

# Trattamento con antivirali ad azione diretta (DAAs) in pazienti monoinfetti e coinfecti HIV-HCV: l'esperienza del Progetto SCOLTA

## Treatment with directly acting antivirals (DAAs) in HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients: the experience of the SCOLTA Project

**Barbara Menzaghi, Tiziana Quirino**

ASST Valle Olona U.O. Malattie Infettive, Busto Arsizio (Va)

### Riassunto

L'infezione da HCV è presente in circa 170 milioni di pazienti nel mondo e circa il 20-30% dei pazienti sviluppa nel tempo cirrosi o epatocarcinoma (HCC). L'utilizzo dei farmaci antivirali diretti contro specifiche funzioni del virus (DAAs) ha consentito la guarigione della malattia in una percentuale di pazienti superiore a 90%. La coinfezione HIV/HCV interessa circa 2,2 milioni di soggetti e rappresenta un fattore prognostico sfavorevole di evoluzione di entrambe le infezioni. Obiettivo dello studio è verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con DAA's nella pratica clinica, confrontando i risultati ottenuti in pazienti HCV monoinfetti e con coinfezione HCV/HIV. Nell'ambito del Progetto SCOLTA, è stata attivata una coorte che ha arruolato 1152 pazienti monoinfetti e coinfecti in trattamento con DAAs; di questi 782 (67,9%) monoinfetti per HCV e 370 (32,1%) con coinfezione HCV/HIV. Il 93% dei pazienti ha raggiunto SVR 12. In 13 pazienti (1,1%) si è verificato fallimento, in 47 (4,1%) relapse e 11 (1%) pazienti hanno interrotto la terapia.

Non si sono avute differenze significative nella SVR in relazione al grado di fibrosi, alle settimane di trattamento e ai differenti genotipi. La co-infezione da HIV non è stata associata ad un peggiore risultato virologico.

In conclusione, l'utilizzo dei DAAs in pazienti monoinfetti e coinfecti HCV/HIV che presentavano nella maggior parte dei casi epatopatia avanzata è risultato sicuro ed altamente efficace e non ha mostrato differenze nei due gruppi trattati.

### Abstract

*HCV infection affects around 170 million people around the world. About 20-30% of patients develop cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) over time. The use of direct-acting antivirals (DAAs) has allowed over 90% of patients to be cured. HIV/HCV coinfection concerns around 2.2 million subjects and represents an unfavorable prognostic factor in the evolution of both infections.*

*The aim of this study is to verify the efficacy and tolerability of DAAs in clinical practice, comparing results obtained among HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfecting subjects. As part of the SCOLTA Project, we set up a cohort of 1152 monoinfected and coinfecting subjects treated with DAAs. Of these subjects, 782 (67.9%) were HCV-monoinfected and 370 (32.1%) were HIV/HCV-coinfecting. Overall, 93% of subjects reached SVR12. We observed a virologic failure in 13 patients (1.1%), a relapse in 47 patients (4.1%), while 11 subjects (1%) discontinued treatment. There were no significant differences in SVR rates with respect to fibrosis degree, treatment duration or different genotypes. HIV/HCV coinfection was not associated with a worse virologic outcome.*

*In conclusion, the use of DAAs in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfecting subjects proved to be safe and highly effective despite most patients presenting with evidence of advanced liver fibrosis.*

*As for safety and tolerability, no significant differences were noted between the two treated groups.*

### Autore

per la corrispondenza:

**Barbara Menzaghi**

ASST Valle Olona - U.O. Malattie Infettive  
P.le Solaro 3, Busto Arsizio (Va)

barbara.menzaghi@asst-valle-olona.it

### Keywords:

HIV infection;  
HCV infection; Directly acting antivirals (DAAs);  
HIV-HCV coinfection;  
Sustained virologic response (SVR)

**Potenziali conflitti di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(1): 3-9

DOI: 10.19198/JHA31443

### Introduzione

L'infezione da HCV è presente in circa 170 milioni di pazienti nel mondo ed è la più comune causa di epatopatia cronica (1-2); circa il 20-30% dei pazienti con infezione da HCV sviluppa nel tempo cirrosi o epatocarcinoma (HCC).

