



HIV VE HCV KO-ENFEKSİYONU

Doç.Dr. Özgür Günel
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Review

HIV/AIDS: trends in the Middle East and North Africa region



Deniz Gökengin ^{a,1}, Fardad Doroudi ^{b,2}, Johnny Tohme ^{c,3}, Ben Collins ^{d,4}, Navid Madani ^{e,*}

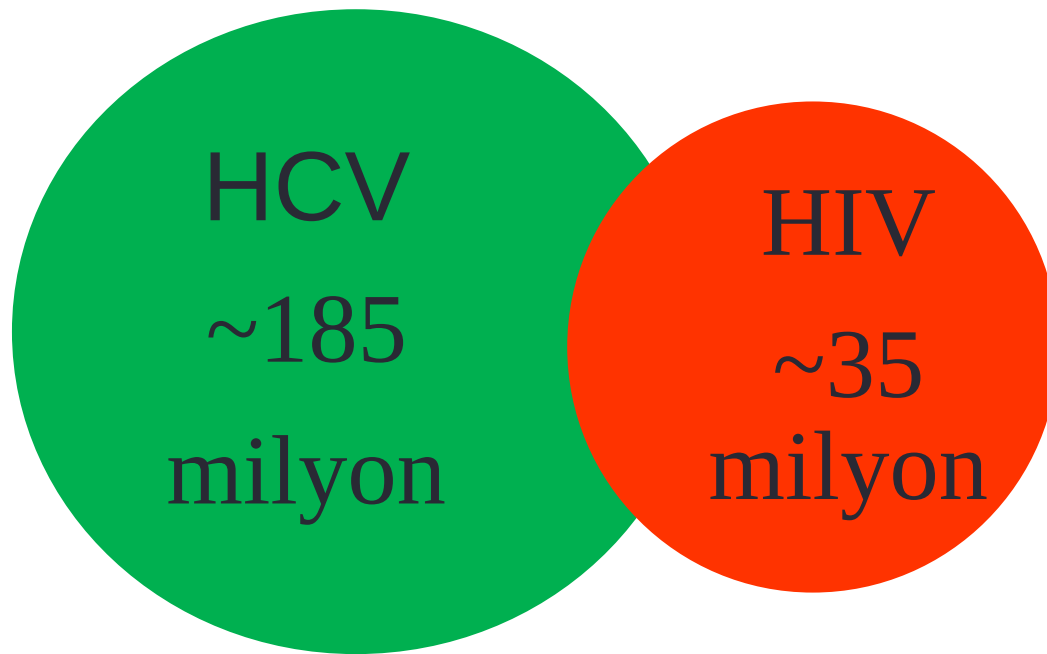
- While the annual number of new HIV infections in Sub-Saharan Africa has declined by 33% since 2005, new HIV infections have been on the rise in Eastern Europe, MENA, and Central Asia in recent years.
- The rising trends in new infections are a cause for serious concern in MENA(The Middle East and North Africa).

Epidemiyoloji ve bulaş

- HIV ve HCV koenfeksiyonu benzer bulaş yollarının (parenteral,seksüel,vertikal) olması nedeniyle sıklıkla görülebilmektedir.
- ABD' de HIV+ kişilerin %25' inin her iki virüslede enfekte olduğu tahmin edilmektedir.

Rockstroh JK, J Infect Dis 2005

Dünyada



~ 10 milyon
HIV/HCV koenfeksiyonu

Epidemiyoloji ve bulaş

- Rusya'da iv ilaç bağımlılığının fazla olması nedeniyle HIV(+) hastaların %70' inin HCV ile koenfekte olduğu tahmin edilmektedir.
- Batı avrupada ortak iğne ucu kullanımını engelleme çalışmaları sonrası, Barselona' da koenfeksiyon oranı 2008' de %10' a kadar indirilmiştir.



Trevino A, CROI Abst.2009

Epidemiyoloji ve bulaş



- HCV nin kan yoluyla bulaş riski, HIV virüsüne göre 10 kat daha yüksektir.
- Koenfeksiyon riski o nedenle İV ilaç bağımlıları ve kan transfüzyonu alıcılarında daha yüksek olmaktadır.
- Cinsel yolla bulaş riski ise HIV ve HBV virüslerinde çok daha yüksektir (HCV heteroseksüel bulaş riski %1).

Vogel M, J Viral Hepat 2005

- HIV enfekte MSM grubunda HCV daha sık oranda bulaşıyor?? (%0,4-%18)

Urbanus AT, AIDS 2009

Low Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among HIV-Positive Patients: Data From a Large-Scale Cohort Study in Istanbul, Turkey.

Aydin OA¹, Yemisen M², Karaosmanoglu HK¹, Sargin F³, Gunduz A⁴, Ceylan B⁵, Mete B², Ozgunes N³, Sevqi DY⁴, Ozaras R², Tabak F².

Author information

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Turkey.

⁴Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sisli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

⁵Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Bezmialem Vakif University, Istanbul, Turkey.

Abstract

BACKGROUND: Rate of coinfection with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) varies in different countries. This may be attributable to common transmission routes as well as social, economic, and cultural factors.

OBJECTIVES: The purpose of this study was to investigate the prevalence and risk factors of HCV infection among HIV-positive patients in Istanbul, Turkey.

