) show 95% efficacy in patients infected with HCV, as well as with HCV/HIV co-infection. Treatment indication and regimens are to be the same in HCV/HIV coinfecting as in HCV mono-infected patients. Therapy of HCV infection without considering potential interactions with ARV regimens may result in ineffective treatment of HCV infection as well as HIV infection. Better adherence to single-agent therapies based on emtricitabine/tenofovir alafenamide favours the effectiveness of ARV therapy and also improves the effectiveness of HCV treatment. Regimens sofosbuvir-velpatasvir (Epclusa) and ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) are used to treat HCV infection caused by all genotypes. High efficacy and safety have been observed in patients with types of HCV infection that traditionally have been difficult to treat.

**KEY WORDS:** HIV, direct acting antivirals, HCV

## WSPÓLISTNIENIE ZAKAŻENIA HCV I HIV

W Polsce od 1985 r., czyli od wprowadzenia testowania w kierunku zakażenia HIV, do 31 maja 2018 r. zakażenie HIV zdiagnozowano u 23 153 polskich obywateli oraz u obcokrajowców przebywających na terenie Polski. Początkowo epidemie HIV w Polsce były związane ze stosowaniem narkotyków w formie iniekcji i do 2005 r. była to główna droga zakażenia. Obecnie wśród zarejestrowanych zakażonych HIV około 30% stanowią osoby używające narkotyków [1]. W ostatnich latach dominują zakażenia w grupie mężczyzn homoseksualnych (ang. men who have sex with men – MSM), odnotowano w niej 14-krotny wzrost częstości zakażeń [2]. Główne drogi transmisji zakażenia HIV zależą również od regionu geograficznego. W krajach zachodniej i centralnej Europy zakażenie HIV dominuje w populacji MSM, a w Europie Wschodniej – w grupie osób stosujących dożylnie substancje odurzające (ang. people who inject drugs – PWID) [3].

Do zakażenia HCV najczęściej dochodzi podczas stosowania dożylnych substancji odurzających, kontaktu z krwią i produktami krwiopochodnymi oraz kontaktów seksualnych. Ponieważ droga transmisji HIV i HCV jest podobna, w wielu regionach świata zakażenie HCV częściej występuje u osób zakażonych HIV. Częstość HCV w populacji osób zakażonych HIV szacuje się na ok. 33%, w zakresie od około 7% w grupie MSM nawet do 75% wśród PWID. W Polsce szacunkowa liczba osób zakażonych HCV i HIV wynosi ok. 6–8 tysięcy [1, 4]. Na podstawie analizy danych epidemiologicznych kohorty EuroSIDA stwierdzono w grupie pacjentów z koinfekcją HIV/HCV dominację genotypu 1 HCV (53%) – częściej występującego u mężczyzn i z wyższymi wartościami wirēmii HCV – natomiast znacznie mniejszy udział ma genotyp 3 (25%) i genotyp 4 (15%) [5]. U większości pacjentów zapalenie wątroby typu C utrzymuje się

przez lata. U około 20–40% osób zakażonych HCV i tylko u 5–15% z koinfekcją HIV/HCV następuje samoistna eliminacja wirusa [6].

Współistnienie wirusa zapalenia wątroby typu C wpływa niekorzystnie na przeżycie i śmiertelność w populacji zakażonej HIV. W związku ze stosowaniem obecnie skutecznej terapii antyretrowirusowej (ang. antiretroviral – ARV), która wydłuża życie osób zakażonych HIV, choroby wątroby, w tym wirusowe zapalenia wątroby, stanowią jedną z głównych przyczyn zachorowania i zgonu tych pacjentów [7].

Na przebieg naturalny zakażenia HCV w grupie pacjentów zakażonych HIV wpływa niska i/lub malejąca liczba limfocytów CD4. U 15–25% pacjentów z koinfekcją HIV/HCV w ciągu 15 lat wystąpi marskość oraz niewydolność wątroby [8]. W tej populacji w porównaniu z osobami niezakażonymi HIV ryzyko rozwoju marskości wątroby lub jej niewydolności jest trzy razy wyższe, a prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia wątroby lub zgonu wskutek niewydolności wątroby jest 10-krotnie wyższe [8]. Ponadto obserwuje się, że w tej grupie pacjentów wzrasta odsetek przypadków raka wątrobowo-komórkowego [9].

