

İnsan İmmün Yetmezlik Virusuyla İnfekte Bir Olguda Kronik Hepatit C Koinfeksiyonunun Pegile İnterferon ve Ribavirinle Sağaltımı

Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C Coinfection in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection

Figen Kaptan¹, Nesrin Türker¹, Bahar Örmen¹, Sibel El¹, Can Hüseyin Hekimoğlu¹, İlkur Vardar¹, Serap Ural¹, Aslı Gamze Şener², Nejat Ali Coşkun¹

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Özet

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virusu (HCV) koinfeksiyonu bulaşma yollarının benzer olması nedeniyle sık görülmektedir. Koinfekte hastalarda kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun progresyonu hızlanmaktadır. Bu çalışmada HIV/HCV (genotip 1b) koinfeksiyonu saptanan 44 yaşındaki erkek hasta değerlendirilmiştir. KHC tedavisi için 48 hafta süreyle pegile interferon alfa 2a 180 µg haftada bir ve ribavirin 1000 mg/gün kullanılmış ve kalıcı virolojik yanıtı ulaşılmıştır. KHC tedavisi sırasında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Klimik Dergisi 2011; 24(2): 122-5.

Anahtar Sözcükler: HIV, HCV antikorları, koinfeksiyon, pegile interferon alfa 2a, ribavirin.

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) coinfection is seen frequently due to similar routes of transmission. In coinfecting patients, progression of chronic hepatitis C (CHC) infection is accelerated. In this study, a 44-year old male patient with HIV/HCV (genotype 1b) coinfection is evaluated. For the treatment of CHC, pegylated interferon alpha 2a 180 µg per week and ribavirin 1000 mg/day were used for 48 weeks and sustained virologic response was achieved. During the course of CHC treatment no adverse effect was seen.

Klimik Dergisi 2011; 24(2): 122-5.

Key Words: HIV, HCV antibodies, coinfection, pegylated interferon alpha 2a, ribavirin.

Giriş

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ve hepatit C virusu (HCV) koinfeksiyonu giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Her iki enfeksiyonun bulaşma yollarının benzer olması bunun önemli bir nedeni olup HIV ile infekte olgularda sıklıkla HCV koinfeksiyonu da görülmektedir (1, 2). Türkiye’de ise HIV ile infekte hastalarda anti-HCV pozitifliği %12.5-19 arasında bildirilmiştir (3-5). HIV ile infekte hastalarda hepatit C hem daha sık kronikleşmekte; hem de karaciğer hastalığının seyri etkilenecek siroza ilerleme daha hızlı olmaktadır (6,7). Üstelik kronik hepatit C (KHC) olması antiretroviral tedavide kullanılan ilaçlara toleransı azaltmakta ve bu ilaçların hepatoksisite riskini de artırmaktadır (8,9). Hem HIV hem de HCV

enfeksiyonunun ölüme yol açan enfeksiyon hastalıkları arasında ilk on sırada yer alması ise konunun önemini artırmaktadır (10). Ülkemizde de önümüzdeki yıllarda bu konunun öneminin daha da artacağı düşünülerek HIV/HCV koinfeksiyonu tanısıyla tedavi edilen ve izlemi devam eden bir hasta sunulmaya değer bulunmuştur.

Olgu

On yıl önce yurtdışında HIV enfeksiyonu tanısı alan 44 yaşındaki bekar erkek hasta halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlık yakınmalarıyla başvurdu. Yurtdışında 5 yıl süreyle zidovudin, lamivudin ve ritonavir kullanan hasta, son 6 aydır Türkiye’deki başka bir merkezde başlanan zidovudin (600 mg/gün), lamivudin (300 mg/gün) ve lopinavir/

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Can Hüseyin Hekimoğlu, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel./Phone: +90 232 243 43 43 Faks/Fax: +90 232 243 15 30 E-posta/E-mail: drchh@hotmail.com

(Geliş / Received: 26 Şubat / February 2011; Kabul / Accepted: 22 Nisan / April 2011)

doi:10.5152/kd.2011.30

ritonavir (200/50 mg, 2x2) tedavilerini almakta ve profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol (160/80 mg, 1x1) kullanmaktaydı.