PATIENTS AND METHODS: Since January 2006 to November 2013, 949 HIV-positive patients that were enrolled in this study by ACTHIV-IST (Action Against HIV in Istanbul) Study Group, which consists of five centers to follow up HIV-positive patients in Istanbul. Epidemiologic and clinical data were collected retrospectively from medical records and were transferred to an HIV database system.

RESULTS: Among 949 patients, 84% were men and the mean age was 37.92 ± 11.54 years (range, 17-79). The most frequent route of transmission was heterosexual intercourse (48.8%), followed by men having sex with men (30.5%). Only nine patients (0.9%) had history of injection drug use (IDU). The prevalence of HIV/HCV coinfection was 0.9% (9/949). The IDU rate was 44.4% (4/9) in patients with HIV/HCV coinfection (three of them were not Turkish citizens), whereas this rate was only 0.6% in patients with only HIV infection ($P < 0.01$). Genotypes 1b, 2a/2c, and 3 were determined in five, one, and two patients, respectively. History of residence in a foreign country ($P < 0.01$) and imprisonment ($P < 0.01$) were also considered. HIV/HCV coinfection was observed in one patient. History of residence in a foreign country ($P < 0.01$) and imprisonment ($P < 0.01$) were also considered. HIV/HCV coinfection was observed in one patient.

CONCLUSIONS: Prevalence of HIV/HCV coinfection is considerably low in Turkey. The extremely rare prevalence of IDU might have a role in this low prevalence.

KEYWORDS: Hepatitis C Virus; Human Immunodeficiency Virus; Prevalence; Turkey

Epidemiyoloji ve bulaş

- İmmünkompetan anneden HCV için perinatal bulaş riski %1 dir.
- HIV/HCV koenfekte anneden bebeğe HCV geçişi %90 oranında artıyor.
- Uygun antiretroviral (ART) tedavi alan anneden bebeğine HCV bulaş riskinde ciddi bir artış görülmemiştir (%3).

Indolfi G, J Med Virol 2009

Polis CB. Clin Infect Dis. 2007

Klinik Seyir

- HIV+HCV koenfeksiyonunun klinik seyri HIV ilişkili immünsüpresyonun seviyesine bağlıdır.
- İmmünsüpresyon HCV virüs hastalığını alevlendirir.

HIV'in HCV üzerindeki etkileri (1)

- **Viral klirens:** Akut HCV enfeksiyonunda spontan klirens oranı düşük
- **Fibroz:** Progresyon daha hızlı, siroza ilerleme 3 kat yüksek.
3 yıl içinde % 25-50 hastada progresyon
Risk faktörleri:
 - ✓ İleri yaş, alkol, DM, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek aminotrasferaz düzeyi, **düşük CD4 hücre sayısı, HIV viremisi.**

Kim AY, et al. PLoS Med 2006.
Benhamou Hepatology 1999.

HIV'in HCV üzerindeki etkileri (2)

- **Hepatik dekompanseasyon/hepatosellüler karsinoma (HCC)** - gelişme oranı daha fazla

--HCC

- Fransa—2000 ile 2005 yılları kıyaslanmış ve koenfekte hastalarda HCC'ye bağlı ölüm oranlarının arttığı gözlenmiş  %15----%25¹
- ABD  risk 8X²

- **Mortalite ve morbidite:** risk fazla³
(ileri evre karaciğer hastalığı, ileri derecede immünsupresyon)

- **Antiretroviral tedavi:** siroza gidişi ve karaciğer ilişkili mortaliteyi azaltır⁴

¹Salmon-Ceron D, et al. J Hepatol. 2009

²Puoti M, et al. Curr Opin HIV AIDS. 2011

³Weber R, et al. Arch Intern Med 2006

⁴Thein HH, et al. NAIDS 2008

HCV'nin HIV üzerinde etkileri

- AIDS tanımlayıcı hastalık gelişimi
- AIDS'e bağlı ölüm

HCV RNA düzeyi AIDS'e ilerleme ve AIDS'e bağlı mortalite ile ilişkili

(HCV replikasyonu immün aktivasyona yol açar)

Greub G, et al.. Lancet. 2000;356(9244):1800.

Hernando V, et al.. J Hepatol. 2012;57(4):743.

Klinik Seyir

- ART tedavisi genellikle Hepatit C nin seyrini olumlu yönde etkilemekte ve karaciğer yetmezliği gelişmesini geciktirmektedir.
- Ancak ART ilaçların hepatotoksik etkileri karaciğer hastalığını alevlendirebilmektedir.
- Hastaların yaklaşık %10 kadarı ART nin hepatotoksik etkisi nedeniyle ilacına devam edememektedir.
- Özellikle ddl (didanozin) ve d4T (stavudin) kullanımından kaçınılması ve Nevirapin ve tipranavir kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir.

Klinik Seyir

- Bazı koenfekte hastalarda ART başlandıktan sonra karaciğer fonksiyon testlerinde daha ılımlı yükseklikler oluşabilmektedir.
- Bu muhtemelen immün sistem düzelmeye başlayınca HCV'nün inflamatuvar aktivitesinin artmasına bağlı olmaktadır.

