

Rassegna

Review

# Linee-guida per la gestione clinica della infezione/malattia da HCV nei pazienti con infezione da HIV

**Guidelines for the management of HCV infection in HIV-infected patients**

Giorgio Antonucci, Andrea Antinori, Evangelo Boumis, Patrizio De Longis, Marco Gentile, Enrico Girardi, Francesco Nicola Lauria, Pasquale Narciso, Pasquale Noto, Fabrizio Palmieri, Alessandra Oliva, Nicola Petrosillo, Silvia Rosati, Rocco Urso, Guido Tocci, Valerio Tozzi, Ubaldo Visco Comandini, Giuseppe Ippolito

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma, Italia

## INTRODUZIONE

Il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 considera il Programma Nazionale per le Linee-Guida (PNLG) uno dei cardini fondamentali per promuovere l'efficacia e l'appropriatezza nella pratica clinica e nelle scelte organizzative. In questo ambito gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) rappresentano un naturale interlocutore del PNLG. Essi, infatti, possono rivestire un ruolo cruciale sia nella fase di elaborazione delle raccomandazioni, sia in tutte le attività rivolte all'implementazione delle linee-guida ed alla valutazione delle ricadute pratiche. Ciò in quanto gli IRCCS istituzionalmente non solo hanno il compito di garantire una costante integrazione tra attività assistenziale ad elevato standard ricerca, ma devono implementare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica di altre strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

L'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" (INMI) intende fornire il suo contributo rilevante all'interno di questo processo, attraverso l'elaborazione di linee-guida per la gestione clinica della infezione/malattia da HCV nei pazienti con infezione da HIV. Le presenti linee-guida sono parte integrante del progetto di revisione di tutte le procedure diagnostico-terapeutiche effettuate nell'INMI.

## Premesse per l'avvio di un processo di revisione delle procedure diagnostiche e terapeutiche dell'infezione/malattia da HCV con coinfezione da HIV

Circa 170 milioni di persone nel mondo sono infettate con il virus dell'epatite C (HCV) e circa 40 milioni con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) [1, 2]. In Italia la stima delle persone infettate con infezione da HCV è di circa 1 milione [3], mentre è di circa 100.000 soggetti quella delle persone con infezione da HIV, oltre il 50% dei quali tossicodipendenti [4].

Dal momento che HIV ed HCV hanno modalità di trasmissione simili, prima fra tutte la parenterale, è lecito attendersi una elevata prevalenza di soggetti con doppia infezione, soprattutto tra i tossicodipendenti [5, 6]. Nel nostro Istituto su circa 1700 soggetti tossicodipendenti HIV positivi assistiti la prevalenza di HCV è superiore al 95%. L'incremento della sopravvivenza dovuto all'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), ha causato nei pazienti con coinfezione HIV-HCV un incremento della mortalità da HCV. Una casistica retrospettiva riporta un aumento di morti per cause epatiche dall'11% del 1991 al 50% del 1998 [7].

È stato, inoltre, calcolato che il soggetto con infezione da HIV ha una progressione verso la cirrosi HCV-correlata due volte più rapida del soggetto con sola infezione da HCV [8]. Recen-

temente uno studio italiano ha trovato una associazione significativa tra deplezione di cellule CD4+ indotta dall'infezione da HIV e gravità delle lesioni fibrotiche nei pazienti con coinfezione [9].

Una recente meta-analisi, comprendente lavori che prevedevano come *outcome* la cirrosi rilevata istologicamente o lo scompenso epatico, ha mostrato un incrementato rischio di malattia epatica grave nei pazienti con coinfezione rispetto a quelli con sola infezione da HCV (RR 2,92; 95% IC 1,70-5,01) [10].

## ■ METODOLOGIA DI RIFERIMENTO PER LA PREPARAZIONE DELLE PRESENTI LINEE-GUIDA

### Costituzione del gruppo di lavoro

Per primo è stato costituito il gruppo di lavoro "Coinfezione HIV-HCV" composto da medici operanti all'interno dell'Istituto.

### Analisi delle cartelle cliniche dei pazienti con coinfezione HIV/HCV

Il gruppo di lavoro ha effettuato un'analisi retrospettiva campionaria delle cartelle cliniche dei pazienti con coinfezione HIV/HCV ricoverati nell'INMI negli ultimi quattro anni. Ciò ha permesso di rilevare alcune difformità nella gestione clinica, e principalmente: diversi criteri per l'identificazione dei pazienti con coinfezione, differenti comportamenti nelle modalità di richiesta degli esami virologici e per l'effettuazione della biopsia, difformità nei criteri di inizio della terapia antivirale, nelle schedule terapeutiche e nella definizione delle priorità di trattamento in rapporto alla terapia antiretrovirale.

Da tutto ciò l'esigenza di elaborare linee-guida con gli obiettivi di rendere chiare ed accessibili agli operatori, clinici e non, le procedure diagnostico-terapeutiche, migliorare il livello di consapevolezza dell'utenza rispetto al tipo ed all'efficacia degli interventi che sono offerti, ed uniformare la pratica clinica degli operatori, che potranno così contribuire al processo di miglioramento della qualità dell'assistenza, al conseguimento di un maggior grado di soddisfazione dell'utenza e ad un livello ottimale di erogazione delle prestazioni.

### Metodologia d'analisi delle evidenze di letteratura

È stata effettuata una ricerca attraverso il database PubMed della National Library of Medi-

cine dal gennaio 1990 al settembre 2001, utilizzando le seguenti parole-chiave: "hepatitis C" o "HCV", "human immunodeficiency virus" o "HIV", "acquired immunodeficiency syndrome" o "AIDS", "liver diseases", "drug toxicity", "antiviral therapy", "antiretroviral therapy", "interferon", "ribavirin", "pegylated interferon". Le parole chiave, presenti nel titolo o negli *abstracts*, sono state utilizzate sia singolarmente che in combinazione tra loro cimentandole con gli operatori "&" o "+" [11].

Dal momento che la ricerca non ha mostrato studi randomizzati e controllati con *end point* clinici su popolazioni di soggetti coinfecti, per la formulazione del presente protocollo si è fatto ricorso anche alle comunicazioni di maggiore interesse presentate ai Congressi Internazionali tenutisi negli ultimi 24 mesi ed alle "opinioni di esperti" reperibili sui siti Internet. Limitatamente al trattamento dell'infezione da HCV, sono stati oggetto di valutazione anche i risultati dei *trial* clinici randomizzati multicentrici effettuati su pazienti con sola infezione da HCV.

