

# HIV-HCV Koinfeksiyonunda Tanı ve Tedavi

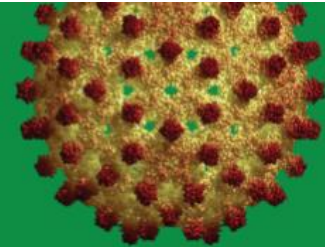
Dr.Saadet YAZICI

saadetyazici@yahoo.com

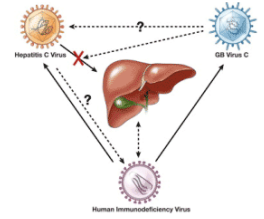


**UVHS** VII. ULUSAL VİRAL  
HEPATİT SİMPOZYUMU

22-24 MAYIS 2015 / SHERATON ADANA HOTEL, ADANA



# HIV/HCV Koinfeksiyonu



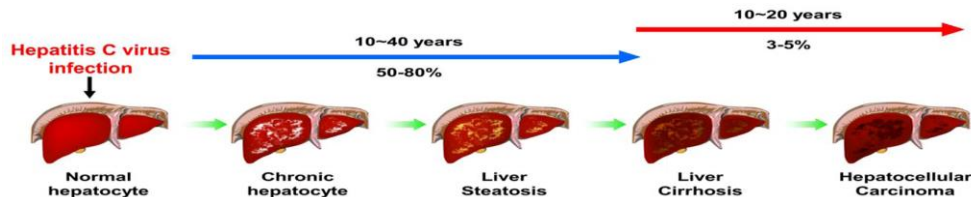
- HIV li kişilerin 1/3 ü HBV veya HCV ile koinfektidir
- HCV, HBV den daha fazladır

Koinfeksiyonda:

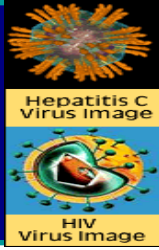
- Yaşamı tehdit eden risk faktörleri ↑
- Karaciğer ile ilişkili hastalıklar ↑

Karaciğer hastalığı bu hastalarda AIDS le ilişkili olmayan ölümlere neden olur

- HAART sonrası, koinfekte hastaların yaşam süresi önemli ölçüde artmış ve HCV ile ilişkili hastalıklar en önemli komorbid hastalıklar olarak kalmışlardır
- HIV infeksiyon tedavisinin yönetimi de zorlaşmıştır



# HIV/HCV Koinfeksiyonu



Koinfekte hastalarda;

- Siroza gidiş mono infekte hastalara göre daha hızlı
- HCV infeksiyonunun ilerlemesi de hızlıdır
- Özellikle CD 4 sayısı <200 altında olanlarda
- Koinfekte olguların hastaneye yatışı ve ölüm nedenleri araştırıldığında HAART öncesi dönemde AIDS ilişkili komplikasyonlara daha sık rastlanırken, HAART sonrası dönemde karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonların ön plana çıktığı görülmektedir
- İtalya, Amerika, İspanya ve Fransa gibi çeşitli ülkelerde HAART döneminde HCV'ye bağlı son dönem karaciğer hastalığına ilişkin mortalite oranının HAART öncesi döneme göre arttığı gösterilmiştir

*Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*  
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

*Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2003; 33: 365-372.*

*Rosental E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patient in France J AIDS 2003; 17: 1803-1809*

- Bir meta-analizde, HIV / HCV koinfekte hastalarda, HCV mono infekte hastalara göre siroz veya dekompanse karaciğer hastalığına ilerleme üç kat daha fazla riskli olduğu gösterildi
- CD4 T lenfosit düşük olan koinfekte hastalarda, hastalığın ilerleme riski daha fazladır

*Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2001;33(4):562-569. .*

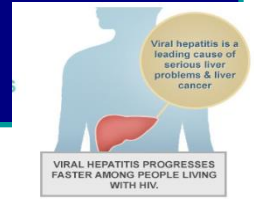
*Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. AIDS 2008;22(15):1979-1991.*

# Epidemiyoloji

- Dünyada 35 milyon kişi HIV ile infektidir(DSÖ 2014 aralık)
- 5 milyon kişi HCV ile koinfekte
- Ülkeler, bölgeler ve farklı gruplar arasında HCV koinfeksiyon prevalansı değişiktir.
- Risk gruplarına göre prevalans değişir
- ABD ve Avrupa da damar içi uyuşturucu kullananlarda prevalans %50-90 arasında değişmekte
- HIV li hemofilik hastalarda bu oran %85'e kadar çıkabilmektedir.
- HCV koinfeksiyonu perkütan temas ile özellikle damar içi uyuşturucu kullanımı ve kontamine kan ve kan ürünleri ile olmaktadır
- Seksüel temas çok nadir olmakla beraber, seksüel partneri HIV infekte olanlarda bu oran artmaktadır



# HCV infeksiyonunun seyri üzerine HIV'nün etkisi



- HIV son dönem karaciğer hastalığını ve ölümü hızlandırarak, HCV nin doğal seyrine negatif etki eder (özellikle düşük CD4 hücre sayısı olanlarda)
- HIV koinfeksiyon durumunda HCV replikasyonu artmıştır
- Serum ve karaciğer HCV RNA seviyeleri daha yüksektir
- Koinfeksiyonlu hastalarda fibrosis'in ilerleme hızı HCV mono infekte kişilerden 3 kez daha fazladır
- Siroz gelişme süresinin daha kısa olduğu tahmin edilmektedir.
- Bir çalışmada, koinfekte kişilerde yapılan seri biyopsilerde, % 24 oranında, ortalama 3 yılda en az 2 fibrozis evresi ilerlediği gösterildi.
- Bazı çalışmalar da koinfeksiyonu olanlarda, HCV mono infeksiyonlu kişilerle karşılaştırıldığında ölüm oranınının 1.84 oranında arttığı bulundu

Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001 Aug 15;33(4):562-569. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol.* 1997 Jan;26(1):1-5.

Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS.* 2007 Oct 18;21(16):2209-16. 16. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 15;39(10):1507-13.

# HIV enfeksiyonunun seyri üzerine HCV'nün etkisi

- HIV hastalığının doğal seyri üzerine HCV enfeksiyonunun etkisi tam olarak anlaşılamamıştır
- HCV enfeksiyonu CD4 hücre sayısı restorasyonunu olumsuz etkileyebilir
- Siroz, HIV veya HCV enfeksiyonundan bağımsız düşük CD4 hücre sayımı ile ilişkilidir
- Bir çok çalışma, HCV koinfeksiyon varlığında, HIV seyrinin veya AIDS' e ilerlemenin doğrudan etkisini göstermek için yetersiz kaldı.
- Koinfeksiyonlu kişiler de yüksek mortalite, HIV hastalığının ilerlemesinde HCV nin direk etkisinden çok, büyük ölçüde hızlanmış karaciğer hastalığı ve İV madde komplikasyonları ile (HIV/HCV koinfeksiyonlu kişiler arasında yaygın İV madde kullanımı) olmaktadır.

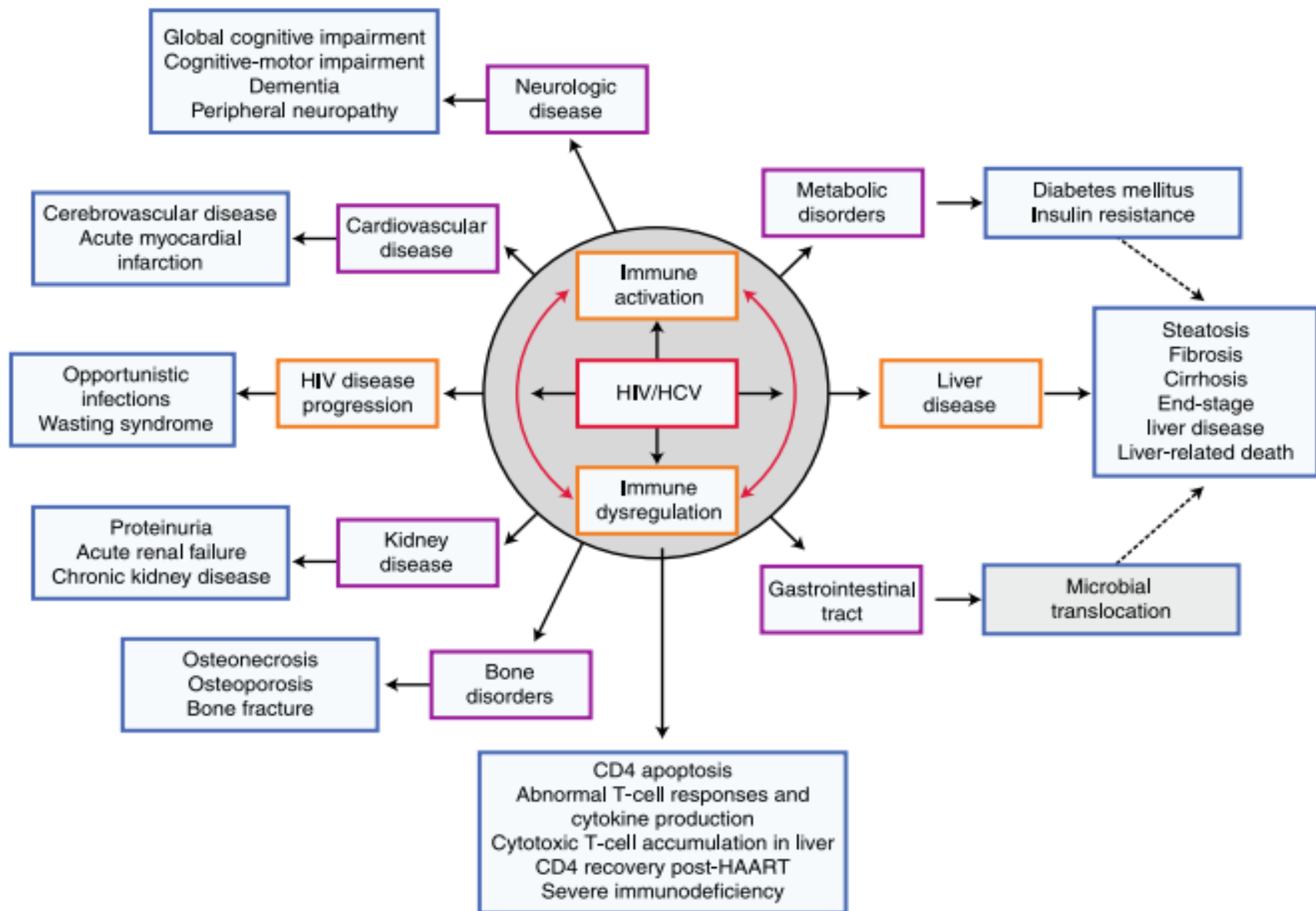
# HIV /HCV koinfeksiyonu patogenezi 1

- Patogenez tam belli değil
- İmmün aktivasyon, apoptosiz, azalmış HCV spesifik T hücre yanıtları gibi doğrudan viral etkileri ve immünolojik değişiklikleri içerebilir
- HIV immün aktivasyonu, karaciğer inflamasyonunu ve fibrozisi arttıran IL-4, IL-5, ve IL-13, TGF- $\beta$  gibi sitokinleri uyarır.
- Koinfeksiyon hepatositlerin apoptozunu artırır
- HCV monoinfekte hastalara kıyasla koinfekte hastalarda artmış inflamatuvar mediatörler karaciğerde sitotoksik CD8 T hücrelerinin birikimine ve artmış doku hasarına yol açabilir
- Koinfekte hastalarda, HIV e özgü CD8 T lenfosit birikimi ve karaciğer fibrozisi ile ilişkili TNF-alfa üretimi gösterilmiştir
- Sistemik aktivasyon sebebi olan HIV ile ilişkili mikrobiyal translokasyon, HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının ciddiyetine bağlanmıştır



