

# HIV, HEPATİT B/C KOİNFEKSİYONLARI: TEDAVİ



Prof. Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

## Özet

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ile infekte hastalarda Hepatit B veya C'nin tedavisindeki hedef hastalığın ilerlemesini önlemektir. Viral replikasyon baskılanabilirse histolojik aktivitede düşelme olur ve hastalığın ilerleme riski azalır. HIV ile infekte hastalarda kronik Hepatit B (KHB) tedavisi ile ilişkili öneriler, kontrollü çalışmaların yetersizliği ve her iki virusa da etkili ilaçların varlığı nedeniyle karmaşıktır. KHB tedavisinde onay almış dört ilaç bulunmaktadır. Bunlar; interferon alpha (IFN  $\alpha$ ), pegile interferon alfa 2a (PEG-IFN  $\alpha$  2a), lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV) ve entekavir (ETV)'dır. LAM, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve emtrisitabin (FTC) HIV infeksiyonu tedavisinde onaylı ve HBV'ye etkili ilaçlardır. IFN, ADV veya ETV HIV infeksiyonu tedavisi gerekmeyen HBV ile infekte hastaların tedavisinde tercih edilir. Her iki virusun birlikte tedavi endikasyonu varsa TDF ile FTC veya LAM kombinasyonu verilebilir. TDF LAM'a dirençli HBV infeksiyonu olan hastaların antiretroviral rejimlerinde olmalıdır. HIV ile infekte hastalarda Hepatit C virus (HCV) infeksiyonunda optimal tedavi PEG-IFN  $\alpha$  ve ribavirin kombinasyonudur. Randomize kontrollü çalışmalarla koinfekte hastalarda HCV infeksiyonu tedavisinde PEG-IFN  $\alpha$  ve ribavirin kombinasyonunun etkili, güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Koinfekte hastalarda genotip dikkate alınmaksızın tedavi süresi 48 hafta olmalıdır. Genotip 2 ve 3 ile infekte, başlangıç viral yükü düşük hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranı yüksektir. HIV ile infekte hastalarda HAART tedavisinin yanı sıra eşzamanlı kronik viral hepatitlere yönelik tedavinin verilmesi ilaç etkileşimleri riskini artırır.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit B virusu, Hepatit C virusu, insan immün yetmezlik virusu, koinfeksiyon, tedavi

## Summary

The goal of therapy for Hepatitis B or Hepatitis C is to prevent progression of the disease in patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV). If viral replication can be suppressed the accompanying reduction in histological activity lessens the risk of progression. Recommendations for the treatment of chronic Hepatitis B (CHB) in HIV-infected patients is complex due to the lack of controlled trials and the dual activity of therapeutic agents on both viruses. There are four approved drugs for the treatment of CHB which include interferon alpha (IFN  $\alpha$ ) and pegylated interferon alpha 2a (PEG-IFN  $\alpha$  2a), lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), and entecavir (ETV). LAM, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) are approved for HIV and active against HBV. IFN, ADV or ETV are the preferable drugs in hepatitis B virus (HBV) naïve patients who do not require HIV therapy. Combination of TDF plus FTC or LAM should be proposed in patients with therapeutic indication for both viruses. TDF should be included in the anti-retroviral regimen of patients with HBV resistance to LAM. The optimal treatment for Hepatitis C virus (HCV) infection is PEG-IFN  $\alpha$  and ribavirin in HIV-infected patients. Randomized controlled trials support the safety, tolerability and efficacy of HCV treatment with PEG-IFN  $\alpha$  plus ribavirin in co-infected patients. Regardless of genotype, duration of treatment in co-infected patients should be 48 weeks. Sustained virologic response rates are higher for genotype 2 and genotype 3 HCV infection and for patients with lower pre-treatment HCV RNA levels. The risk of drug interactions increase in HIV-infected patients receiving HAART and treated concomitantly for a chronic viral hepatitis.

**Key words:** Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, human immunodeficiency virus, co-infection, therapy

HAART  
tedavisi  
immün  
sisteme  
düzelmeye yol  
açar, ancak  
hücresel  
bağılıklığın  
düzelmesi ile  
immün aracılı  
karaciğer  
hasarı ortaya  
çıkar



İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ile infekte olgularda kronik Hepatit B (KHB) ve kronik Hepatit C (KHC) infeksiyonlarının ilerleme hızı ve karaciğer hastalığına bağlı komplikasyonların görülme sıklığı yüksektir. Dolayısıyla koinfekte hastalarda karaciğer hastalığına bağlı mortalite oranı da artmaktadır. Tüm bu nedenler ve antiretroviral tedavinin yüksek hepatotoksitesi riski dikkate alındığı zaman, uygun endikasyonu olan hastalarda hepatit tedavisinin yapılması kaçınılmazdır (1-8). Tedavideki ana amaç monoinfekte hastalarda olduğu gibi viral eradikasyonu sağlamak veya en azından viral replikasyonu baskılamaktır. İkincil amaçlar ise kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, hepatosellüler kanser gelişme riskini, ekstrahepatik belirtileri ve bulaşı azaltmaktır (1, 7, 8).