La letteratura scientifica analizzata è stata suddivisa per forza e qualità della raccomandazione così come sintetizzato in Tabella 1 [12].

L'analisi della letteratura non ha permesso di individuare *trials* con *end point* clinici in grado di dimostrare formalmente l'efficacia del trattamento dell'infezione da HCV nel paziente coinfecto. Di conseguenza il gruppo di lavoro ha accettato come validi i seguenti assunti non ancora dimostrati, ma plausibili da un punto di vista logico e biologico ed accettati dalla comunità scientifica:

- i dati di storia naturale al presente noti indicano che il paziente coinfecto ha un numero di eventi clinici correlati all'AIDS (decessi e/o episodi AIDS-definienti) maggiore rispetto al paziente con sola infezione da HIV. Evidenze molto più numerose, ma nessuna definitiva, suggeriscono che l'andamento dell'infezione da HCV ha un decorso accelerato nel paziente con coinfezione. Si assume, quindi, che da un trattamento efficace di HCV dovrebbe derivare un incremento di sopravvivenza;
- le evidenze, non conclusive, attualmente disponibili riguardanti la terapia dell'infezione da HCV nel paziente con infezione da HIV riportano dati di efficacia lievemente inferiori a quelli dei *trials* clinici ben disegnati condotti su coorti di pazienti con sola infezione da HCV. Si assume, quindi, che il

**Tabella 1 - Sistema adottato per valutare forza e qualità della raccomandazione.**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <i>Forza della raccomandazione</i>   |  |
| A                                    | Forte evidenza di efficacia e sostanziale beneficio clinico sostengono la raccomandazione all'uso. Preferita; deve essere sempre offerta.  |
| B                                    | Moderata evidenza di efficacia - o forte evidenza di efficacia, ma beneficio clinico limitato -sostengono la raccomandazione all'uso. Alternativa accettabile; deve essere di solito offerta.  |
| C                                    | L'evidenza di efficacia è insufficiente per sostenerne la raccomandazione pro o contro l'uso; o l'evidenza di efficacia potrebbe non sopravvivere agli effetti avversi. Opzionale; se non disponibili opzioni A e B.   |
| D                                    | Moderata evidenza per mancanza di efficacia sostiene la raccomandazione contro l'uso. Generalmente non offerta.  |
| <i>Qualità della raccomandazione</i> |  |
| I                                    | Richiede almeno un <i>trial</i> clinico randomizzato e controllato con <i>end-point</i> clinici o di almeno due <i>trial</i> clinici randomizzati e controllati con <i>end-point</i> surrogati come parte di un insieme bibliografico di buona qualità e concordanza che sia rivolto a supportare la raccomandazione specifica.                                      |
| II                                   | Richiede la disponibilità di almeno due <i>trial</i> clinici randomizzati e controllati condotti su popolazioni senza infezione da HIV, o di almeno due <i>trial</i> controllati non randomizzati, o di studi di coorte (preferibilmente multicentrici), o di serie di casistiche cliniche pubblicate in tempi diversi sull'argomento oggetto della raccomandazione. |
| III                                  | Richiede una evidenza sostenuta da relazioni di comitati di esperti, da esperienze cliniche di esperti autorevoli, da studi descrittivi sull'argomento oggetto della raccomandazione.  |

trattamento dell'infezione da HCV nel paziente coinfecto possa essere di efficacia paragonabile a quanto riscontrato nel paziente senza infezione da HIV;

- i *trials* sulla terapia dell'infezione da HCV utilizzano tutti come *end point* marcatori biologici che per essere valutati abbisognano di un breve periodo di *follow-up*. È evidente che su queste basi l'efficacia clinica nel lungo periodo può essere estrapolata in via indiretta solo assumendo che il marcatore surrogato sia collegato ad un *end point* clinico vero e che esso sia in grado di catturare l'effetto netto del trattamento sull'*end point* clinico.

Infine, per quanto riguarda l'identificazione dei soggetti coinfecti, l'indicazione al trattamento e le modalità di follow-up dei pazienti, si è tenuto conto anche delle indicazioni derivanti dai seguenti organismi di Sanità Pubblica nazionali e sopranazionali o da pannelli di esperti: National Institute of Health (NIH) [13], International Panel [14], dell'European Association for the Study of the Liver (EASL) [15] e di quanto suggerito recentemente da un gruppo di esperti [16].

Per le indicazioni al trattamento dell'infezione da HIV si è fatto ricorso all'"Aggiornamento sulla terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV - 2001 Ministero della Sanità - Commissione Nazionale AIDS" [17]. Infine, per le indicazioni al trattamento dell'infezione da HCV si è tenuto conto anche di quanto definito dal

D.M. 19/11/99 "Modalità di impiego di specialità medicinali a base di ribavirina" e successive integrazioni.

In riferimento al trattamento dell'infezione da HCV è stata adottata, limitatamente alla risposta virologica, la classificazione definita dalle linee guida EASL (Tabella 2) [15].

Per definire e classificare gli eventi avversi è stata utilizzata la "Scala di gravità degli eventi

**Tabella 2 - Sistema adottato per classificare i pazienti con infezione da HCV in relazione al trattamento.**

- *Naïve* pazienti che non hanno assunto alcun tipo di trattamento;
- *Sustained responder* pazienti che presentano negatività dell'HCV RNA qualitativo al termine del follow-up post-trattamento (6 mesi);
- *End of treatment responder* pazienti che presentano negativizzazione dell'HCV RNA qualitativo al termine del trattamento;
- *Relapser* pazienti che hanno presentato una risposta virologica al termine del trattamento, ma che in seguito hanno sperimentato una ripresa virologica;
- *Non responder* coloro che non hanno presentato una risposta virologica durante il trattamento;
- *Breakthrough* pazienti che hanno presentato una risposta virologica durante il trattamento, ma che hanno sperimentato una ripresa virologica durante il trattamento stesso.

avversi" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, così come riportata in GU Serie generale n. 283 del 2.12.1999 [18].