Tanı



- Anti HCV (+) (Bulaştan sonra 1-6 ay içerisinde serokonversiyon gelişir)
- HCV RNA (Viremiyi göstermek ve tedavi yanıtını izlemede önemlidir)

(Koenfekte hastaların hepatit A ve Hepatit B açısından aşılınması unutulmamalıdır)

Tanı



- Akut HCV enfeksiyonunun tanısında da HCV RNA bakılması önerilir (HCV RNA pozitifleşmesine rağmen Anti-HCV uzun süre negatif kalabilmektedir).
- CD4 hücre sayısı **<100/mm³ olanlarda yalancı negatiflik**
- Ancak ART ile immün düzelmeye paralel olarak klinik semptomlarla birlikte hepatit C alevlenmeside görülebilmektedir.
- **Risk faktörü olan ve/veya açıklanamayan ALT yüksekliklerinde anti HCV negatif olsa da HCV RNA istenmeli**
- Bu nedenle ART tedavisi altında düzenli test takibi faydalıdır

Kim AY, Plos Med 2006

Onacini M. J Acquir Immune Defic Syndr

2001

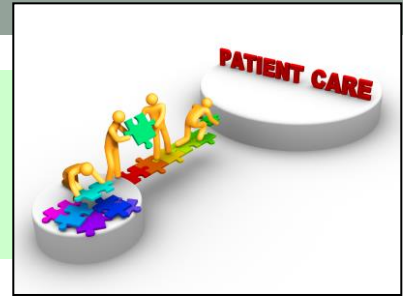
Chamie G, et al. Clin Infect Dis 2007

Tanı



- HIV+HCV koenfeksiyonunda karaciğer hastalığının evresinin belirlenmesi ve düzenli takibi önemlidir.
- Bir çalışmada koenfekte hastaların %25 inde sadece 3 yıl içerisinde karaciğer fibrozisinde ≥ 2 ve üzeri artış olduğu gösterilmiştir.

