

# Specifika virových hepatitid u pacientů s infekcí HIV

**MUDr. Dan Veselý**

AIDS centrum, Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha  
Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

V léčbě infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) bylo již před delší dobou dosaženo několika zlomových momentů, které vedly k významnému zlepšení prognózy HIV pozitivních pacientů, a zároveň tak umožnily soustředit pozornost na faktory mortality nesouvisející primárně s HIV. Ukázalo se, že zásadní roli zde hraje mortalita hepatální, zejména onemocnění způsobená virem hepatitidy B (HBV) a C (HCV). Případy koinfekce jedním nebo oběma viry v době diagnózy onemocnění HIV jsou velmi časté a velmi často jsou také zachycovány následné případy reinfekcí HCV. Významnou roli v prevenci infekce HBV hraje obecně vakcinace, jejíž výsledek je ovšem u HIV pozitivních v tomto specifickém případě nejistý; léčba HBV u HIV pozitivních pak probíhá veskrze formou zařazení tenofoviru do léčebné kombinace antiretrovirových léků. Pro dlouhodobé přetrvávání protilátek a-HCV a jejich opožděnou tvorbu u HIV pozitivních pacientů je zásadní testování přítomnosti infekce HCV metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Přechod z klasické léčby chronické HCV interferonem do éry antivirotik přímo působících na HCV (direct acting antivirals, DAA) umožňuje v současnosti bezpečnou, nekomplikovanou a univerzálně účinnou léčbu koinfikovaných pacientů de facto bez ohledu na stupeň jaterního onemocnění.

**Klíčová slova:** koinfekce, HIV, HCV, HBV.

## Specific features of viral hepatitis in patients with HIV infection

Quite some time ago, several breakthroughs were achieved in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection which resulted in a significant improvement in the prognosis of HIV-positive patients, thus allowing to focus attention on primarily HIV-unrelated mortality factors. Hepatic mortality was shown to play a major role, particularly diseases caused by hepatitis B (HBV) and C viruses (HCV). Cases of coinfection with one or both viruses at the time of HIV diagnosis are very frequent, and subsequent cases of HIV reinfection are also very often detected. Generally, vaccination plays an important role in preventing HBV infection; however, its outcome in HIV-positive individuals is uncertain in this specific case. Consequently, the treatment of HBV infection in HIV-positive patients basically involves the inclusion of tenofovir in the combination of antiretroviral drugs. In terms of long-term persistence of antibodies to HCV and their delayed production in HIV-positive individuals, testing for the presence of HCV infection with the method of polymerase chain reaction (PCR) is essential. A transition from classic treatment of chronic HCV with interferon to the era of direct acting antivirals (DAA) currently enables a safe, uncomplicated, and universally effective treatment of coinfecting patients, in fact, regardless of the degree of liver disease.

**Key words:** coinfection, HIV, HCV, HBV.

## Úvod

V průběhu 90. let se zavedením kombinované antiretrovirové terapie (cART, nyní obecněji ART) stalo z infekce HIV chronické onemocnění s relativně dobrou, tehdy zhruba dvacetiletou prognózou dožití. Během další dekády s generací nových léků se prognóza dožití HIV pozitivních začíná srovnávat s dél-

kou dožití HIV negativní populace. Infekce HIV není kontraindikací transplantační nebo onkologické léčby a diagnóza HIV není dostatečným důvodem pro omezení léčby na neintenzivní nebo paliativní postupy. Populace HIV pozitivních v rozvinutých zemích stárne a charakter léčby se postupně stává více interním až geriatrickým.

Tento příznivý vývoj umožnil lépe popsat a postupně se více soustředit na faktory mortality HIV pozitivních, primárně nesouvisející s infekcí HIV včetně hepatální mortality (2) (obr. 1).

