

PRACA POGLĄDOWA

Hepatotoksyczność leków antyretrowirusowych

Hepatotoxicity of antiretroviral therapy

Joanna Kozłowska
Joanna Jabłońska
Alicja Wiercińska-Drapało

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

ADRES DO KORESPONDENCJI: Joanna Kozłowska, Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa, e-mail: askak1@o2.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie do leczenia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) wysoko aktywnej terapii antyretrowirusowej (*highly active antiretroviral therapy* – HAART) zrewolucjonizowało leczenie, jednak przyniosło nowy problem – toksyczności lekowej. Wśród działań niepożądanych leków antyretrowirusowych na pierwszy plan wysuwa się toksyczność wątrobowa. W pracy przedstawiono możliwe mechanizmy toksycznego działania leków na wątrobę, szkodliwość poszczególnych leków, dodatkowe czynniki ryzyka związane z hepatotoksycznością leków, a także metody postępowania w przypadku stwierdzenia toksyczności leków antyretrowirusowych. Podsumowując – można stwierdzić, że ogólna korzyść ze stosowania HAART u pacjentów HIV-dodatnich znacznie przewyższa ryzyko związane z hepatotoksycznością tych leków.

SŁOWA KLUCZOWE: leki antyretrowirusowe, hepatotoksyczność.

ABSTRACT

Introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART) to the human immunodeficiency virus (HIV) treatment has revolutionized the management with the disease, however, it has brought a new problem – the toxicity of the drugs. The most common adverse effect of antiretroviral drugs is hepatotoxicity. The paper presents the possible mechanisms of hepatotoxicity, the safety of the individual drugs, the additional risk factors associated with hepatotoxicity, as well as methods of management with drug toxicity. In conclusion – the overall benefit of HAART in the HIV treatment greatly exceeds the risk of hepatotoxicity.

KEY WORDS: antiretrovirals, hepatotoxicity.

WSTĘP

Wprowadzenie do leczenia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) wysoko aktywnej terapii antyretrowirusowej (*highly active antiretroviral therapy* – HAART) spowodowało prawdziwy przełom w leczeniu tej choroby – olbrzymie zmniejszenie chorobowości i śmiertelności związanych z zakażeniem HIV. Jednocześnie pojawił się problem działań niepożądanych leków. Toksyczność wątrobowa jest jednym z najczęstszych poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków antyretrowirusowych [1]. Wraz z wprowadzeniem HAART na pierwsze miejsce wśród

przyczyn zgonów pacjentów HIV-dodatnich niezwiązanych z AIDS wysunęła się choroba wątroby. Wyprzedziła ona nawet liczbę zgonów z powodu choroby sercowo-naczyniowej [2]. Pierwotną przyczyną ponad 90% zgonów związanych z chorobami wątroby są zakażenia wirusem zapalenia typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV), a u około 3% przyczynę stanowi toksyczność wątrobowa stosowanych leków [3].

Rozpiętość objawów klinicznych związanych z polekowym uszkodzeniem wątroby sięga od łagodnego bezobjawowego wzrostu aktywności aminotransferaz do ciężkiej niewydolności wątroby [4], a zejście cho-

roby od samoistnej normalizacji do zgonu pacjenta [5]. Stopień zaawansowania uszkodzenia wątroby ocenia się najczęściej na podstawie wzrostu aktywności aminotransferaz, mierząc stopień hepatotoksyczności w punktach 1–4, gdzie stopnie 3 i 4 odnoszą się do ciężkiego uszkodzenia wątroby (stopień 3 to 5–10-krotny wzrost aktywności aminotransferaz powyżej normy, a stopień 4 to ponad 10-krotny wzrost powyżej górnej granicy normy). W różnych badaniach retrospektywnych częstość występowania poważnych epizodów hepatotoksyczności leków antyretrowirusowych wynosiła 2–18% w zależności od stosowanych leków i czynników ryzyka występujących w badanych populacjach [6–10]. Udział konkretnego leku antyretrowirusowego w wywoływaniu reakcji hepatotoksyczności jest trudny do sprecyzowania, gdyż stosowane są zawsze zestawy wielolekowe, zwykle trójlekowe.

Ciężka hepatotoksyczność polekowa może objawiać się ostrą niewydolnością wątroby. Opisywano śmiertelne przypadki u pacjentów ze współinfekcją HIV i HCV po włączeniu HAART [11]. Ryzyko ostrej niewydolności wątroby jest większe u pacjentów ze współzakażenia HIV i HCV [12].