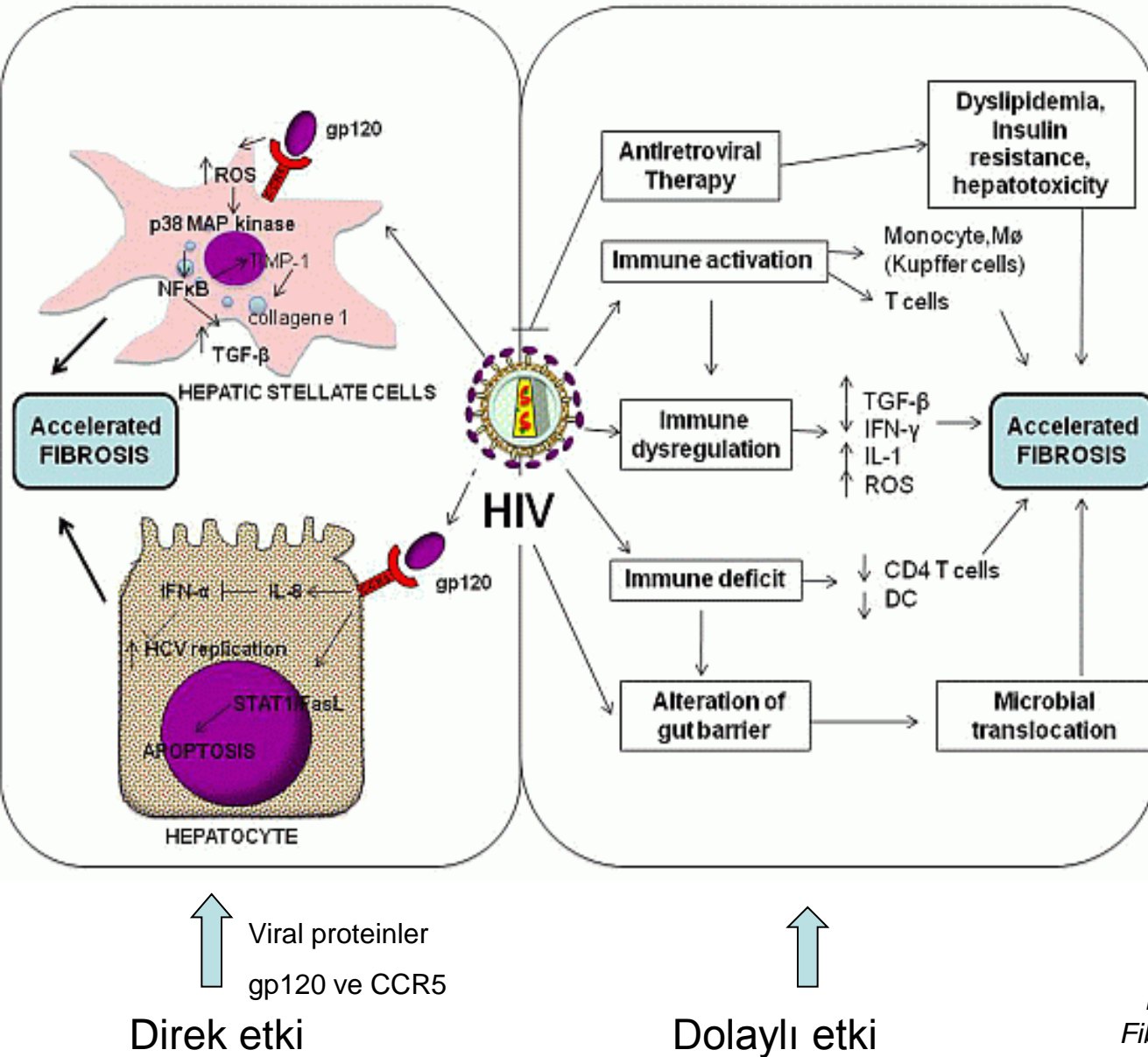
# HIV /HCV koinfeksiyonu patogenezi 2

- Hepatositlerde ve karaciğer stellat hücrelerde (KSH) HIV replikasyonunun olduğu kanıtlar bulunmuştur
- Aktive KSH, kollagen salınımını ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır
- HIV proteinleri apoptoza ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını ve fibrozise neden olan sitokinlere karşı hepatositleri uyarır
- Böylece HIV ve HCV koinfeksiyonu hepatosit apoptozu ile ilişkili ligantları indükleyerek apoptozla ilişkili tümör nekroz faktörü arttırabilir
- İnsülin direnci (IR ), karaciğer yağlanması ve karaciğer hastalığı ilerlemesinde önemli
- HCV ile infekte hastalarda IR mekanizması bilinmemekte
- Hiperinsülinemi ve hiperglisemi bağ dokusu büyüme faktörünü arttırarak ve hücre dışı matriksin birikmesine yol açarak, KSH stimüle eder.



**Fig. 1** Pathogenesis of HIV/HCV co-infection: Immune activation and dysregulation, effects on HIV and HCV disease progression, and complications in multiple organ systems

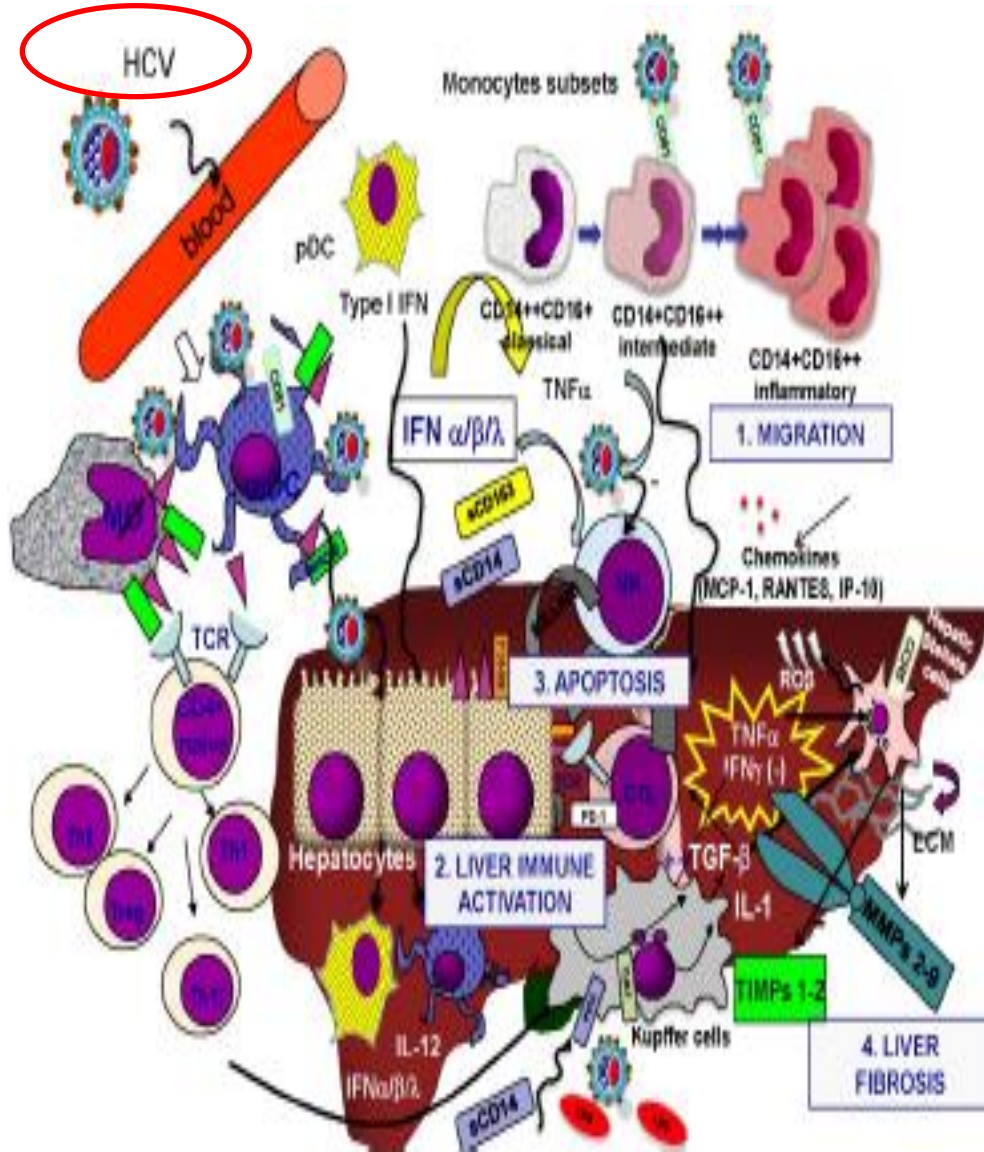
# HIV'nün karaciğer fibrosiz gelişimine etkisi



HIV karaciğer fibrosiz üzerine etkisi vardır.

- HIV viral proteinler(gp 120) ve C-C kemokin reseptör tip 5(CCRP-5) arasında etkileşim ile hem hepatik stellat hücreleri hemde hepatositleri direk etkileyebilir.(sol taraf)
- Öte yandan, karaciğer fibrozu, HIV immun aktivasyonu,immun disfonksiyonu ve immun yetmezlik , mikrobiyal translokasyon ve anti retroviral ilaçların toksik etkisi gibi dolaylı mekanizmalarla hızlandırılabilir. (sağ taraf)

# HCV'nün karaciğer fibrosiz gelişimine etkisi



## HCV immünpatogenezi:

HCV CD8 yolu ile monosit/makrofaj/dentritik hücreleri etkiler veya toll-like reseptör (TLR 7) ile pro-inflamatuvar durum ve naif T ve B kömöklerinin dolaşımında artması bu hücrelerin karaciğere içine göçmesine yol açar.

Natural killer (NK) hücreler viral replikasyonun kontrolünde merkezi rol oynar fakat, HCV NK fonksiyonunu inhibe edebilir.