## Játra HIV pozitivního pacienta

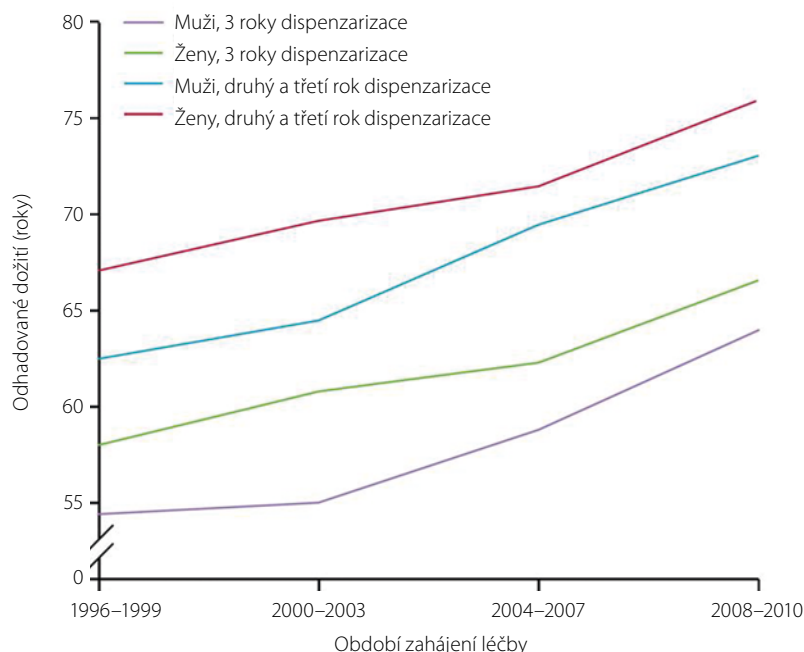
Kromě výraznějších toxických vlivů dalších abúzem alkoholu a návykových látek



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dan Veselý, dan.vesely@bulovka.cz  
AIDS centrum, Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí,  
Nemocnice Na Bulovce, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(3): 167–170  
Článek přijat redakcí: 28. 3. 2021  
Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2021

**Obr. 1.** Srovnání očekávaného dožití dvacetiletých HIV pozitivních podle období zahájení ART; křivky ukazují rostoucí vývoj prognózy spolu s vývojem ART v čase a výrazný rozdíl v prognóze pacientů obou pohlaví podle toho, jestli zahájili léčbu až po 3 letech dispenzarizace nebo dříve (1)



v rámci životního stylu zahrnují mechanismy vedoucí k rychlejší progresi jaterního onemocnění u HIV pozitivních také dlouhodobou zátěž léčbou (ART, někdy antivykutika, dlouhodobě podávané sulfonamidy nebo antituberkulotika). Významnou roli hraje i přímé působení HIV v jaterní tkáni. U neléčené infekce HIV dochází k infekci buněčné linie aktivovaných T-lymfocytů. Tím je v těchto buňkách zvýšena mj. produkce monocytů stimulujícího prozánětlivého cytokinu a kolagenu I, což má za následek zrychlení fibrotizace. Další buněčná linie jaterní tkáně postižená infekcí HIV jsou Kupfferovy buňky. Ačkoli nedochází k přímému cytopatickému efektu, je v jaterní tkáni zvýrazněna zánětlivá a fibrogenická odpověď na bakteriální lipopolysacharid. Tento jev pak přetrvává i u léčených pacientů s HIV infekcí. Jsou popisovány i další možné mechanismy, kterými je vysvětlována akcelerace jaterního onemocnění koinfikovaných (3). Diskuze o podobách a relativní míře vlivu interakce HIV a virů chronických hepatitid v kontextu léčby těchto infekcí dosud probíhá (4, 5, 6). Nicméně se dá zjednodušeně konstatovat, že infekce HIV poměrně komplexně mění hepatologický terén, ve kterém probíhají infekce virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV).

## Epidemiologie koinfekce HIV a HCV

K přenosu HIV a HCV dochází totožnými způsoby: míra výskytu HCV u HIV pozitivních pak odpovídá převládajícímu typu přenosu v dané oblasti a také formě a míře zavedených preventivních opatření.

Vertikální přenos HCV je obecně popisován v míře pod 1 %. U pacientů koinfikovaných a léčených s HIV infekcí v míře pod 3 %. U neléčených pacientů s HIV infekcí pak stoupá riziko vertikálního přenosu HCV s mírou imunodeprese až na maximálních popísaných 20 % (7).

Parenterální přenos je tradičně hlavní formou přenosu HCV, proto např. v Rusku, kde je nitrožilní užívání drog hlavní cestou šíření HIV, je zachycována koinfekce s HCV až v 70 % nových záchytů HIV infekce. Naproti tomu na západě Evropy bylo možno zavedením programu výměny jehel dosáhnout poklesu prevalence koinfekce HCV u nových HIV pozitivních. Např. podle dat z Barcelony byl popsán pokles z 24 % (2000–2002) na 10 % (2006–2008) (8). V USA a západní Evropě včetně naší země, tedy v oblastech s dominujícím přenosem HIV infekce sexuální cestou, je udávána prevalence koinfekce HCV u 25 % a více nově diagnostikovaných HIV pozitivních (9).