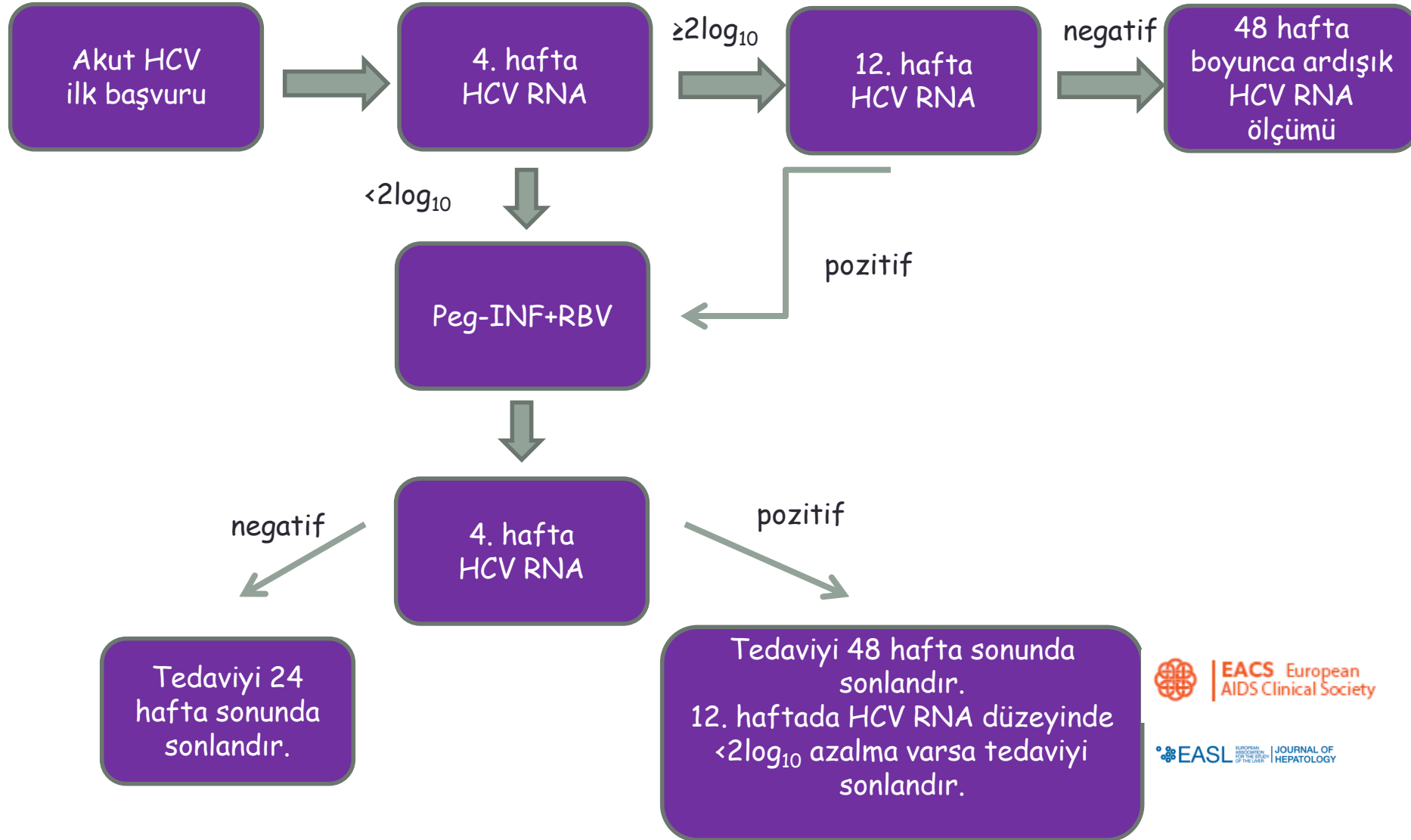
Tedavi



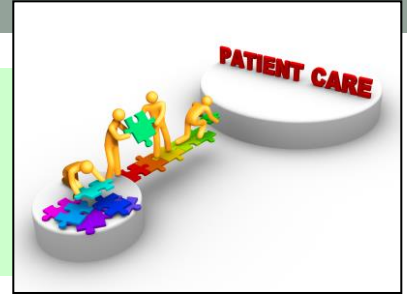
Akut Hepatit C

- Akut HCV enfeksiyonunda direkt etkili antivirallerin (DAA) kullanımıyla ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.
- Bu nedenle ilk seçenek Peg-IFN + Ribavirin kullanımıdır.
- Tedavinin 4. haftasında HCV RNA da 2 log düşme olmazsa veya 12. haftada RNA pozitif ise tedavi kesilebilir.
- Tedaviye yanıt oranı %70 kadardır (genotip 2-3 te %80).

Akut HCV



Tedavi



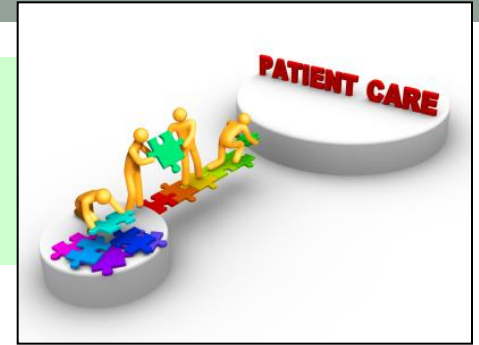
Kronik Aktif HCV Enfeksiyonu

- Karaciğer fibrozis evresinin bilinmesi tedavi planı için önerilmektedir (Fibroskan veya biyopsi)
- Fibrosiz evresi düşük hastalarda (F0/F1) ART tedavisinin öncelikle başlanması önerilmekte

Tedavi (EACS Guidelines 2015)

- HIV/HCV koenfeksiyonu tanısı konulduğunda;
 - CD4 > 500 hücre/uL , Kc. Fibrozis ≥ 2 ;
 - ART başlamadan önce HCV tedavisinin başlanması önerilir (olası ilaç etkileşimlerini en aza indirmek amacıyla)
- **CD4 hücre sayısı <500/mm³ ise erken ART ve HCV tedavisi önerilir**
- CD4 hücre sayısı <350/mm³ ise ART başla- HCV tedavisini ertele

Tedavi (DHSS)



- CD4 hücre sayısından bağımsız tüm HIV/HCV koenfekte hastalara ART başlanmalı (BII)
- CD4 hücre sayısı $>500/\text{mm}^3$ ise önce HCV tedavisi başlanmalı
- CD4 hücre sayısı $<200/\text{mm}^3$ ise ART başlanmalı- HCV tedavisi ertelenmeli

HIV/HCV koenfeksiyonunda Peg-IFN/RBV yanıtları

Çalışma	Rejim	KVY (%) G1 or G4	KVY (%) G2 or G3
RIBAVIC ¹ France (N = 412)	Peg-IFN α -2b RBV 800 mg	17	44
Laguno et al ² Spain (N = 182)	Peg-IFN α -2b RBV 800 – 1200 mg	28	62
ACTG A5071 ³ USA (N = 133)	Peg-IFN α -2a RBV 600 - 1000 mg	14	73
APRICOT ⁴ International (N = 868)	Peg-IFN α -2a RBV 800 mg	29	62
PRESCO ⁵ Spain (N = 389)	Peg-IFN α -2a RBV 1000 – 1200 mg	35	72

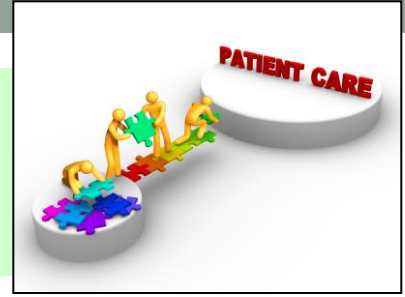
1. Carrat F, et al. JAMA 2004;292:2839–48; 2. Laguno M, et al. Hepatology 2009;49:22–31;
 3. Chung RT, et al. N Engl J Med 2004;351:451–9; 4. Torriani FJ, et al. N Engl J Med 2004;351:438–50;
 5. Núñez M, et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2007;23:972–82

Table 1. Completed or ongoing clinical trials for HCV direct-acting antiviral regimens for a previously untreated HCV genotype 1 infection in HIV-infected adults.