U pacjentów z koinfekcją HCV/HIV wirēmia HCV w surowicy krwi jest wyższa a okres półtrwania wirusa dłuższy niż u osób niezakażonych HIV. Z danych epidemiologicznych wynika, że występuje zauważalny wzrost częstości serokonwersji HCV w populacji MSM zakażonej HIV. Obserwowany wzrost częstości HCV w tej populacji prawdopodobnie jest związany ze wzrostem wirēmii HCV w surowicy i w nasieniu oraz częstszym przenoszeniem się HCV podczas kontaktów seksualnych [10, 11]. Oprócz tego czynnikiem ryzyka transmisji HCV w grupie MSM jest stosowanie rekreacyjnie narkotyków, co sprzyja zakażeniu HIV i HCV w tym samym czasie. W przypadku zakażeń rodzinnych oraz par heteroseksualnych transmisja jest niska i wynosi 3% i 0,07% odpowiednio.

## LECZENIE ZAKAŻENIA HCV U PACJENTÓW ZE WSPÓŁZAKAŻENIEM HIV/HCV

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. direct acting antivirals – DAA) zrewolucjonizowały leczenie zakażenia HCV. Obecnie dobrze tolerowane terapie doustne stosowane przez 8–12 tygodni, niekiedy 24 tygodnie, wykazują 95% skuteczność u pacjentów zakażonych HCV, a także u chorych ze współzakażeniem HIV.

Od 2016 r. rekomendacje EASL jak również zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów nie uznają zakażenia HIV za czynnik decydujący o rozpoczęciu leczenia HCV w pierwszej kolejności [12, 13]. Natomiast wybór terapii powinien być zindywidualizowany i dostosowany do potrzeb pacjenta (terapia personalizowana), m.in. ze względu na ewentualne interakcje ze stosowanym leczeniem antyretrowirusowym [14]. Wyniki potwierdzające skuteczność terapii bezinterferonowej (eliminacja wirerii) u pacjentów z monoinfekcją HCV zachęciły do zastosowania takiego leczenia w trudniejszych populacjach, w tym w grupie ze współzakażeniem HIV/HCV. Wskazania do leczenia zakażenia HCV są identyczne dla obu grup pacjentów. Rekomendacje AASLD/IDSA podkreślają wzrost przeżycia pacjentów bez zawnieszonego włóknienia wątroby po skutecznej terapii zakażenia HCV [15, 16]. Podobnie wytyczne EASL zalecają leczenie wszystkich pacjentów z pzw typu C, również chorych z zaawansowaną chorobą wątroby (Metavir F2/F3, marskość wątroby), objawami pozawątrobowymi, nawrotem zakażenia w przeszczepionej wątrobie oraz osób z wysokim prawdopodobieństwem transmisji z powodu ryzykownych zachowań [17]. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność terapii DAA rozważa się leczenie pacjentów z koinfekcją HIV/HCV, nawet z wykrywalną wirerią HIV, niską liczbą limfocytów CD4 (<200 kom/mm<sup>3</sup>), aktywnym zakażeniem HBV [18].

Z uwagi na dużą skuteczność i dobrą tolerancję schematy bezinterferonowe 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 z koinfekcją HCV/HIV.

## LECZENIE ARV U PACJENTÓW ZE WSPÓŁISTNIEJĄCYM ZAKAŻENIEM HIV/HCV

Wśród czynników wpływających na przeżycie i zmniejszenie powikłań związanych z marskością wątroby należy wymienić: odbudowę liczby limfocytów CD4, supresję wirerii HIV po zastosowaniu leków antyretrowirusowych oraz skuteczną terapię przeciwwirusową HCV [16]. Ponad 90% polskich pacjentów zakażonych HIV jest skutecznie

leczonych ARV (RNA HIV <50 k/ml), co wpływa na zahamowanie progresji choroby w przebiegu zakażenia HIV oraz umożliwia skuteczną terapię chorób współistniejących, w tym wirusowego zapalenia wątroby [19].

Wskazania do rozpoczęcia terapii ARV u pacjentów z koinfekcją HIV/HCV nie odbiegają od zaleceń ogólnych. Zastosowanie 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 HIV [17]. U pacjentów z koinfekcją HCV/HIV, w tym z marskością wątroby, korzyści wynikające z zastosowania ARV przewyższają ryzyko związane z hepatotoksycznością ARV. Jeśli są wskazania do równoczesnego leczenia HIV i HCV, to szczególnie należy brać pod uwagę możliwą interakcję leków i toksyczność. W razie stwierdzenia interakcji lekowych i braku możliwości stosowania planowanego leczenia zakażenia HCV zaleca się rozważenie zmiany terapii ARV. Ze względu na potencjalny wpływ leku na właściwości farmakokinetyczne schematów ARV należy rozważyć zmianę terapii ARV co najmniej kilka tygodni przed leczeniem zakażenia HCV [17].