MECHANIZMY HEPATOTOKSYCZNOŚCI

Wyróżnia się kilka różnych mechanizmów uszkodzenia wątroby wywołwanego przez leki antyretrowirusowe: mechanizm nadwrażliwości, toksyczność bezpośrednia, toksyczność mitochondrialna, stłuszczenie wątroby w przebiegu zaburzeń metabolicznych.

Reakcje nadwrażliwości wiążą się z reakcją immunologiczną i są podobne do zespołu DRESS (*drug reaction, eosinophilia, systemic symptoms*). Występują z reguły w ciągu 7 dni od zastosowania danego leku, choć opisywano także pojawienie się objawów po 6–12 tygodniach od jego włączenia. Reakcje te nie zależą od dawki leku i zwykle ustępują po jego odstawieniu. Najczęstszymi objawami klinicznymi są: nagły początek zespołu grypopodobnego, ból brzucha, żółtaczką, gorączka, ponadto może wystąpić wysypka. Najbardziej powszechnie znanym lekiem mogącym wywołać zagrażającą życiu reakcję nadwrażliwości jest abakawir. Wystąpienie tej reakcji zagraża pacjentom z obecnością HLA-B*5701 [13]. Reakcje nadwrażliwości obserwowano także po zastosowaniu newirapiny [14] i efawirenzu [15], jak również etrawiryny, rytonawiru, enfuwirtydu i marawiroku.

Uszkodzenie wątroby w mechanizmie bezpośredniej toksyczności leku następuje w ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy od włączenia leku. Obraz kliniczny obejmuje spektrum objawów – od bezobjawowej hipertransaminazemii do objawowego zapalenia wątroby z żółtaczką, bólem brzucha, nudnościami,

wymiotami, osłabieniem i utratą masy ciała. Może wystąpić po wszystkich lekach antyretrowirusowych. Zakłócenie łańcucha oddechowego spowodowane inhibicją mitochondrialnej polimerazy, zwane toksycznością mitochondrialną, bywa indukowane przez niektóre leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NRTI*). Prowadzi to do zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych i rozwoju stłuszczenia drobnokropelkowego w wątrobie, może także pojawić się kwasica mleczanowa. Toksyczność mitochondrialna występuje zwykle w ciągu tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W badaniach krwi stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferaz, mleczanów, amylazy i dehydrogenazy mleczanowej. Do objawów klinicznych należą anoreksja, ból brzucha, nudności, wymioty, utrata masy ciała i męczliwość. Potwierdzono szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej przy zastosowaniu dydanozyny i stawudyny, w trzeciej kolejności – zydowudyny [16].

Przewlekłe stosowanie wielu spośród leków antyretrowirusowych powoduje zmiany metaboliczne, re-dystrybucję tkanki tłuszczowej, rozwój insulinooporności, a co za tym idzie – stłuszczenie wątroby [17, 18].

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW ANTYRETROWIRUSOWYCH

Newirapina jest lekiem z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NNRTI*), który najczęściej kojarzony jest z hepatotoksycznością. Toksyczność tego leku wiąże się zwykle z reakcją nadwrażliwości, rzadziej z bezpośrednim toksycznym działaniem leku. Reakcja nadwrażliwości po newirapinie występuje w krótkim czasie po włączeniu leku (w ciągu pierwszych 12 tygodni). Towarzyszą jej: złe samopoczucie, gorączka, wysypka i eozynofilia. Odnotowano przypadki śmiertelne. Do wystąpienia tej reakcji szczególnie predysponowani są mężczyźni z liczbą limfocytów CD4 powyżej 400 komórek/ μ l, kobiety z liczbą limfocytów CD4 powyżej 250 komórek/ μ l, kobiety w ciąży, osoby z przewlekłą chorobą wątroby, osoby z małym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index – BMI*) [14, 19]. Znacznie mniejsze jest ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności bezpośredniej, zależnej od skumulowanej dawki newirapiny. W wielu przypadkach wykazano, że podwyższona aktywność aminotransferaz wracała do wartości wyjściowych w przypadku kontynuowania leczenia newirapiną [20]. Z powodu hepatotoksyczności newirapina nie jest lekiem rekomendowanym w terapii poekspozycyjnej. Opiszano przypadki nadostrego zapalenia wątroby

oraz ciężkiego uszkodzenia wątroby u osób zdrowych, u których zastosowano newirapinę w ramach terapii po ekspozycji na zakażenie HIV [21, 22].