Tanı konan olgularda tedavi kararı verirken tedaviyi etkileyebilecek tüm faktörler dikkatle gözden geçirilmeli ve dekompanse sirotik olgular transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir (8). Tedavi öncesi tam kan sayımı, nöropsikiyatrik hastalıklar, madde-alkol bağımlılığı gibi eşlik eden durumların değerlendirilmesi gereklidir. Özellikle hastaların bilgilendirilmesi son derece önemlidir. Tedaviye ilişkin risk-fayda oranı ve olası yan etkiler kapsamlı olarak anlatılmalıdır (7-9).

## HIV ile İnfekte Olanlarda KHB Tedavisi

HIV infeksiyonlu olgularda KHB tedavisi ile ilgili sorunlar devam etmektedir. Bunun nedenleri; kontrollü klinik çalışmaların yetersizliği, kullanılan bazı ilaçların her iki virusa da etkili olması, HAART tedavisinin etkisi, Hepatit B virus (HBV) DNA'sı ve ALT düzeylerinin klinik önemi, tedaviye başlanması zamanının ve tedavi etkinliğini ölçme yöntemlerinin henüz netlik kazanmamasıdır (4). Genellikle tedavi kararı verilirken tek başına HBV ile infekte hastalardaki deneyimlerden yararlanılmaktadır. CD4 sayısının iyi korunduğu dönemde yanıt oranı yüksek olduğu için tedavinin erken başlanması öneren görüşlerin yanı sıra, HIV replikasyonu kontrol altına alınana kadar veya karaciğer hastalığının ilerlediğine ilişkin kanıtlar saptanana kadar tedavinin geciktirilebileceği yolunda da görüşler bulunmaktadır. KHB'ye yönelik tedavinin antiretroviral tedavi ile birlikte başlanması konusunda ise veriler yetersizdir. Tedavi etkinliğini ölçmek için HBV-DNA eşik değerinin ne olması gereği konusunda tartışmalar sürse de, viral yükteki düşme ile karaciğer lezyonlarında düzelleme arasında doğru orantı olduğu bilinmektedir. HAART tedavisi immün sisteme düzelmeye yol açar, ancak hücresel bağılıklığın düzelmesi ile immün aracılı karaciğer hasarı ortaya çıkar. Özellikle viral yük yüksek ve CD4 sayısı düşük olgularda karaciğer lezyonlarının ve transaminaz düzeyleri

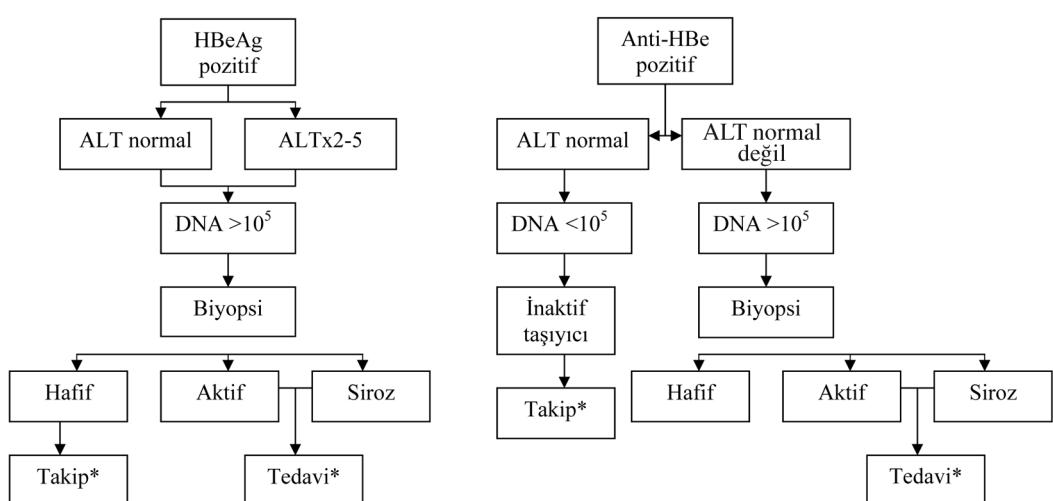
**Tablo 1: HIV ve HBV koinfekte hastalarda tedavi seçenekleri**

### HBV tedavisinde onaylı ilaçlar

- Klasik interferon alfa 2a ve 2b (İFN)
- Pegile interferon alfa 2a (PEG-İFN)
- Lamivudin (LAM)
- Adefovir dipivoksil (ADV)
- Entecavir (ETV)

### HIV tedavisinde onaylı + HBV'ye etkili ilaçlar

- Lamivudin
- Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)
- Emtrisitabin (FTC)



\*HIV infeksiyonu endikasyonuna göre tedavi veya takip edilir.