HCV karaciğerde, sitotoksik T lenfosit, NK, myeloid dentritik gibi hücrelerin apoptozunu indükleyerek aktive efektör hücrelerin hedefi olan hepatositlerin infeksiyonuna neden olur.

Kronik immün aktivasyon karaciğer hücrelerinde ve kupfer hücrelerinde karmaşık bir durumdur.

Pro-inflamatuvar bu ortamda sitokinler interlökin (IL) -1, tümör nekroz faktörü (TNF) - $\alpha$ , transforme edici büyüme faktörü (TGF) - $\beta$ 1, IL-12 ve oksidatif stresin (ROS), hepatik stellat hücreler (HSC), hücre dışı matris üretmek için aktive edilir ve matris metalloproteinazlar (MMP'ler) ve matris metalloproteinaz doku inhibitörleri arasında dengesizliğin düzensizliğini uyarır. Böylece karaciğer fibrozuna yol açar

**ANTIRETROVIRAL DRUGS**

**DIRECT ROLE OF VIRUS**

**VIRAL-MEDIATED CHRONIC INFLAMMATION AND IMMUNE DEFICIT**

HIV

HCV



Core protein

mitochondrial damage

- Tryglicerid accumulation in hepatocytes  
- Inhibition of VLDL assembly

Adipocytes dysfunction

**Insulin resistance and dyslipidemia**

ADIPOKINES

↑ insulin and glucose

Liver fat accumulation (STEATOSIS)

HSCs proliferation

FIBROSIS EVOLUTION

- ↓ Adiponectin :
  - ↑ body fat and ↓ insulin sensitivity
  - ↓ IL-10
  - ↑ IL-6 and TNF- $\alpha$
- ↑ Resistin :
  - ↑ IL-8
  - ↑ activation HSCs
- ↑ Leptin :
  - ↑ TGF- $\beta$



# Tarama testleri:

Bütün klavuzlar HIV li hastaların HCV yönünden taranmasını önermektedir

Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS tanı tedavi rehberi:

- HIV ile infekte tüm kişilerde, anti-HCV antikoru araştırılmalıdır
- Anti-HCV antikoru pozitif bulunan kişilerde, kantitatif HCV RNA testi yapılmalı; HCV RNA pozitif kişilerde HIV/HCV koenfeksiyonu olduğu kabul edilmelidir.

EASL 2014 öneri:

- Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi veya non invaziv testler kullanılarak karaciğer hastalığının ciddiyeti değerlendirilmelidir

# Tarama testleri:

- HIV pozitif kişiler HCV açısından rutin taranmalıdır
- Başlangıç tarama testi EİA ile anti-HCV olmalı
- HCV için riskli olanlar yıllık olarak anti HCV taramaları yapılmalı veya maruziyet devam süresi içinde test yapılmalı
- HIV(+) veya immün süpresif hastaların %1 'inden daha azında anti-HCV yalancı negatif olabilir
- Akut infeksiyon sırasında anti HCV negatif olabilir
- Akut infeksiyonu takiben, serokonversiyon öncesi pencere dönemi 2 haftadan 12 haftaya kadar değişebilir
- ALT seviyeleri akut infeksiyonun erken evrelerinde yüksektir
- HCV infeksiyon riski olanlarda serolojik testler negatif veya ara değerlerde ve yüksek ALT değerleri varsa HCV RNA yapılmalı
- Anti HCV pozitif hastalarda doğrulama için plazma kantitatif HCV RNA bakılmalı; Kantitatif HCV RNA seviyesi karaciğer hastalığının ciddiyeti ile ilişkili değildir
- HCV Tedavi yapılmayan hastalarda seri olarak kantitatif HCV RNA bakılmamalı; HCV RNA seviyesi tedavi olan hastalarda tedavi cevabı göstergesidir

# Tarama testleri:

- Tüm HIV pozitif kişiler HIV tanısı aldıklarında
  - Daha sonra yıllık olarak
- Anti HCV +  $\longrightarrow$  HCV RNA (Genotip)

Anti HCV

- Devamlı İV drug kullanımı
- Mukozal travmatik seks
- Süregiden korunmasız anal ilişki
- Yakın tarihli cinsel yolla bulaşan infeksiyon
- Transaminazlarda açıklanamayan artış

Anti-HCV negatif olsa bile erken tanı için HCV-RNA

- Child Pugh A veya B ve Child Pugh sınıf C kc siroz
- Karaciğer transplantasyonu bekleyen bireyler

HSK açısından 6 ayda bir karaciğer USG

Nodül +



BT

Portal hipertansiyon +



Endoskopi

Varis var

Varis yok



3-4 yılda bir endoskopi

NOT 1: alfa-fetoprotein kullanılabilir, değeri tartışmalı.

NOT 2: Sorafenib ile tedavi edilen bireylerde, ARV'lerin ve Sorafenib'in toksisitesi yakından izlenmelidir.



# Tedavi:



Tedavinin amacı:

Mortaliteyi azaltmak

Karaciğerle ilişkili hastalıkları azaltmak

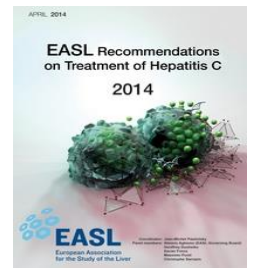
Son dönem karaciğer hastalığını ve HCC yi azaltmak



HIV/HCV koinfekte hastalarda özellikle CD4 sayısı düşük hastalarda karaciğer hastalığının ilerlemesi hızlıdır

Bu nedenle koinfekte hastalarda erken anti retroviral tedavi başlanması düşünülmelidir.

CD 4 sayısı < 200 olan hastalarda HCV tedavisi başlanmadan önce HAART tedavi başlanmalıdır



# Koinfekte hastada tedavi



Tedavi yararı 

Tedavi risk 

- Tedavi endikasyonu
  - Tedavi protokolleri
- } tek başına HCV ile infekte olanlarla AYNI

Kronik HCV, HIV infeksiyonunun seyrinde erken (ART başlanmadan önce) saptanırsa  
HCV için hemen tedavi endikasyonu bulunması halinde ( $\geq F2$ )

Kronik HCV tedavisine başlanmalı

CD4 hücresi sayısı <500 hücre/ $\mu$ L olanlarda

ART'ye erken başlanması önerilir

# Tedavi öncesi değerlendirme

Tedavi öncesi;  
Karaciğer biyopsisi veya  
Non invaziv testler ile



Karaciğer hastalığının ciddiyeti  
değerlendirilir

Özellikle düşük CD4 hücre sayısı ve bağışıklık fonksiyonu bozuk olan koinfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hastalığının ilerlemesi daha hızlıdır.

- Erken antiretroviral tedavi, HIV - HCV koinfeksiyonu olan hastalarda düşünülmeli
- Eğer hastada CD4 sayısı <200 ciddi immün yetmezlik varsa, CD4 sayısı, anti - HCV tedavisi başlamadan önce HAART ile arttırılmalı
- PegIFN / RBV tedavi sırasında, didanosin , stavudin , ve zidovüdüden kaçınılmalı
- Abakavirin rolü tartışmalıdır ve son zamanlarda yayınlanan veriler ile ribavirin ile kullanımı kontrendikeasyonu yok



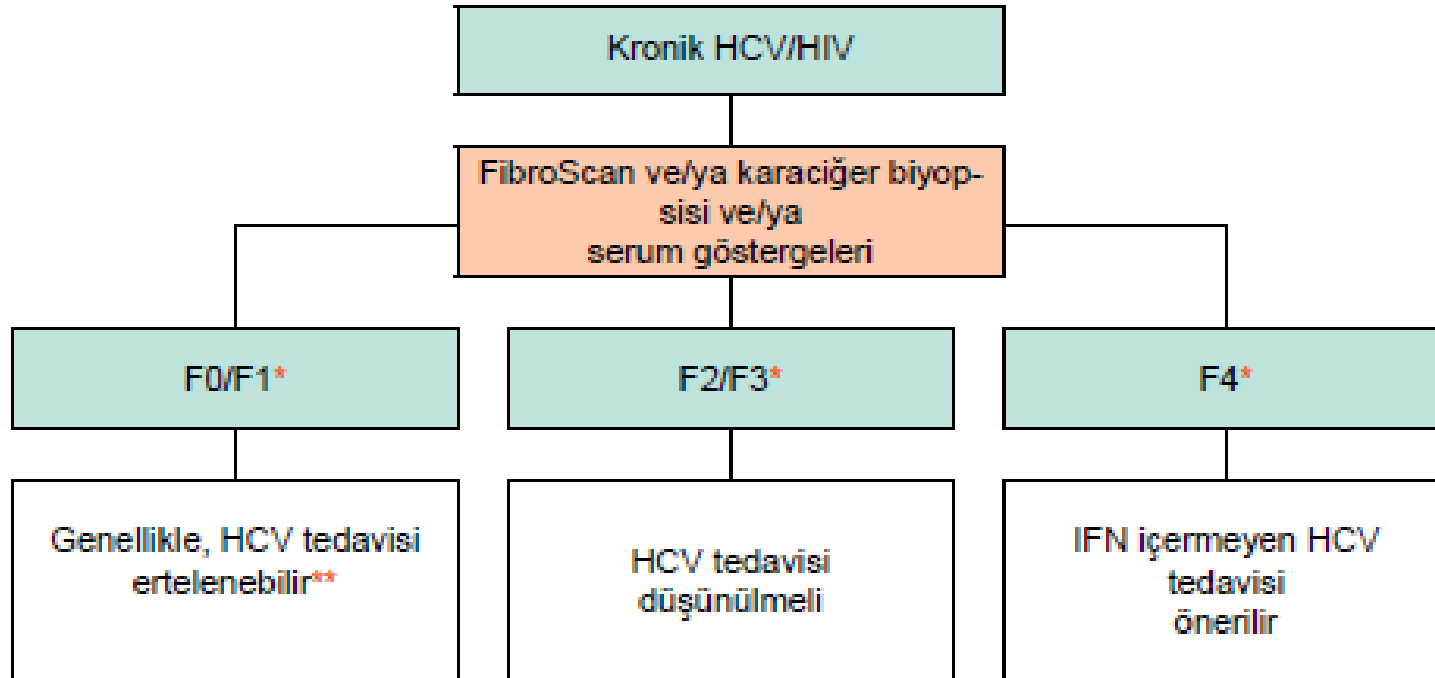
# Koinfekte hastada HCV tedavisi ne zaman ve kimlere başlanmalı?

## Tedaviye ilişkin kararların verilmesinde karaciğerdeki fibrozun evresi önemlidir

Ancak, kronik HCV tedavisinden önce karaciğer biyopsisi artık zorunlu değil.