Hastanın özgeçmişinde HCV enfeksiyonu tanısı aldığı, 2 yıl öncesine kadar kokain, esrar ve eroin kullandığı saptandı. Fizik bakışında patolojik bulgu saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı 5640/mm³, trombosit sayısı 215 000/mm³, hemoglobin 13.5 gr/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 84 mm/saat, BUN 38 mg/dl, kreatinin 0.93 mg/dl, kolesterol 160 mg/dl, trigliserid 84 mg/dl, LDL kolesterol 110 mg/dl, HDL kolesterol 33 mg/dl, AST 32 İÜ/lt, ALT 66 İÜ/lt, ALP 95 İÜ/lt, total bilirübin 0.64 mg/dl, direkt bilirübin 0.18 mg/dl, GGT 209 İÜ/lt, LDH 150 İÜ/lt, total protein 7.9 gr/dl, albümin 4.7 gr/dl, protrombin zamanı 12.3 saniye, INR 1.07 ve AFP 4.68 İÜ/ml saptandı. Tam idrar tetkikinde özellik yoktu. Tiroid fonksiyon testleri normal, antitiroid antikorları negatif, ANA, AMA, ASMA, anti dsDNA ve anti-LKM antikorları negatifti. HIV-RNA (RT-PCR) <50 kopya/ml ve CD4+ T lenfosit sayısı 877 hücre/mm³ (%42) saptandı.

Serolojik tetkiklerinde anti-*Toxoplasma* IgM ve IgG negatif, anti-CMV ve anti-rubella IgM negatif, IgG pozitif, VDRL-RPR negatif, HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgG negatif, anti-HAV IgG pozitif ve anti-HCV pozitif olarak bulundu. Plazma HCV-RNA (RT-PCR) düzeyi 651.311 İÜ/ml olan hastada HCV genotipi 1b olarak saptandı.

Antiretroviral (zidovudin, lamivudin ve lopinavir/ritonavir) ve profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol tedavilerine devam edilen ve karaciğer biyopsisi planlanan hastanın karın ultrasonografisinde en büyüğü karaciğer sağ lob posterior 20 mm çapında olmak üzere çok sayıda hiperekoik düzgün sınırlı lezyonlar saptandı ve bu lezyonlar hemanjiyom olarak yorumlandı. Karın bilgisayarlı tomografisinde bu bulgulara ek olarak karaciğer sağ lobunda 1.5 cm boyutunda, intraparenkimal hipodens lezyon saptanan hastada daha ileri tetkik olarak karın dinamik manyetik rezonans görüntülemesi istendi ve tüm lezyonlar hemanjiyom olarak yorumlandı. Kanama riski nedeniyle karaciğer biyopsisi kontrindike olan hastada karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite ve fibroz açısından bakılan Actitest® ve Fibrotest® skorları sırasıyla A1 ve F3 saptandı.

Hastanın izlendiği dönemde KHC tedavisi için karaciğer biyopsisi sonucu zorunlu olduğu için indikasyon dışı ilaç kullanımı açısından gerekli işlemler yapıldı. Bu süreçte CD4+ T lenfosit sayısı üç aydan daha uzun süre >200 hücre/mm³ olduğu için trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi kesildi. Pegile interferon ve ribavirin kullanımı sırasında oluşabilecek ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak antiretroviral tedavi tenofovir (300 mg/gün), emtrisitabin (200 mg/gün) ve lopinavir/ritonavir (200/50 mg, 2x2) şeklinde düzenlendi.