Nella malattia cronica da HCV l'obiettivo della terapia antivirale è l'eliminazione persistente del virus

dall'organismo del paziente con conseguente beneficio clinico. Per misurare il raggiungimento di questo obiettivo è stato creato un endpoint surrogato definito come risposta virologica sostenuta (SVR), ossia la negatività di HCV RNA nel sangue 12 settimane dopo il termine della terapia (3) che coincide con la guarigione. La SVR si è mostrata infatti duratura, ossia il 99% di coloro che la ottengo-

no rimangono HCV RNA-negativi dopo 7 anni (4). Per due decenni la cura dell'epatite da HCV è rimasta limitata all'uso dell'interferone (IFN), citochina immunomodulatrice utilizzata inizialmente da sola, poi, dalla fine degli anni '90 con la ribavirina. I risultati erano modesti, limitati nella pratica clinica, differenti in relazione al genotipo virale e non superiori al 30% di risposta virologica nella forma più diffusa della malattia, quella sostenuta dal genotipo 1.

Gli effetti avversi dell'IFN erano numerosi tanto da dissuadere molti pazienti a sottoporsi al trattamento. La presenza di comorbidità o coinfezioni poneva un ulteriore problema alla tollerabilità della terapia e al suo successo.

Negli ultimi anni si è sviluppato un approccio terapeutico con farmaci antivirali diretti contro specifiche funzioni del virus (DAAs). Facendo tesoro dell'esperienza dell'efficacia di combinazioni di più farmaci sperimentata nella terapia dell'infezione da HIV, le combinazioni di DAAs consentono di agire sinergicamente sul virus HCV, ottenendo in poche settimane la guarigione della malattia in una percentuale di pazienti superiore a 90%. L'efficacia e la tollerabilità dei nuovi farmaci rendono tali trattamenti disponibili per tutti i pazienti con la sola eccezione, per ora, di alcune situazioni cliniche molto avanzate.

SVR, quando ottenuta in pazienti senza cirrosi, riduce l'incidenza di complicanze quali diabete, linfoma non-Hodgkin, complicanze cardiovascolari e aumenta la sopravvivenza dei pazienti (5).

In pazienti con cirrosi compensata l'ottenimento dell' SVR determina la regressione della cirrosi in circa il 60% dei casi dopo 5 anni (6) e previene lo scompenso epatico (6). Questi benefici si traducono in un'aumentata sopravvivenza dei pazienti cirrotici che hanno ottenuto una SVR rispetto a pazienti non trattati o non guariti.

Un'altra condizione che funziona da fattore "accelerante" l'evoluzione dell'infezione da HCV è la concomitanza con l'infezione da HIV.

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 (9). La contemporanea presenza del virus HIV favorisce una più rapida progressione del danno epatico verso cirrosi. La diminuzione della risposta immune, le possibili tossicità farmacologiche da antiretrovirali sono tra i principali fattori correlati

ad HIV che favoriscono l'evoluzione dell'epatopatia (10). 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 (11). 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).

Dagli studi registrativi dei diversi DAAs è emerso come i soggetti con coinfezione con HIV mostrino una SVR sovrapponibile a quella della popolazione monoinfetta HCV, che supera il 95% (12-14).

Obiettivo del nostro studio è verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con DAA's nella pratica clinica, confrontando i risultati ottenuti in pazienti HCV monoinfetti e con coinfezione HIV/HCV.

## Materiali e metodi

Il Progetto SCOLTA (Surveillance Cohort Long-Term Toxicity of Antiretrovirals/Antivirals) è un studio osservazionale, prospettico, multicentrico che arruola, in differenti coorti, pazienti che iniziano un trattamento con antiretrovirali/antivirali per valutarne la sicurezza e la tollerabilità nella pratica clinica. Nell'ambito di questo Progetto nel 2014 è stata attivata una coorte in cui sono stati arruolati pazienti monoinfetti per infezione da HCV e coinfezioni HIV-HCV che hanno iniziato trattamento con DAAs.

Allo studio hanno aderito 16 Centri di Malattie Infettive uniformemente distribuiti nel territorio italiano.

Trattandosi di uno studio osservazionale, la scelta dei farmaci da utilizzare era riservata al curante; sono state seguite quindi le indicazioni delle principali Linee guida nazionali e internazionali (7-8) con DAAs ± ribavirina per 12 o 24 settimane. La

terapia cronica è stata attentamente rivalutata e modificata in caso di verificata interazione farmacologica. Ugualmente riservata al curante, per i soggetti con coinfezione HIV/HCV la valutazione in merito alla necessità di variare il trattamento anti-retrovirale per evitare note interazioni.