- Karaciğer biyopsisi veya FibroScan® ile fibrozun olmaması ya da minimal düzeyde olması (F0-1) → HCV GT'ne bakılmaksızın tedavi ertelenebilir
- Fibrozis(Metavir F3), kompanse siroz(Metavir F4), karaciğer transplant alıcıları ve ciddi ekstra hepatik HC hastaları → acilen tedavi edilmeli
- Karaciğer ile ilişkili komplikasyonları olan ve ekstra hepatik C hepatit komplikasyonları olanlar → öncelikle C hepatit tedavisi olmalıdır
- Sınırlı sayıda DEA'nın kullanılabilir olduğu veya geri ödeme konusunun henüz çözümlenmediği ülkelerde fibrozis evresi özellikle önemlidir.
- Bu tür olgularda, fibroz düzeyinin ilerlemesini izleyebilmek açısından fibroz düzenli olarak değerlendirilmelidir

# Kronik HCV/HIV koinfeksiyonu olan bireylerin yönetimi:



\* Metavir fibroz skoru: F0= fibroz yok; F1= portal fibroz, septa yok; F2= portal fibroz, az sayıda septa, F3=köprüleşme fibrozu, F4=siroz.

\*\* Fibroz evresini yıllık olarak ve tercihen iki ayrı yöntem ile izleyin. Hızlı ilerleme varsa tedavi başlamayı düşünün.



# Koinfekte hastada tedavi

- HCV tedavisine ilişkin HAART'ın başlama zamanı klinisyenler için zorluklar teşkil etmektedir



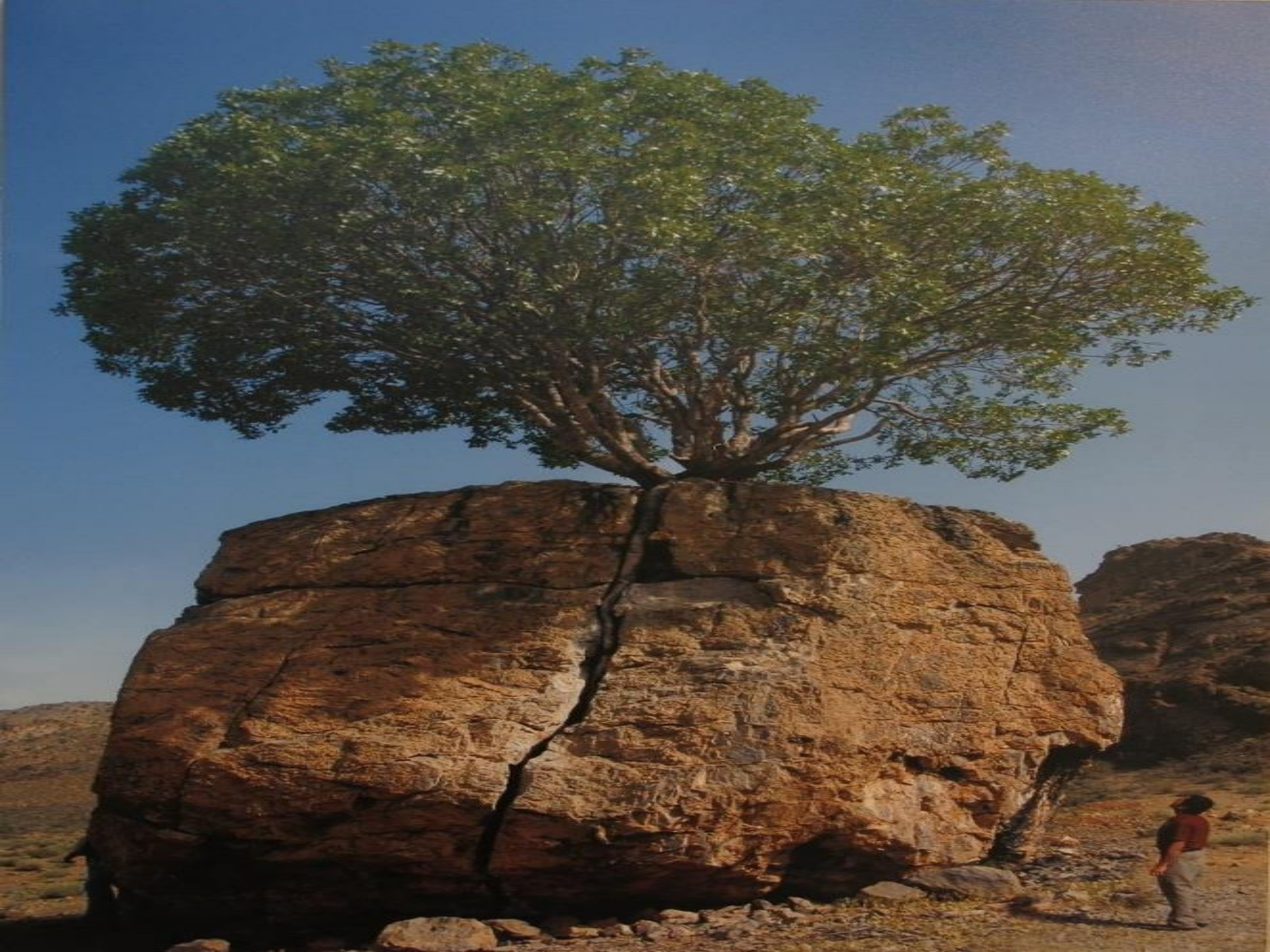
## HAART yararı:

- Karaciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir

## HAART zararı:

- Kümülatif hepatotoksisite yoluyla koinfekte hastalarda fibrozis artabilir

Son kılavuzlar: HAART genellikle karaciğer hastalığı ilerlemesini yavaşlatmak ve CD4 sayısını artırmak için öncelikli olarak başlatılmalı Ancak bazı ilaçlardan ( örn , ZDV , didanosin , stavudin ve abakavir ) kaçınılmalı ve diğer ilaçlar hepatotoksisite nedeni ile izlenmelidir.





# Koinfekte hastalarda antiretroviral tedavi

Antiretroviral tedavi:

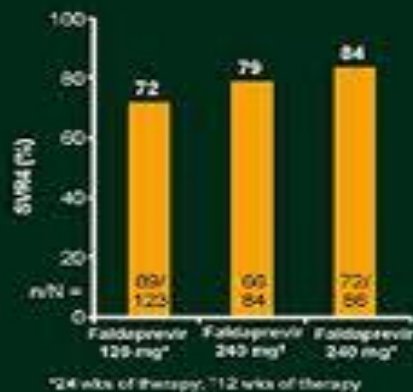
- İmmun fonksiyonu koruyarak veya restore ederek
- HIV ile ilişkili immün aktivasyonu ve inflamasyonu azaltarak

hastaya yararlı olur

- Koinfekte ve sirozu olan hastalarda ART nin yararı ve ilaçlara bağlı karaciğer hasarı nedeni ile kaygılar vardır

## STARTVerso4: Faldaprevir + PegIFN/RBV in GT1 HCV/HIV Coinfection

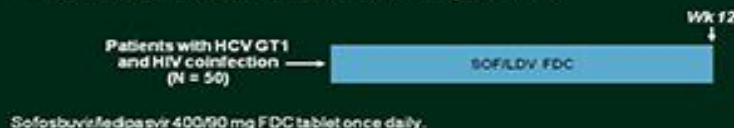
- Phase III open-label study
  - 24- or 48-week regimens; faldaprevir + pegIFN/RBV for 12 or 24 weeks, then pegIFN/RBV alone
- HCV treatment-naïve or previous relapsers HIV+ patients (N = 308)
  - 96% on ART (VL < 50 cells/mL)
- Safety profile similar to monoinfected pts
  - Most frequent AEs: nausea, fatigue, diarrhea, headache
  - Decrease in hemoglobin consistent with pegIFN/RBV historical data
- 1 patient had HIV rebound requiring new ART regimen



46. Backbush JK, et al. AASLD 2013, Abstract 1099.

## ERADICATE: SOF/LDV in ARV-Treated and Untreated HCV/HIV-Coinfected Patients

- Single-arm phase II trial
- ARV use in 37 ARV-treated patients: efavirenz (41%), raltegravir (27%), rilpivirine (21%), rilpivirine and raltegravir (8%), efavirenz and raltegravir (3%)
- Median baseline CD4+ count: ARV treated 576 cells/mm<sup>2</sup> (range: 113-1612), ARV untreated 687 cells/mm<sup>2</sup> (range: 319-1287)
- SVR12 in ARV-treated patients: 100%; not yet available in ARV-untreated patients
- No clinically significant changes in HIV-1 RNA or CD4+ cell count
- SOF/LDV well tolerated, no discontinuations or grade 4 AEs



Sofosbuvir/ledipasvir 400/90 mg FDC tablet once daily.

Oshiro A, et al. EASL 2014, Abstract O14, Reproduced with permission.

## C212 Study: Simeprevir + PegIFN/RBV in GT1 HCV/HIV Coinfection

- Open-label phase III study in treatment-naïve and treatment-experienced pts (N = 106)
- Response-guided therapy if HCV RNA < LLOQ Wk 4 and < LLOQ Wk 12: 89% of treatment-naïve pts and previous PR relapsers without cirrhosis met RGT criteria and were eligible for shortened therapy to 24 wks, with 87% achieving SVR12