Efawirenz jest również lekiem z grupy NNRTI, jednak nie stwierdzono krzyżowej hepatotoksyczności pomiędzy efawirenzem a newirapiną [23]. Efawirenz, w odróżnieniu od newirapiny, rzadko powoduje wystąpienie wczesnej hepatotoksyczności, natomiast przewlekła hepatotoksyczność wynikająca z bezpośredniego działania leku jest podobna do tej po newirapinie [19, 24]. W większości prac porównujących ogólnie toksyczność wątrobową leków z grupy NNRTI stwierdza się większą częstość występowania ciężkiego uszkodzenia wątroby (stopień 3–4) po newirapinie (11–15,6%) niż po efawirenzie (4–8%) [23, 25, 26]. Nie wykazano większej częstości występowania toksyczności wątrobowej po efawirenzie u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby [27].

Ostatnio mechanizm uszkodzenia komórek wątrobowych po efawirenzie tłumaczy się stresem retikulum endoplazmatycznego (*ER stress*) [28]. Zjawisko to powoduje aktywację kompensacyjnej reakcji naprawczej określanej jako UPR (*unfolded protein response*). Dopóki hepatocyt jest w stanie skompensować nadmiar nieprawidłowo złożonych białek, dopóty utrzymana jest względna homeostaza. Przedłużający się lub nadmierny stres retikulum endoplazmatycznego prowadzi jednak do apoptozy komórek wątrobowych.

Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) – leki z tej grupy charakteryzuje zróżnicowane spektrum toksyczności wątrobowej. **Abakawir** jest typowym przykładem leku wywołującego reakcję nadwrażliwości (opisana powyżej), szczególnie niebezpieczną przy ponownym włączeniu leku po wcześniejszym czasowym jego odstawieniu [13]. **Stawudyna, dydanozyna, zalcytabina** są lekami związanymi ze zjawiskiem toksyczności mitochondrialnej i obecnie nie są w Polsce stosowane. Pozostałe leki z tej grupy, takie jak **tenofowir, lamiwudyna, emtrycytabina**, charakteryzują się względnie małą toksycznością i stanowią obecnie podstawę zestawów terapeutycznych. W przypadku ich odstawienia u pacjenta zakażonego HBV może dojść do zaostrzenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B z powodu reaktywacji wirusa HBV lub rozwoju oporności na te leki [29]. U pacjentów, u których wykluczono haplotyp HLA-B*5701, stosowany jest też abakawir. W schematach alternatywnych nadal zaleca się stosowanie **zydowudyny** jako leku o stosunkowo niewielkim ryzyku toksyczności mitochondrialnej.

Inhibitory proteazy (PI) – potencjał wywołania reakcji hepatotoksycznych wśród leków z tej grupy wykazuje duże zróżnicowanie. Zwykle objawy

występują po tygodniach lub miesiącach od włączenia leku. Stosowanie **rytonawiru** w pełnej dawce często powodowało poważne uszkodzenie wątroby [30]. Obecnie lek ten jest podawany wyłącznie w małych dawkach w celu wzmocnienia działania innych leków z grupy PI. Wydaje się, że małe dawki rytonawiru nie zwiększają ryzyka toksyczności innych leków [31]. Mechanizm toksyczności tej grupy leków, podobnie jak w przypadku efawirenzu, także łączony jest m.in. ze stresem retikulum endoplazmatycznego [32]. Inhibitory proteazy hamują również system enzymatyczny cytochromu P450, co powoduje wzrost stężenia innych leków metabolizowanych przez ten system, takich jak inhibitory HMG CoA-reduktazy (statyny) i ryfampicyna, co może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności. Opisano wiele przypadków toksyczności wątrobowej po zastosowaniu **indynawiru, sakwinawiru i amprenawiru** [8, 33]. Ryzyko uszkodzenia wątroby przy stosowaniu **lopinawiru** wzmocnianego rytonawirem jest małe [34]. **Indynawir i atazanawir** mogą spowodować wystąpienie hiperbilirubinemii pośredniej w związku z zahamowaniem UDP-glukuronozylotransferazy, klinicznie objawiającej się żółtaczką u 5–10% pacjentów. Hiperbilirubinemia ta nie wiąże się z uszkodzeniem wątroby i nie wymaga odstawienia leczenia [35]. Przypadki zapalenia i niewydolności wątroby obserwowano w przebiegu leczenia **typranawirem** [36].

