

La terapia con i nuovi DAA in pazienti affetti da coinfezione HIV/HCV: esperienza di un centro.

DAA's treatment in HIV/HCV coinfecting patients: a single center experience.

Diletta Barbanotti ¹, Emanuela Messina ², Hamid Hasson ¹, Liviana Della Torre ¹, Concetta Vinci ¹, Stefania Salpietro ¹, Daniela Zandonà ¹, Rossana Melzi ¹, Sabrina Bagaglio ¹, Giulia Morsica ¹, Caterina Uberti Foppa ^{1,2}

¹Dipartimento di malattie infettive, Ospedale San Raffaele, Milano

²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Autore per la corrispondenza:

Diletta Barbanotti

Dipartimento di malattie infettive, Ospedale San Raffaele, via Stamira d'Ancona 20 20127 Milano
dilettabarbanotti@gmail.com

Keywords:

HCV, DAAs, SVR, HIV, coinfection

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2017; 2(2): 35-40

DOI: 10.19198/JHA31428

Riassunto

Gli antivirali ad azione diretta (DAAs) in regimi anti-HCV IFN-free hanno dimostrato un ottimo profilo di sicurezza ed eccellenti tassi di risposta (sustained virological response, SVR), raggiungendo percentuali di risposta lievemente inferiori negli studi "real life".

In questa analisi retrospettiva sono state valutate sicurezza ed efficacia virologica in termini di SVR in 177 pazienti HIV/HCV coinfecti che hanno iniziato il trattamento tra aprile 2015 e marzo 2017 presso la divisione di malattie infettive dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

La popolazione era rappresentata da 135 (76%) uomini, età mediana 54 anni, 166 (94%) avevano epatopatia avanzata (METAVIR F3-F4). La distribuzione dei genotipi (GT) era GT1 n=102 (57,6%), GT2 n=6 (3,5%), GT3 n=44 (25%), GT4 n=25 (14%).

I regimi più impiegati erano sofosbuvir + simeprevir (n=41, 23%), ledipasvir (n=53, 30%) o daclatasvir (n=41, 23%). La ribavirina (RBV) è stata associata complessivamente in 150 (85%) pazienti. La durata dei regimi era di 12 (n=83, 47%) o 24 settimane (n=94, 53%). Ad ogni "time point" l'aderenza è stata valutata tramite il conteggio delle compresse.

Complessivamente la SVR era 98%, quattro pazienti hanno presentato relapse. Nessun paziente ha sospeso la terapia con DAAs per eventi avversi. In 6 (4%) è stata sospesa RBV per anemia. Nessun paziente ha riportato fallimenti virologici HIV, ma 25 (14%) hanno avuto blip viremici.

La terapia con DAAs in soggetti coinfecti è risultata sicura ed altamente efficace; il largo utilizzo di RBV, il monitoraggio dell'aderenza e l'adeguata durata del trattamento, soprattutto nei pazienti cirrotici, hanno contribuito ad ottenere tali risultati.

Abstract

Direct acting antivirals (DAAs) in anti-HCV IFN-free treatment showed excellent safety profile and high success rate (sustained virological response, SVR), achieving slightly lower SVR rates in "real life" studies.

Data from 177 HIV/HCV coinfecting patients were collected in this retrospective analysis. Patients started anti-HCV therapy from April 2015 to March 2017 at infectious disease department, San Raffaele Hospital, Milan. Among the studied population, 135 (76%) were males, median age 54 years and 166 (94%) had advanced liver disease (METAVIR F3-F4). Genotypes (GT) distribution was: GT1 n=102 (57.6%), GT2 n=6 (3.5%), GT3 n=44 (25%), GT4 n=25 (14%).

At each time point, adherence was evaluated by counting the tablets.

Most used antiviral regimens were sofosbuvir combined with either simeprevir (n=41, 23%), ledipasvir (n=53, 30%), or daclatasvir (n=41, 23%). Ribavirin (RBV) was added to DAAs in 150 (85%) cases. Anti-HCV regimens lasted 12 (n=83, 47%) or 24 weeks (n=94, 53%).

The overall SVR was 98%, four patients relapsed after treatment end. No DAAs discontinuation due to adverse events occurred; 6 (4%) patients stopped RBV because of anaemia. No HIV viral failure was observed, but 25 (14%) patients had viral blips.