Oddzielną grupę stanowią pacjenci z niedawno zdiagnozowanym zakażeniem HIV w fazie wczesnej, bez zaburzeń odporności (liczba limfocytów CD4 >500 kom/mm<sup>3</sup>), można im natychmiast zaproponować terapię zakażenia HCV. U tych osób należy rozważyć zastosowanie najpierw terapii DAA, następnie leczenia ARV w celu uniknięcia możliwych interakcji lekowych.

Zmiana schematu terapeutycznego ARV powinna się opierać na indywidualnej ocenie i być dostosowana do potrzeb i możliwości pacjenta. Taka zmiana dokonana w celu uniknięcia interakcji z lekami z grupy DAA umożliwia utrzymanie supresji HIV oraz przyszłych opcji terapeutycznych. Ponadto należy uwzględnić historię leczenia, skuteczność immunologiczną i wirusową poprzednich schematów antyretrowirusowych, lekooporność oraz tolerancję leku [20, 21]. Nie powinno się przerywać leczenia ARV, ponieważ wiąże się to ze wzrostem incydentów sercowo-naczyniowych [22] oraz zwiększeniem tempa progresji włóknienia i progresji choroby wątroby [23]. Zmiana skutecznego i dobrze tolerowanego przez pacjenta schematu antyretrowirusowego niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych i niepowodzenia wirusowego (wzrost wirerii HIV) [18]. Niepowodzenie wirusowe jest szczególnie niekorzystne w przypadku pacjentów z lekoopornością lub wcześniej przeleczonych wieloma schematami ARV. W przypadku pacjentów zakażonych HIV/HCV ważny wydaje się wybór takiej terapii DAA, która umożliwia dotychczasowe skuteczne leczenie ARV.

Według danych z kilku ośrodków w Polsce znaczny odsetek pacjentów jest leczonych schematem

opartym na emtrycytabinie/alafenamidzie tenofowiru (FTC/TAF) [19]. Terapie te są oparte na lekach Genvoya (FTC/TAF/EVG/c) i Odefsey (FTC/TAF/RPV). W przypadku stosowania terapii jednodawkowej złożonej jest zalecane sprawdzenie potencjalnych interakcji z każdym lekiem antyretrowirusowym, który może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii jak również na dawkowanie leków ARV.

## INTERAKCJE LEKOWE ARV A DAA

Terapia zakażenia HCVu pacjentów zakażonych HIV jest identyczna jak u niezakażonych HIV, ale wymaga szczególnej analizy i dostosowania do leków antyretrowirusowych z powodu interakcji lekowych. Leczenie zakażenia HCV bez uwzględnienia potencjalnych interakcji ze schematami ARV grozi nieskutecznością leczenia zakażenia HCV jak również zakażenia HIV. Wzrost wirerii HIV może wpływać na wytworzenie lekooporności nabytej i ograniczenie przyszłych opcji terapeutycznych [17, 21].

W przypadku terapii zakażenia HCV lekiem Eplusa – złożonym z sofosbuwiru (SOF) i welpataswiru (VEL) – należy ocenić wpływ obydwu składników na inne produkty lecznicze. Welpataswir jest inhibitorem transportera leków P-gp, białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein – BCRP), polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. organic anion-transporting polypeptide – OATP) 1B1 oraz OATP1B3. Równoczesne podawanie produktu Eplusa z produktami leczniczymi będącymi substratami tych transporterów może nasilić ekspozycję na te produkty lecznicze [24].