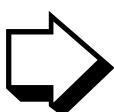
**Şekil 1: Koinfekte hastalarda kronik Hepatit B tedavi algoritması (Kaynak 10'dan alınmıştır)**

nin artma riski daha fazladır (4). Hastalarda tedaviye başlamadan önce HBV-DNA düzeyi, karaciğer hastalığının derecesi-evresi, CD4 sayısı, HAART tedavisi endikasyonları ve kontrendikasyonları, daha önce KHB için kullanılan tedaviler dikkate alınmalıdır (10). Şekil 1'de tedavi karar algoritmi verilmiştir.

Koinfekte hastalarda KHB tedavisinde onaylı ilaçlar klasik interferon alfa (İFN α) 2a ve 2b, pegile interferon alfa (PEG-İFN α) 2a, lamivudin (LAM), adefovir dipivoksil (ADV) ve entekavir (ETV)'dir. HIV infeksiyonu tedavisinde onaylı ve aynı zamanda HBV'ye etkili ilaçlar lamivudine, tenofovir (TDF) ve emtrisitabin (FTC)'dir (Tablo 1). İFN α tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda hasta sayısının az olduğu, ağır immünsuprese hastaların değerlendirildiği, randomizasyonun yapılmadığı ve genellikle yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi (HAART) çağrı öncesi yapılmış retrospektif çalışmalar olduğu dikkati çekmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre tedaviye alınan yanıt oranlarının koinfekte hastalarda düşük, HIV negatif hastalara benzer veya tedavi almayanlara göre yüksek olmadığı şeklinde çelişkili veriler bulunmaktadır (11-15). Sonuçta koinfekte ve özellikleimmün basıkanması ileri düzeyde olan hastalarda

İFN α tedavisi yanıt oranının tedavi almayan hastalara göre yüksek, ancak yalnız HBV ile infekte hastalara göre düşük olduğu ifade edilmektedir (16). Koinfekte olgularda LAM tedavisi ile viral replikasyonun yaklaşık %87 oranında azaldığı ve yaklaşık %11 oranında HBeAg serokonversyonun sağlandığı bildirilmiştir (17, 18). Tedavideki en önemli sorun YMDD direncinin ortaya çıkmasıdır. Direnç oranı iki yılda %50, dört yılda %90 olarak bildirilmiştir (19). Direnç için bağımsız risk faktörleri; tedavi süresi, vücut kütleyindeksi ve düşük CD4 sayısı olarak bulunmuştur (20). LAM tedavisine direnç gelişmesi veya tedavi kesilmesi hepatit tablosunun ağırlaşmasına ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölüme yol açabilir (21, 22). Randomize kontrollü çalışma olmamasına karşın, ADV tedavisinin koinfekte ve LAM'a dirençli olgularda başarılı olduğu bildirilmektedir (23). Tedavideki en önemli sorun ADV'nin düşük doz kullanımının HIV'a dirençli mutant suş seleksiyonuna yol açabileceği endişesidir (24). TDF LAM'a dirençli olan ve olmayan HBV suşlarına karşı etkilidir ve koinfekte olgularda TDF direnci bildirilmemiştir (25, 26). HBV-DNA düzeyindeki azalma TDF ile birlikte LAM kombinasyonu alan hastalarda yalnızca LAM alan

HIV ile infekte hastalarda  
KHB tedavisi ile ilgili yapılan araştırmalara rağmen çözüm bekleyen pek çok sorun bulunmaktadır.