Per ciascun paziente sono stati utilizzati i dati presenti nella cartella clinica informatizzata o cartacea dell'ambulatorio di malattie infettive e trasferiti nel database di raccolta dati disponibile sul sito web del Progetto SCOLTA ([www.cisai.it](http://www.cisai.it)). I pazienti sono stati valutati all'arruolamento e successivamente ogni mese sino al termine del trattamento; sono stati raccolti dati clinico-anamnestici (età, sesso, stadiazione della malattia, presenza di coinfezioni e comorbidità) e dati di laboratorio.

L'outcome della terapia è stata valutata con un controllo a 12 settimane dalla fine del trattamento. Ad ogni visita sono stati registrati eventuali effetti avversi segnalati dal paziente ed è stata verificata l'aderenza alla terapia.

Tutte le valutazioni sono state eseguite sia per i pazienti monoinfetti per HCV che per i coinfezioni HIV/HCV; per questi ultimi sono state raccolte anche informazioni riguardanti il trattamento per HIV e attraverso la valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie e della carica virale di HIV è stato seguito lo stato della malattia.

### Analisi statistiche

I soggetti in studio sono stati descritti utilizzando la media ( $\pm$  deviazione standard, DS) per le variabili continue, e la frequenza (%) per quelle categoriche o discrete. Le differenze tra i due gruppi (monoinfetti e coinfezioni) sono state valutate usando l'analisi della varianza per le variabili continue e il test del chi quadro per le variabili categoriche (con il metodo di Cochran-Mantel-Haenszel in caso di variabili categoriche ordinali). Nell'analisi *intention-to-treat* è stato considerato fallimento tutto ciò che non era SVR 12 (interruzione, fallimento, relapse), mentre nell'analisi *per-protocol* sono stati confrontati solo i fallimenti virologici veri (escludendo quindi le interruzioni). Per stimare l'associazione tra esiti del trattamento e l'appartenenza ai due gruppi, sono stati calcolati l'odds ratio (OR) e il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Nell'equazione di regressione logistica sono stati inclusi i fattori potenzialmente associati alla rispo-

sta: età, sesso, METAVIR score, HCVRNA al basale, genotipo HCV e regime DAA (questi ultimi sia insieme che separatamente).

## Risultati

### Caratteristiche dei pazienti al basale e trattamento

Dal 20 ottobre 2014 al 4 agosto 2016 sono stati arruolati 1153 pazienti di cui 350 donne (30,4%), con età media 56,4 anni ( $\pm$  10,9).

I dati dei pazienti al baseline sono stati descritti in Tabella 1.

In relazione al periodo di arruolamento e ai criteri indicati da AIFA, la maggior parte dei pazienti presentava fibrosi avanzata: in particolare F4 in 729 soggetti (63,8%), F3 in 311 (27,2%) e F0-F2 in 103 (9,0%).

Come atteso la maggior parte dei pazienti erano di genotipo 1a (24,6%) e 1b (36,5); rispettivamente il 18,1% era di genotipo 3, il 13% di genotipo 4 e solo il 7,8% era di genotipo 2. Il 50% dei pazienti arruolati presentava al baseline HCV RNA  $\geq$  800.000 U.I./ml. In 27 pazienti era documentato pregresso HCC. In tabella 1 sono descritti i regimi terapeutici utilizzati: il regime più frequentemente prescritto era SOF/SIM; Ribavirina è stata associata a DAAs nei due terzi dei pazienti.

In conformità con il numero elevato di pazienti in stadio avanzato di malattia, in 767 pazienti (66,5%) ribavirina è stata associata ai DAAs.

La maggior parte dei pazienti (65,9%) è stata trattata per 12 settimane.

In relazione al periodo di arruolamento dei pazienti non sono presenti trattamenti con le associazioni di più recente introduzione quali sofosbuvir/velpatasvir, elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir che non erano ancora disponibili in Italia.