W badaniach porównujących toksyczność wątrobową efawirenzu z obecnie stosowanymi lekami z grupy PI stwierdza się przewagę efawirenzu – toksyczność 3.–4. stopnia występuje u około 5,9–6,6% pacjentów leczonych efawirenzem, a wśród leczonych PI u około 8,1–10,5% [26, 37]. Stwierdzono, że stopień włóknienia wątroby u pacjentów przed włączeniem leczenia nie wpływa na toksyczność leków.

Nowe leki (inhibitory integrazy – **raltegrawir**, inhibitory wejścia – **marawirok**, NNRTI – **etrawiryna**, PI – **darunawir**) cechują się generalnie mniejszą toksycznością wątrobową niż wyżej wymienione leki starszej generacji [38–40].

DODATKOWE CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA HEPATOTOKSYCZNOŚCI POLEKOWEJ

Czynnikami ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności polekowej o największym znaczeniu jest współzakażenie HCV oraz HBV [6–10, 12, 23, 34, 40]. Za niezależne czynniki ryzyka uznano również: podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych przed włączeniem leczenia [6, 10], używanie dożylnych środków uzależniających [9] i nadużywanie alkoholu [41].

RÓŻNICOWANIE USZKODZENIA WĄTROBY U PACJENTÓW LECZONYCH WYSOKO AKTYWNA TERAPIĄ ANTYRETROWIRUSOWĄ

Choroba wątroby u pacjentów leczonych HAART nie zawsze jest skutkiem toksycznego działania leków. W różnicowaniu należy brać pod uwagę nowo nabyte zakażenie wirusami hepatotropowymi (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, EBV, CMV, HSV), reaktywację i zaostrzenie istniejącego wcześniej zakażenia (najczęściej HBV lub HCV) w przebiegu zespołu rekonstrukcji immunologicznej, zaostrzenie wirusowego zapalenia wątroby typu B spowodowane rozwojem lekooporności oraz działanie toksyczne innych jednocześnie stosowanych leków.

Zespół rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) charakteryzuje się paradoksalnym pogorszeniem pierwotnie istniejących zakażeń lub chorób autoimmunologicznych, a czasem również nowotworowych, będącym efektem gwałtownej poprawy immunologicznej ze wzrostem liczby limfocytów CD4 po włączeniu skutecznej terapii antyretrowirusowej u osób z pierwotnie dużym niedoborem odporności. U pacjentów ze współzakażeniem HCV lub HBV ZRI zaostrza zmiany zapalne w wątrobie na skutek wzmożonej odpowiedzi układu immunologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby. Obserwowano zaostrzenia w przebiegu zakażenia HBV pomimo włączenia leków aktywnych przeciwko HBV [42], choć najczęściej do niebezpiecznych zaostrzeń w przebiegu zakażenia HBV dochodzi po odstawieniu leków aktywnych w stosunku do HBV (lamiwudyna, emtrycytabina, tenofovir). Opisano również gwałtowną progresję w kierunku marskości wątroby u osób zakażonych HCV [43]. Zespół rekonstrukcji immunologicznej zwykle występuje w ciągu pierwszych 2 miesięcy od włączenia HAART.

POSTĘPOWANIE

Po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby należy rozważyć odstawienie leków uszkadzających wątrobę w przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości, a także w przypadku objawowej kwasicy mleczanowej, niewydolności wątroby lub cech hepatotoksyczności 3. lub 4. stopnia. W razie bezobjawowego podwyższenia aktywności aminotransferaz nie zaleca się odstawiania leków, lecz bardziej intensywną obserwację pacjenta, ewentualnie zmianę leku. Przy podejrzeniu zespołu rekonstrukcji immunologicznej wskazane jest kontynuowanie HAART, a w przypadku zaostrzenia u pacjenta HBV-dodatniego po odstawieniu leku aktywnego w stosunku do HBV konieczne jest

ponowne włączenie tego leczenia, nawet gdy nie jest ono niezbędne do utrzymania supresji HIV.

Stwierdzono, że u pacjentów HIV-dodatnich występuje istotnie większe ryzyko uszkodzenia wątroby i śmiertelności z powodu chorób wątroby niż u pacjentów HIV-ujemnych, także po uwzględnieniu tych samych czynników ryzyka wystąpienia choroby wątroby [44]. Wykazano, że ryzyko uszkodzenia wątroby u pacjentów HIV-dodatnich wzrasta przy zmniejszającej się liczbie limfocytów CD4, nie wiąże się natomiast z czasem ekspozycji na leki antyretrowirusowe. Stanowi to pośredni dowód uzasadniający wcześniejsze włączanie HAART u pacjentów HIV-dodatnich w celu redukcji ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chorobami wątroby.