DAAs therapy was safe and highly effective in HIV/HCV coinfecting subjects; frequent use of RBV, strict compliance monitoring and adequate treatment duration, especially in cirrhotic patients, played an important role in reaching such results.

Introduzione

Secondo recenti stime epidemiologiche, la coinfezione HIV/HCV interessa circa 2,2 milioni di soggetti nel mondo, pari al 2,4% dei pazienti HIV positivi. I due virus condividono le stesse modalità di trasmissione per via parenterale e di conseguen-

za la prevalenza della coinfezione è particolarmente elevata nei soggetti HIV+ che fanno uso di droghe per via endovenosa, raggiungendo più dell'80% in questa particolare sottopopolazione (1). Negli ultimi due anni, inoltre, si è assistito ad un aumento dell'incidenza di infezione acuta da HCV, che

si attesta a circa 2-12 per 1000 persone/anno, in particolare nei pazienti omosessuali maschi (men who have sex with men, MSM) (2).

La contemporanea presenza del virus HIV favorisce una più rapida progressione del danno epatico verso cirrosi ed "end stage liver disease". La diminuzione della risposta immune, le possibili tossicità farmacologiche da antiretrovirali (ARV), e l'aumento della traslocazione intestinale per perdita della funzione di barriera sono tra i principali fattori correlati ad HIV che favoriscono l'evoluzione dell'epatopatia (3). In questo contesto, l'eradicazione dell'epatite C risulta un obiettivo di primaria importanza, rappresentando uno strumento in grado di ridurre la mortalità per cause epatiche ed extra epatiche, ma anche una valida strategia per il controllo della diffusione dell'infezione da HCV, con un importante risvolto in termini di risorse sociali ed economiche (4).

Dal 2011 sono stati approvati i primi farmaci antivirali ad azione diretta (direct acting antivirals, DAAs), dapprima in associazione a interferone (IFN) e ribavirina (RBV) e successivamente, in regimi IFN-free, questi ultimi associati ad un elevato tasso di risposta virologica sostenuta (SVR) e un ottimo profilo di tollerabilità. L'approvazione di tali regimi anche nei pazienti più compromessi, associata alla progressiva riduzione dei costi del trattamento ha reso l'eradicazione dell'infezione da HCV un obiettivo realisticamente perseguibile nei Paesi ad alto tenore economico. Il raggiungimento dello stesso traguardo nei Paesi in via di sviluppo rimane invece ad oggi subordinato allo sviluppo di strategie sanitarie globali (5).

In Italia, il recente allargamento dei criteri di eleggibilità ai pazienti co-infetti HIV/HCV indipendentemente dal grado di fibrosi (Metavir da F0 a F4), recepisce la maggior fragilità di questa particolare categoria di pazienti.

Dagli studi registrativi dei diversi DAAs è emerso come la coinfezione con HIV abbia un pattern di risposta virologica sovrapponibile a quella della popolazione monoinfetta HCV, che supera il 95% (6-8). Diversi studi "real life" hanno indagato questa categoria di pazienti, ottenendo tassi di SVR leggermente minori, più vicini al 90% (9-13).

L'obiettivo principale di questa analisi retrospettiva è stata la valutazione dell'efficacia virologica dei DAAs in "real life" in pazienti con co-infezione HIV/HCV, espressa come tasso di SVR12. Obiettivi secondari sono stati la valutazione della sicurezza dei DAAs e degli eventuali fallimenti HIV-relati.

Metodi

Sono stati inclusi nell'analisi soggetti con coinfezione HIV/HCV afferenti al dipartimento di malattie infettive dell'ospedale San Raffaele di Milano tra aprile 2015 e marzo 2017.

La terapia anti-HCV è stata definita previa rivalutazione di ogni soggetto tramite esami ematochimici e strumentali. La fibrosi epatica è stata studiata mediante Fibroscan (Echosens, Paris) e classificata secondo Metavir, definendo il grado F3 come stiffness compresa tra 9,5 e 12,4 kPa e F4 per i valori $\geq 12,5$ kPa.

La terapia cronica, inclusi gli antiretrovirali, è stata attentamente rivalutata e modificata in caso di verificata interazione farmacologica (drug-drug interaction, DDI) con i DAAs. In accordo con le linee guida europee per il trattamento dell'infezione da epatite C ed in base alla disponibilità effettiva dei farmaci, i pazienti sono stati trattati con DAAs \pm RBV per 12 o 24 settimane.