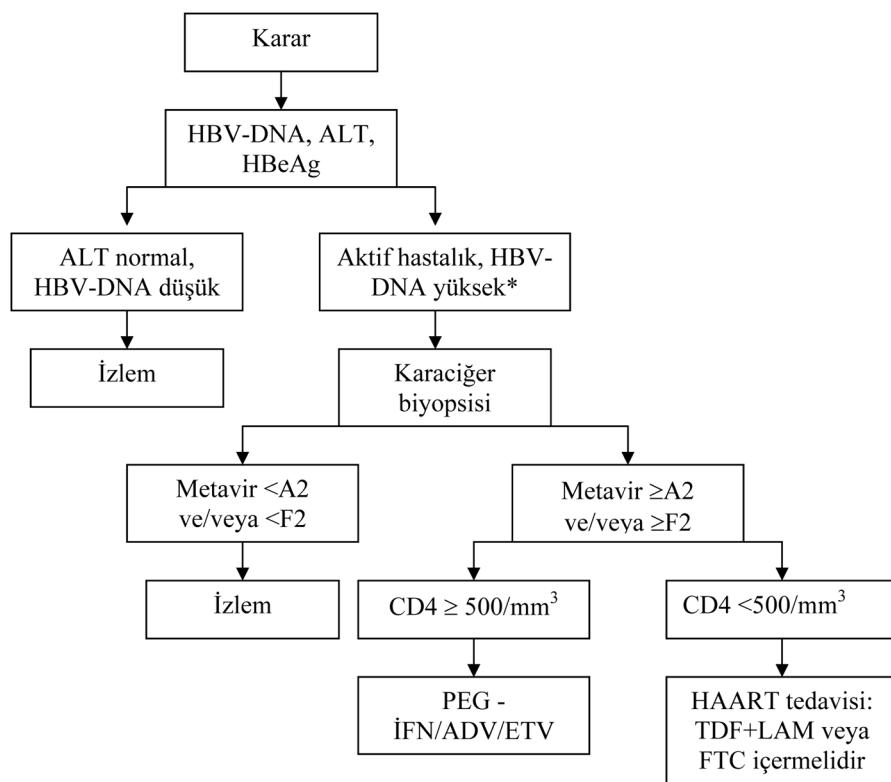


hastalara göre daha yüksektir (27). Koinfekte hastalarda FTC tedavisi ile HBV-DNA düzeyindeki baskılanma düzeyinin ve kullanım güvenliğinin monoinfekte hastalara benzer oranda olduğu bildirilmektedir (28). Otuz dokuz naiv hastada bir yıllık FTC tedavisi sonunda YMDD mutasyon oranı %12 bulunmuştur (29). ETV HAART endikasyonu olmayan hastalarda alternatif tedavi seçenekleri olabilir ve LAM'a dirençli olgularda 24 haftalık tedavi ile HBV-DNA düzeyinde  $3.66 \log_{10}$  kop/mL azalma olduğu gözlenmiştir (30).

Koinfekte hastalarda HIV ve HBV infeksiyonları birlikte veya farklı zamanlarda tedavi edilebilir. Birlikte tedavi endikasyonu varsa kombin tedavi tercih edilmelidir. Yalnız HBV infeksiyonu tedavisi endikasyonunda monoterapi verilebilir, ancak her iki virusa da etkili ilaçlar tercih edilmemelidir. Bu olgularda kombin tedavinin yeri konusunda veri-

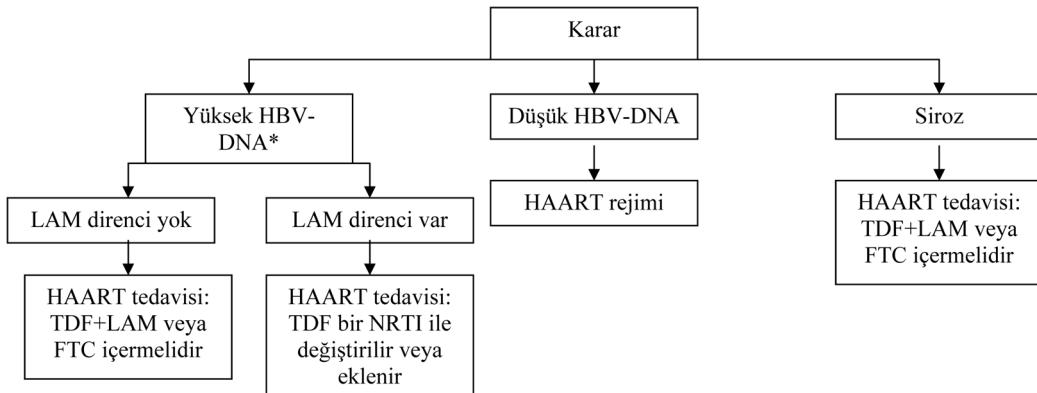
ler yetersizdir. Antiretroviral tedavi endikasyonu olmayan hastalarda PEG-İFN $\alpha$ , ADV veya ETC tedavisi seçilebilir. Antiretroviral tedavi endikasyonu olan hastalarda ise HAART tedavisi TDF + LAM veya FTC içermelidir. LAM'a dirençli olguların tedavisinde HAART rejiminde TDF bulunmalıdır (1) (Şekil 2, 3).