35. Dieterich D, et al. CROI 2014, Abstract 24.

## PHOTON-1: Sofosbuvir + Ribavirin in GT1-3 HCV Pts Coinfected With HIV

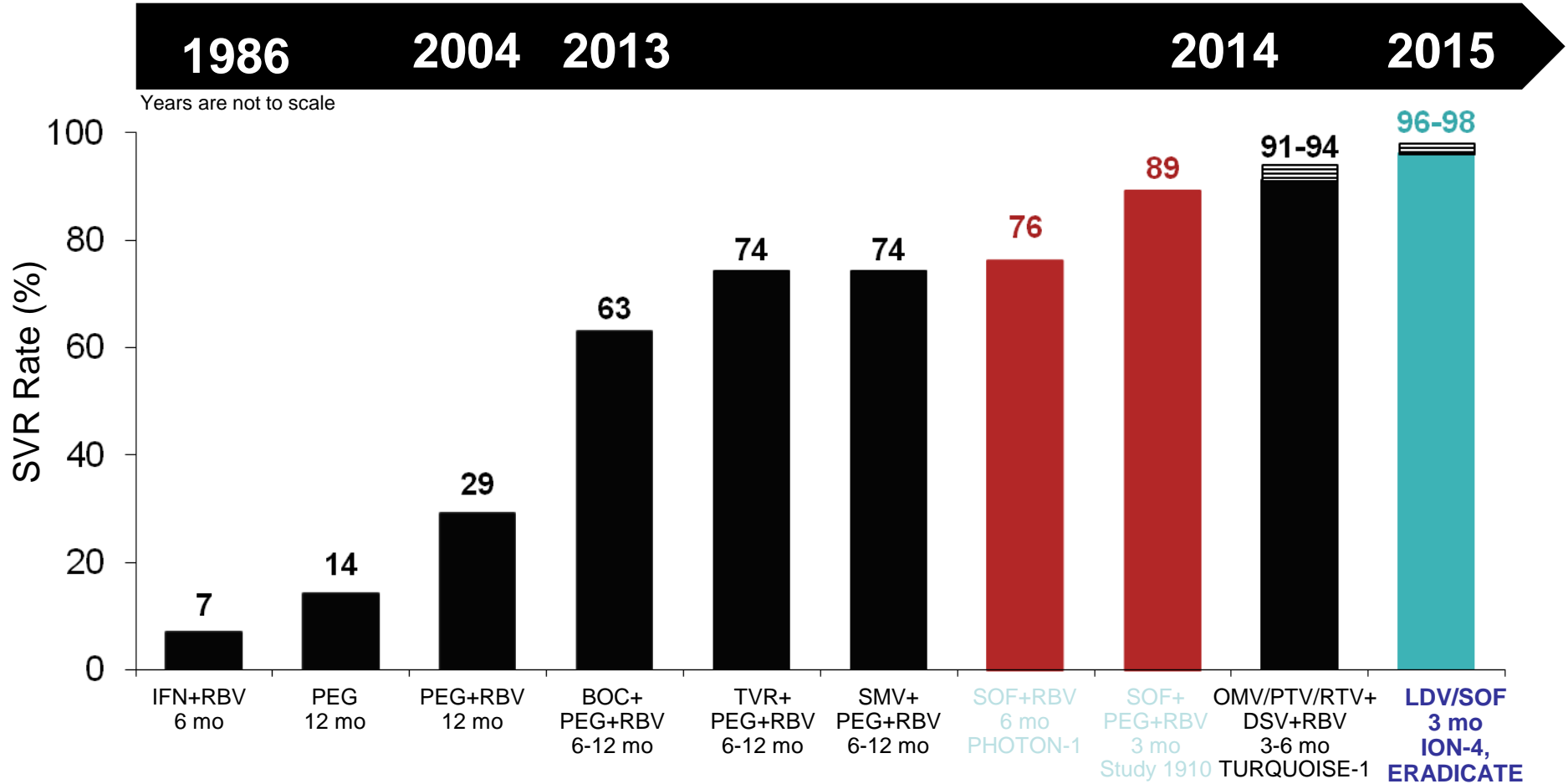
- Ongoing, nonrandomized, open-label phase III study
- Stable ART (HIV-1 RNA < 50 copies/mL for > 8 wks before enrollment)
  - 95% on ART, TDF/FTC, 100% EFV, 25% ATV/RTV, 17% DRU/RTV, 15% RAL, 16% RPV, 6%
- 10% of pts with cirrhosis
- Primary endpoint: SVR12



Sofosbuvir 400 mg QD; weight-based ribavirin: 1000 or 1200 mg/day

Magpie S, et al. CROI 2014, Abstract 26.

# SVR Rates for Approved Therapies in HCV GT 1 Patients Co-infected with HIV







2015 AASLD/IDSA Guidance: “HIV/HCV co-infection should receive the same treatment as recommended for HCV mono-infection”

Dieterich D et al. CROI 2014; P#24; Rodriguez-Torres M et al. IDWeek 2013; P#714; Sulkowski M et al. Lancet Infect Dis 2013;13:597–605; Sulkowski M et al. Ann Intern Med 2013;159:86–96; Sulkowski M et al Lancet 2014;314:653–61; Sulkowski M et al. AIDS 2014; P#104 LB; Torriani FJ, et al. N Engl J Med 2004;351:438–50; AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed January 15, 2015

## Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

### Considerations for Antiretroviral Use in Patients with Coinfections Hepatitis C (HCV)/HIV Coinfection

(Last updated: April 8, 2015; last reviewed: April 8, 2015)

-  Section Only PDF (181 KB)
-  Full Guideline PDF (1.21 MB)
-  Recommendations Only PDF (88.9 KB)
-  Tables Only PDF (563 KB)

- ART, HIV/HCV koinfekte hastalarda CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın başlanmalıdır (BII)
- Koinfekte kişilerin çoğunda tavsiye edilen başlangıç antiretroviral kombinasyon tedavisi HCV infeksiyonu olmayan kişilere önerilen tedavi ile aynıdır
- Hem HIV hemde HCV birlikte tedavi edileceği zaman, ART, HCV tedavi ilaçları ile potansiyel ilaç - ilaç etkileşimlerinin özel durumları ve örtüşen toksisiteleri ile seçilmelidir
- HIV ve HCV kombine tedavisi, ilaç-ilaç etkileşimleri, artan hap yükü ve toksisiteler nedeni ile komplike olabilir
- ART, CD4 hücre sayısına bakılmaksızın çoğu HIV/HCV koinfekte hastalar için başlatılmasına rağmen, ART CD4 sayısı  $> 500$  hücre / mm<sup>3</sup> olan naif hastalarda HCV tedavisi tamamlanana kadar bazı klinisyenler antiretroviral tedaviyi ertelemeyi seçebilir. CIII
- CD4 sayısı düşük olan hastalarda (örneğin ,  $< 200$  hücre / mm<sup>3</sup>), antiretroviral tedavi derhal başlanmalıdır (AI) HCV tedavisi, HIV tedavisi stabil olana kadar geciktirilebilir(CIII)

| <b>TABLE 6. RECOMMENDATIONS FOR INITIATING HAART IN HCV/HIV-COINFECTED PATIENTS</b> |   |
|---|---|
| <b>CD4 cell count</b>   | <b>Recommendations</b>  |
| CD4 <200 cells/mm <sup>3</sup>  | Antiretroviral treatment  |
| CD4 200–350 cells/mm <sup>3</sup><br>or VL > 100 000 copies/ml                      | Antiretroviral treatment should be considered when there is a high viral load, a rapid decline in CD4 count or the presence of symptomatic HIV disease. It should be started before the CD4 count falls to <200 cells/mm <sup>3</sup> . |

| <b>TABLE 9. ALGORITHM FOR INITIATION OF HEPATITIS C TREATMENT AND HAART IN HCV/HIV-COINFECTED PATIENTS</b> |   |  |
|--|---|--|
| <b>Patients</b>  | <b>HAART</b>  | <b>HCV treatment</b>   |
| <b>Untreated</b>   | <b>No indication for ARV</b><br>CD4 >350 cells/mm <sup>3</sup>  | ⇒ Treat HCV first  |
|  | <b>ARV initiation indicated</b><br>CD4 200–350 cells/mm <sup>3</sup>  | ⇒ Treat HCV first, then initiate HAART   |
|  | CD4 <200 cells/mm <sup>3</sup>  | ⇒ Initiate HAART, wait until stable, and regimen is well tolerated, then treat HCV |
| <b>ARV-treated</b>   | Replace ddI and ZDV if on alternative options.<br><br>It is possible to interrupt HAART until the end of HCV treatment (if CD4 nadir was never <200 cells/mm <sup>3</sup> , and patient asks for it). | Treat HCV if CD4 > 200 cells/mm <sup>3</sup> .                                     |

# HC tedavisini etkileyen nedenler:

- Koinfekte kişilerde kronik HCV tedavi cevabı daha azdır
  - Klerens, karaciğer fibroz gerilemesi ve ART nin hepatoksisite riskininin azalması ile ilişkilidir
  - HIV viral yük
  - HCV genotip
  - Hepatik fibrozis derecesi
  - Tedavi süresi
  - Hastanın tedaviyi tolere edebilmesi
  - Hastanın tedaviye uyumu
  - Yan etkiler
  - Maliyet
- Tedaviyi etkileyen en önemli nedenlerdir

# Koinfekte hastada HCV tedavisi:

- PegİFN/ RBV hem mono-infekte hemde koinfekte hastalarda standart HCV tedavi yöntemi
- Klavuzlar koinfekte hastalarda HCV G1 tedavisini 48 haftalık sabit süre tavsiye eder
- Yeni çalışmalarda 4, 12, ve 24 haftalık tedavide virolojik yanıtı dayalı tedavi süresi önerilmekte
- Sonuçlar % 55 KVC ulaşma ile, cesaret verici
- Önceki tedavi rejimi ile yetersiz olan hastalarda PegİFN/ RBV ile 12 ay yeniden tedavi ile neredeyse üçte biri KVC elde edildi

# Koinfekte hastada HCV tedavisi:

- Koinfekte hastalarda mono HCV infeksiyonu olanlarla aynı Pegile IFN-a/RBV tedavisi verilir
- PegIFN / RBV ile ikili tedavi gören hastalar için, tercih edilen ribavirin dozu ve optimal tedavi süresi belirgin olmayan veriler yayınlandı
- Genotip 2 ve 3 için, ribavirin sabit doz 800 mg/gün tavsiye edilebilir
- HCV G1 hastalarda, tedavide RBV toplam kullanılabildiği süre KVC ye ulaşma olasılığı ile ilişkilidir
- Kiloya ayarlı ( 1-1.2 g / gün ) RBV'in etkinliği, sabit doz ile ( 800 mg / gün) tedavi için üstünlüğü belirgin değildir.
- Yüksek doz daha fazla hemoglobin azaltılması ile ilişkili





- HIV koinfeksiyonu olan hastalarda HCV ilerlemesi hızlı olduğundan tedavi için öncelik verilmelidir
- PegİFN ve RBV tedavisi ile, HIV/HCV koinfekte hastalarda, HCV monoinfekte hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük yanıt oranları var
- DEA ler ile KVC oranları daha yüksek
- Sofosbuvir içeren kombinasyonlar ile koinfekte hastalarda tedavi oranları daha yüksek
- Yaygın olarak kullanılan antiretroviraller ile sofosbuvir güvenli bir şekilde kullanılabilir .