Zarówno podczas leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem, jak i sofosbuwirem/welpataswirem jest zwiększone stężenie tenofowiru, co może być problemem u osób z klirensiem kreatyniny eGFR <60 ml/min i/lub u osób leczonych schematami ARV zawierającymi rytonawir lub kobicystat razem z dizoproksylem tenofowiru. W badaniu ASTRAL-5 u 56 osób zakażonych HIV/HCV leczonych za pomocą schematu ARV, obejmującego rytonawir lub kobicystat razem z dizoproksylem tenofowiru, oraz przyjmujących preparat Eplusa nie wykazano zmian w zakresie klirensu kreatyniny przed i po podaniu leku Eplusa (ale z badania wykluczono osoby z zaburzoną funkcją nerek) [25]. U osób z klirensiem kreatyniny eGFR <60 ml/min należy rozważyć zastosowanie alafenamidu tenofowiru zamiast dizoproksylu tenofowiru, szczególnie u osób leczonych również rytonawirem lub kobicystatem. Jeśli jest konieczne stosowanie schematu opartego na rytonawirze lub kobicystatie razem z dizoproksylem tenofowiru u pacjentów z klirensiem kreatyniny eGFR <60 ml/min należy systematycznie kontrolować parametry nerek podczas podawania sofosbuwiru/welpataswiru.

Równoczesne podawanie produktu Eplusa z efawirenzem/emtrycytabiną/dizoproksylem tenofowiru zmniejszy

stężenie welpataswiru. Nie zaleca się podawania produktu Eplusa ze schematami zawierającymi efawirenz. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Eplusa do schematu jednodawkowego emtrycytabina/rylpiwiryna/afenamid tenofowiru (Odefsey) jak również do schematu elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/alefanamid tenofowiru (Genvoya).

Ledipaswir jest inhibitorem *in vitro* transportera leku P-gp i BCRP. Może zwiększać wchłanianie jelitowe równocześnie podawanych substratów takich transporterów [26]. Podobnie po dodaniu ledipaswiru/sofosbuwiru (Harvoni) stężenie tenofowiru (podawanego jako dizoproksyl tenofowiru) zwiększa się w przypadku stosowania efawirenzu, rylpiwiryny [27], dolutegrawiru, atazanawiru wzmocnionego rytonawirem i darunawiru wzmocnionego rytonawirem [28]. Szczególnie wysokie stężenia obserwuje się u osób otrzymujących schemat ARV zawierający rytonawir lub kobicystat razem z dizoproksylem tenofowiru. Ponieważ nie ma szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa tego połączenia leków, należy rozważyć zmianę schematu leczenia ARV. W przypadku pacjentów leczonych Harvoni preparatem alternatywnym dla schematów ARV z dizoproksylem tenofowiru, obejmujących również rytonawir lub kobicystat, może być alafenamid tenofowiru.

## TERAPIE OPARTE NA SCHEMATACH Z SOFOSBUWIREM (SOF)

Jednym z ważnych kryteriów zastosowania terapii zakażenia HCV było badanie genotypu HCV. Pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, że to badanie traci na znaczeniu, chociaż nadal obowiązuje w praktyce klinicznej. Do grupy leków pangenotypowych opartych na sofosbuwirze należy produkt Eplusa, zawierający 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 100 mg welpataswiru (VEL). Natomiast w przypadku terapii genotypowo swoistych (zakażenie genotypem 1, 4, 5 i 6) jest możliwość stosowania produktu Harvoni, zawierającego 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 90 mg ledipaswiru (LDV).

Sofosbuwir jest pangenotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA. Welpataswir to inhibitor HCV skierowany przeciwko białku NS5A HCV. Zalecana dawka produktu Eplusa, zawierająca 400 mg sofosbuwiru (SOF) i 100 mg welpataswiru (VEL), to jedna tabletka przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia. Zalecany czas trwania terapii, niezależnie od zaawansowania choroby wątroby, wynosi 12 tygodni, z wyjątkiem reterapii po niepowodzeniu leczenia schematem zawierającym NS5A. Dodanie rybawiryny należy rozważyć w przypadku leczenia pacjentów z wyrównaną marskością, zakażonych genotypem 3 HCV. Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby niezależnie od genotypu powinni



otrzymywać rybawiryne w dostosowanej indywidualnie dawce. U pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zakażenia HCV schematem zawierającym inhibitor NS5A zakończyło się niepowodzeniem, zaleca się dodanie rybawiryny i wydłużenie terapii do 24 tygodni [13]. Rekomendacje EACS zalecają leczenie pacjentów zakażonych HIV/HCV o genotypie 3, bez marskości i z wyrównaną marskością wątroby przez 24 tygodnie, jeśli są przeciwwskazania do stosowania rybawiryny [18].

Ledipaswir jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A. Zalecana dawka Harvoni, leku genotypowo swoistego, to jedna tabletka zawierająca 90 mg LDV i 400 mg SOF, podawana raz dziennie niezależnie od jedzenia.