HBV koinfeksiyonu olan hastalarda tedaviye yanıt göstergeleri ve tedavi süresi konularında deneyimler yetersiz olup, yalnız HBV ile infekte hastalardaki verilerden yararlanılmaktadır (31). Hastaların ilaç etkileşimleri ve yan etkileri açısından dikkatli izlenmeleri gereklidir. LAM ve ADV genellikle iyi tolere edilir. Yüksek doz ADV böbrek toksitesine yol açabilir. TDF tedavisinde genellikle gastrointestinal yan etkiler gözlenir (32). ADV sakuinavirin plazma düzeyini artırır. TDF didanozin birlikte verilmemelidir. Bu uygulama pankreatit riskinde artışa yol açar. TDF ile birlikte verildiğinde



\*HBeAg pozitif hastalar için  $> 20.000$  IU/mL, HBeAg negatif hastalar için  $> 2000$  IU/mL

**Şekil 2: HIV infeksiyonu tedavi endikasyonu olmayan hastalarda kronik hepatit B tedavisi (Kaynak 1'den alınmıştır).**



\*HBeAg pozitif hastalar için > 20.000 IU/mL, HBeAg negatif hastalar için > 2000 IU/mL

**Şekil 3: HIV infeksiyonu tedavi endikasyonu olan hastalarda kronik Hepatit B tedavisi (Kaynak 1'den alınmıştır)**

atazanavirin konsantrasyonu azalır. Kombinasyon verilmesi gereklili ise tedaviye ritonavir eklenmelidir. Atazanavir TDF'nin konsantrasyonunu artırır ve doyayıyla TDF'nin böbrek ile ilgili yan etkileri artır. Lopinavir-ritonavir ile beraber verildiğinde TDF'nin konsantrasyonu artır (33).

HIV ile infekte hastalarda KHB tedavisi ile ilgili yapılan araştırmalara rağmen çözüm bekleyen pek çok sorun bulunmaktadır. Bunlar;

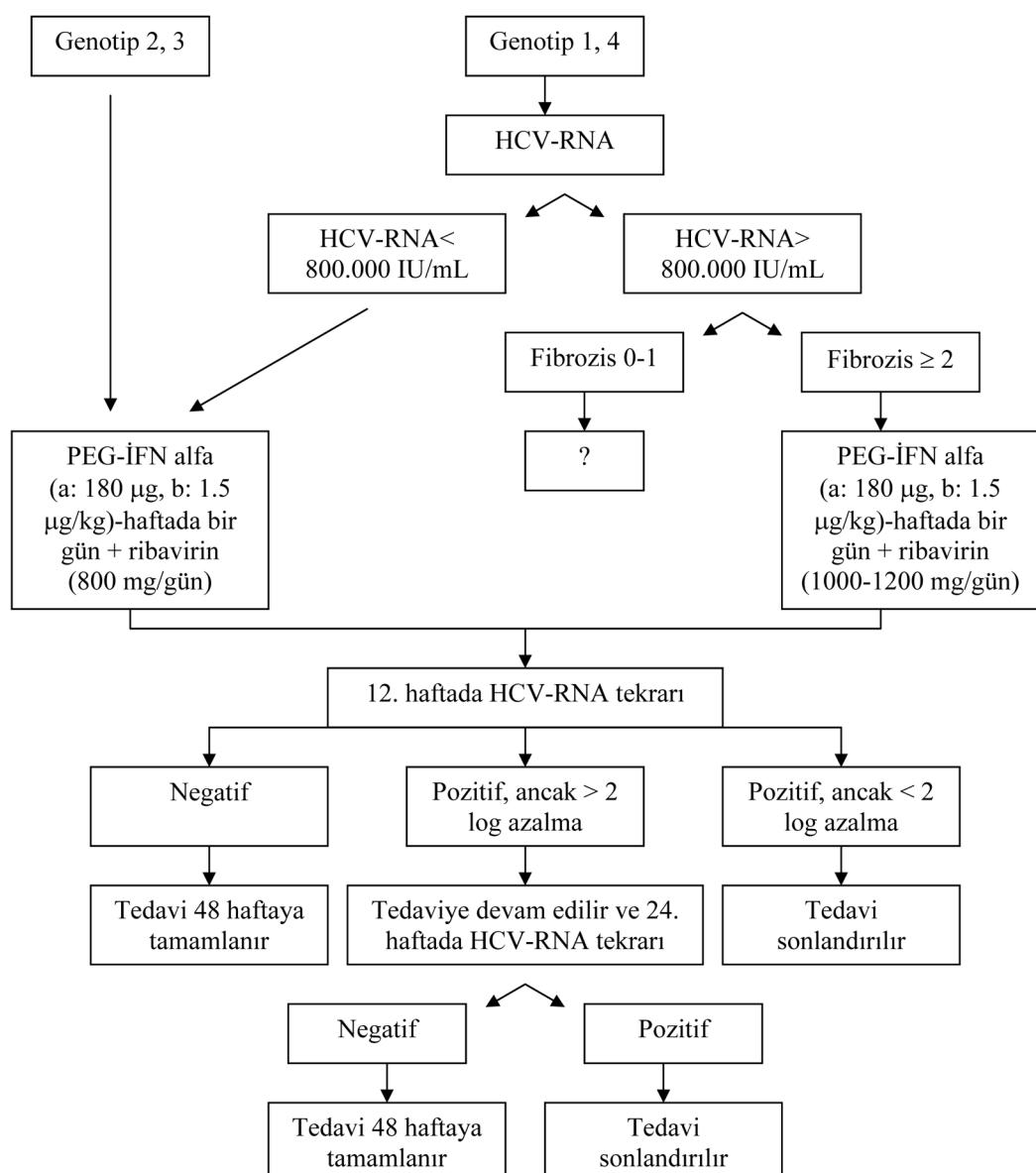
- KHB'ye yönelik tedavinin karaciğer hastalığına etkisi
- İki virusa da etkili olan veya olmayan HAART tedavi seçeneklerinin HBV infeksiyonuna etkisi
- PEG-İFN  $\alpha$  tedavisinin etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi
- Monoterapi-kombine tedavi seçimi
- Tedavi süresi
- Tedaviye yanıtı belirleyen prediktif faktörler
- Uzun süreli tedavinin HBsAg klerensi ve cccDNA üzerine etkisi
- İlaç direncinin önemi
- Tedavi yetersizliği olan hastalarda HBV suşlarındaki çapraz direnç testlerinin rolü
- HAART tedavisi alanlarda KHB tedavisinin karaciğer hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortalite üzerine etkisi şeklinde sıralanabilir.