I dati virologici, clinici e biochimici sono stati raccolti secondo un calendario visite predefinito: basale (BL), settimane (week, w) 1, 2, 4 e successivamente ogni 4 settimane fino al termine del trattamento con DAAs (end of treatment, EOT). Per valutare l'outcome della terapia sono state inoltre eseguite delle visite di controllo a 4, 12 e 24 settimane post-treatment (w4pt, w12pt, w24 pt).

Ad ogni "time point" è stata verificata l'aderenza alla terapia tramite contabilità delle compresse rimanenti.

Per l'analisi virologica sono state impiegate le metodiche Abbott RealTime per HCV e per HIV-1 con limiti inferiori di quantificazione (lower limit of quantification, LLOQ) di 12 UI/mL e 40 copie/mL rispettivamente.

La SVR è stata definita come HCVRNA <12 IU/mL alla settimana 12 post treatment.

A tutti i partecipanti è stato sottoposto un consenso informato per la raccolta dei dati e lo stoccaggio dei campioni biologici.

I dati sono espressi come frequenza assoluta e percentuale o come mediana e intervallo interquartile.

Risultati

Caratteristiche della popolazione al basale

Sono stati inclusi nell'analisi 177 pazienti con coinfezione HIV/HCV. Le caratteristiche della popolazione sono descritte in *Tabella 1*.

La casistica era composta per lo più da soggetti di sesso maschile (n=135, 76%), di età mediana 54

		Mediana (IQR) oppure N (%)
Età		54 (52-57)
BMI (kg/m ²)		23,5 (21,1-25,9)
Sesso	F	42 (24%)
	M	135 (76%)
Fattore di rischio	tossicodipendenza	108 (61%)
	omo/bisessuale	14 (8%)
	eterosessuale	12 (7%)
	trasfusione	4 (2%)
	non noto	39 (22%)
Durata infezione HIV (anni)		30 (22-32)
Durata ARV (anni)		21 (17-24)
CD4 (cellule/microL)		587 (389-809)
CD4 (%)		30,3 (24,1-36,4)
Genotipo HCV	1a	76 (43%)
	1b	20 (11%)
	1c	6 (3,5%)
	2	6 (3,5%)
	3	44 (25%)
	4	25 (14%)
METAVIR	F2	11 (6%)
	F3	47 (27%)
	F4	119 (67%)
MELD		7 (7-10)
	A	96 (81%)
	B	10 (9%)
	C	0
Stiffness (kPa)		15,4 (11,8-25,4)
Log HCV RNA BL		5,82 (5,16-6,23)
Anti-HCV naive		100 (57%)

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione generale al basale.

anni e BMI 23,5 kg/m². L'infezione da HIV era generalmente di lunga durata (30 anni come valore mediano) e ben controllata dalla terapia antiretrovirale, con conta assoluta di linfociti CD4 pari a 587 cellule/microL (conta percentuale 30,3%).

Al baseline di terapia per HCV, 12 (7%) pazienti avevano viremia HIV positiva, tra i quali un soggetto, con HIV RNA pari a 1050 copie/ml, era naive al trattamento ARV. Dei restanti 11 pazienti, 2 avevano viremia compresa tra 1000 e 3000 copie/ml, 3 tra 100 e 500 copie/ml, mentre per i rimanenti 6 HIV RNA era inferiore alle 100 copie/ml. Nella maggior parte della popolazione il fattore di rischio per la trasmissione della coinfezione era la pregressa tossicodipendenza (n=108, 61%).

In accordo con i dati epidemiologici per la coinfezione HIV/HCV, il genotipo (GT) 1a è stato individuato con maggior frequenza (n=76, 43%).

La maggioranza della casistica aveva un grado di fibrosi avanzata o cirrosi (n=166, 94%). Una piccola quota di soggetti con fibrosi ≤ F2 ha ricevuto la terapia anti-HCV nell'ambito del trattamento compassionevole per i pazienti coinfezti di genotipo 1 con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ dasabuvir (3D). La stiffness epatica era di 15,4 kPa e di 20,6 kPa nel sottogruppo dei pazienti cirrotici. Tra questi, una quota ridotta (n=10, 9%) aveva un quadro di cirrosi scompensata, ma nessuno di essi è stato classificato come stadio C secondo lo score Child-Pugh (CP).

La maggioranza dei soggetti era naive al trattamento anti-HCV (n=100, 57%).