Pohlavní přenos HCV představuje původně spíše výjimečný jev, protože riziko přenosu např. při nechráněném vaginálním styku s ejakulací je uváděno pod 1 %. Posledních cca 15 let je ale popisována epidemie HCV infekce související se změnou sexuálního chování ve skupině lidí pod 30 let věku: řádově zvýšené záchyty akutní HCV infekce byly popsány nejprve u mužů majících sex s muži (MSM) v evropských velkoměstech a posléze celosvětově (10). Vzestup nových infekcí HCV sice kopíruje vzestup pohlavních chorob, jako lues a lymphogranuloma venereum, ale hlavní roli zde sehrává rozšíření extrémních sexuálních praktik traumatizujících sliznice a rekreační užívání nitrožilních drog při sexu (tzv. chemsex). Často tak dochází k infekci více genotypy HCV a reinfekcím po léčbě nebo spontánní eliminaci HCV (11).

## Průběh a diagnostika infekce HCV u HIV pozitivních

Ačkoli infekce HCV v zásadě neovlivňuje progresi infekce HIV, je přirozený průběh HCV u koinfikovaných urychlen mírou imunokompromise: rozvoj jaterního selhání nebo hepatocelulárního karcinomu lze u koinfikovaných s neléčenou infekcí HCV v průměru očekávat v horizontu 10–20 let oproti 30–40 roků u neléčených HCV monoinfikovaných pacientů (12). V diagnostice infekce HCV u HIV pozitivních je doporučeno screeningové vyšetření protilátek a-HCV jednou ročně. Pozitivita a-HCV neprokazuje infekci HCV a negativita ji nevylučuje. Specifikem koinfikovaných je relativně pozdní protilátková pozitivita, která je udávána v rozmezí 1–6 měsíců od nákazy, s tím, že až u 37 % nakažených nejsou protilátky a-HCV pozitivní ani po 3 měsících od nákazy. Při velmi hlubokých imunodeficittech (terminální fáze AIDS, některé chemoterapeutické režimy) byly popsány případy dočasně vymizení protilátek a-HCV (13).

Vyšetření PCR jako přímý průkaz replikace HCV infekce proto u HIV pozitivních provádíme u a-HCV pozitivních k ověření nebo vyloučení infekce HCV, ale často i z indikace podezření na akutní nebo nedávno prodělanou infekci HCV. U pacientů v terminální fázi AIDS může v důsledku hlubokého imunodeficitu viremie HCV přechodně vymizet. Po zahájení léčby HIV infekce s následnou imunorestitucí pak může

**INZERCE**

dojít ke vzplanutí replikace HCV spolu s klinickým obrazem jaterního onemocnění různé závažnosti. Každé zahájení léčby HIV infekce může být spojeno s přechodným vzestupem transamináz, ale přítomnost tohoto jevu nemá vliv na budoucí průběh infekce HCV. Zejména u pacientů s dobrou imunorestitucí oddaluje léčba HIV infekce progresi HCV do jaterního selhání, na druhé straně u cca 10 % koinfikovaných je časem nutná změna ART pro hepatotoxické nežádoucí účinky, které mohou být za přítomnosti koinfekce s HCV výraznější (14).

## Léčba infekce HCV u HIV pozitivních

Přechod z klasické léčby chronické HCV injikovaným interferonem do éry perorálních antivirotik přímo působících na HCV (direct acting agents, DAA) umožňuje v současnosti bezpečnou, nekomplikovanou a univerzálně účinnou léčbu koinfikovaných pacientů de facto bez ohledu na stupeň jaterního onemocnění. Vlastní léčebné režimy, indikační kritéria, tolerabilita, cíle ani úspěšnost léčby HCV se u koinfikovaných nijak neliší od léčby HCV monoinfikovaných pacientů (15), ale důležitá je případná úprava režimu ART a další chronické medicíny při možných interakcích s léčbou HCV.

## Epidemiologie a diagnostika infekce HIV a HBV

Přenos obou virů probíhá především sexuální cestou, proto často dochází k záchytu infekce

HIV právě při akutní fázi infekce HBV. Prevalence koinfekce HIV a HBV s velkou variabilitou geograficky a mezi rizikovými skupinami odráží zejména míru proočkovanosti dané populace: celosvětově má chronickou infekci HBV cca 7,4 % HIV pozitivních, ovšem pouze 1 % pacientů s chronickou infekcí HBV je zároveň HIV pozitivní (16). Na rozdíl od výše popsané infekce HCV se jedná o pravou perzistentní infekci, virus tedy v organismu zůstává bez ohledu na sérostatus nebo absenci virémie u pacienta. Diagnostické testy běžně užívané k vyšetření infekce HBV jsou tak velmi spolehlivé i u HIV pozitivních.