Le caratteristiche al baseline sin qui descritte sono state valutate in due sottogruppi di pazienti: monoinfetti e coinfezioni HIV/HCV al fine di verificare differenze. I dati, riportati in Tabella 1, mostrano alcune differenze statisticamente significative. Le donne erano più rappresentate nel gruppo dei monoinfetti; l'età media era più elevata nei pazienti con la sola infezione da HCV. Per quanto riguarda il genotipo virale, come noto in letteratura (9), tra i pazienti coinfezioni era più frequente il genotipo 1a (mentre 1 b era più rappresentato nei monoinfetti) e il genotipo 3. Infine i pazienti con coinfezio-

**Tabella 1.** Descrittiva dei 1152 pazienti inclusi nello studio SCOLTA HCV.

CARATTERISTICHE BASELINE	TOTALE PAZIENTI	HCV	HCV/HIV	P
	1152	782 (67,9 %)	n 370 (32,1%)	
<b>Sesso femminile</b>	350 (30,4%)	285 (36,4%)	65 (17,6%)	<0,0001
<b>Età media</b>	56,4 ± 10,9	58,7 ± 12,1	51,4 ± 4,9	<0,0001
<b>METAVIR score</b>				0,27
F0-F2	103 (9,0%)	77 (9,9%)	26 (7,1%)	
F3	311 (27,2%)	206 (26,5%)	105 (28,7%)	
F4	729 (63,8%)	494 (63,6%)	235 (64,2%)	
<b>Genotipo</b>				<0,0001
1a	283 (24,6%)	134 (17,1%)	149 (40,3%)	
1b	420 (36,5%)	366 (46,8%)	54 (14,6%)	
2	90 (7,8%)	86 (11,0%)	4 (1,1%)	
3	209 (18,1%)	104 (13,3%)	105 (28,4%)	
4	150 (13,0%)	92 (11,7%)	58 (15,7%)	
<b>HCV RNA &gt;800,000 UI/mL</b>	576 (50,0%)	373 (47,6%)	203 (54,9%)	0,02
<b>Progresso HCC</b>	27 (2,5%)	22 (3,2%)	5 (1,4%)	0,10
<b>Regime DAA</b>				<0,0001
2D	48 (4,2%)	28 (3,6%)	20 (5,4%)	
3D	222 (19,2%)	168 (21,5%)	54 (14,6%)	
SOF/SIM	292 (25,3%)	216 (27,6%)	76 (20,5%)	
SIM/PEG	15 (1,3%)	13 (1,7%)	2 (0,5%)	
SOF/RIBA	199 (17,3%)	138 (17,6%)	61 (16,5%)	
SOF/DAC	159 (13,4%)	87 (11,1%)	72 (19,5%)	
SOF/LED	214 (18,6%)	129 (16,5%)	85 (23,0%)	
SIM/DAC	4 (0,4%)	4 (0,5%)	0	
<b>Ribavirina</b>	767 (66,5%)	518 (66,2%)	249 (67,3%)	0,72
<b>Durata terapia</b>				<0,0001
12 settimane	759 (65,9%)	554 (70,8%)	205 (55,4%)	
24 settimane	393 (34,1%)	228 (29,2%)	165 (44,6%)	

2D: ombitasvir, paritaprevir; 3D: ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir; SOF: sofosbuvir; SIM: simeprevir; PEG: peg-interferon; RIBA: ribavirina; DAC: daclatasvir; LED: ledipasvir.

ne sono stati più frequentemente trattati per 24 settimane ma non si sono evidenziate differenze relativamente all'utilizzo di ribavirina.

**Efficacia virologica e fallimenti**

I dati relativi all'outcome sono riassunti in tabella 2. Il 93% dei pazienti ha raggiunto SVR 12. In

**Tabella 2.** SVR 12 per coinfezione HIV.

ESITO DEL TRATTAMENTO	TOTALE PAZIENTI	HCV	HCV/HIV	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>SVR 12</b>	1081 (93,8%)	737 (94,2%)	344 (93,0%)	0,75
<b>Failure</b>	13 (1,1%)	8 (1,0%)	5 (1,1%)	
<b>Relapse</b>	47 (4,1%)	29 (3,7%)	18 (4,9%)	
<b>Interruption</b>	11 (1,0%)	8 (1,0%)	3 (1,0%)	
<b>SVR 12 per genotipo</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>1a</b>	95,5	97,0	96,6	1,00
<b>1b</b>	92,2	95,1	98,2	0,49
<b>2</b>	88	91,9	100	1,00
<b>3</b>	92,6	88,5	87,6	1,00
<b>4</b>	92,6	95,6	87,9	0,11

13 pazienti (1,1%) si è verificato fallimento, in 47 (4,1%) relapse e 11 pazienti hanno interrotto la terapia.