## HIV ile İnfekte Olanlarda KHC Tedavisi

Bu hasta grubunda antiretroviral tedavinin mi yoksa KHC tedavisinin mi öncelikli başlanacağı konusu tartışımalıdır. Ortak kanı CD4 sayısı <350 hücre/mL olan hastalarda antiretroviral tedavinin erken ve KHC tedavisinden önce başlanması yolundadır. CD4 sayısı >500 hücre/mL olan hastalarda antiretroviral tedavinin verilmemesi ve KHC infeksiyonunu dikkatle takip ederek eğer endikasyon varsa öncelikli olarak tedavi edilmesi gerektiği bildirilmektedir (1). Bunun nedenleri olarak; HAART'ın karaciğer hastalığına ilişkin ölüm oranını azaltması, CD4 sayısı yüksek olanlarda karaciğer fibrozisinin ilerleme hızının yavaş olması ve CD4 sayısı <200 hücre/mL olan hastalarda KHC tedavisi konusunda deneyimlerin yeterli olmaması gösterilmektedir (34, 35).

Hepatit C virusu (HCV) ile koinfekte hastalarda yapılan ve 2004 yılında yayınlanan dört çalışma günümüzdeki optimal tedaviye ışık tutmuştur. Bu hastalarda genotip dikkate alınmaksızın 48 hafta süreyle PEG-İFN  $\alpha$  ve ribavirin kombinasyonunun verilmesi en uygun tedavi seçenekleri olarak bulunmuştur (36-39). "European Consensus Conference" jürisi genotip 2/3 ile infekte, viral yük düşük (< 800.000 IU/mL) hastalarda ve genotip 1/4 ile infekte olgularda ribavirin dozunun 800 mg/gün, yüksek viral yükü

Hepatit  
tedavisi verilen  
hastalarda  
antiretroviral  
ilaçlarla  
etkileşime çok  
dikkat  
edilmelidir



**Şekil 4: Koinfekte hastalarda kronik hepatit C tedavi algoritması.**

olan genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda ise 1000-1200 mg/gün olmasını önermektedir (1). Şekil 4'te KHC tedavi algoritmi şematize edilmiştir. Ülkemizin de içinde olduğu yirmi dört Avrupa ülkesini kapsayan bir anket çalışmasında koinfekte olguların ancak %10'unun KHC'ye yönelik tedavi aldığı belirlenmiştir (40). Umulandan düşük olan bu oranın konuya ilgili bilgi ve veri yoğunluğu arttıkça yükselmesi beklenmektedir.

Koinfekte olgularda önerilen tedavi şeması ile elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranı yalnız HCV ile infekte hastalara göre düşüktür. Genotip 1-4 infeksi-

yonlarında kalıcı virolojik yanıt oranı %14-38, genotip 2-3 infeksiyonlarında ise %44-73'tür (36-39). Kalıcı virolojik yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörler; erken virolojik yanıt alınması, genotip 1/4 dışı infeksiyonlar ve düşük viral yükün varlığıdır. CD4 sayısı ile tedavi yanımı arasında ilişki yoktur (37). PEG-İFN  $\alpha$  tedavisi süresince mutlak CD4 sayısı düşer, ancak relatif oran değişmez ve tedavinin yaklaşık yetmiş ikinci haftasında sayı tekrar basal değerine ulaşır. CD4 sayısındaki bu düşüş fırsatçı infeksiyon riskinde artışa yol açmaz (32). Kalıcı virolojik yanıt ile histolojik yanıt ba-

güntünlüğü. Chung ve arkadaşlarının (36) çalışmalarında kontrol karaciğer biyopsisinde virolojik yanıt alınan hastaların %52'sinde, alınmayan hastaların ise %35'inde histolojik yanıt alındığı gözlenmiştir. Bu durum koinfekte olgularda idame tedavinin faydalı olup olamayaçağı tartışmalarına yol açmıştır.