Terapia antiretrovirale

Due pazienti erano naive al trattamento antiretrovirale, un terzo soggetto experienced aveva autonomamente sospeso la ARV in precedenza. Dato il mantenimento di un buon controllo sull'infezione da HIV, in nessuno dei tre casi è stato necessario impostare un trattamento antiretrovirale.

A causa di interazioni sfavorevoli con i DAAs, la metà dei pazienti in terapia antiretrovirale (n=89, 51%) ha richiesto una modifica del regime; lo schema più frequentemente introdotto è stato backbone + inibitore della integrasi.

Dei 174 pazienti in terapia ARV al basale, 123 avevano un regime con tre farmaci. Di questi, 115 (91%) assumevano una combinazione di backbone nucleotidico + un terzo farmaco tra inibitore delle proteasi (n=27, 22%), inibitore della integrasi (n=74, 60%) o inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (n=11, 9%). Altri 11(9%) soggetti assumevano schemi a tre farmaci diversi da quelli descritti. La distribuzione dei vari regimi ARV è riportata in *Tabella 2*.

Regimi anti-HCV

I regimi anti-HCV più frequentemente impiegati sono stati sofosbuvir (SOF) in associazione con simeprevir (SIM) (n=41, 23%), daclatasvir (DCV) (n=41, 23%), o ledipasvir (LDV) (n=53, 30%). Agli antivirali ad azione diretta è stata associata RBV nell'85% dei casi in totale e rispettivamente nell' 85%, 95%, e 70% dei tre schemi menzionati, con dosaggio variabile in base al peso del paziente (15 mg/kg).

La distribuzione dei regimi antivirali è riportata più dettagliatamente nella *Tabella 3*. Nei pazienti cirrotici gli inibitori della NS3/4A sono stati impiegati meno frequentemente per il noto rischio di scompenso epatico. La durata del regime è stata di 12 settimane per 83 (47%) pazienti, e 24 settimane per i restanti 94 (53%).

Sicurezza ed efficacia

La terapia anti-HCV è stata generalmente ben tollerata; gli eventi avversi farmaco correlati più comunemente rilevati sono stati anemia e astenia, verosimilmente associati alla somministrazione di RBV.

Dei 150 pazienti che hanno assunto RBV, 64 (43%) hanno richiesto una riduzione del dosaggio e 14 (1%) la stimolazione con eritropoietina, ma in nessun caso

è stato necessario ricorrere a emotrasfusioni né alla sospensione del regime con DAAs. In 6 (4%) soggetti la ribavirina è stata sospesa per peggioramento dell'anemia a partire dalla quarta settimana di trattamento.

In 4 (2%) pazienti è stata riscontrata iperbilirubinemia prevalentemente indiretta di grado 4.

Tre soggetti erano in terapia ARV con regimi contenenti atazanavir unboosted, sostituito con raltegravir in due pazienti che assumevano lo schema 3D + RBV, e con darunavir nel terzo soggetto trattato per HCV con SOF + RBV. La quarta paziente era in terapia con SOF + DCV + RBV e assumeva un regime ARV con lopinavir/ritonavir; in questo caso l'iperbilirubinemia si è risolta spontaneamente, senza necessità di modificare il trattamento.

Altri due pazienti hanno autonomamente sospeso la terapia con DAAs, per cause non correlate al trattamento, a 4 settimane dalla EOT prevista.

Due soggetti con epatopatia avanzata, entrambi CP B con MELD di 25 e 15, sono deceduti per cause non correlate al trattamento durante la terapia anti-HCV.

Efficacia virologica e fallimenti - HCV

Ad oggi 170 pazienti hanno terminato il regime anti-HCV, con HCVRNA<12 UI/mL alla fine del trattamento in tutti i casi. Dei 162 soggetti che hanno raggiunto la week 12 post treatment, 158 hanno ottenuto HCVRNA < LLOQ, con un tasso di SVR del 98%. Quattro (2%) pazienti cirrotici hanno presentato relapse, con ripositivizzazione della viremia HCV alla w4 pt in un caso e alla w 12 pt nei restanti tre; conseguentemente il tasso di SVR tra i pazienti con fibrosi ≤ F3 è del 100%.

Regime	N (%)
no ARV	3 (2%)
monoterapia	8 (4,5%)
due farmaci	36 (20%)
tre farmaci	123 (70%)
backbone+ PI	27 (22%)
backbone+ INSTI	74 (60%)
backbone+ NNRTI	11 (9%)
altri regimi	11 (9%)
quattro farmaci	6 (3%)
cinque farmaci	1 (0,5%)

Tabella 2. Distribuzione dei regimi di terapia antiretrovirale.