### **Implementazione delle linee-guida**

Si è reso quindi necessario accompagnare le linee-guida con opportune strategie di implementazione, in quanto la sua semplice produzione e messa a disposizione degli operatori non avrebbe prodotto automaticamente i cambiamenti desiderati negli stili di pratica clinica. Per questo la Direzione Sanitaria e la Direzione Scientifica dell'INMI hanno definito le varie fasi di applicazione delle linee-guida e la metodologia di implementazione in un apposito documento che ha previsto le seguenti principali fasi:

- approvazione delle linee-guida da parte del Comitato di Dipartimento Clinico;
- presentazione dello stesso agli operatori, medici e non, di ogni Unità Operativa;
- costituzione di un gruppo di lavoro con funzione di *peer reviewer* coordinato dal Dipartimento Epidemiologico;
- modalità delle proposte di modifica delle linee-guida che dovranno essere, di volta in volta, discusse ed approvate dal gruppo di lavoro che le ha redatte, dal gruppo "peer review" e dal Comitato di Dipartimento Clinico;
- valutazione dell'impatto delle linee-guida in termini di accettabilità e praticabilità da parte di operatori e pazienti, oltre che di compatibilità con gli assetti organizzativi e gestionali dell'INMI.

### **LINEE-GUIDA**

Le linee-guida descrivono le procedure diagnostico-terapeutiche garantite ai pazienti con infezione da HIV e infezione/malattia da HCV che accedono alle unità operative di degenza, day hospital e ambulatoriali dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" e gli indicatori atti a valutarne l'applicazione nella pratica e l'impatto. In esse sono trattate le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione dell'infezione/malattia tubercolare.

Le linee-guida sono composte di:

- 6 sezioni (Identificazione dei soggetti con coinfezione HIV-HCV, Identificazione dei soggetti coinfezati candidati al trattamento per infezione da HCV, Soggetti con coinfezione candidati al trattamento dell'infezione

da HCV: valutazione delle gerarchie di trattamento in relazione alla terapia antiretrovirale, Soggetti con coinfezione candidati al trattamento dell'infezione da HCV: valutazione per controindicazioni al trattamento, Schemi di trattamento dell'infezione da HCV nel paziente con coinfezione, Valutazione degli effetti avversi al trattamento dell'infezione da HCV nel paziente coinfezato).

- 3 tabelle (Sistema adottato per valutare forza e qualità della raccomandazione, Sistema adottato per classificare i pazienti con infezione da HCV in relazione al trattamento, Effetti avversi di interferon (standard o peghilato) e ribavirina.

### **Identificazione dei soggetti con coinfezione HIV-HCV**

Le linee-guida dell'NIH e le raccomandazioni dell'*International Panel* raccomandano di effettuare lo screening per infezione da HCV in tutti i soggetti positivi per HIV. Vi è attualmente un elevato grado di accordo tra gli esperti:

- a) nel ritenere fondamentale l'effettuazione del test anticorpale anti-HCV al momento della diagnosi di infezione da HIV;
- b) nel verificare la presenza di HCV RNA, in caso di positività anticorpale;
- c) nell'eseguire HCV RNA in caso di negatività degli anticorpi anti-HCV in pazienti con infezione da HIV ed elevato rischio di trasmissione ematica [16].

Lo screening anticorpale dovrebbe essere effettuato utilizzando test di seconda o terza generazione [13, 14].

L'effettuazione del test di conferma con metodo immunoblot viene ritenuto inutile se si è utilizzato un saggio anticorpale altamente sensibile e specifico come il test ELISA di III generazione.

### *Raccomandazioni specifiche*

- Sottoporre a screening per infezione da HCV (ALT e ricerca degli anticorpi anti-HCV, utilizzando un test ELISA di terza generazione) tutti i soggetti con infezione da HIV. (Grado: BII).
- Effettuare lo screening il più precocemente possibile nel corso della storia naturale dell'infezione da HIV. Di preferenza al momento della diagnosi di infezione da HIV. (Grado: BII).
- Tutti soggetti con infezione da HIV: (i) con test anticorpale anti-HCV positivo; (ii) con test anticorpale anti-HCV negativo, con ALT

al di sopra dei valori normali; (iii) con test anticorpale anti-HCV negativo, ad elevato rischio di trasmissione ematica devono effettuare la ricerca di HCV RNA con metodo qualitativo. In caso di positività effettuare un test HCV RNA quantitativo ed una genotipizzazione. (Grado: BII)<sup>§</sup>.

- Ripetere annualmente lo screening per infezione da HCV in tutti i soggetti con infezione da HIV con anticorpi anti-HCV negativi ma ad elevato rischio di trasmissione ematica (Grado: CIII).

<sup>§</sup>Per elevato rischio di trasmissione parenterale si intende: (i) tossicodipendenza attiva; (ii) esecuzione recente di tatuaggi e/o *body piercing*; (iii) attività sessuale promiscua (sebbene l'efficienza della trasmissione sessuale di HCV sia controversa).

### Identificazione dei soggetti coinfezati candidati al trattamento per infezione da HCV

Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti con coinfezione da sottoporre a terapia dell'infezione da HCV queste non possono essere desunte da *trial* clinici randomizzati, controllati su popolazioni specifiche. In attesa che vengano pubblicati i risultati definitivi dei *trial* clinici attualmente in corso in cui viene valutata la terapia di combinazione per l'infezione da HCV su coorti di pazienti coinfezati, sono disponibili solo piccole casistiche non randomizzate e non controllate [19].

Vengono analizzati tre studi pilota non controllati che hanno valutato efficacia e sicurezza della terapia di combinazione con interferon  $\alpha$  e ribavirina nei pazienti con coinfezione. In uno studio che ha incluso 12 soggetti emofilici trattati per 12 mesi la *sustained response* è stata pari al 40% [20]; nei due altri studi che hanno coinvolto rispettivamente 17 e 51 pazienti non emofilici la *sustained response* è stata del 20% [21, 22]. Il tasso di sospensione della terapia è variato dal 5% al 29%. In queste casistiche l'incidenza di "risposte sostenute" sembra essere inferiore a quanto riportato nei *trial* effettuati su popolazioni con caratteristiche simili di pazienti con sola infezione da HCV.

I risultati del ritrattamento con interferon e ribavirina in pazienti in precedenza trattati con solo interferon hanno mostrato una "risposta sostenuta" del 42% nei *relapser* e del 15% nei *non responder* [23]. Uno studio retrospettivo francese riporta in una popolazione di 21 pazienti coinfezati *non responder* ed 1 *relapser* una risposta sostenuta in soli 3 pazienti [24]. Infine, una relazione significativa tra numero di CD4+ ed effi-

cacia della terapia antivirale viene riportata da quattro studi di monoterapia [25-28].