Direct-acting antiviral agent (Oral)	PegIFN (injection)	Ribavirin (oral)	Treatment	Sustained virologic response (%)
Telaprevir 750 mg every 8 h [34]	Alfa-2a 180 µg/wk	1000 or 1200 mg/d	48 wk (telaprevir for the initial 12 wk only)	74
Boceprevir 800 mg every 8 h [33]	Alfa-2b 1.5 µg/kg per wk	600-1400 mg/d	48 wk (48 wk for PegIFN and ribavirin; 44 wk for boceprevir)	63
Simeprevir 150 mg once daily [39]	Alfa-2a 180 µg/wk	1000 or 1200 mg/d	24 or 48 wk (simeprevir for the initial 12 wk only)	79
Sofosbuvir 400 mg once daily [38]	Alfa-2a 180 µg/wk	1000 or 1200 mg/d	12 wk (all drugs)	89
Sofosbuvir 400 mg once daily [35]	None	1000 or 1200 mg/d	24 wk (all drugs)	76
Fixed-dose combination of sofosbuvir/ledipasvir (400/90 mg) one tablet daily	None	None	12 wk	Pending NCT01878799
Sofosbuvir 400 mg/d plus daclatasvir 30 or 60 or 90 mg once daily	None	None	8 or 12 wk	Pending NCT02032888
Fixed-dose combination of ABT-450/ritonavir/ombitasvir (150/100/25 mg) once daily plus dasabuvir 250 mg twice daily	None	1000 or 1200 mg/d	12 or 24 wk	Pending NCT01939197
Fixed dose combination MK-5172/MK-8742 (100/50 mg) one tablet once daily	None	None	12 wk	Pending NCT02105662

PegIFN, peginterferon; d, days; wk, weeks; h, hours.

Tedavi



Kronik Aktif HCV Enfeksiyonu

- HCV enfeksiyonunda kullanılan; PegIF+RIB / Telaprevir-Boseprevir kombinasyon tedavileri ilaç yan etkileri, çok sayıda ilaç kullanımı ve kalıcı viral yanıt oranlarının düşük olması nedeniyle **artık önerilmemektedir.**

Tedavi zamanı-ART naif hasta



- ❖ ART'ye bağlı yan etkiler ve tolerabilite tek başına değerlendirilir.
- ❖ ART ile birlikte immün sistemin restorasyonu ya da HIV viremisinin kontrol altına alınmasıyla HCV tedavisiyle ilgili daha olumlu sonuçlar elde edilir.

İnterferon içeren rejimler (EACS Guidelines 2015)

Genotip	Tedavi	Süre
Genotip 1/4	Sofosbuvir+Peg-IFN/RBV	12 hft (sirotiklerde 24 hft olabilir)
	Simeprevir*+Peg-IFN/RBV	24 hft** (sirotik veya nükseden olgularda, tedavi deneyimlilerde 48 hafta)
	Daklatasvir**+Peg-IFN/RBV	HVY (+) 24 hft HVY (-) 48 hft
Genotip 2	Peg-IFN/RBV	IFN'suz rejimler ilk tercih. SOF'a ulaşılamıyorsa tercih edilir. HVY (+) 24 hft HVY (-) 48 hft
Genotip 3	Sofosbuvir+Peg-IFN/RBV	12 hft (sirotiklerde 24 hft olabilir)
Genotip 5/6	Doğrudan antivirallerin etkinliği ile ilgili yeterli veri olmadığından genotip 1/4 gibi tedavi edilir.	

*Simeprevir 12 hafta verilir. ** Sadece genotip 4, daklatasvir sadece 24 hafta verilir. HVY: Hızlı virolojik yanıt

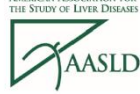
İnterferonsuz rejimler (EACS Guidelines 2015)

Genotip	Tedavi	Süre
Genotip 1/4	Sofosbuvir+RBV	24 hft*
	Sofosbuvir+simeprevir	12 hft**
	Sofosbuvir+daklatasvir	12 hft (sirotik olmayanlar) 24 hft (kompanse siroz)
Genotip 2	Sofosbuvir+RBV	12 hft***
Genotip 3	Sofosbuvir+RBV	24 hft
	Sofosbuvir+daklatasvir+RBV	24 hft (kompanse siroz+/- tedavi deneyimli)
Genotip 5/6	Doğrudan antivirallerin etkinliği ile ilgili yeterli veri olmadığından genotip 1/4 gibi tedavi edilir.	

*Sadece IFN'a uygun olmayan hastalarda lisanslı

** Tedavi deneyimli sirotik hastalarda tedavi süresi 24 haftaya uzatılabilir +/-RBV

*** Naif sirotik hastalarda veya nükseden olgularda tedavi süresi 16 haftaya , tedavi deneyimlilerde 24 haftaya uzatılabilir.

Genotip (naif hasta)		Önerilen tedaviler	
Genotip1		 AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES AASLD  IDSA Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C	
1a/1b	Ledipasvir/sofosbuvir	12 hft Öneri: IA	
1a/1b (1b'de RBV siroz varsa eklenir)	Paritaprevir/RTV/ombitasvir+ dasabuvir+RBV	12 hft (siroz yok) 24 hft (1a+siroz var) Öneri: IA	
1a/1b	Sofosbuvir+simeprevir+/-RBV (%90 SVR12)	12 hft (siroz yok) 24 hft (siroz var) Öneri: IIaB	
Genotip 2	Sofosbuvir+RBV (%88 SVR12) sirotik ve yanıtızsız hastalarda 16 hft	12 hft Öneri: IA Öneri: IIbC	
Genotip 3	Sofosbuvir+RBV	24 hft Öneri: IB	
Genotip 4	Ledipasvir/sofosbuvir	12 hft Öneri: IIbB	
	Paritaprevir/RTV/ombitasvir+ RBV	12 hft Öneri: IB	
	Sofosbuvir+RBV	24 hft Öneri: IIaB	
Genotip 5	Sofosbuvir+Peg-IFN+RBV	12 hft Öneri: IIaB	
Genotip 6	Ledipasvir/sofosbuvir	12 hft Öneri: IIaB	