Di questi ultimi 8 erano monoinfetti e hanno interrotto per concomitante diagnosi di appendicite acuta, linfoma, LLP, cirrosi scompensata con ematemesi; tre pazienti sono deceduti per epatocarcinoma, neoplasia polmonare e per suicidio. Hanno interrotto il trattamento 3 soggetti coinfecti; un paziente ha riferito un EA gastrointestinale e due sono deceduti rispettivamente per polmonite e sindrome epato-renale. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei pazienti monoinfetti e coinfecti, anche nel modello multivariato che teneva in conto le variabili potenzialmente confondenti (OR per il fallimento dei pazienti monoinfetti versus coinfecti: *Intention-to-treat* 0,83, IC 95% 0,48-1,45; *per-protocol* OR 0,83, IC 95% 0,46-1,49).

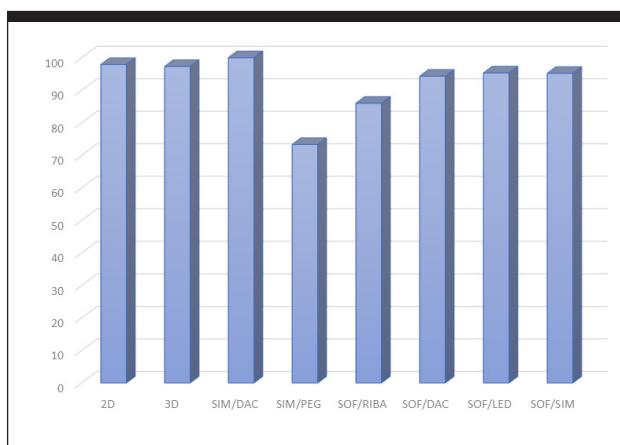
In relazione alla rapidità del declino della carica virale, HCV RNA a 4 settimane era negativa in 750 pazienti (78,5%), rispettivamente 536 (79,3%) monoinfetti e 214 (76,7%) coinfecti.

Non si sono rilevate differenze significative nel livello di SVR nei differenti genotipi né valutando la totalità dei pazienti né le due sottopopolazioni. La co-infezione da HIV non è stata associata ad un peggiore risultato virologico (sia nell'analisi *per-protocol* che nell'analisi *intention-to-treat*).

Non si sono avute differenze significative nella SVR in relazione al grado di fibrosi e alle settimane di trattamento. SVR 12 è stata raggiunta nel 95,2% dei pazienti con F3, nel 92,9% nei soggetti con F4, nel 94,6% nei trattati per 12 settimane e nel 92,1% se la terapia veniva protratta 24 settimane.

I dati relativi all'SVR 12 in relazione al trattamento eseguito sono riassunti in Figura 1.

Per tutte le associazioni di farmaci si raggiunge SVR in più del 94% dei trattati, ad eccezione del trattamento sofosbuvir/ribavirina (85,9%).



**Figura 1.** SVR 12 per schema di trattamento.

### **Sicurezza e tollerabilità**

La terapia anti-HCV è stata generalmente ben tollerata. Solo 11 pazienti hanno interrotto il trattamento. In quattro casi la sospensione è stata conseguenza della comparsa di una complicanza del quadro avanzato di malattia epatica mentre solo un paziente ha riferito sintomi gastrointestinali correlabili alla terapia in atto. Negli altri 6 casi l'interruzione è stata conseguenza di eventi non correlabili alla terapia o ad un aggravamento della patologia epatica.

### **Discussione**

La risposta al trattamento anti-HCV con DAAs in pazienti con infezione da HCV è stata indagata con studi registrativi degli antivirali ad azione diretta, con tassi di SVR sempre elevati se pure con diversità in relazione al genotipo e al grado di fibrosi.

I trials clinici che hanno indagato la risposta nei pazienti coinfetti per HIV/HCV hanno dimostrato risultati sovrapponibili ai monoinfetti. 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.

Gli studi "real life" che hanno indagato questa categoria di pazienti, hanno evidenziato tassi di SVR leggermente minori (9-13).