KHC tedavisi başlanmadan önce son ALT değeri 41 İÜ/lt (n=0-55), HCV-RNA 2820 İÜ/ml, HIV-RNA 387 kopya/ml ve CD4+ T lenfosit sayısı 589 hücre/mm³ idi. KHC tedavisi için pegile interferon alfa 2a 180 mcg haftada bir subkutan ve ribavirin 1000 mg/gün başlandı. Tedavisinin 4. haftasında ALT'nin normal sınırlarda olduğu, HCV-RNA'nın 23 İÜ/ml'ye gerilediği saptandı. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatif bulundu. Erken virolojik yanıt saptanan hastanın tedavisinin 48 haftaya tamamlanmasına karar verildi. Hem 24. haftada, hem de 48.

haftada HCV-RNA negatif, transaminazlar normal sınırlardaydı. Hastada tedavi sırasında doz ayarlamasını veya ilaç kesilmesini gerektirecek KHC tedavisine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi. KHC tedavisi süresince HIV enfeksiyonu açısından stabil olan hastada, HIV-RNA saptanamaz düzeylerde bulundu ve CD4+ T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olup son değer 864 hücre/mm³ idi. Tedavi tamamlandıktan sonra 24. haftada ALT normal sınırlarda (15 İÜ/lt) ve HCV-RNA negatifti, Actitest® ve Fibrotest® skorları sırası ile A0 ve F2 idi. KHC açısından kalıcı virolojik yanıt alındığına karar verilen hastanın izlemi sürmektedir.

İrdeleme

HIV'in neden olduğu mortalite yüksek etkinlikteli antiretroviral tedavinin (HAART) kullanıma girmesiyle belirgin olarak azalmış; bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması sonucu HIV dışı eşlik eden hastalıklara bağlı sağlık sorunları ise giderek artmıştır (11). Bu sorunlar arasında karaciğer hastalıkları ve KHC önemli bir yere sahiptir. HIV ile infekte hastalarda karaciğer hastalığına bağlı ölümler giderek artmakta, bazı merkezlerde %50'ye ulaşmaktadır (12,13). Karaciğer hastalıkları arasında ise HCV önemli bir yere sahiptir. Tüm dünyada, güncel verilere göre, 34 milyon HIV-pozitif kişinin yaklaşık %20'sinde (yaklaşık 7 milyon) KHC enfeksiyonu da mevcuttur (14). Benzer yollar ile bulaştıkları için HIV/HCV koinfeksiyonu sık görülmektedir. Ancak koinfeksiyon prevalansı HIV bulaşma yolu ile ilişkili olup parenteral bulaşma olanlarda daha yüksek (örneğin damar içi madde kullananlarda %91, kan veya kan ürünü transfüzyonu olanlarda %71) iken cinsel yolla bulaşma olanlarda daha düşüktür (%7.3) (15). Öyküsünde damar içi madde (eroin) kullanımı olan olgumuzda hem HIV hem de HCV enfeksiyonunun parenteral yolla bulaştığı düşünülmüştür.

Serumda HCV'ye karşı antikorların saptanması HCV ile karşılaştığını göstermekle birlikte iyileşmiş HCV enfeksiyonu ve KHC arasında ayırım yapılmasını sağlamaz. KHC tanısı için vireminin (HCV-RNA) gösterilmesi gerekir (1). Hastamızda hepatit C tedavisi başlanmadan önce HCV-RNA iki kez bakılmış ve iki sonuç arasında belirgin fark saptanmıştır. KHC enfeksiyonunda tedavi edilmeyen hastalarda serum HCV-RNA düzeylerinin dalgalanmalar gösterebileceği bildirilmiştir (16).