Recentemente sono apparsi i dati di *trial* randomizzati, multicentrici condotti su pazienti *naïve* con sola infezione da HCV senza cirrosi trattati con interferon peghilato ( $\alpha$ -2b e  $\alpha$ -2a) in associazione con ribavirina. La risposta sostenuta è risultata del 54% e del 56% (42% per il genotipo 1 nello studio che ha utilizzato  $\alpha$ -2b e 46% nello studio che ha fatto uso di  $\alpha$ -2a) [29, 30].

In assenza di dati provenienti da *trial* clinici *ad hoc* gli organismi regolatori sono molto conservativi nell'indicare specifici gruppi di pazienti coinfezati da trattare. L'EASL raccomanda genericamente di trattare per infezione da HCV i soggetti con coinfezione [15]. Ancora più recentemente (giugno 2002) il National Institute of Health suggerisce di considerare per il trattamento dell'infezione da HCV tutti i soggetti con coinfezione. Lo stesso Istituto rilevando che allo stato attuale sono disponibili dati limitati di efficacia e sicurezza nelle popolazioni con infezione da HIV propone di attuare per il trattamento la strategia del *case-by-case treatment* [13]. Riguardo l'utilità della biopsia epatica nella diagnosi dell'epatite cronica da HCV non sono noti studi controllati per la valutazione dell'efficacia. Di recente uno studio randomizzato, condotto per valutare l'efficacia della terapia interferon/ribavirina nei soggetti coinfezati, non ha trovato alcuna correlazione tra livello di HCV RNA, HIV RNA, conta CD4+, valori di ALT e gravità del danno epatico, sottolineando, così come avviene per i pazienti con sola infezione da HCV, il ruolo fondamentale della valutazione istologica per identificare i soggetti candidati al trattamento antivirale [31-33]. All'opposto una recente analisi di costo-efficacia, condotta su pazienti con epatite cronica da HCV non coinfezati, ha dimostrato che il trattamento precoce con interferone/ribavirina è in grado di ridurre il rischio di cirrosi, aumentare l'attesa di vita e di risultare *cost-effective*, quando paragonato ad una strategia d'attesa che tratti i pazienti dopo evidenziazione istologica di epatite cronica grave o di iniziale cirrosi [34].

A questo proposito le linee-guida dell'NIH affermano che la biopsia fornisce una insostituibile fonte di informazioni sulla fibrosi e sul grado di infiammazione del parenchima epatico. Tuttavia, data l'elevata efficacia dell'attuale terapia nei pazienti infettati con HCV genotipo 2 o 3, la biopsia può essere evitata nei pazienti che albergano questi genotipi [13].

A conclusioni diverse arrivano gli esperti del panel europeo secondo i quali la biopsia può essere utile per valutare la necessità di iniziare la biopsia solo nei pazienti coinfecti con genotipo 1 e ALT normali [14].

Infine, il D.M. 19/11/ 99 “Modalità di impiego di specialità medicinali a base di ribavirina” e successive integrazioni limita la rimborsabilità del trattamento ai pazienti con epatite cronica da HCV (inclusi quelli con cirrosi non scompenzata) *naïve* o *relapser* alla mono-terapia con interferon.

Gli esperti affermano che il trattamento dell’infezione da HCV dovrebbe essere iniziato in tutti i pazienti con coinfezione e malattia epatica compensata, a meno che non sussistano controindicazioni. Suggestiscono di valutare, prima dell’inizio della terapia, lo stato dell’infezione da HIV. Affermano che i fattori che con più frequenza condizionano la decisione di iniziare il trattamento dell’infezione da HCV nella pratica medica sono: la presenza di altre infezioni opportunistiche, il genotipo HCV, la risposta istologica, lo stato dell’infezione da HIV e l’aderenza ad HAART [16].

#### *Raccomandazioni specifiche*

- Effettuare la biopsia epatica in tutti i soggetti con coinfezione e HCV RNA positivo. In presenza di segni clinici o strumentali di cirrosi epatica questa procedura può non essere effettuata. (Grado: CIII).
- Considerare con indicazione al trattamento per infezione da HCV tutti i soggetti coinfectati e evidenza istologica di epatite cronica. In caso di cirrosi epatica considerare con indicazione al trattamento solo i pazienti in classe A di Child-Pugh) (Grado: BII).
- I soggetti con le caratteristiche definite al punto precedente classificati come (i) *non responder* ad un precedente trattamento, (ii) *relapser* alla terapia di combinazione, (iii) con ALT persistentemente normali, (iiii) con cirrosi epatica in classe B-C di Child-Pugh) devono essere valutati per arruolamento in un trial clinico *ad hoc*. (Grado: BII).
  - Per segni clinici o strumentali di cirrosi si intende: (i) presenza di varici esofagee; (ii) ascite; (iii) encefalopatia porto-sistemica; (iiii) ecografia suggestiva per ipertensione portale (vena porta >12mm; assenza di variazioni respiratorie delle vene splenica e mesenterica; diametro longitudinale splenico >13 cm).
  - Leucopiastrinopenia, ipoprotrombinemia e segni ecografici di ipertensione portale sono altamente suggestivi ma non diagnostici.

- Vengono definiti ad “ALT normali” i pazienti che hanno effettuato 6 test in 18 mesi con valori tutti entro la norma.

#### **Soggetti con coinfezione candidati al trattamento dell’infezione da HCV: valutazione delle gerarchie di trattamento in relazione alla terapia antiretrovirale**

Per i pazienti che necessitano di terapia per l’infezione da HCV e già hanno iniziato la terapia antiretrovirale gli esperti affermano che non vi sono motivi di principio che impediscano il trattamento contemporaneo. In caso di pazienti coinfecti che abbiano già sperimentato numerosi regimi antiretrovirali con scarso risultato, gli esperti suggeriscono di considerare la sospensione temporanea del trattamento antiretrovirale trattando da sola l’infezione da HCV al fine di eradicarla e poter in seguito trattare in modo più aggressivo HIV [16].

In caso di pazienti con coinfezione che necessitano di iniziare il trattamento per entrambe le infezioni, gli esperti consigliano di individualizzare l’ordine dei trattamenti, valutando accuratamente gravità e progressione di entrambe le malattie [16].

Vi è generale consenso nel non iniziare il trattamento per l’infezione da HCV in caso di bassi valori di CD4+ [13, 14, 16].