Genotip (tedavi deneyimli)

Önerilen tedaviler



Recommendations for Testing, Managing,
and Treating Hepatitis C

Genotip1

Sirotik olmayan olgular

1a/1b (proteaz inhibitör deneyimli dahil)

Ledipasvir/sofosbuvir

12 hft
Öneri: IA

1a/1b
(1b'de RBV eklenmez)

Paritaprevir/RTV/ombitasvir+
dasabuvir+RBV

12 hft
Öneri: IA

1a/1b

Sofosbuvir+simeprevir+/-RBV

12 hft
Öneri: IIaB

Kompanse sirotik olgular

1a/1b (proteaz inhibitör deneyimli dahil)

Ledipasvir/sofosbuvir

24 hft
Öneri: IA

1a/1b

Paritaprevir/RTV/ombitasvir+
dasabuvir+RBV

12 hft (1b);24 hft (1a)
Öneri: IA

1a/1b

Sofosbuvir+simeprevir+/-RBV

24 hft
Öneri: IIaB

1a/1b (proteaz inhibitör deneyimli dahil)

Ledipasvir/sofosbuvir +RBV

12 hft
Öneri: IB
IIaB

Genotip 2

Sofosbuvir+RBV

12 -16 hft
Öneri: IA

Genotip (tedavi deneyimli)	Önerilen tedaviler	
Genotip 3	Sofosbuvir+RBV	24 hft Öneri: IB
Genotip 4	Ledipasvir/sofosbuvir	12 hft Öneri: IIaB
	Paritaprevir/RTV/ombitasvir+RBV	12 hft Öneri: IIaB
	Sofosbuvir+RBV	24 hft Öneri: IIaB
	Sofosbuvir+Peg-IFN+RBV	12 hft Öneri: IIaB
Genotip 5	Sofosbuvir+Peg-IFN+RBV	12 hft Öneri: IIaB
Genotip 6	Ledipasvir/sofosbuvir	12 hft Öneri: IIaB

ION-4

- **Ledipasvir/sofosbuvir; 12 hafta**
- **335 HIV/HCV koenfekte hasta**
(%20 sirotik, %50 tedaviye yanıtızsız)
- **Genotip 1a** (%75), 1b (%23), 4 (%2)
- Tenofovir/emtrisitabin + raltegravir (%44) veya efavirenz (%48) veya rilpivirin (%9)
- **KVY12 → %96**
- KVY12 → %94 (sirotik)
- KVY12 → %97 (tedavi deneyimli)

ALLY-2

- Sofosbuvir+ daklatasvir; 12 hafta
- 203 HIV/HCV koenfekte hasta; %14 sirotik (151 naif, 52 tedavi deneyimli)
- Genotip 1-4
- KVV12 → %97
- KVV12 → %97 (naif)
- KVV12 → %98 (tedavi deneyimli)

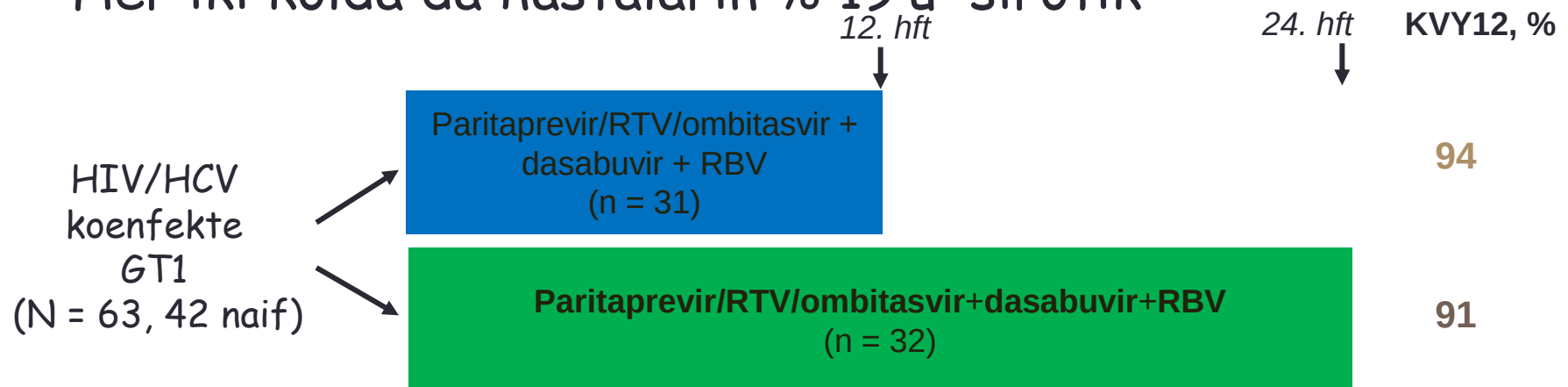
TURQUOISE I

Paritaprevir/RTV/ombitasvir+dasabuvir+RBV

GT1 HIV/HCV

- Açık etiketli faz II/III GT1, koenfekte hastalar
 - HIV-1 RNA < 40 kopya/mL ATV veya RAL tedavisi altında; CD4+ $\geq$ 200 veya CD4+% $\geq$ 14%

- Primer sonlanım noktası: KVV12
- Her iki kolda da hastaların % 19'u sirotik



Paritaprevir/RTV/ombitasvir 150/100/25 mg QD FDC; dasabuvir 250 mg BID; RBV 1000-1200 mg/gün.