*<http://www.uptodate.com/contents/patient-evaluation-and-selection-for-antiviral-therapy-for-chronic-hepatitis-c-virus>*

# Sağlık Bakanlığı Rehberi

## HIV İle Enfekte Kişilerde C Hepatitinin Tedavisi

- HIV/HCV koinfeksiyonu bulunan tüm hastalarda HCV infeksiyonu tedavi edilmelidir
- CD4 T lenfosit sayısı  $200 \text{ hücre/mm}^3$  olunca HCV infeksiyonu için tedavi başlanır.
- HIV infeksiyonu için ART gereken hastalara önce ART başlanır; HCV için tedavi bundan en az 4-6 hafta sonra eklenir.
- CD4 T lenfosit sayısı  $>500 \text{ hücre/mm}^3$  olan hastalara ART verilmeden yalnızca HCV için tedavi verilir.
- HCV infeksiyonu için standart tedavi PegİFN/RBV kombinasyonudur
- RBV dozu HCV genotip 2 ve 3 için  $800 \text{ mg/gün}$ , genotip 1 ve 4 için  $13 \text{ mg/kg/gün}$  şeklindedir
- Tüm genotipler için tedavi süresi 48 haftadır.
- Ribavirin kullanan hastalarda ART de didanozin, zidovudin ve stavudin kullanılmaz.
- Abakavirin PegİFN/RBV tedavisinin etkinliğini azaltma olasılığı vardır

# Koinfekte hastada KHCV tedavi göstergeleri:

- En iyi gösterge hızlı viral cevaptır(HVC)
- HCV RNA, G1 hastalarında KVC' in bağımsız bir göstergesidir.
- Tedavi başarı göstergesi olarak serum HCV RNA nın yokluğu prediktör olmasına rağmen, plazma HCV RNA yokluğunda periferik mononukleer hücrelerde HCV RNA negatif olduğu bildirilmiştir.
- Viral cevap kinetikleri üzerine, temel CD4 sayısının etkisi araştırmalarının sonuçları karışıktır
- CD4 sayısı düşük olan koinfekte hastalarda PegIFN ve RBV ile yapılan randomize bir çalışmada, tedavinin 48. haftasında CD4,CD8 ve NK hücreleri viral relapsın göstergesi idi ve tedavinin 72 haftaya uzatılması gereken hastalar bu şekilde ayırt edildi

# Tedavinin kesilmesine ilişkin kurallar 1

- PegIFN ve RBV ile tedavi edilirken, EVC elde edilmediği takdirde, tedavi kesilmeli
- DEA'lar PegIFN ve RBV ile birlikte kullanıldıklarında tedavinin kesilmesine ilişkin kurallar farklıdır
- PegIFN ve RBV'ne ek olarak simeprevir içeren rejimde, 4, 12 veya 24 haftalık tedavi ardından HCV-RNA düzeyinin  $> 25$  IU/ mL bulunması halinde tedavi sonlandırılmalı
- Telaprevir temelli HCV tedavisinin 4. haftasında başarılı sonuç elde edilmesi halinde (HCV-RNA  $< 1000$  IU/mL), telaprevir kullanımını 12. haftaya dek sürdürülmelidir;

# Tedavinin kesilmesine ilişkin kurallar 2

- Eğer 12. haftada HCV-RNA hala  $< 1000$  IU/mL ise, PegIFN-RBV ile ikili tedaviye 24. haftaya dek devam edilmelidir
- HCVRNA 24. haftada saptanabilir düzeyin altına indiği takdirde, PegIFN-RBV ile ikili tedaviye 24 hafta daha devam edilmeli ve tedavinin toplam süresi 48 hafta olmalıdır.
- Boceprevir içeren HCV tedavisinde, 12. haftada HCV-RNA  $> 100$  IU/mL veya 24. haftada HCV-RNA hala saptanabilir düzeydeyse, tüm HCV tedavisi kesilmeli ve olgu yanıtızsız ve boceprevire direnç riski yüksek olarak kabul edilmelidir.
- PegIFN ve sofosbuvir veya IFN içermeyen tedavilerde tedaviyi kesme nedenleri uyumsuzluk veya toksisite olabilir ve bireysel düzeyde değerlendirilmelidir.

# Koinfekte hastada HCV tedavisi: ÖZET

- DEA ilaçlara erişim olmayan ülkelerde Peg IFN/RBV KVC oranları %50 civarında olmasına rağmen halen geçerli altın standart tedavidir
- Peg İFN/RBV HCV G1 hastalarında 48 hafta
- Tedavinin 4. haftasında negatif HCV RNA düzeyi KVC için en iyi prediktör gösterge
- Tedavinin 48 haftadan daha fazla uzatılmasına gerek yok
- Ribavirin içeren HCV tedavisi verilecekse didanosine, zidovudine, ve stavudin içeren ART den kaçınılmalıdır

# Koinfekte hastada tedavi: ÖZET

- HCV mono infeksiyonu olan hastalarla aynı
- Koinfekte hastalarda CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın antiretroviral tedavi (ART) başlanmalı
- Başlangıç ART tedavileri HCV ile koinfekte olmayan kişilerdeki gibi olmalı
- İlaç-ilaç etkileşimlerini ve toksisite dikkate alınmalı
- Gerekli ilaç değişimleri yapılmalı

HIV/HCV koinfekte hastalarda  
KHCV tedavi önerileri;  
2015 Güncel Rehberler:



- HIV / HCV koinfekte kişiler, antiretroviral ilaç etkileşimleri tanıma ve yönetmeden sonra HIV enfeksiyonu olmayan kişiler gibi tedavi edilmelidir ve gerekirse yeniden tedavi edilmelidir(İB)
- PegİFN ve RBV tek başına veya simeprevir, telaprevir veya boceprevir ile birlikte 24-48 hafta naif veya tedavi deneyimli koinfekte hastaların tedavisinde tavsiye edilmez(Cİİb A)
- PegİFN, RBV veya DEA ler ile monoterapi önerilmez (Cİİİ A)

- HCV tedavisi için ART kesilmemeli (CIII A)
- Antiretroviral ilaç gerektiğinde değiştirilmelidir
- HIV ı tedavi edenlerle işbirliği yapılmalıdır
- HIV, antiretroviral ve HCV DEA kombinasyonları için, uzman konsültasyonu önerilir.( I A )
- Ledipasvir, tenofovir düzeylerini artırır, zorunlu birlikte kullanımı durumunda kreatinin klirensi oranı 60 ml/dk altında olanlarda kaçınılmalıdır
- Tenofovir ritonavir ile birlikte kullanıldığında bu etkinin kuvvetlenmesi bekleniyor olduğundan, antiretroviral tedavi değiştirilmediği sürece ve tedavi aciliyeti oldukça ledipasvir bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (IIC)
- ART almayan koinfekte hastalarda paritaprevir / ritonavir / ombitasvir, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvirle birlikte kullanılmamalı (CIII B)

# HCV/HIV koinfeksiyonu olan bireylerde kronik HCV tedavisi 1

- İleri düzeyde fibroz varsa, IFN içermeyen DEA kombinasyonları standart tedavi olarak kabul edilmelidir.
- HCV GT2 bireylerde sofosbuvir 400 mg, vücut ağırlığına göre ayarlanmış RBV kombinasyonunun 12 hafta uygulanması, yeni altın standart tedavi kabul edilmektedir ve >%90 şifa ile sonuçlanmaktadır.
- Sirozlu bireylerde tedavi 16 haftaya uzatılabilir.
- Sofosbuvirin kullanımında olmadığı ülkelerde, 24 hafta (eğer HVY varsa) veya 48 hafta boyunca PegIFN ve RBV ile karma tedavi, HCV için alternatif bir tedavi seçeneğidir.
- **IFN ve RBV içermeyen DEA kombinasyonları kullanılabilir ve geri ödenir olduklarında ilk seçenek olmalıdır.**

# HCV/HIV koinfeksiyonu olan bireylerde kronik HCV tedavisi 2

- Sofosbuvir (tüm GT1-4) ve simeprevir (sadece GT1 veya 4) ya da sofosbuvir ve daklatasvir (tüm GT1-4) kombinasyonları özellikle önerilir;
- DEA'ların kullanılabilirliğinin sınırlı olması ya da geri ödeme sorunlarının bulunması durumunda, PegIFN ile sofosbuvir kombinasyonu, ikinci en iyi tedavi seçeneğidir (GT1, 3-6 için),
- Tedavisi seçenekleri; PegIFN ve RBV ile simeprevir kombinasyonu da bir seçenek olabilir (GT1 veya 4 için; ancak IFN daha uzun süre kullanılmalıdır), ancak tedavi başlanmadan önce, Q80K mutasyonunun bulunmadığı gösterilmelidir.

# HCV/HIV Koinfekte Bireylerde HCV için Tedavi Seçenekleri 1

## IFN içermeyen HCV tedavi seçenekleri

| HCV GT | Tedavi   | Tedavi süresi  |
|--------|--|--|
| 1 & 4  | SOF + RBV  | 24 hafta*  |
|        | SOF + SMP  | 12 hafta**   |
|        | SOF + DCV  | 12 hafta; sirozu olmayanlarda,<br>24 hafta kompanse sirozu olanlarda         |
| 2      | SOF + RBV  | 12 hafta***  |
| 3      | SOF + RBV  | 24 hafta   |
|        | SOF + DCV + RBV  | 24 hafta; kompanse sirozu olanlarda ve/ya daha önce tedavi görmüş bireylerde |
| 5 & 6  | HCV GT 5 ve 6 enfeksiyonunda DEA'lara ilişkin klinik verilerin bulunmadığı durumlarda bireyler, HCV GT1 ve 4 enfeksiyonunda olduğu gibi tedavi edilmelidir |  |

RBV Ribavirin

SOF Sofosbuvir

SMP Simeprevir

DCV Daklatasvir

\* Sadece IFN içeren tedaviye uygun olmayan bireylerde lisanslı

\*\* Daha önce tedavi görmüş sirotiklerde 24 haftaya uzatılabilir ve/ya RBV eklenebilir

\*\*\* Daha önce tedavi görmemiş sirotiklerde veya nüks gelişenlerde 16 haftaya, daha önce tedavi görmüşlerde 24 haftaya kadar uzatılabilir

# HCV/HIV Koinfekte Bireylerde HCV için Tedavi Seçenekleri 2

IFN içeren HCV tedavi seçenekleri (CHILD A'ya kadar fibroz evreleri için)

| HCV GT | Tedavi   | Tedavi süresi   |
|--------|--|---|
| 1 & 4  | SOF + PEG-IFN/RBV  | 12 hafta (sirotiklerde 24 haftaya uzatılması olası)   |
|        | SMP* + PEG-IFN/RBV   | 24 hafta** (sirotiklerde ve daha önce tedavi görmüş bireylerde 48 hafta)                                      |
|        | DCV + PEG-IFN/RBV***   | 24 hafta HVY için, 48 hafta HVY olmayanlar için   |
| 2      | PEG-IFN/RBV  | IFN içermeyen tedavi önerilir<br>SOF yoksa: PR 24 hafta;<br>HVY olanlar için, 48 hafta<br>HVY olmayanlar için |
| 3      | SOF + PEG-IFN/RBV  | 12 hafta (sirotiklerde 24 haftaya uzatmak mümkün)   |
| 5 & 6  | HCV GT 5 ve 6 enfeksiyonunda DEA'lara ilişkin klinik verilerin bulunmadığı durumlarda bireyler, HCV GT1 ve 4 enfeksiyonunda olduğu gibi tedavi edilmelidir |   |