Według rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów z 2018 r., dotyczących leczenia wirusowych zakażeń zapaleń wątroby typu C u pacjentów wcześniej nieleczonych, bez marskości wątroby, terapia powinna trwać 12 tygodni, lecz może być skrócona do ośmiu, jeśli u osób zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włókienia wątroby nie przekracza F2. Pacjenci z marskością oraz po przeszczepieniu wątroby powinni być leczeni SOF/LDV w skojarzeniu z RBV przez 12 tygodni, natomiast jeśli nie ma możliwości stosowania RBV, terapia powinna być wydłużona do 24 tygodni. W grupie zakażonej genotypem 4 leczenie trwa 12 tygodni, a u pacjentów z marskością wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lub po przeszczepieniu wątroby do schematu dodaje się RBV. Jeśli są przeciwwskazania do stosowania tego leku, czas leczenia wydłuża się do 24 tygodni. Chorzy zakażeni genotypem 5 i 6 wcześniej nieleczeni, bez marskości wątroby powinni być poddawani terapii zakażenia HCV przez 12 tygodni. U tych chorych zakwalifikowanych do ponownej terapii oraz u chorych z marskością wątroby lub po przeszczepieniu tego narządu dodatkowo powinno się zastosować RBV, wówczas leczenie wydłuża się do 24 tygodni [13].

## DANE Z BADAŃ KLINICZNYCH LEKÓW EPCLUSA I HARVONI STOSOWANYCH W GRUPIE ZE WSPÓŁZAKAŻENIEM HIV/HCV

Bezpieczeństwo i skuteczność 12-tygodniowego stosowania leku Epclusa oceniano w badaniu III fazy ASTRAL-5, obejmującym 106 pacjentów zakażonych HIV/HCV [29]. Badane osoby były zakażone genotypem 1, 2, 3 lub 4 (przypadki HCV genotypu 5 i 6 były dopuszczone, ale żadnego pacjenta z takimi genotypami nie zakwalifikowano do badania). W grupie 106 leczonych pacjentów mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: 25–72), 86% pacjentów stanowili mężczyźni, 51% pacjentów było rasy białej a 45% rasy czarnej, u 22% wskaźnik BMI na pierwszej wizycie wynosił  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 19 pacjentów (18%) miało skompensowaną marskość wątroby, 29% pacjentów było wcześniej leczonych.

Ogólna średnia liczba komórek CD4+ wynosiła 598 komórek/ $\mu$ l (zakres: 183–1513 komórek/ $\mu$ l). Pacjenci otrzymywali skuteczne leczenie antyretrowirusowe, w tym nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (rylpiwiryna), inhibitor integrazy (raltegrawir albo elwitegrawir/kobicystat) lub inhibitory proteazy wzmocnionej rytonawirem (atazanawir, lopinawir albo darunawir) w dodatku do schematu tenofowir/emtrycytabina albo abakawir/lamiwudyna. W tej grupie 53% (56/106) stanowili pacjenci otrzymujący dizoproksyl tenofowiru oraz wzmacniacz farmakokinetyczny (rytonawir lub kobicystat). Jednym z kryteriów wykluczających z badania było stosowanie efawirenu lub etrawiryny, ponieważ jednoczesne podawanie sofosbuwiru/welpataswiru (Epclusa) zdrowym ochotnikom powodowało istotne klinicznie zmniejszenie stężenia welpataswiru. SVR12 uzyskało 95% pacjentów, w tym chorzy z wyrównaną marskością wątroby. Podobne wyniki skuteczności obserwowano w grupie z marskością wątroby, a także u pacjentów z wyjściową mutacją RAS NS5A. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia kreatyniny lub oszacowanego klirensu kreatyniny (eGFR) w surowicy, a żaden pacjent nie wymagał zmiany leczenia antyretrowirusowego w okresie badania. W trakcie badania u żadnego z pacjentów nie wystąpił wzrost wirerii HIV, a liczba komórek CD4+ podczas leczenia była stabilna.