Günümüzde, serumda HCV-RNA pozitifliğiyle KHC tanısı konulduğunda karaciğerdeki fibrozu evrelendirmek ve tedaviyi yönlendirilmek için karaciğer biyopsisi yapılmasının çoğu olguda gerekmediği düşünülmektedir. HIV-pozitif hastalarda karaciğerle ilişkili hastalığın hızlı ilerlemesi ve tedaviye hangi hastanın yanıt verip vermeyeceğinin erken olarak değerlendirilebilmesi biyopsi yapılmadan KHC tedavisi başlanmasını destekleyen görüşlerdir (17,18). Karaciğerdeki fibrozu değerlendirmek için kullanılan invazif olmayan yöntemler arasında serum biyokimyasal testlerine dayalı indeksler (Fibrotest®, APRI, SHASTA, FIB-4 ve hyalüronik asid) ve ultrasonografiye dayalı elastometrik yöntemler (FibroScan®) bulunmaktadır. Bu yöntemler fibroz olmadığını ve ileri fibroz olduğunu göstermede genellikle doğru sonuç vermekteyken ara evrelerin kesin ayırımını yapamamaktadır. HIV/HCV koinfekte hastalarda elastometrik yöntemlerin, serumdaki biyokimyasal testlere dayalı değerlendirmeyle karşılaştırıldığında daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (19). Olgumuzda karaciğerde çok sayıda

hemanjiyom olduğu için karaciğer biyopsisi yapılamamıştır. Tedavi öncesi Actitest® skorunun A1 iken tedavi sonrası 6. ayda A0'a gerilediği, Fibrotest® skorunun ise F3'ten F2'ye gerilediği saptanmış; kalıcı virolojik yanıt elde edilen olgumuzda bu bulguların klinik bulgular ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Her ne kadar HIV/HCV koinfekte olgularda başta kronik hepatit C infeksiyonunun hızlı ilerlemesi ve mortalite oranının yüksek olması gibi birçok neden, indikasyonu olan olgularda, KHC tedavisi yapılmasını zorunlu kılsa da bir anket çalışmasında koinfekte olguların ancak %10'unun KHC tedavisi aldığı saptanmıştır (20). HCV monoinfeksiyonu olan olgularla kıyaslandığında koinfekte olgulara daha az oranda biyopsi yapılmakta ve KHC tedavisi verilmekte; ayrıca bu olgularda tedavinin kontrindike olduğu durumlarla da daha sık karşılaşılmaktadır (21,22).

Güncel önerilere göre HIV ile infekte olgularda KHC infeksiyonunun standard tedavisi pegile interferon ve kiloya göre ayarlanmış ribavirin kombinasyonunun kullanılmasıdır (23). Hedef virüsü eradike etmek, karaciğerdeki HCV'ye bağlı fibroz durdurmak veya geriletme. Bu tedavi ile kalıcı virolojik yanıt oranı HCV monoinfekte olgularda %54-56 iken HIV/HCV koinfekte olgularda %27-40 arasındadır (24-28).

HIV/HCV koinfekte hastaların tedavi algoritması tanımlanmıştır (1,14). HCV genotip 1 ile infekte hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV-RNA negatif ise 48 haftalık tedavi önerilmektedir. Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA pozitif olan ancak 12. haftada HCV-RNA düzeyinde 2 logaritmadan fazla düşme saptanan ve 24. haftada HCV-RNA negatifleşen hastalarda ise tedavinin 72 haftaya uzatılması önerilmektedir (1). Hepatit C tedavisi tamamlandıktan 6 ay sonra serumda HCV-RNA düzeyinin ölçülemeyecek düzeyde olması HCV infeksiyonunun eradike edildiğini göstermektedir (29).

Daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalarda CD4 hücre sayısı <200/mm³ ise, interferon CD4 hücre sayısını düşürebileceği için, HCV tedavisi ertelenmeli, önce antiretroviral tedavi başlanmalı, CD4 hücre sayısı yükseldikten ve HIV-RNA düzeyi kontrol altına alındıktan sonra HCV tedavisi başlanmalıdır (14). Daha önce antiretroviral tedavi almamış hastalarda CD4 hücre sayısı yüksek ise önce HCV tedavisi önerilmekte; bunun antiretroviral tedaviye toleransı da artıracağı belirtilmektedir (30). Pegile interferon ve ribavirin tedavisi sırasında antiretroviral tedavinin iskeletini oluşturan nükleozid revers transkriptaz inhibitörü ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Bir guanozin analogu olan ribavirin ile birlikte zidovudin kullanıldığında anemi riski artmakta, didanozin kullanıldığında ise mitokondriyal toksisite riski artmaktadır (31,32). Pegile interferon ve ribavirin ile birlikte stavudin kullanıldığında subkutan yağ dokusu kaybında belirgin artış görülebilmektedir (33). Abakavir ise ribavirinin etkisini azaltarak HCV tedavisinin etkisini azaltmaktadır (34,35). Tenofovir ile ribavirin arasında ise zararlı bir etkileşim yoktur, nefrotoksisite riski artmamaktadır (36). Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinden olan nevirapin ise hepatotoksisite nedeniyle HIV/HCV koinfekte olgularda dikkatli kullanılmalıdır (1). Ritonavir ile güçlendirilmiş lopinavir ise HIV/HCV koinfekte hastalarda doz ayarı gerekmeden kullanılabilir (37).

HIV ile infekte hastalarda KHC tedavisinde kalıcı virolojik yanıtla ilişkili faktörler üç grupta incelenebilir. Konakla ilişkili faktörler arasında IL28B geni CC polimorfizmi, beyaz ırk, genç yaş, karaciğerde minimal fibroz, düşük vücut kitle indeksi, insülin direncinin olmaması, hepatik steatoz olmaması, yüksek CD4+ T lenfosit sayısı, madde kullanımı olmaması ve psikiyatrik hastalık olmaması iyi yanıtla ilişkilidir. Viral faktörler arasında genotip 2 ve 3 ile infeksiyon, bazal düşük HCV-RNA düzeyi ve tedavinin 4. haftasında HCV-RNA düzeyinin ölçülemeyecek düzeye inmesi iyi yanıtla ilişkilidir. (38). Tedavi öncesi HCV-RNA düzeyi 400 000 İÜ/ml'nin altında olan hastalarda KHC tedavisinin daha başarılı olduğu belirtilmektedir (1). Tedaviyle ilişkili faktörler ise yeterli pegile interferon dozunun kullanılması, kiloya göre ayarlanmış ribavirin dozunun kullanılması, iyi uyum, eşzamanlı didanozin, zidovudin veya abakavir kullanılmaması ve gerektiğinde hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanılmasıdır (38). Olgumuzda kalıcı virolojik yanıt olumlu etkileyen faktörler tedavi öncesi son HCV-RNA düzeyinin düşük, CD4+ T lenfosit sayısının yüksek olması, ek psikiyatrik hastalığının olmaması ve tedaviye uyumunun iyi olmasıdır. Olumsuz etkileyen faktörler ise HCV genotip 1 ile infeksiyon, F3 fibroz saptanması ve tedavinin 4. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmemesiydi.

Sonuç olarak HIV/HCV koinfeksiyonu olan olguların izlemi sadece HIV veya HCV infeksiyonu olan olgulardan daha zordur. Hangi infeksiyonun öncelikli olarak tedavi edilmesi gerektiğine hasta bazında karar verilmelidir. Antiretroviral tedavide kullanılan ilaçlarla pegile interferon ve ribavirin arasındaki olası etkileşimler göz önünde bulundurularak tedavi sırasında hastalar uyum ve yan etkiler açısından dikkatli izlenmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Wasmuth JC, Rockstroh J. HIV and HBV/HCV coinfections. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. *HIV 2010*. Hamburg: Medizinischer Verlag, 2010: 490-506.
2. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2002; 36(Suppl. 1): S201-9. [Crossref]
3. Erbay A, Bodur H, Çolpan A, Akıncı E, Korkmaz M, Eren Ş. HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi. *Türk HIV/AIDS Derg.* 2003; 6(2): 43-6.
4. Ural S, Kaptan F, Türker N, et al. İnsan immün yetmezlik virusuyla infekte olgularda hepatit B virusu ve hepatit C virusu infeksiyonu seroprevalansı. *Klimik Derg.* 2010; 23(3): 100-4. [Crossref]
5. Sayın Kutlu S, Çelikbaş AK, Eren Ş, Kutlu M, Motor VK, Dokuzoğuz B. HIV infekte olguların hepatit B ve hepatit C ile birlikteliği. *Türk HIV/AIDS Derg.* 2003; 6(1): 11-6.
6. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999; 30(4): 1054-8. [Crossref]
7. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(1): 128-33. [Crossref]
8. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson 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*. 2000; 283(1): 74-80. [Crossref]

9. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27(5): 426-31. [\[Crossref\]](#)
10. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl.): S6-9. [\[Crossref\]](#)
11. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 853-60. [\[Crossref\]](#)
12. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 492-7. [\[Crossref\]](#)
13. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, García-Samaniego J, López M, González-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17(16): 1467-71. [\[Crossref\]](#)
14. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007; 21(9): 1073-89. [\[Crossref\]](#)
15. Saillour F, Dabis F, Dupon M, et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. *BMJ*. 1996; 313(7055): 461-4. [\[Crossref\]](#)
16. Kuramoto IK, Moriya T, Schoening V, Holland PV. Fluctuation of serum HCV-RNA levels in untreated blood donors with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2002; 9(1): 36-42. [\[Crossref\]](#)
17. Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS*. 2003; 17(5): 751-3. [\[Crossref\]](#)
18. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005; 42(5): 615-24. [\[Crossref\]](#)
19. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41(2): 175-9. [\[Crossref\]](#)
20. Salmon D, Robain M, Rockstroh JK, Benhamou Y. Therapeutic management of hepatitis and HIV infection in co-infected patients: results of a survey performed before the 2005 Consensus Conference. *J Hepatol*. 2006; 44(1 Suppl.): S2-5. [\[Crossref\]](#)
21. Butt AA, Khan UA, Shaikh OS, et al. Rates of HCV treatment eligibility among HCV-monoinfected and HCV/HIV-coinfected patients in tertiary care referral centers. *HIV Clin Trials*. 2009; 10(1): 25-32. [\[Crossref\]](#)
22. Grebely J, Genoway KA, Raffa JD, et al. Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 93(1-2): 141-7. [\[Crossref\]](#)
23. Vogel M, Rockstroh J. The treatment of chronic hepatitis C virus infection in HIV co-infection. *Eur J Med Res*. 2009; 14(12): 507-15. [\[Crossref\]](#)
24. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1666-72. [\[Crossref\]](#)
25. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 975-82. [\[Crossref\]](#)
26. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140(5): 346-55.
27. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004; 351(5): 451-9. [\[Crossref\]](#)
28. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004; 351(5): 438-50. [\[Crossref\]](#)
29. Soriano V, Maida I, Núñez M, et al. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-based therapies. *Antivir Ther*. 2004; 9(6): 987-92.
30. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007; 196(5): 670-6. [\[Crossref\]](#)
31. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004; 18(13): F21-5. [\[Crossref\]](#)
32. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(1): 47-52. [\[Crossref\]](#)
33. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1287-8. [\[Crossref\]](#)
34. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45(1): 123-5. [\[Crossref\]](#)
35. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. 2008; 13(3): 429-37.
36. Sánchez-Conde M, Gil P, Sánchez-Somolinos M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Hepatic and renal safety profile of tenofovir in HIV-infected patients with hepatitis C, including patients on interferon plus ribavirin. *HIV Clin Trials*. 2005; 6(5): 278-80.
37. Micheli V, Regazzi M, Dickinson L, et al. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with or without cirrhosis. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(3): 306-13.
38. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res*. 2010; 85(1):303-15.