#### *Raccomandazioni specifiche*

- Il trattamento antiretrovirale e quello antivirale anti-HCV possono essere somministrati contemporaneamente. (Grado: CII).
- Tenendo conto delle linee-guida per il trattamento dell’infezione da HIV, trattare, quando possibile, l’infezione da HCV prima che il paziente coinfecto abbia indicazione al trattamento antiretrovirale. (Grado: AIII).
- In caso di pazienti sintomatici per infezione da HIV iniziare prioritariamente la terapia per infezione da HIV. (Grado: BIII).
- In caso di pazienti *naïve* con indicazione per entrambi i trattamenti, dare la precedenza alla terapia dell’infezione più grave. (Grado: BIII).
- I pazienti con HIV RNA stabilmente >100.000 copie/mL o quelli con CD4+ <200/μL devono iniziare per primo il trattamento per infezione da HIV.
- In caso di pazienti già in terapia antiretrovirale iniziare il trattamento per infezione da HCV dopo aver ottenuto una risposta efficace al trattamento antiretrovirale. (Grado: CIII).

- I pazienti con coinfezione che abbiano già effettuato numerosi regimi antiretrovirali di associazione senza ottenere una risposta efficace<sup>§</sup>, limitatamente a coloro per i quali il trattamento dell'infezione da HCV sia indicato, valutare l'opportunità caso per caso di sospendere il trattamento antiretrovirale ed iniziare terapia per l'infezione da HCV. Ripristinare terapia per l'infezione da HIV, non appena è stata ottenuta la negativizzazione di HCV RNA e/o la normalizzazione delle transaminasi. (Grado: CIII).

<sup>§</sup>Per risposta efficace al trattamento antiretrovirale si intende: negativizzazione di HIV RNA e/o incremento dei CD4+  $\geq 200/\mu\text{L}$  rispetto ai valori pre-trattamento.

### **Soggetti con coinfezione candidati al trattamento dell'infezione da HCV: valutazione per controindicazioni al trattamento**

Secondo gli esperti, dal momento che tossicodipendenza ed alcolismo sono frequenti tra i pazienti con coinfezione, considerarli come controindicazioni assolute comporterebbe il rischio di aumentare morbosità e mortalità. Gli esperti suggeriscono, quindi, di inserire questi pazienti in un programma di recupero. In caso di astinenza per un periodo ragionevolmente prolungato si può iniziare il trattamento [16]. Considerazioni simili sono espresse dall'*International Panel* europeo [15].

#### *Raccomandazioni specifiche*

Trattare, quando possibile, le malattie mentali (in particolare la depressione), l'alcolismo e la tossicodipendenza prima dell'inizio del trattamento per l'infezione da HCV. (Grado: AIII).  
Sottoporre a screening per la presenza di controindicazioni tutti i pazienti coinfetti, candidati al trattamento dell'infezione da HCV. Valutare in particolare gravidanza, alterazioni dell'emocromo, sindromi depressive, malattie cardiache, tiroidee o renali. (Grado: AII).

### **Schemi di trattamento dell'infezione da HCV nel paziente con coinfezione**

Non sono pubblicati *trials* clinici randomizzati controllati che valutino sia la monoterapia con interferon che la terapia di combinazione con ribavirina per l'infezione da HCV su coorti di pazienti coinfetti. Le presenti linee-guida si basano prevalentemente su alcune serie di pazienti coinfetti trattati e sui dati provenienti da trial clinici effettuati su pazienti con sola infezione da HCV [20-30].

Sulla base dei dati di letteratura le linee-guida

degli organismi regolatori suggeriscono per i pazienti con coinfezione le stesse schedule utilizzate per i pazienti con sola infezione da HCV [13-15].

Anche secondo gli esperti i risultati degli studi non controllati sono in favore dell'utilizzo della terapia di combinazione nei pazienti con coinfezione per il trattamento dell'infezione da HCV.

Tuttavia, i dati sinora ottenuti nei *trial* che hanno utilizzato peginterferon condotti su pazienti con sola infezione da HCV associati ai dati preliminari provenienti dal *trial* HRNT 002 contribuiscono fortemente ad indicare come prima scelta l'associazione peghilato/ribavirina anche nei pazienti coinfetti [16].

Una recente survey condotta su un gruppo di esperti ha fatto emergere che il peso corporeo viene considerato un fattore determinante nella definizione del regime terapeutico [16].

Le recenti linee-guida suggeriscono nei pazienti con coinfezione di considerare efficace un trattamento antivirale solo dopo aver ottenuto una negativizzazione dell'HCV RNA sei mesi dopo il termine della terapia [13-15].

#### *Raccomandazioni specifiche*

- Trattare l'infezione da HCV nel paziente coinfetto con terapia di combinazione peginterferon/ribavirina. La ribavirina deve essere somministrata a dosaggi  $\geq 10,6$  mg/Kg/peso corporeo. (Grado: BII).
- Trattare con peginterferone in monoterapia in caso di controindicazione alla ribavirina. (Grado: BII).
- Trattare i pazienti con coinfezione per 12 mesi, sospendendo il trattamento in caso di HCV RNA positivo al sesto mese. (Grado: CIII).

Considerare efficace un trattamento che permette di ottenere una *sustained response*. (Grado: BII).

### **Valutazione degli effetti avversi al trattamento dell'infezione da HCV nel paziente coinfetto**

Riguardo il controllo dei singoli effetti avversi al trattamento dell'infezione da HCV nei pazienti con coinfezione un posto rilevante occupa l'anemia indotta da ribavirina, che potrebbe, nei casi più gravi, essere corretta utilizzando l'epoetin- $\alpha$ , e in quelli più lievi riducendo la dose di ribavirina [16, 36].

Dal momento che sia l'infezione da HCV che quella da HIV presentano correlazioni com-

**Tabella 3 - Effetti avversi di interferon (standard o peghilato) e ribavirina.**

| <i>Interferon</i>          |                                    | <i>Ribavirina</i>              |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Sindrome simil-influenzale | Neutropenia                        | Nausea                         |
| Astenia                    | Piastrinopenia                     | Rash, prurito                  |
| Depressione                | Reazione nella sede dell'iniezione | Dolore toracico (non cardiaco) |
| Insonnia                   | Alterazione tiroidea               | Tosse secca                    |
| Anoressia/perdita di peso  | Retinopatia                        | Dispnea                        |
| Diarrea                    | Diminuzione dell'udito             | Anemia emolitica               |
| Rash cutaneo               | Neuropatia                         | Teratogenicità                 |
| Alopecia                   |                                    |                                |

plesse con le malattie mentali in particolare la depressione e la terapia con interferone può causare o precipitare stati depressivi, gli esperti consigliano di trattare, quando possibile, queste patologie prima dell'inizio del trattamento e di controllare con attenzione i pazienti in corso di trattamento interferonico [16].