## Očkování HIV pozitivních proti infekci HBV

Každý HIV pozitivní by měl být vyšetřen stran možné infekce HBV a případně očkován. U pacientů, kteří byli plně očkováni před nákazou HIV, bývá obvykle protilátková odpověď velmi dobrá a po vyšetření titru a-HBs často stačí podání posilovací dávky vakcíny. Kompletní nová vakcinace HIV pozitivního proti HBV ale často selhává (17). Snížená protilátková odpověď je určena mj. mírou imunosuprese, proto se zahájení vakcinace odvíjí od imunitních parametrů pacienta a rozhodnutí o zahájení vakcinace je vhodné spíše cestou specialisty. Pro představu: míra selhání vakcinace proti HBV v klasickém schématu dosahuje cca 30 % u pacientů s hodnotou CD4 pozitivních lymfocytů nad 500 buněk/ml (tedy v pásmu funkční imunokompetence) a u niž-

ších hodnot CD4 (pod 200 bb/ml) se pro vysokou pravděpodobnost selhání vůbec nedoporučuje vakcinaci proti HBV provádět (18).

## Léčba infekce HBV u HIV pozitivních

Oba viry ve svém replikačním cyklu využívají reverzní transkriptázu, proto je možné ošetřit léčbu chronické HBV u HIV pozitivních zařazením léku ze skupiny nukleotidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) do kombinační léčby HIV (ART). Nejčastěji se jedná o tenofovir, který je zároveň nejčastěji užívaným antivirotem při léčbě chronické infekce HBV u HIV negativních. Užívání tenofoviru nebo lamivudinu má také u pacientů naivních stran HBV efekt zabraňující nákaze (19).

## Závěr

Léčba koinfekcí viry HBV a HCV je u HIV pozitivních imperativní vzhledem k predisponujícím hepatologickým faktorům infekce HIV. Diagnostika infekce HCV je u HIV pozitivních sérologicky často obtížná, proto je vhodnější standardní využití metody PCR. Léčba HCV je indikována u každého HIV pozitivního pacienta bez ohledu na stupeň jaterního onemocnění a v principu se nijak neliší od léčby HIV negativních. Nákaze HBV lze u HIV pozitivního zabránit buď očkováním nebo podáváním NRTI v rámci ART, pokud vakcinace selhává. Přítomnost chronické infekce HBV u HIV pozitivního pak vždy indikuje využití tenofoviru v rámci ART.

## LITERATURA

- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017; 4(8): e349–e356.
- Qurishi N, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003; 362(9397): 1708–1713.
- Singh KP, Zerbato JM, Zhao W, et al. Intrahepatic CXCL10 is strongly associated with liver fibrosis in HIV-Hepatitis B co-infection. *PLoS Pathog*. 2020; 16(9): e1008744. doi: 10.1371/journal.ppat.1008744.
- Van der Sluis RM, Zerbato JM, Rhodes JW, et al. Diverse effects of interferon alpha on the establishment and reversal of HIV latency. *PLoS Pathog*. 2020; 16(2): e1008151. Epub 2020/02/28. doi: 10.1371/journal.ppat.1008151
- Maponga TG, Andersson MI, van Rensburg CJ, et al. HBV and HIV viral load but not microbial translocation or immune activation are associated with liver fibrosis among patients in South Africa. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 214. doi: 10.1186/s12879-018-3115-8.
- Malagnino V, Teti E, Compagno M, et al. HBCAb Positivity Is a Risk Factor for an Increased Detectability of HIV RNA after Switching to a Two-Drug Regimen Lamivudine-Based (2DR-3TC-Based) Treatment: Analysis of a Multicenter Italian Cohort. *Microor-*

- ganisms. 2021; 9(2): 396. doi: 10.3390/microorganisms9020396.
- Pembrey L, Newell ML, Tovo PA; EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol*. 2005; 43(3): 515–525.
- Treviño A, Soriano V, Rodríguez C, et al. Changing rate of non-B subtypes and coinfection with hepatitis B/C viruses in newly diagnosed HIV type 1 individuals in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(6): 633–638.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005; 192(6): 992–1002.
- Boesecke C, Grint D, Soriano V, et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver Int*. 2015; 35(11): 2384–2391.
- Vogel M, Bieniek B, Jessen H, et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat*. 2005; 12(2): 207–211.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999; 30(4): 1054–1058.
- Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV

- antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009; 23(1): 89–93.
- Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med*. 2006; 3(12): e492.
- Bischoff J, Mauss S, Cordes C, et al. Rates of sustained virological response 12 weeks after the scheduled end of direct-acting antiviral (DAA)-based hepatitis C virus (HCV) therapy from the National German HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy. *HIV Med*. 2018; 19(4): 299–307.
- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl): S6–9. doi: 10.1016/j.jhep.2005.11.004. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16352363.
- Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005; 23(22): 2902–2908. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.11.057. PMID: 15780739.
- European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines, Version 10.1, October 2020.
- Heuft MM, et al. Protective effect of hepatitis B virus-active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. *AIDS* 2014; 28(7): 999–1005.