Regime	RBV- N (%)	RBV+ N (%)	Totale N (%)
SOF	0	14 (8%)	14 (8%)
SOF SIM	6 (3%)	35 (20%)	41 (23%)
SOF/LDV	17 (10%)	36 (20%)	53 (30%)
SOF DCV	2 (1%)	39 (22%)	41 (23%)
3D	2 (1%)	20 (11,5%)	22 (12,5%)
2D	0	5 (3%)	5 (3%)
DCV SIM	0	1 (0,5%)	1 (0,5%)
	27 (15%)	150 (85%)	

Tabella 3. Distribuzione dei regimi di terapia anti-HCV.

Relativamente ai quattro soggetti falliti al trattamento, i valori mediani di stiffness e MELD erano 29,3 kPa e 8,5 rispettivamente. In considerazione della severità della malattia epatica, due soggetti con genotipo 3a e 4d, trattati nella prima metà del 2015 hanno ricevuto un regime subottimale a base di SOF e RBV per 24 w. I restanti due pazienti, con genotipo HCV 1a e 4d hanno ricevuto rispettivamente SOF/LDV+ RBV 12 w e SOF+SIM +RBV 12 w.

I dati di farmacocinetica sulla terapia anti-HCV disponibili per i quattro soggetti falliti non differiscono in maniera sostanziale dalle concentrazioni rilevate nei soggetti che hanno raggiunto la SVR (dati non mostrati). La ricerca di varianti virali associate a resistenza (resistance associated variants, RAVs) è stata eseguita al momento del fallimento virologico e retrospettivamente sul campione prelevato al basale di terapia, rilevandone la presenza in un solo soggetto ad entrambi i time points (dati non mostrati).

Escludendo dall'analisi i due soggetti che hanno ricevuto un trattamento subottimale con SOF+RBV, la SVR relativa nel gruppo trattato per 24 w è pari al 100%.

Efficacia immunovirologica e fallimenti - HIV

Durante la terapia con DAAs non è stato registrato alcun fallimento virologico HIV relato, tuttavia 25 (14%) pazienti hanno avuto un blip virale, con negativizzazione della viremia al successivo controllo. Inoltre nel corso del trattamento è stato rilevato un progressivo calo nelle conte di linfociti totali e CD4, con ritorno ai valori basali dopo la fine dello schema anti-HCV. Questa alterazione non è risultata associata ad eventi clinici (14).

Discussione

La risposta al trattamento anti-HCV con DAAs nei pazienti co-infetti HIV è stata indagata con studi registrativi degli antivirali ad azione diretta, con tassi di SVR paragonabili a quelli dei monoinfetti HCV, superiori al 95%.

Sulla base di questi risultati, le linee guida internazionali per il trattamento dell'epatite C raccomandano i medesimi schemi di trattamento per coinfetti e monoinfetti HCV.

Negli studi "real life" la percentuale di successo in questa particolare popolazione diminuisce lievemente, attestandosi comunque attorno al 90% (9-13).

La SVR risultata dall'analisi della nostra casistica è molto elevata, tendenzialmente superiore rispetto ai dati "real life" di letteratura nei soggetti coinfetti, ma paragonabile a quella ottenuta dai trials nei monoinfetti.

Alcuni fattori hanno tuttavia contribuito in maniera rilevante al raggiungimento del 98% di successo terapeutico. In primo luogo, in considerazione della elevata proporzione di pazienti cirrotici, in assenza di franche controindicazioni al suo utilizzo, la ribavirina è stata impiegata in associazione ai farmaci antivirali in gran parte dei soggetti trattati, pari all'85%. Come emerso dai risultati, una quota rilevante di questi pazienti ha manifestato eventi avversi di grado lieve-moderato, tali da richiedere una riduzione della posologia. Tuttavia, solo in pochi casi è stato necessario sospendere la ribavirina, e in nessun caso prima della quarta settimana di trattamento. La ribavirina ha quindi probabilmente avuto un ruolo rilevante nel raggiungimento e nel mantenimento della risposta alla terapia in questa popolazione con epatopatia di stadio avanzato.