Gli effetti avversi più frequenti suddividendoli in causati da interferone o da ribavirina sono riportati in Tabella 3.

#### *Raccomandazioni specifiche*

- Controllare attivamente per la presenza di effetti avversi tutti i pazienti in trattamento per l'infezione da HCV. Valutare in particolare gravidanza, anemia, sindromi depressive, malattie cardiache, tiroidee o renali. (Grado: AII).

In caso di comparsa di eventi avversi durante il trattamento si deve fare riferimento alla "Scala WHO" per la gradazione degli eventi tossici.

I pazienti che presentano una tossicità di grado 2 secondo la Scala WHO:

- devono essere monitorati attentamente;
- è preferibile che continuino la terapia dell'infezione da HCV.

I pazienti che presentano una tossicità di grado 3:

- devono essere monitorati attentamente;
- devono sospendere la terapia e riprenderla dopo che la tossicità si è ridotta almeno al grado 1.

I pazienti che presentano una tossicità di grado 4:

- devono essere monitorati attentamente;
- devono sospendere definitivamente la terapia.

I pazienti che presentano una tossicità di grado  $\geq 3$  dopo aver ripreso il trattamento dell'infezione da HCV:

- devono essere monitorati attentamente;
- devono sospendere definitivamente la terapia.
- In particolare si deve:
  - ridurre il dosaggio di peginterferon per valori di neutrofili  $<750/\text{mmc}$  o di piastrine  $<50000/\text{mmc}$ ; (Grado: AII)
  - ridurre il dosaggio di ribavirina per valori di emoglobina  $<10\text{g/dl}$ ; (Grado: AII)
  - sospendere il trattamento per valori di neutrofili  $<500/\text{mmc}$  o di piastrine  $<25000/\text{mmc}$ ; (Grado: AII)
  - sospendere ribavirina per valori di emoglobina  $<8,5\text{ g/dl}$ . (Grado: AII).

#### **Valutazione dell'epatotossicità degli antiretrovirali nel paziente coinfecto**

Studi retrospettivi e prospettici riportano una tossicità epatica per tutte e tre le classi di farmaci antiretrovirali, se pur con frequenza e meccanismi patogenetici diversi [36-42].

In uno studio retrospettivo che ha incluso oltre 10000 pazienti arruolati in 21 trial clinici, è stata stimata un'incidenza globale di effetti avversi epatotossici di grado 3-4 dovuti ai farmaci antiretrovirali del 9%, lievemente superiore per gli inibitori delle proteasi (12%). In questa analisi il 23% dei pazienti ha dovuto sospendere la terapia ART, ed il 2,5% della mortalità totale è stata attribuita a cause epatiche [43].

La tossicità epatica dei farmaci antiretrovirali è più frequente nei pazienti con coinfezione HCV, anche se la maggior parte di questi soggetti tollera i trattamenti [40 41, 44, 45]. Pur non essendoci al momento evidenze tali da rendere necessario controindicare alcuno dei numerosi farmaci antiretrovirali in uso, possono essere evidenziate alcune tendenze la cui conferma abbisogna di ulteriori informazioni.

Tra gli analoghi nucleosidici la tossicità epatica è più frequentemente registrata per AZT, DDI e

D4T [46-49]. Il meccanismo chiamato in causa è principalmente quello che coinvolge la tossicità mitocondriale; le manifestazioni cliniche vanno dal “fegato grasso” alla acidosi lattica. Il genotipo 3a di HCV sembra essere correlato con una maggiore frequenza di steatosi epatica [50, 51]. Dati ancora preliminari suggeriscono un rischio aumentato di epatotossicità da analoghi nucleosidici nei pazienti con steatosi epatica, ed in quelli coinfectati con genotipo 3a [52].

La tossicità epatica associata ai farmaci analoghi non-nucleosidici è di circa il 5-20%, e sembra essere più frequente e più grave se si utilizza nevirapina [53, 54]. Il meccanismo patogenetico della tossicità epatica dei farmaci appartenenti a questa classe sembra potersi ricondurre ad una ipersensibilità al farmaco e sembra essere più frequente nei pazienti coinfecti con virus epatotropi [14-54].

La tossicità epatica degli inibitori delle proteasi è ben nota e relativamente frequente. Ritonavir è il farmaco di questa classe con il maggior potenziale di tossicità epatica [42], che comunque è più frequente nei pazienti coinfecti, in coloro che assumono alcol o D4T [42, 45, 55].

Al contrario di quanto avviene per la tossicità da analoghi non nucleosidici, la tossicità epatica da inibitori delle proteasi può manifestarsi anche dopo mesi dall’inizio della terapia. Quando la tossicità da inibitori compare precocemente è da ricondursi piuttosto a fenomeni di immunoricostruzione [56]. In alcuni casi il quadro epatitico può risolversi senza bisogno di sospendere il trattamento, mentre in altri casi alla ripresa del trattamento non si è verifi-

cata alcuna tossicità. E bene sottolineare che circa il 90% dei pazienti che assumono inibitori delle proteasi non presentano tossicità epatica [40]. Al contrario uno studio retrospettivo ha mostrato un effetto antifibrotico degli inibitori [57].

#### *Raccomandazioni specifiche*

- È necessario controllare con attenzione ogni iniziale manifestazione di epatotossicità, sia essa effetto diretto della terapia o mediata dalla immunoricostruzione. (Grado: AII)
- Dal momento che gli analoghi nucleosidici sono utilizzati in molti regimi antiretrovirali, in caso di epatotossicità sub-clinica o lieve la loro sospensione non è consigliata. (Grado: CII)
- Nei pazienti con tossicità epatica grave o con acidosi lattica sintomatica modificare il regime terapeutico evitando gli analoghi nucleosidici o utilizzando quelli con minore potenziale di tossicità, come Abacavir, Lamivudina e/o Tenofovir. (Grado: CII)
- Dal momento che non è stata dimostrata cross-reattività tra analoghi non nucleosidici riguardo la tossicità epatica, il farmaco epatotossico può essere sostituito con un altro farmaco della stessa classe. (Grado: CIII)
- La terapia con inibitori delle proteasi non è controindicata nei pazienti con coinfezione. (Grado: BII)
- Sorvegliare attivamente i pazienti con cirrosi in trattamento antiretrovirale. (Grado: CII)

*Key words:* HCV, HIV, HAART.