Bezpieczeństwo i skuteczność 12-tygodniowego leczenia za pomocą Harvoni oceniano w badaniu ERADICATE u 50 pacjentów zakażonych HIV/HCV genotypu 1, bez marskości wątroby [30]. Leczenia ARV nie stosowano u 13 osób, natomiast u 37 pacjentów stosowano schematy ARV, zawierające takie leki, jak tenofowir, emtrycytabina, rylpiwiryna, raltegrawir i efawirenz. Ogólnie 98% pacjentów osiągnęło SVR12 (13/13 w grupie bez ARV i 36/37 leczonych ARV). Nie obserwowano incydentów przerwania terapii lub istotnych klinicznie, poważnych zdarzeń niepożądanych. Nie obserwowano również istotnych klinicznie zmian parametrów nerkowych ani toksyczności nerkowej.

Większy zakres miało badanie ION-4 [31], objęto nim bowiem 335 pacjentów zakażonych HIV/HCV uprzednio leczonych i nieleczonych. Podawano im Harvoni raz na dobę przez 12 tygodni. W badanej grupie osoby zakażone HCV genotypu 1a stanowiły 75%, genotypu 1b – 23%, natomiast genotypu 4 – 2%. Pacjenci otrzymywali dizoproksyl tenofowiru i emtrycytabinę z raltegrawirem (44%), efawirenzem (48%) lub rylpiwiryną (9%). Dwadzieścia procent pacjentów miało wyrównaną marskość wątroby. Odsetek SVR12 wynosił 96% (321/335). Żaden z pacjentów nie przerwał stosowania badanych leków z powodu zdarzenia niepożądanego. Chociaż na początku badania wszyscy pacjenci mieli klirens kreatyniny eGFR >60 ml/min, badania interakcji leków sugerowały, że pacjenci otrzymujący dizoproksyl tenofowiru mogliby mieć zwiększone stężenie tenofowiru w trakcie badania. Ani badacze przeprowadzający badanie

ERADICATE, ani autorzy badania ION-4 nie zgłosili istotnych klinicznie zmian liczby komórek CD4 oraz poziomu wirerii HIV u uczestników badania. Dane potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo 12-tygodniowej terapii Harvoni u pacjentów zakażonych HIV i HCV genotypu 1, leczonych zindywidualizowaną terapią ARV [30, 31].

## WSPÓŁZAKAŻENIE HIV/HCV/HBV

Ze względu na wspólną drogę transmisji pacjenci ze współzakażeniem HIV/HCV są narażeni również na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). U chorych ze współzakażeniem HCV/HBV rozpoczynających leczenie DAA obserwowano reaktywację zakażenia HBV. Zgodnie z ogólnymi zaleceniami postępowania z pacjentami zakażonymi HIV i HCV zaleca się ocenę serologicznych wykładników zakażenia HBV (HBsAg, p/c anty-HBs i p/c anty-HBc total) przed rozpoczęciem leczenia DAA. Pacjenci, którzy są zakażeni HIV i u których jednocześnie występuje zakażenie HBV, powinni stosować schemat ARV o skutecznym działaniu przeciwko HBV, to jest alafenamid lub dizoproksyl tenofowiru. W przypadku pacjentów, u których stwierdzono izolowaną obecność p/c anty-HBc total, a stosowany schemat leczenia ARV nie zawiera wspomnianych wyżej leków, zaleca się monitorowanie reaktywacji zakażenia HBV [17, 21].

## PODSUMOWANIE

Terapia zakażenia HCV związanego ze współzakażeniem HIV jest identyczna jak w monoinfekcji HCV, ale wymaga szczegółowej analizy i dostosowania do leków antyretrowirusowych z powodu możliwości wystąpienia interakcji lekowych. W przypadku terapii ARV jednotabletkowej złożonej jest zalecane sprawdzenie potencjalnych interakcji z każdym lekiem antyretrowirusowym, gdyż mogą one wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, a także na dawki leków ARV.

Zarówno w przypadku zastosowania ledipaswiru/sofosbuwiru (Harvoni), jak i welpataswiru/sofosbuwiru (Epclusa) obserwowano dużą skuteczność i bezpieczeństwo w grupie pacjentów z koinfekcją HIV/HCV.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

## PIŚMIENICTWO

1. [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv\\_aids/index.htm](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm)
2. Rosinska M, Janiec J, Niedźwiedzka-Stadnik M. Increase of new HIV diagnoses among men who have sex with men in Poland, 2000 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18(48):20642.