Tedavi verilen hastalarda ikinci, dördüncü haftalarda ve takiben 4-8 haftalık aralıklarla tam kan sayımı, aminotransferaz düzeyleri takip edilmelidir. Bir-Üç ay aralıklarla HIV-RNA düzeyi ve CD4 sayısı, on iki hafta aralıklarla TSH düzeyi bakılmalıdır. HCV-RNA takibi (12., 24. ve 48. haftalar) tedaviye devam kararları ve yanıtını değerlendirmek açısından son derece önemlidir. Ayrıca hastaların ilaç etkileşimleri ve istenmeyen etkiler açısından dikkatle izlenmeleri gereklidir. Özellikle nöropsikiyatrik komplikasyonlar açısından aylık kontroller ve gerekli bulunursa destek veya antidepresan tedavi açısından psikiyatri konsültasyonu yapılmalıdır (9). Koinfekte hastalarda gözlenen tedaviye ilişkin yan etkiler yalnız HCV ile infekte hastalardan farklı değildir. Ciddi yan etkilerin görülmeye oranı % 8-30 arasındadır. Anemi ( $Hb < 10$  g/dL) sıklığı %30 ve nötropeni ( $< 1000$  hücre/mL) sıklığı %50 oranında bildirilmektedir. Tedavinin kesilme oranı yaklaşık %30 (son çalışmalarla %12-17)'dur (32, 33). Yan etkilerin gözlendiği hastalardaki genel tedavi prensipleri tek başına HCV ile infekte hastalarla aynıdır.

Hepatit tedavisi verilen hastalarda antiretroviral ilaçlarla etkileşime çok dikkat edilmelidir. Ribavirin ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (özellikle didanozin ve stavudin) birlikte kullanılmamalıdır. Mitokondriyal toksite riski artacağı gibi ileri evre karaciğer fibrozisi olan hastalarda hepatik dekompanseşyon gözlenebilir (33). Hepatik dekompanseşyon için diğer risk faktörleri; trombosit ve hemoglobin düzeylerinin düşük, bilirubin ve alkalen fosfataz düzeylerinin ise yüksek olmasıdır (6). Zidovudin'e bağlı anemisi olan hastalarda ribavirin başlanmadan önce zidovudin kesilmelidir. Nevirapin özellikle CD4 sa-

yısı yüksek olan kadın hastalarda daha sık olmak üzere hepatik toksiteye yol açabilir (33).

Koinfekte hastalarda HCV infeksiyonun yaşam kalitesi üzerine etkisi ve tedavinin maliyet-etkin olduğuna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır (41). Tedaviye yanıtız veya relaps gelişen hastaların yeniden tedavisi için; daha önce uygulanan tedavi şeması, dozları, hasta toleransı, tedavi sürecindeki HCV-RNA değişiklikleri ve karaciğerdeki histopatolojik bulgular dikkate alınmalıdır (6).

HIV ile infekte KHC olgularında kalıcı virolojik yanıtın düşük olmasının birçok olası nedeni bulunmaktadır. Bu nedenler aşağıda sıralanmıştır:

- Ribavirin dozunun düşük olması
- HIV'ın yol açtığı immün yetmezlik
- Karaciğer biyopsisinde histolojik evrenin ileri olması
- Yüksek oranda insülin direnci ve steatozun varlığı
- HIV infeksiyonunda HCV virolojisinin özelliği
- Yan etkilere bağlı ilaç kesilme oranının yüksek olması
- Uyum problemi
- Antiretroviral tedavinin ribavirin etkinliğini azaltma olasılığı
- Yüksek relaps oranı

Sonuçta HIV infeksiyonlu olgularda KHC tedavisinin değerlendirilmesi yıllarca gecikmiştir. Gelecek için öneriler; hastaların uygun seçimi, deneyimli uzmanlar tarafından izlemeleri, yüksek ribavirin dozu, farklı tedavi süreleri ve idame tedavi ile ilgili çalışmaların yapılması, alternatif tedavi seçeneklerinin (vira-midin, albumin interferon alfa, IL 2, NM283, VX 950...) değerlendirilmesi ve konuya ilgili yeterli kılavuzların hazırlanmasıdır.