### **RIASSUNTO**

È fondamentale che ai pazienti con coinfezione HIV/HCV venga assicurata una efficace ed efficiente gestione clinica dell’infezione da HCV. Ciò in quanto è ormai accertato un effetto negativo dell’infezione da HIV nella genesi della fibrosi HCV-indotta. Inoltre, recenti studi suggeriscono un decorso accelerato della storia naturale dell’infezione da HIV in presenza di coinfezione da HCV. Le motivazioni della stesura di linee-guida sul trattamento dell’infezione da HCV nei pazienti con contemporanea coinfezione da HIV nascono dall’osservazione di difformità nella loro gestione clinica rilevate sia tra i Medici dell’Istituto che più in generale in letteratura.

Obiettivi delle presenti linee-guida sono: migliorare il livello di consapevolezza dell’utenza rispetto al tipo ed all’efficienza degli interventi che sono offerti; uniformare la pratica clinica degli operatori, che potranno così contribuire al processo di miglioramento della qualità dell’assistenza ed ad una maggiore efficienza nell’uso delle risorse.

Le presenti linee-guida, ispirate al principio della “Medicina basata sull’evidenza” sono state redatte da un gruppo di lavoro infettivologico ed hanno tenuto conto delle Raccomandazioni internazionali già esistenti sull’argomento. Questo documento descrive la gestione clinica garantita ai pazienti con in-

fezione da HCV in presenza di coinfezione da HIV che accedono all'INMI Spallanzani. In esso sono trattate le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione di questa coinfezione. Tra le varie fasi di implementazione delle linee-guida, da attuarsi in ogni struttura clinica, è prevista la loro valuta-

zione riguardo all'adesione ed all'efficacia. Questo documento non intende sostituire il giudizio di un esperto clinico. Tuttavia, l'adesione alle presenti linee-guida contribuirà ad una maggiore efficacia ed appropriatezza nella cura dell'infezione da HCV nei pazienti con concomitante infezione da HIV.

## SUMMARY

*It is crucial to ensure optimal clinical management of HCV infection in HIV-co-infected patients. The reasons for the development of guidelines on HCV-infection treatment in HIV-infected persons arise from the need for standardised management of HIV/HCV co-infection in our institute.*

*The aims of these guidelines are: to clarify principles of clinical management of HCV infection in HIV-infected patients to care-providers; to improve the awareness of HIV-infected patients cared for by our institute on current management of HCV infection; lastly, to improve the quality of care in this field.*

*Taking their cue from the principle of evidence-*

*based medicine, the guidelines were developed by a panel of experts, who conducted a systematic review of the literature, mainly taking into account current international recommendations. In the present document, the most frequent clinical presentations occurring in the management of HIV/HCV co-infected patients at our institution are discussed. During the implementation phases, adherence to the guidelines and their effectiveness at our institution will be evaluated.*

*The present guidelines cannot entirely substitute the judgement of an expert clinician. However, adherence to these guidelines will contribute to the improvement in the standards of care for HIV/HCV-co-infected patients.*

## BIBLIOGRAFIA

- [1] World Health Organisation. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly Epidemiological Record*. 72, 341, 1997.
- [2] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. World Health Organisation. Report on global HIV/AIDS epidemic. June 1998.
- [3] Baldo V., Floreani A., Menegon T., Grella P, Paternoster DM., Trivello R. Hepatitis C virus, hepatitis B virus and human immunodeficiency virus infection in pregnant women in North-East Italy: a seroepidemiological study. *Eur. J. Epidemiol.* 16, 87-91, 2000.
- [4] Istituto Superiore di Sanità. Centro Operativo AIDS. Sindrome da Immunodeficienza acquisita (AIDS) in Italia. Aggiornamento dei casi notificati al 30 giugno 2000.
- [5] Poles MA., Dieterich DT. Hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection: clinical management issues. *Clin. Infect. Dis.* 31, 154-161, 2000.
- [6] Rezza G., Sagliocca L., Zaccarelli M., Nespoli M., Sicconolfi M., Baldassarre C. Incidence rate and risk factors for HCV seroconversion among injecting drug users in an area with low HIV seroprevalence. *Scand J Infect Dis* 28, 27-29, 1996.
- [7] McGovern BH., et al. Increasing mortality from end-stage liver disease secondary to hepatitis C in patients with HIV infection 37<sup>th</sup> Conference ISDA 1999.
- [8] Benhamou Y., Bochet M., Di Martino V., Charlotte F., Azria F., Coutellier A., Vidaud M., Bricaire F., Opolon P., Katlama C., Poynard T. Liver fibrosis progression in

human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30, 1054-1058, 1999.

[9] Puoti M., Bonacini M., Spinetti A., Putzolu V., Govindarajan S., Zaltron S., Favret M., Callea F., Gargiulo F., Donato F., Carosi G. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J. Infect. Dis.* 183, 134-137, 2001.

[10] Graham CS., Baden LR., Yu E., Mrus JM., Carnie J., Heeren T., Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 33, 562-569, 2001.

[11] Eccles M., Clapp Z., Grimshaw J., Adams PC., Higgins B., Purves I., Russell I. North of England evidence based guidelines development project: methods of guideline development. *Br. Med. J.* 312, 760-762, 1996.

[12] Gross PA., et al. Purpose of quality standards for infectious disease. *Clin Infect Dis* 1994;18:421. (come modificato in USPHS/ISDA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *MMWR* 48(RR-10), 1-59, 1999.

[13] National Institute of Health Management of Hepatitis C. *Hepatology* 36, Suppl. 1, S1-S257, 2002.

[14] Soriano V., Sulkowski M., Bergin C., Hatzakis A., Cacoub P., Katlama C., Cargnel A., et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 16, 813-828, 2002.