3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 – 2016 data. Stockholm: ECDC; 2017.
4. Parczewski M, Cielniak I, Kordek J i wsp. Transmission networks of HCV genotype 1a enriched with pre-existing polymorphism Q80K among HIV-infected patients with acute hepatitis C in Poland. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;5;77(5):514–522 [doi: 10.1097/QAI.0000000000001628].
5. Amele S, Peters L, Lundgren JD i wsp. The hepatitis C continuum of care among HIV infected individuals in EuroSIDA. 16th European AIDS Conference. October 25–27, 2017. Milan. Abstract PS9/1.
6. Danta M, Semmo N i wsp. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008;197(11):1558–1566 [doi: 10.1086/587843].
7. Rockstroh JK i wsp. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;92(6):992–1002 [doi: 10.1086/432762].
8. Lo Re V III, Kallan M i wsp. 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 [doi: 10.7326/M13-1829].
9. Giordano TP, Kramer JR i wsp. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992–2001. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2349–2354 [doi: 10.1001/archinte.164.21.2349].
10. Feirer DS. Epidemic of sexually transmitted hepatitis C infection among HIV-infected men. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(2):118–125 [doi: 10.1007/s11908-010-0088-1].
11. Vinken L, Franssen KP i wsp. A21 HIV-1 sub-subtype F1 outbreak among MSM in Belgium. *Virus Evol* 2017;3(Suppl 1):S8 [doi: 10.1093/ve/vew036.020].
12. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69(2):461–511 [doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026].
13. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J i wsp. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. *Zakażenia XXI wieku* 2018;1(3):105–113 [doi: 10.31350/zakazenia/2018/3/Z2018019].
14. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, 2018. [http://www.ptnaids.pl/rekomendacje\\_ptn\\_aids\\_2018.pdf](http://www.ptnaids.pl/rekomendacje_ptn_aids_2018.pdf)
15. American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America HCV guidance: recommendations for testing, managing and treating hepatitis C, 2017.
16. Jézéquel C, Bardou-Jacquet E i wsp. Survival of patients infected by chronic hepatitis C and FOF1 fibrosis at baseline after a 15 year follow-up. Poster 709 (Session: Viral Hepatitis: Hepatitis C–B. Clinical (Except therapy)) The International Liver Congress, 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2015, Apr 22–26, Vienna, Austria. *Journal of Hepatology* 2015;62(suppl 2):S589.
17. EASL. European Association for the Study of the Liver: recommendations on treatment of hepatitis C, 2017. *J Hepatol* 2017.
18. EACS. European AIDS Clinical Society: guidelines version 9.0, October 2017.
19. Parczewski M, Siwak E, Leszczyszyn-Pynka M i wsp. Meeting the WHO 90% target: antiretroviral treatment efficacy in Poland is associated with baseline clinical patient characteristics. *J Int AIDS Soc* 2017;20(1):21847 [doi: 10.7448/IAS.20.1.21847].
20. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ i wsp. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society – USA panel. *JAMA* 2014;312(4):410–425 [doi: 10.1001/jama.2014.8722].
21. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults 2018 <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/09/30/2018>
22. Smart-Study-Group, El-Sadr i wsp. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England Journal of Medicine* 2006;355(22):2283–2296 [doi: 10.1056/NEJMoa062360].
23. Thorpe J, Saeed S, Moodie EE i wsp. Antiretroviral treatment interruption leads to progression of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2011;25(7):967–975 [doi: 10.1097/QAD.0b013e-3283455e4b].
24. Epclusa – charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu>

25. Wyles DL, Brau N i wsp. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in patients co-infected with HCV and HIV-1: The Phase 3 ASTRAL-5 Study Abstract PS104. In International Liver Congress 2016, April 13–17. Barcelona, Spain.
26. Harvoni. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu>.
27. German P, Pang P i wsp. Drug interactions between direct acting anti-HCV antivirals sofosbuvir and ledipasvir and HIV antiretrovirals. 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, 2014.
28. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T i wsp. Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in HCV-monoinfected and HIV-HCV-coinfected individuals: Results from the German hepatitis C cohort (GECCO-01). *Clin Infect Dis* 2016;63(10):1320–1324 [doi: 10.1093/cid/ciw567].
29. Wyles D, Brau N, Kottlil S i wsp. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of HCV in patients coinfecting with HIV-1: an open-label Phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2017;65(1):6–12 [doi: 10.1093/cid/cix260].
30. Osinusi A, Townsend K, Kohli A i wsp. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV coinfection. *JAMA* 2015;313(12):1232–1239 [doi: 10.1001/jama.2015.1373].
31. Naggie S, Cooper C, Saag M i wsp. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373(8):705–713 [doi: 10.1056/NEJMoa1501315].