In accordo con le linee guida europee, tra i pazienti cirrotici 86 (72%) hanno ricevuto un trattamento di 24 settimane. Nonostante una sempre maggiore attenzione verso regimi "short-course" inferiori alle 12 settimane, il mantenimento di schemi terapeutici di maggiore durata in questa classe di soggetti particolarmente compromessi sembra necessario al fine di consolidare il risultato ottenuto, a fronte di eventi avversi di grado lieve-moderato (15). Il successo terapeutico totale (SVR=100%) raggiunto nel sottogruppo di pazienti trattati per 24 settimane (escludendo i due pazienti che hanno fallito il trattamento avendo ricevuto un regime subottimale), conferma questa ipotesi.

Un tale tasso di eradicazione di HCV è probabilmente anche il risultato di una scrupolosa aderenza al trattamento, che è stata monitorata in maniera costante con il supporto del team infermieristico, attraverso verifica diretta della contabilità delle compresse di antivirali rimanenti.

L'aderenza terapeutica, in pazienti già in terapia ARV e spesso pluricomorbidi, ha rappresentato la chiave vincente della terapia, dimostrando ancora una volta il ruolo della "retention in care" fondata su un fitto intreccio di ruoli tra il paziente, il team di infermieri dedicati e i medici.

La contemporanea presenza della terapia antiretrovirale avrebbe potuto ridurre l'aderenza alla terapia per il maggiore "pill burden", anche se è possibile che il soggetto coinfecto in terapia da lungo tempo (21 anni come valore mediano nella nostra casistica) con ottima aderenza, testimoniata della stabile negatività della viremia HIV, abbia una maggiore attenzione e precisione nell'assunzione del tratta-

mento anti-HCV rispetto al paziente monoinfetto. L'utilizzo dei farmaci antivirali ad azione diretta in regimi IFN-free ± RBV nel paziente coinfecto HIV/HCV con epatopatia avanzata è risultato sicuro ed altamente efficace.

Il tasso di successo terapeutico è stato complessivamente del 98%, del 100% limitatamente ai soggetti non cirrotici, così come per i pazienti trattati per 24 settimane con regimi attualmente raccomandati dalle linee guida. Nell'attesa di trattamenti RBV-free più efficaci, l'impiego di ribavirina a dosaggio ottimale e di schemi terapeutici di adeguata durata in associazione alla valutazione dell'aderenza sono stati elementi decisivi nel raggiungimento e consolidamento di tali risultati.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano i pazienti e tutto il personale infermieristico coinvolto, che hanno reso possibile la realizzazione di questo studio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. *Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 797–808.
2. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H. *Incidence and Risk Factors for Incident Hepatitis C Infection Among Men Who Have Sex With Men With HIV-1 Infection in a Large Urban HIV Clinic in Tokyo*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 213.
3. Chen J, Feeney ER, Chung R. *HCV and HIV Co-infection: Mechanisms and Management*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 19: 161.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C*. *Gastroenterology* 2015; 149: 1345.
5. "WHO Global hepatitis report, 2017," WHO, 2017.
6. Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. *Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1*. *N Engl J Med* 2015; 373: 705–713.
7. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. *12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection ALLY-2 Study: Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens*. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1489.
8. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. *Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1*. *JAMA* 2015; 313: 1223.
9. Bruno G, Saracino A, Fabrizio C, et al. *Safety and effectiveness of a 12-week course of sofosbuvir and simeprevir ± ribavirin in HCV-infected patients with or without HIV infection: a multicentre observational study*. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 296–301.
10. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, et al. *All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV / Hepatitis C Virus – coinfecting Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe : Real-life Results From the Prospective ANRS CO13 – HEPAVIH Cohort*. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 763.
11. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. *High rates of hepatitis C virus HCV cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfecting patients: a real-world perspective*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2642.
12. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. *Direct-acting antivirals in hepatitis C virus HCV-infected and HCV/HIV-coinfecting patients: real-life safety and efficacy*. *HIV Med* 2017; 18: 284.
13. Ingiliz P, Christensen S, Kimhofer T, et al. *Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus HCV Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort GECCO-01*. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1320.
14. Merli M, Messina E, Salpietro S, et al. *Marked Decrease in Lymphocyte Count in HIV/Hepatitis C Virus HCV-Coinfected Patients With Advanced Liver Disease During Anti-HCV Treatment With Direct-Acting Antiviral Regimens Including Ribavirin*. *Clin Infect Dis* 2015; 62: 527.
15. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. *Gastroenterology* 2016; 151: 70–86.