## Kaynaklar

1. Short Statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 2005 ; 42: 615-624.
2. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 2006; 130: 225-230.

3. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S65-S70.
4. Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S90-S947.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6-S9.
6. Benhamou Y. Treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfecting patients. *Hepatology Rev* 2005; 2: 105-110.
7. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. *J Hepatol* 2006; 44: S44-S48.
8. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171.
9. Sulkowski MS. Treatment algorithm for management of hepatitis C in HIV-coinfected persons. *J Hepatol* 2006; 44: S49-S5510.
10. Dusheiko G. Candidates for therapy: HBV. *J Hepatol* 2006; 44: S84-S89.
11. Zylberg H, Jiang J, Pialoux G, et al. Alpha-interferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 968-971.
12. Brook MG, Karayannidis P, Thomas HC. Which patients chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10: 761-763.
13. Di Martino V, Thevenot T, Thevenot J, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123: 1812-1822.
14. MacDonald JA, Caruso L, Karayannidis P, et al. Diminished responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HTLV II antibodies to recombinant alfa interferon. *Hepatology* 1987; 7: 719-723.
15. Wong DK, Yim C, Naylor CD, et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: Randomised trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology* 1995; 108: 165-171.
16. Craxi A, Antonucci G, Camma C. Treatment options in HBV. *J Hepatol* 2006; 44: S77-S83.
17. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-co-infected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999; 180: 607-613.
18. Benhamou Y, Katlama C, Luhel F, et al. The effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996; 125: 705-712.
19. Thibault V, Benhamou Y, Seguret C, et al. Hepatitis B virus (HBV) mutations associated with resistance to lamivudine in patients co-infected with HBV and human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3013-3016.
20. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, et al. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. *J Clin Virol* 2002; 24: 173-181.
21. Bruno R, Sacchi P, Malfitano A, Filice G. YMDD-mutant HBV strain as a cause of liver failure in an HIV-infected patient. *Gastroenterology* 2001; 121: 1027-1028.
22. Neau D, Schvoerer E, Robert D, et al. Hepatitis B exacerbation with a precore mutant virus following withdrawal of lamivudine in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect* 2000; 41: 192-194.
23. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine resistant hepatitis B virus. *Lancet* 2001; 358: 718-723.
24. Delaugerre C, Marcellin AG, Thibault V, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-co-infected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1586-1588.
25. Dore GP, Cooper DA, Pozniak AL. Efficacy of tenofovir DF in antiretroviral therapy-naive and-experienced patients co-infected with HIV-1 and hepati-

- tis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189: 1185-1192.
26. Benhamou Y, Katlama C, Rozembaum W, et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) activity of tenofovir DF in human immunodeficiency virus (HIV) co-infected patients. *Hepatology* 2003; 38: 712A.
  27. Dore G, Cooper D, Poznaj AL, et al. Anti-hepatitis B virus activity in HBV/HIV co-infected patients treated with tenofovir DF and lamivudine versus lamivudine alone; 144 week follow-up. XV International AIDS conference, Bangkok, Thailand; 2004, p. 3308.
  28. Raffi F, Snow A, Borroto-Esoda K, et al. Anti-HBV activity of emtricitabine in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. Abstracts of the 2nd international AIDS society conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris; 2003, p. 215.
  29. Snow A, Harris J, Borroto-Esoda K, ET AL. Emtricitabine therapy for hepatitis infection in HIV+ patients co-infected with hepatitis : Efficacy and genotypic findings in antiretroviral treatment naive patients. 11th conference on retroviruses and opportunistic infection, San Francisco, CA; 2004, p.836.
  30. Pessoa W, Gazzard B, Huang A, et al. Entecavir in HIV/HBV-co infected patients: Safety and efficacy in a phase II study (ETC-038). Conference on retroviruses and opportunistic infection, Boston, MA; 2005, p.123.
  31. Zoulim F. Assesment of treatment efficacy in HBV infection and disease. *J Hepatol* 2006; 44: S95-S99.
  32. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients-adverse events and their management. *J Hepatol* 2006; 44: S114-S118.
  33. Perronne C. Antiviral hepatitis and anti-retroviral drug interactions. *J Hepatol* 2006; 44: S119-S125.
  34. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
  35. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713.
  36. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-459.
  37. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004; 351; 438-450.
  38. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-2348.
  39. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18 (13): 27-36.
  40. Salmon D, Robain M, Rockstroh JK, Benhamou Y. Therapeutic management of hepatitis and HIV infection in co-infected patients: Results of a survey performed before the 2005 Consensus Conference. *J Hepatol* 2006; 44: S2-S5.
  41. Buti M, Wong J, Casado MA, Esteban R. Quality of life and cost-effectiveness of anti-HCV therapy in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: S60-S64.