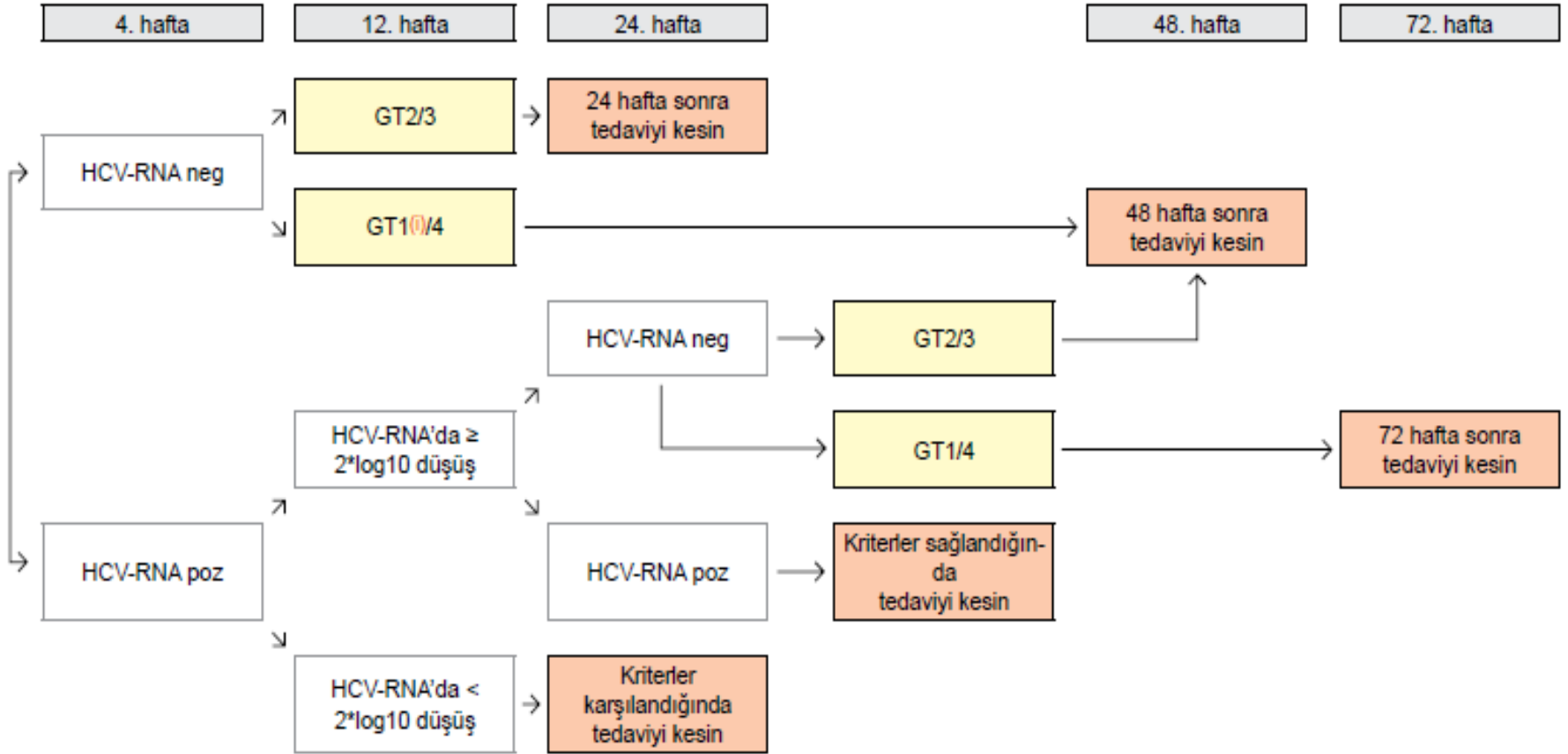
HVY Hızlı virolojik yanıt  
PEG-IFN/RBV Pegile-İnterferon + Ribavirin  
RBV Ribavirin  
SOF Sofosbuvir  
SMP Simeprevir  
DCV Daklatasvir

\* SMP sadece 12 hafta

\*\* nüks gelişenlerde de

\*\*\* sadece GT4, DCV sadece 24 hafta

# Kronik HCV/HIV Koenfeksiyonu Olan ve HCV'ye Etkili DEA'ları İçeren Üçlü Tedaviye Uygun Olmayan Bireylerde İkili HCV Tedavisinin Önerilen Optimal Süresi



- i DEA'ları elde etmek mümkün değilse veya ikili tedavi ile şifa sağlanma şansı yüksekse (istenen GT IL28B, HCV-RNA düşük düzeyde ve ileri düzeyde fibroz yok)

# HIV ve HCV İnfeksiyonu Eşzamanlı Tedavisi 1

- HIV ve HCV eşzamanlı tedavi uygulanabilir
- Hap yükü, ilaç-ilaç etkileşimleri ve toksisite ile komplike olabilir
- HCV tedavisinin ne zaman başlatılması için, hastanın durumunun ve HCV tedavisine ihtiyacı değerlendirilmeli.
- Eşzamanlı HIV ve HCV tedavi döneminde gelişebilecek ilaç-ilaç etkileşimleri ve/veya toksisite potansiyelini azaltmak için önce başlatılan ART rejimi modifiye edilmesi gerekebilir.



# HIV ve HCV İnfeksiyonu Eşzamanlı Tedavisi 2

- Plazma HIV RNA sı baskılanmış ve modifiye ART alan hastalarda, yeni ilaç rejiminin etkinliğini ölçmek için, HIV tedavisi değiştirdikten sonra 4 ila 8 hafta içinde HIV RNA ölçülmelidir
- HCV tedavisi tamamlandıktan sonra, değiştirilmiş antiretroviral tedavi rejimi, orijinal tedavi rejimine yeniden başlamadan önce en az 2 hafta boyunca devam edilmelidir
- Eğer önceki HIV tedavisi HCV tedavisi tamamlandıktan sonra devam edecekse bazı HCV ilaçların uzun süreli yarı-ömrü ve ilaç-ilaç etkileşimleri nedeni ile değiştirilmiş tedavinin devamlı kullanımı gerekebilir

## 2014 yılı klavuzlara göre tedavi seçenekleri:

| HIV/HCV<br>Tedavi | EASL   | EACS  | AASLD(IDSA)   |
|-------------------|--|---|---|
| Genotip1, 4       | PEG İFN/RBV<br>48 hafta<br>Yada G1 naiv veya tedavi deneyimli PEG İFN/RBV/TVR veya PEG İFN/RBV/BOC | SOF + RBV 24 hafta*<br>SOF + SMP 12 hafta**<br>SOF + DCV 12 hafta; sirozu olmayanlarda,<br>24 hafta kompanse sirozu olanlarda | Tedavi naiv veya relapslılarda PEG İFN+ kiloya göre RBV+ sofospovir 400 mg 12 hafta<br>G1 naiv veya relapslı RBV+ SOF 24 hafta<br>Tedavi cevapsız sofospovir+ simeprevir ± RBV 12 hafta |
| Genotip 2         | PEG İFN/RBV<br>24 hafta  | SOF + RBV 12 hafta  | Tedavi naiv veya relapslılarda<br>G 2 SOF+RBV 12 hafta  |
| Genotip 3         | PEG İFN/RBV<br>24 hafta  | SOF + RBV 24 hafta<br>SOF + DCV + RBV 24 hafta  | Tedavi naiv veya relapslılarda<br>G3 SOF+RBV 24 hafta   |

AASLD önermiyor:

1-PEG/RBVtek başına veya TVR veya BOC 24 - 48 hafta(Class IIb, Level A)

2- Monoterapi PEG, RBV, veya tek bir DAA( Class III, Level A)

EASL Journal of Hepatology 2014 vol. 60 j 392–420

EACS European AIDS Clinical Society Guide 2014 7.1

AASLD(IDSA) Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2014

# İlaç-İlaç Etkileşimleri 1

- Sofosbuvir, sitokrom P450 enzimleri ile metabolize değildir ARV ler ile kombinasyon halinde kullanılabilir
- Sağlıklı gönüllülerde ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları devam etmektedir
- Sofosbuvir ve darunavir / ritonavir, efavirenz, rilpivirine, raltegravir, tenofovir, ya da emtrisitabin arasında anlamlı bir etkileşim bulunamadı
- Ledipasvir bir HCV NS5A inhibitörü olup sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilmez ve sofosbuvire benzer.
- Ledipasvir ilaç taşıyıcısı olan P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibitörü olup, bu taşıyıcılar için birlikte alınan substratların bağırsaktan emilimini artırabilir.
- P-gp indükleyicilerin kullanımı ledipasvir / sofosbuvir ile tavsiye edilmez.

# İlaç-İlaç Etkileşimleri 2

- Ledipasvir / Sofosbuvir ve TDF içeren ARV rejimlerinin birlikte uygulanması TDF yi arttırır özellikle TDF, HIV PI lar ile birlikte alındığında
- Bazı hastalarda, alternatif HCV veya ARV ilaçlar TDF dozlarında artışlarını önlemek için dikkate alınmalıdır.
- Potansiyel TDF ile ilişkili böbrek hasarı açısından ilaç uygulanacak hastalarda HCV tedavisi başlamadan önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyon ölçümleri değerlendirilerek izlenmelidir (kreatinin klerensi, serum fosfor, idrar glukoz ve idrar protein)
- HCV NS3 / 4A PI olan simeprevir CYP3A4 ve P-gp enzim inhibitörü olup aynı yoldan metabolize olan bazı antiretrovirallere önemli etkileşimlere girebilir
- Simeprevir ile EFV, ETR, HIV PI leri, COBI, veya EVG/c/TDF/FTC nin birlikte alınması önerilmez.

| Select ARV Drugs by Drug Class                     | HCV Drugs                          |                                   |                         |  |                |   |                            |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|----------------|---|----------------------------|
|  | HCV Direct-Acting Antiviral Agents |                                   |                         |  |                | HCV Non-Direct-Acting Antiviral Agents      |                            |
|  | NS5B Inhibitor                     | Co-Formulated NS5A/NS5B Inhibitor | HCV Protease Inhibitors |  |                |   |                            |
|  | Sofosbuvir                         | Ledipasvir/Sofosbuvir             | Simeprevir              | <i>No Longer Recommended by HCV Guidelines</i>             |                | Ribavirin                                   | Pegylated interferon alpha |
| Boceprevir   |                                    |                                   |                         | Telaprevir (Discontinued from U.S. market in October 2014) |                |   |                            |
| <b>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</b> |                                    |                                   |                         |  |                |   |                            |
| FTC  | ✓                                  | ✓                                 | ✓                       | ✓  | ✓              | ✓   | ✓                          |
| 3TC  | ✓                                  | ✓                                 | ✓                       | ✓  | ✓              | ✓   | ✓                          |
| ABC  | ✓                                  | ✓                                 | ✓                       | ✓  | ✓              | ✓   | ✓                          |
| TDF  | ✓                                  | ✓ <sup>b</sup>                    | ✓                       | ✓  | ✓              | Monitor for TDF toxicity due to ↑TDF level. | ✓                          |
| ZDV  | ✓                                  | ✓                                 | ✓                       | ✗ <sup>a</sup>   | ✗ <sup>a</sup> | ✗ <sup>a</sup>                              | ✗ <sup>a</sup>             |
| <b>HIV Protease Inhibitors</b>                     |                                    |                                   |                         |  |                |   |                            |
| ATV, ATV/r, or ATV/cobi                            | ✓                                  | ✓ <sup>b</sup>                    | ✗                       | ✗  | ✓              | ✓   | ✓                          |
| DRV/r or DRV/cobi                                  | ✓                                  | ✓ <sup>b</sup>                    | ✗                       | ✗  | ✗              | ✓   | ✓                          |
| FPV or FPV/r                                       | ✓                                  | ✓ <sup>b</sup>                    | ✗                       | ✗  | ✗              | ✓   | ✓                          |
| LPV/r  | ✓                                  | ✓ <sup>b</sup>                    | ✗                       | ✗  | ✗              | ✓   | ✓                          |
| SQV/r  | ✓                                  | ✓ <sup>b</sup>                    | ✗                       | ✗  | ✗              | ✓   | ✓                          |
| TPV/r  | ✗                                  | ✗                                 | ✗                       | ✗  | ✗              | ✓   | ✓                          |