Yeni tedavilere ulaşılamayan bölgelerde tedavi seçenekleri

Genotip 1

Minimal karaciğer tutulumu olan ya da olmayan hastalar

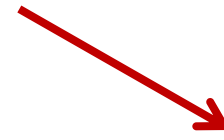


Yakın takip

✓IL28 B CC

✓HCV RNA <400.000-600.00 kopya/ml

Hafif ya da orta derecede karaciğer hastalığı olan hastalar; kontrendikasyon ya da komorbidite yoksa



Peg-INF/RBV +
telaprevir/boseprevir

Köprüleşme nekrozu veya kompanse karaciğer hastalığı olan hastalara en kısa sürede
(6-12 ay içinde yeni rejimler gelecekse beklenebilir)



Yeni tedavilere ulaşamayan bölgelerde tedavi seçenekleri

Genotip 1 dışı

- **Genotip 2,3**

Peg-INF/RBV; 48 hft

- **Genotip 4,5**

Peg-INF/RBV'e yanıt oranı çok düşük, mümkünse
sofosbuvirli rejimler beklenir

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Antiretroviral ilaçlar/hepatotoksisite

- Stavudin, didanozin, zidovudin → yağlı karaciğer hastalığı
- Didanozin → sirotik olmayan portal hipertansiyon
- Tipranavir/r → hepatotoksisite

İlaç etkileşimleri

ART	Telaprevir	Boseprevir
Raltegravir/dolutegravir/ elvitegravir	Standart doz	Standart doz
Rilpivirin/etravirin	Standart doz	Standart doz
Maravirok	2X150 mg	2X150 mg
Efavirenz/nevirapin	Telaprevir dozu 8 saatte bir 1125 mg (efavirenz)	Önerilmez
Atazanavir/ritonavir	Standart doz	Önerilmez
Darunavir/ritonavir	Önerilmez	Önerilmez
Lopinavir/ritonavir	Önerilmez	Önerilmez
Zidovudin	Önerilmez	Önerilmez
Kobisistat	Standart	Önerilmez

Rockstoch J (2014). Treatment of hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient. In: Thomas D (Ed). Uptodate. Retrieved from http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hepatitis-c-virus-infection-in-the-hiv-infected-patient?source=search_result&search=h%C4%B1v+hcv+coinfection&selectedTitle=27%7E150

www.hiv-druginteractions.org

www.hep-druginteractions.org

ARV	BOC	TPV	SMV	SOF*	DCV	FDV
ATV/r	CAUTION	STAND	CONTRA	STAND	↓ DCV	↓ FDV
DRV/r	CONTRA	CONTRA	CONTRA	STAND	N/A	↓ FDV
EFV	CONTRA	↑ TPV	CONTRA	STAND	↑ DCV	↑ FDV
RPV	STAND	CAUTION	STAND	STAND	STAND	N/A
ETV	CAUTION	CAUTION	CONTRA	STAND	N/A	N/A
RGV	STAND	STAND	STAND	STAND	STAND	STAND
DGV	N/A	N/A	CAUTION	STAND	N/A	N/A
MVC	↓ MVC	↓ MVC	STAND	STAND	STAND	STAND

*Tipranavir CONTRA with SOF

Ouwerkerk-Mahadevan et al. IDSA 2012 Abstract 49; Hulskotte et al. Clin Infect Dis 2013; de Kanter et al. CROI 2012; Bifano et al. CROI 2012; Kirby et al. AASLD 2012

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/26/hiv-hcv>

İlaç etkileşimleri

	Atazanavir	Zidovudin	Didanozin
Ribavirin	Total bilirübinde artış Artmış ribavirin ilişkili hemoliz + atazanavire ikincil bilirübin klirensinde azalma Telaprevir atazanavirin etkisini arttırır	Anemi	Mitokondriyal toksisite (pankreatit, laktik asidoz, steatoz) BİRLİKTE KULLANILMAMALI

İlaç etkileşimleri

Tipranavir/ritonavir	
Sofosbuvir	Sofosbuvir düzeyinde ↓

	Proteaz inhibitörleri,kobisistat	Non-nükleozid inhibitörleri: Efavirenz, nevirapin,etravirin
Simeprevir	ÖNERİLMEZ	ÖNERİLMEZ

İlaç etkileşimleri

	Tipranavir/ritonavir	Tenofovir içeren rejimler
Ledipasvir-sofosbuvir	ledipasvir-sofosbuvir düzeyi ↓	Tenofovir düzeyi ↑ (proteaz inhibitörleri ile birlikte verildiğinde efavirenze oranla düzey daha fazla yükselir) Tenofovir-emtrisitabin +ritonavir güçlendirilmiş proteaz inhibitörü alan hastalarda: -----tenofovir abakavire değiştirilir ya da -----proteaz inhibitörü raltegravir/dolutegravir/rilpivirine değiştirilir -----değiştiremez ise yakın takip (aylık Kr, fosfor, TİT) ; böbrek yetmezliği gelişirse anti-HCV tedavi kesilir -----Kr klirensi <60 ml/dak ise birlikte kullanılması önerilmez.

İlaç etkileşimleri

- HCV tedavisi için ART kesilmesi önerilmez (IIIA).
- **Ledipasvir/sofosbuvir**  **kobisistat ve elvitegravir** ile kullanılmamalı (IIIC).
- **Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir**



efavirenz (↑), rilpivirin (↑), darunavir (↓) veya lopinavir/r (↑)
ile kullanılmamalı (IIIB).