La SVR risultata dall'analisi della nostra casistica è 93,8% nel totale della popolazione. Questo dato, un po' inferiore rispetto ad altri di letteratura, è stato condizionato dal periodo di arruolamento che ha influito sui regimi utilizzati. In particolare sono presenti terapie con sofosbuvir e ribavirina proposti ai pazienti che necessitavano di un rapido trattamento in assenza di altri farmaci. Un numero ridotto di soggetti sono stati trattati con interferone e simeprevir e con simeprevir/daclatasvir. Queste strategie terapeutiche non sarebbero più attualmente proponibili e i pazienti che hanno eseguito questi trattamenti hanno avuto una SVR infe-

riore rispetto agli altri gruppi. In tutti gli altri regimi terapeutici si è registrata SVR > 95% allineandosi ai risultati di "real life" presentati in letteratura. E' invece da sottolineare come nonostante più del 60% dei pazienti trattati presentasse un grado di fibrosi elevato (F4) il trattamento sia stato effettuato solo nel 34% dei casi per 24 settimane.

Un dato sicuramente interessante è che non vi è stata differenza nella risposta fra i pazienti monoinfetti e coinfetti confermando che è mandato il trattamento nei pazienti con infezione da HIV considerata di fatto un fattore di più rapida progressione della patologia. Il successo terapeutico nei pazienti con coinfezione potrebbe essere stato garantito da un maggior ricorso al trattamento per 24 settimane; rispettivamente 29,4% nei monoinfetti versus 44,6 % nei coinfetti (differenza statisticamente significativa). Il mantenimento di schemi terapeutici di più lunga durata in questa classe di soggetti particolarmente compromessi potrebbe essere necessario al fine di consolidare il risultato ottenuto (18).

Ribavirina è stata impiegata nel 66,5% dei pazienti senza differenze fra monoinfetti e coinfetti; sicuramente, dove impiegata, soprattutto in relazione all'elevato numero di pazienti con fibrosi avanzata, ha contribuito al risultato positivo.

Il trattamento è stato in generale ben tollerato e le sospensioni per eventi avversi sono state complessivamente dell'1%. Non si sono verificate sospensioni correlate all'utilizzo di ribavirina.

In conclusione, anche in "real life" l'utilizzo dei DAAs in pazienti monoinfetti e coinfetti HCV/HIV in prevalenza con epatopatia avanzata è risultato sicuro ed altamente efficace e non ha mostrato differenze nei due gruppi trattati. I regimi attualmente disponibili che garantiscono una pari efficacia in tempi ridotti e che necessitano in un numero minore di casi l'associazione con ribavirina e ci riserveranno sicuramente risultati superiori anche nella pratica clinica. ■

**BIBLIOGRAFIA**

1. Tamori A, Enomoto M, Kawada N. *Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C*. Mediators Inflamm 2016; 2016: 6841628
2. Pearlman BL. *Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care*. Lancet Infect Dis 2012; 12 : 717–72.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology 2009; 49: 1335-74.
4. George S, Bacon B, Brunt E, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. *Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients*. Hepatology 2009; 49: 729-38.
5. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cook GS, Hill A. *Long term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response*. Clin Infect Dis 2015; 61: 730-40.
6. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, et al. *A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis*. Hepatology 2012; 56: 532-43.
7. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. AISF. *Documento di indirizzo dell'AISF per l'uso razionale dei farmaci anti-HCV disponibili in Italia*. Available at: <http://www.webaisf.org/pubblicazioni/documento-aisf-hcv-2017.aspx>. Ultimo accesso 14 feb 2018
8. European Association for the Study of the Liver. EASL. *Recommendations on treatment of hepatitis C*. 2016. Available at: <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016>. Ultimo accesso 14 feb 2018
9. 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.
10. Chen J, Feeney ER, Chung R. *HCV and HIV Co-infection: Mechanisms and Management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 19: 161.
11. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowsky MS, Fled JJ, Manns MP. *Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C*. Gastroenterology 2015; 149: 1345.
12. 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: 705–13.
13. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhole 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: 1489-96.
14. 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.
15. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR, et al. *High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective*. J Antimicrob Chemoter. 2016; 71: 2642-5.
16. Milazzo L, Lai A, Calvi E, et al. *Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy*. HIV MED. 2017; 18: 284-91.
17. Grant JL, Hawkins C, Brooks H et al. *Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection*. AIDS. 2016; 30: 93-8.
18. Pawlotsky JM. *Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens*. Gastroenterology 2016; 151: 70–86.