| Selected HIV Drugs | HCV DAA drugs  |   |  |                                     | HCV Non-DAA Drugs |                            |
|--------------------|----------------|---|--|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|
|                    | NS5B Inhibitor | Coformulated NS5A/NS5B Inhibitor  | Coformulated NS5A/HCV PI Plus NS5B Inhibitor   | HCV Protease Inhibitor <sup>a</sup> |                   |                            |
|                    | Sofosbuvir     | Ledipasvir/Sofosbuvir   | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir <sup>b</sup>  | Simeprevir                          | Ribavirin         | Pegylated Interferon alpha |
| <b>NRTIs</b>       |                |   |  |                                     |                   |                            |
| 3TC                | ✓              | ✓   | ✓  | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| ABC                | ✓              | ✓   | ✓  | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| FTC                | ✓              | ✓   | ✓  | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| TDF                | ✓              | ✓<br>Monitor for TDF toxicity   | ✓  | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| ZDV                | ✓              | ✓   | ✓  | ✓                                   | ✗ <sup>c</sup>    | ✗ <sup>d</sup>             |
| <b>PIs</b>         |                |   |  |                                     |                   |                            |
| ATV (Unboosted)    | ✓              | ✓   | ✓<br>Reduce ATV dose to 300 mg and take in AM at same time as (ombitasvir/paritaprevir/r plus dasabuvir).<br>If RTV cannot be used, choose an alternative HCV regimen. | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| ATV/r or ATV/c     | ✓              | ✓<br>If PI/r [or ATV/c, DRV/c] is used with TDF, ↑ TDF concentrations are expected. If coadministration necessary, monitor for TDF-associated toxicities (see footnote <sup>e</sup> ) | ✓<br>Take ATV 300 mg in AM at same time as (ombitasvir/paritaprevir/r plus dasabuvir); discontinue RTV or COBI in HIV regimen until HCV therapy completed.             | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| DRV/r or DRV/c     | ✓              |   | ✗  | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| FPV or FPV/r       | ✓              |   | ✗  | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| LPV/r              | ✓              |   | ✗  | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| SQV/r              | ✓              |   | ✗  | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |

**HCV ve HIV ilaçlarının birlikte kullanımı Yetişkinlerde FDA önerileri**

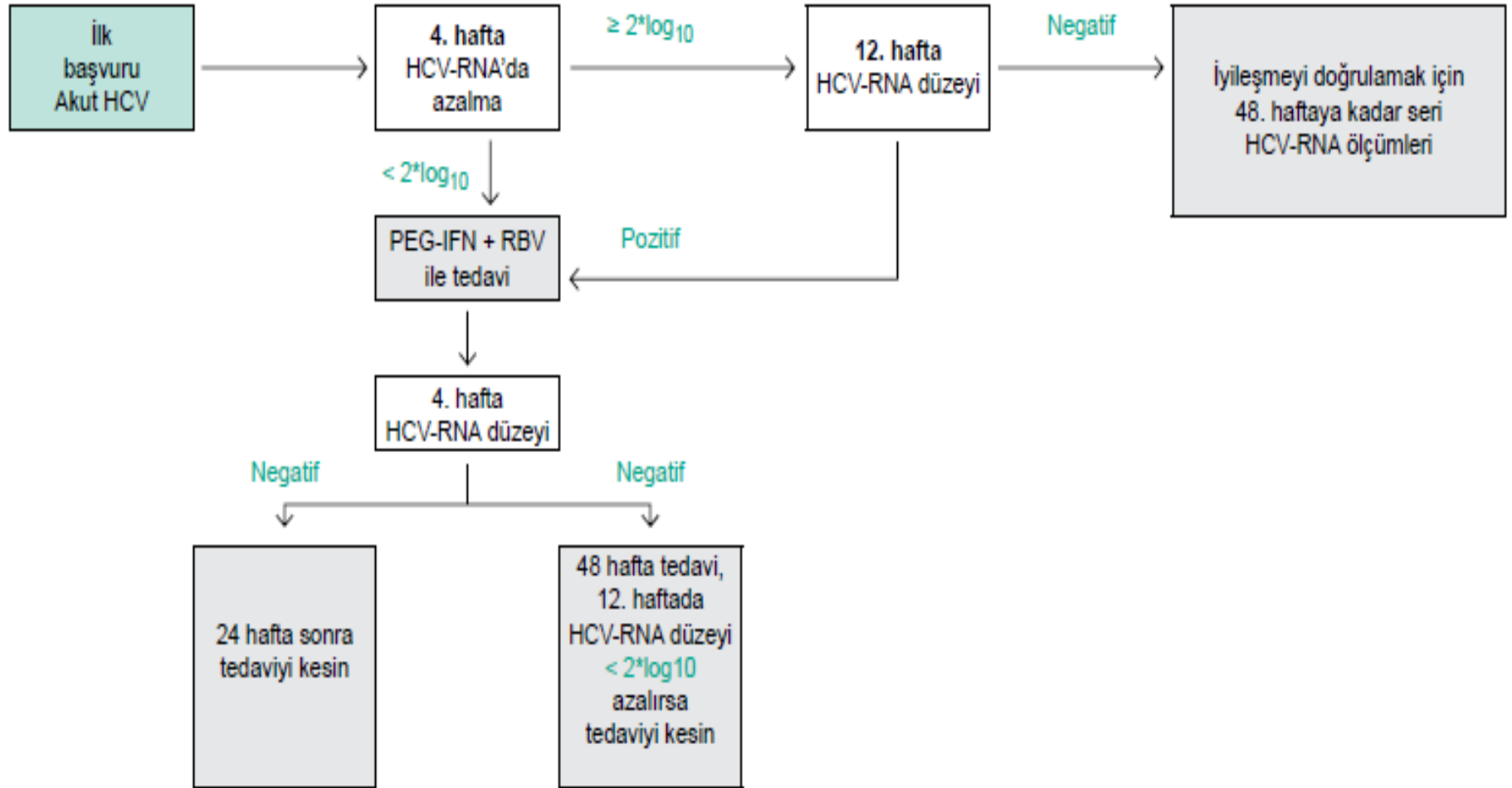
| Selected HIV Drugs           | HCV DAA drugs                                   |   |   |                                     | HCV Non-DAA Drugs |                            |
|------------------------------|---|---|---|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|
|                              | NS5B Inhibitor                                  | Coformulated NS5A/NS5B Inhibitor  | Coformulated NS5A/HCV PI Plus NS5B Inhibitor                  | HCV Protease Inhibitor <sup>2</sup> |                   |                            |
|                              | Sofosbuvir                                      | Ledipasvir/Sofosbuvir   | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir <sup>2</sup> | Simeprevir                          | Ribavirin         | Pegylated Interferon alpha |
| Pls, continued               |   |   |   |                                     |                   |                            |
| TPV/r                        | ✗   | ✗   | ✗   | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| <b>NNRTIs</b>                |   |   |   |                                     |                   |                            |
| EFV                          | ✓   | ✓<br>If EFV used with TDF/FTC, monitor for TDF toxicity due to ↑ TDF concentrations | ✗   | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| ETR                          | ✓   | ✓   | ✗   | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| NVP                          | ✓   | ✓   | ✗   | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| RPV                          | ✓   | ✓   | ✗   | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| <b>INSTIs</b>                |   |   |   |                                     |                   |                            |
| DTG                          | ✓   | ✓   | ?   | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| EVG/c/TDF/FTC                | ✓   | ✗   | ✗   | ✗                                   | ✓                 | ✓                          |
| EVG (plus PI/r Without COBI) | Refer to recommendations specific to each PI/r. |   |   |                                     |                   |                            |
| RAL                          | ✓   | ✓   | ✓   | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |
| <b>CCR5 Antagonist</b>       |   |   |   |                                     |                   |                            |
| MVC                          | ✓   | ✓   | ✗   | ✓                                   | ✓                 | ✓                          |

# HIV(+) hastada Akut HCV infeksiyonunun tedavisi

- Akut HCV infeksiyonu olan bireylerin belirlenmesi, akut evrede tedavi sonucunda elde edilecek KVC oranlarının kronik HCV'deki yanıtlardan daha iyi olması nedeniyle önemli
- HCV-RNA hasta ilk başvurduğunda ve 4 hafta sonra ölçülmeli
- Tedavi, 4. haftada HCV-RNA düzeyinde başlangıca göre  $2 \cdot \log 10$  düzeyinde bir düşüş olmayanlara ve akut HCV tanısından 12 hafta sonra serum HCV RNA düzeyi sebat edenlere önerilmelidir
- Tedavinin süresi, GT dikkate alınmaksızın HVC'ye göre belirlenmeli
- Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde  $\geq 2 \cdot \log 10$  azalma olmayan bireylerde tedavi kesilmeli
- AHCV'de RBV tedavisinin süresi henüz belirsiz
- PegIFN-RBV kombinasyonu ile elde edilen yüksek şifa oranları dikkate alındığında, virolojik yanıt alınamayan olgular (12. haftada HCV-RNA düzeyinde  $< 2 \cdot \log 10$  azalma) haricinde DEA'lar önerilmez;
- Virolojik yanıt alınamayan olgularda tedavinin DEA'lar ile güçlendirilmesi bireysel düzeyde tartışılmalıdır.



## HCV/HIV Koenfeksiyonu Olan Bireylerde Akut HCV'nin Yönetimi için Algoritma



# AHCV tedavi:

- HIV li kişilerde akut HCV tedavisi 2011 konsensus klavuzunda düzenlenmiştir.
- Genotipe bakılmaksızın PegİFN ve kiloya ayarlı ribavirin tedavisi önerilmiştir.
- Tedavi süresi tedavi cevap kinetiklerine bağlanmıştır
- 4 haftada serum RNA seviyesi negatif olanlarda tedavi süresi 24 hafta, 4 haftada viral cevap da gecikme olursa 48 haftadır



Teşekkür ederim