- Paritaprevir/ritonavir /ombitasvir +dasabuvir ART almayan hastalarda kullanılmamalı (IIIB).

İlaç etkileşimleri (EACS Guidelines 2015)

DEA'lar ile ARV'ler Arasındaki Etkileşimler

HCV İlaçları		ATV'ir	DRV'ir	LPV'ir	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
DEA'lar	Bosprevir	D35%	↓32%D44%	↓45%D34%	↓10%E20%	↑10%D23%	↓E	E	E	↔	↓D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Daklatasvir	↑110% ^{II}	↑ ^{II}	↑ ^{II}	↓32% ^{IV}	↓ ^{IV}	↓ ^{IV}	↔	↔	↔	↑ ^I	↔	↔	↔	↔	↑10%E10%	↔
	Simeprevir	↑	↑	↑	↓71%D10%	↓	↓	↑8%E12%	↔	↔	↑	↓11%E8%	↔	↔	↔	↓14%E18%	↔
	Sofosbuvir	↔	↑34%	↔	↓8%D4%	↔	↔	↑9%E8%	↔	↔	↔	↓13%D27%	↔	↓6%	↔	↓6%	↔
	Telaprevir	↓20%E17%	↓35%D40%	↓54%	↓36%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E25%	↑13%D18%	E31%	↔	↔	↔	E30%	↔

Açıklama

- ↑ DEA'ya maruz kalma artabilir
- ↓ DEA'ya maruz kalma azalabilir
- ↔ önemli bir etki yok
- D ARV'ye maruz kalma azalabilir
- E ARV'ye maruz kalma artabilir

Rakamlar, DEA'ların ve ARV'lerin EAA değerlerindeki artışı/azalmayı ilaç etkileşim çalışmalarında gözlemlendiği gibi yansıtmaktadır.

- I olası hematolojik toksisite
- II ATV'ir ile birlikte kullanımda Daklatasvir günde bir kez 30 mg şeklinde azaltılmalı. Güçlendirilmemiş ATV ile birlikte kullanımda dozun azaltılması gerekmez.
- III Daklatasvir dozu günde bir kez 30 mg şeklinde azaltılmalı
- IV Daklatasvir dozu günde bir kez 90 mg şeklinde artırılmalı.

Renklerin açıklaması

- Klinik açıdan önemli etkileşim beklenmez.
- Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- Dozun ayarlanmasını veya yakın izlem gerektiren olası etkileşim.

Not: İlaç etkileşiminin derecelendirilmesi için kullanılan sembol (yeşil, amber, kırmızı) www.hep-druginteractions.org adresinden alınmıştır.

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 ^a	Ribavirin	Pegylated Interferon alpha
	Sofosbuvir	Ledipasvir/ Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir Plus Dasabuvir ^b	Simeprevir		
NRTIs						
3TC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ABC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
FTC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TDF	✓	✓ Monitor for TDF toxicity	✓	✓	✓	✓
ZDV	✓	✓	✓	✓	✗ ^c	✗ ^d
PIs						
ATV (Unboosted)	✓	✓	✓ Reduce ATV dose to 300 mg and take in AM at same time as (ombitasvir/paritaprevir/r plus dasabuvir). If RTV cannot be used, choose an alternative HCV regimen.	✗	✓	✓
ATV/r or ATV/c	✓	✓ If PIs (or ATV/c, DRV/c) is used with TDF, ↑ TDF concentrations are expected. If coadministration necessary, monitor for TDF-associated toxicities (see footnote ³)	✓ 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	✓		✗	✗	✓	✓



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 ^a		
	Sofosbuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir ^b	Simeprevir	Ribavirin	Pegylated Interferon alpha
PIs, continued						
TPVlr	✗	✗	✗	✗	✓	✓
NNRTIs						
EFV	✓	✓ If EFV used with TDF/FTC, monitor for TDF toxicity due to ↑ TDF concentrations	✗	✗	✓	✓
ETR	✓	✓	✗	✗	✓	✓
NVP	✓	✓	✗	✗	✓	✓
RPV	✓	✓	✗	✓	✓	✓
INSTIs						
DTG	✓	✓	?	✓	✓	✓
EVGlc/ TDF/FTC	✓	✗	✗	✗	✓	✓
EVG (plus PIr Without COBI)	Refer to recommendations specific to each PIr.					
RAL	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CCR5 Antagonist						
MVC	✓	✓	✗	✓	✓	✓

Tedavi rejimleri

İnterferonsuz rejimler mümkünse ilk tercih

Genotip 1

- Ledipasvir-sofosbuvir (12 hft)
- Sofosbuvir+simeprevir+ribavirin (12 hft)
- Paritaprevir/RTV/ombitasvir+dasabuvir+RBV (12-24 hft)
- Sofosbuvir/simeprevir+Peg-IFN+ribavirin* (12 hft)
- Sofosbuvir+ribavirin* (24 hft)

Tedavi rejimleri

İnterferonsuz rejimler mümkünse ilk tercih

Genotip 2,3,4,5,6

- Sofosbuvir+ribavirin (12-24 hft)
- Sofosbuvir+Peg-IFN+ribavirin (12 hft)

Teşekkürler