- [15] European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis C. *J. Hepatol.* 31 Suppl. 1, 1999.
- [16] Education Initiative in Infectious Disease. Expert perspectives: Strategies for the management of HIV/HCV Coinfection II. April, 27 2001.
- [17] Ministero della Sanità – Commissione Nazionale AIDS. Aggiornamento sulla terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV – 2001.
- [18] World Health Organisation. International drug monitoring: the role of national centres: Tech Rep Ser WHO 1972, no 4987. (così come riportato in GU Serie generale n. 283 del 2 12 1999).
- [19] Torriani FJ. New developments in the management of HIV coinfections: HCV and CMV. In Program and abstracts of the *XIII International AIDS Conference*, Abstract 564, Durban, South Africa, July 9-14 2000.
- [20] Sauleda S., Juarez A., Esteban JL., et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 34,1035-1040, 2001.
- [21] Landau A., Batisse D., Piketty C., et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 16, 2149-2155, 2001.
- [22] Nasti G., Di Gennaro G., Tavio M., et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and tribavirin. *AIDS* 15, 1783-1787, 2001.
- [23] Perez-Olmeda M., Gonzalez J., Garcia-Samaniego J., Arribas JR., Pena JM, Soriano V. Interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 22, 308-309, 1999.
- [24] Zylberberg H., Benhamou Y., Lagneaux JL., et al. Safety and efficacy of IFN-ribavirin combination in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 47, 694-697, 2000.
- [25] Soriano V., Bravo R., Garcia-Samaniego J., et al. A pilot study on the efficacy of escalating dosage of alpha-interferon for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *J. Infect.* 35, 225-30, 1997.
- [26] Del Pozo MA., Arias JR., Pinilla J., et al. Interferon alpha treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients receiving zidovudine: efficacy, tolerance and response related factors. *Hepatogastroenterology* 45, 1695-701, 1998.
- [27] Mauss S., Klinker H., Ulmer A., et al. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 26, 16-19, 1998.
- [28] Seoane A., Coll S., Solà R., Vila MC., et al. Treatment of hepatitis C HIV-coinfecting patients with interferon: controlled study, In Program and Abstracts of the 35th EASL Meeting 29 April - 3 May 2000, Abstr. C06/038.
- [29] Manns M., McHutchison JG., Gordon SC., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358, 958-965, 2001.
- [30] Fried MW., Shiffman ML., Reddy KR., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347, 975-982, 2002.
- [31] Kostman J., et al. Characteristics of HIV/HCV coinfecting persons enrolled into a multicenter randomized double-blind controlled trial of ribavirin/interferon alpha 2b interferon combination therapy. In Program and Abstract of the *XIII International Conference on AIDS* 9-14 July 2000, Abstract WePeA4028.
- [32] Bravo AA-, Sheth SG-, Chopra S. Liver biopsy. *N. Engl. J. Med.* 344, 495-500, 2001.
- [33] Stanley AJ-, Haydon GH-, Piris J-, Jarvis LM-, Hayes PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 869-872, 1996.
- [34] Wong JB-, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.* 133, 665-75, 2000.
- [35] Wasserman R. Once weekly epoetin alfa increases hemoglobin and decreases ribavirin discontinuation among HCV patients who develop anemia on RBV/IFN therapy. In Program and Abstracts of the *51<sup>st</sup> AASLD Meeting* 27-31 Oct 2000, Boston, Ma, Abstract 833.
- [36] Lafeuillade A., Hittinger G., Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 357, 280-281, 2001.
- [37] Maddrey WC. Safety of combination. *Semin. Liver Dis.* 19 (suppl. 1), 67-75, 1999.
- [38] Physicians' Desk Reference. 55<sup>th</sup> Montvale, NU: Medical Economics, Co; 2001. Peginterferon  $\alpha$ -2b prescribing information, 2001.
- [39] Shintaku M, Nasu K, Shimizu T. Fulminant hepatic failure in an AIDS patients: possible zidovudine-induced hepatotoxicity. *Am. J. Gastroenterol.* 88, 464-466, 1993.
- [40] Sulkowski M., Thomas DL., Caisson RE., Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 283, 74-80, 2000.
- [41] Rodríguez-Rosado R., García-Samaniego J., Soriano V. Hepatotoxicity alter introduction of high active antiretroviral therapy. *AIDS* 12, 1256, 1998.
- [42] Puoti M., Patroni A., Zanini B., Casari S., et al. Hepatitis virus coinfections, antiretroviral hepatotoxicity and risk of death in HIV-infected patients: prospective cohort study. In Program and Abstracts of the *8th CROI*. Chicago; 2001. Abstract 576.
- [43] Servoss JC., Sherman KE., Robbins G., et al. Hepatotoxicity in the U.S. Adult AIDS Clinical Trial Group. *Gastroenterology* 120, A54, 2001.
- [44] Saves M., Vandentorren S., Daucourt V., et al. Severe hepatitis cytolysis; incidence and risk factors in patients treated with antiretroviral combinations (Aquitaine Cohort, France 1996-1998). *AIDS* 13, F115-F118, 1999.
- [45] den Brinker M., Wit FW., Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 14, 2895-2902, 2000.
- [46] Olano JP., Borucki MJ., Wen JW., Haque AK. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. *Clin. Infect. Dis.* 21, 973-976, 1995.
- Lai KK., Gang DL., Zawacki JD., Cooley TP. Fulminant hepatic failure associated with 2'3'dideoxynosine (ddI). *Ann. Intern. Med.* 115, 283-4, 1991.
- [48] Miller K., Cameron M., Wood L., Dalakas M., Kovacs J. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated

- with use of stavudine: report of four cases. *Ann. Intern. Med.* 133, 192-196, 2000.
- [49] Lonergan JT., Behling C., Pfnder H., Hassanein TI., Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin. Infect. Dis.* 31, 162-166, 2000.
- [50] Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K., Giostra E., Male PJ., Mentha G., et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis virus genotype 3. *J. Hepatol.* 33, 106-115, 2000.
- [51] Adinolfi LE., Gambardella M., Andreana A., Tripidi MF., Utili R., Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 33, 1358-1364, 2001.
- [52] Núñez M., Ríos P., Martín-Cambronero L., Pérez-Olmeda M., González-Lahoz J., Soriano V. Role of HCV genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J. AIDS* 30, 65-68, 2002.
- [53] Martínez E., Blanco JL., Arnaiz JA., Pérez-Cuevas JB., Mocroft A., Cruceta A., et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine containing antiretroviral therapy. *AIDS* 15, 1261-1268, 2001.
- [54] Sulkowski MS., Thomas DL., Mehta SH., Chaisson RE., Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 35, 182-189, 2002.
- [55] Núñez M., Lana R., Mendoza IL., Martín-Carbonero L., Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 27, 426-431, 2001.
- [56] John M., Flexman J., French M. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 12, 2289-2293, 1998.
- [57] Benhamou Y., Di Martino V., Bochet M., et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 34, 283-287, 2001.