PODSUMOWANIE

Na podstawie licznych badań dotyczących zarówno leków starszej generacji, jak i tych najnowszych można stwierdzić, że ogólna korzyść ze stosowania HAART u pacjentów HIV-dodatnich znacznie przewyższa ryzyko związane z hepatotoksycznością tych leków, nawet u pacjentów ze współzakażeniem HCV lub HBV, jednak pacjentów z współzakażeniami należy traktować ze szczególną uwagą [45].

PIŚMIENNICTWO

1. Reisler RB, Han C, Burman WJ, et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 379-86.
2. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 27-34.
3. Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transplant* 2011; 17: 881-90.
4. McGovern B. Hepatic safety and HAART. *J Int Association Physicians AIDS Care* 2004; 3 (Suppl 2): S24-40.
5. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006; 44: S132-9.
6. Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-902.
7. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3451-5.
8. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 74-80.
9. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C; The LIVERHAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The

- role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 41-8.
10. Wit F, Weverling G, Weel J, et al. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23-31.
 11. Toyoda H, Fukuda Y, Nakano I, et al. Fatal liver failure in haemophiliacs with HIV-induced immunodeficiency: observation of six patients. *Haemophilia* 1999; 5: 109-14.
 12. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, et al. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol* 2005; 42: 309-14.
 13. Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1137-42.
 14. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191: 825-9.
 15. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 227-8.
 16. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2005; 10: 423-9.
 17. Shlay JC, Bartsch G, Peng G, et al. Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naïve persons randomized to protease inhibitor-, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 506-17.
 18. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005; 19: 582-92.
 19. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 2): S80-9.
 20. Martínez E, Blanco J, Arnáiz J, et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261-8.
 21. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 49: 1153-6.
 22. Benn P, Mercey D, Brink N, et al. Prophylaxis with a nevirapine-containing triple regimen after exposure to HIV-1. *Lancet* 2001; 357: 687-8.
 23. Sulkowski M, Thomas D, Mehta S, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-9.
 24. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17: 2191-9.
 25. Martín-Carbonero L, Núñez M, González-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 115-20.
 26. Macías J, Neukam K, Mallolas J, et al. Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one nonnucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 61-9.
 27. Pineda JA, Neukam K, Mallolas J, et al. Hepatic safety of efavirenz in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with advanced liver fibrosis. *J Inf* 2012; 64: 204-11.
 28. Apostolova N, Gomez-Sucerquia LJ, Alegre F, et al. ER stress in human hepatic cells treated with Efavirenz: Mitochondria again. *J Hepatol* 2013; 59: 780-9.
 29. Bellini C, Keiser O, Chave JP, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2009; 10: 12-8.
 30. Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 12: 1722-4.
 31. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-84.
 32. Zhou H, Gurley EC, Jarujaron S, et al. HIV protease inhibitors activate the unfolded protein response and disrupt lipid metabolism in primary hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1071-80.
 33. Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003; 5: 36-43.
 34. Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A, et al. Lopinavir/ritonavir treatment in HIV-antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. *HIV Med* 2004; 5: 334-43.
 35. Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER cohorts. *Infection* 2009; 37: 244-9.
 36. Croom KE, Keam SJ. Tipranavir. A ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005; 65: 1669-77.
 37. Neukam K, Mira JA, Ruiz-Morales J, et al. Liver toxicity associated with antiretroviral therapy including efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors in a cohort of HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2605-14.
 38. Vispo E, Mena A, Maida I, et al. Hepatic safety profile of new antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C (Abstract). *J Hepatol* 2010; 52: S448.
 39. Vispo E, Fresco G, Fernández-Montero JV, et al. Liver fibrosis progression in HIV+ patients under distinct antiretroviral drugs. *J Hepatol* 2011; 54: S142.
 40. Vispo E, Fernández-Montero JV, Labarga P, et al. Liver toxicity of the most recently approved antiretroviral drugs in HIV-infected patients – overall low rate but increased in the presence of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012; 56: S540-1.
 41. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 426-31.
 42. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 129-32.
 43. Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F, et al. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1255-8.
 44. Towner WJ, Xu L, Leyden WA, et al. The effect of HIV infection, immunodeficiency and antiretroviral therapy on the risk of hepatic dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60: 321-7.
 45. Kramer JR, Giordano TP, El-Serag HB. Emerging epidemiologic observations in HCV/HIV coinfection. *Curr Hepat Rep* 2006; 5: 162-71.