

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- Nomura H, Sou S, Tanimoto H et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-9.
- Wiegand J, Boecher W, Buggisch P et al. 24 weeks of monotherapy with pegylated interferon alfa-2b in patients with acute hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:277A.
- Kamal SM, Ismail A, Graham CS et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: Relation to hepatitis C virus – Specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-31.
- Kamal SM, Madwar MA, He Q et al. Peginterferon alfa compared with conventional interferon alfa and ribavirin combination therapy in asymptomatic acute hepatitis C: a randomized trial of treatment onset, duration and cost-effectiveness. *Hepatology* 2004;40:178A.
- Calleri G, Cariti G, Gaiottino F et al. Three months course peg-interferon alfa-2b in acute HCV hepatitis. *Hepat* 2004;40:179A.
- Santantonio T, Fasano M, Sinisi E et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *Journal of Hepatology* 2005;42:329-33.
- Shouman SI, Mohamed MK, Esmat G et al. Pegylated interferon for treatment of acute hepatitis C in Egypt (ANRS 1213 trial). *J Hepatol* 2005;42:221.
- Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Digestive and Liver Disease* 2003;35:104-13.
- Sherman KE, Rouster SD, Chung RT et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS clinical trials group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-7.
- Ghosh J, Pierre-Francois S, Thibault V et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004;5:303-6.
- Gilleece YC, Browne RE, Asboe D et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:41-6.
- 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(5):438-50.
- 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;292:2839-48.
- Vogel M, Bieniek B, Jessen H et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005;12:207-11.

## Behandling af hepatitis C-virus-infektion hos patienter med hiv-infektion

Reservelæge Lars Peters & overlæge Bjarne Ørskov Lindhardt

H:S Rigshospitalet, Epidemiklinikken M 5132

### Resume

Samtidig infektion med hepatitis C-virus (HCV) og hiv er hyppigt forekommende.

Det er fortsat uafklaret, hvorvidt HCV påvirker forløbet af hiv-infektionen, mens der er omfattende dokumentation for, at samtidig hiv-infektion øger progressionsraten af leverfibrose og den leverrelaterede morbiditet og mortalitet hos patienter med HCV-infektion.

Behandlingen af HCV-infektion hos koinficerede patienter er blevet væsentligt forbedret i de seneste år, men resultaterne er fortsat generelt dårligere end hos HCV-monoinficerede.

I artiklen beskrives de epidemiologiske og kliniske aspekter af hiv/HCV-koinfektion, og de fire største behandlingsstudier gennemgås.

Frem til midten af 1990'erne var de behandlingsmæssige muligheder af vedvarende infektion med hiv ganske begrænsede. Med fremkomsten af det, som vi i dag kender som *highly active antiretroviral therapy* (HAART), ændrede dette sig afgø-

rende. Overlevelsen blev forlænget betragteligt, og morbiditeten faldt [1]. Dette skyldtes bedring i patienternes immunfunktion, hvorved en række forskellige opportunistiske infektioner kom til at spille en meget mindre rolle. En af de infektioner, som på grund af patienternes forlængede overlevelse til gengæld er kommet til at spille en meget større rolle, er hepatitis C-virus (HCV)-infektion.

I denne oversigtsartikel vil vi kort omtale de vigtigste epidemiologiske og kliniske aspekter af koinfektion med hiv og HCV og lidt nøjere omtale en række nyere behandlingsmæssige aspekter af HCV-infektionen hos patienter med hiv-infektion.

### Metode

Oversigtsartiklen er skrevet på basis af nyligt publicerede engelsksprogede oversigtsartikler om samme emne, behandlingsrekommandationer fra internationale ekspertpaneler, søgning i PubMed og på den internetbaserede artikel- og konferencemonitor [www.hivandhepatitis.com](http://www.hivandhepatitis.com)

### Epidemiologi

Da hiv og HCV i en vis udstrækning har samme smitteveje, er koinfektion ikke ualmindeligt. I USA skønnes således ca. 30%

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

af de hiv-inficerede også at være HCV-inficerede [2]. Da det i den vestlige verden primært drejer sig om personer med et tidligere eller aktuelt intravenøst stofmisbrug, er der dog større regionale forskelle. I Sydeuropa, hvor hiv-infektion oftere er parenteralt erhvervet, er således mere end 50% af de hiv-inficerede samtidig HCV-inficerede [3], mens det i Danmark drejer sig om 14% af de hiv-inficerede, som er anti-HCV-positive. Omkring 15-45% af disse vil have cleareret virus spontant og vil dermed være HCV-RNA-negative. Forekomsten af hiv/HCV-koinfektion er ligeledes høj blandt hæmofili-patienter, som er blevet behandlet med kontaminerede faktorpræparater [4].

Seksuel transmission af HCV forekommer sjældnere end seksuel transmission af hiv [5]. Det er usikkert, om HCV transmitteres lettere seksuelt ved samtidig hiv-infektion, selv om noget tyder på det [4]. Både for homoseksuelle og heteroseksuelle synes antallet af seksuelpartnere at være en risikofaktor for at få en HCV-infektion.

Vertikal transmission af HCV forekommer hos mindre end 5% af de gravide HCV-inficerede, selv om risikoen dog opgives meget forskelligt i forskellige undersøgelser. Det synes derimod ret sikkert, at samtidig infektion med hiv øger risikoen for vertikal transmission betydeligt [6, 7].

### Interaktion mellem HCV og hiv

Det er usikkert, hvorvidt der finder nogen interaktion sted mellem hiv og HCV på det cellulære plan. Niveaue af HCV-RNA i blodet er højere hos hiv-inficerede end hos ikke-hiv-inficerede, men der er usikkerhed om, hvorvidt dette øgede niveau er relateret til graden af immunsuppression vurderet ved antallet af CD4-positive T-celler [8, 9].

Hiv replicerer sig blandt andet i CD4-celler. Det er mere kontroversielt, hvorvidt HCV kan replicere sig ekstrahepatisk i perifere mononukleære celler (PMC). Nogle har fundet tegn herpå, andre ikke. Endvidere er der i nogle studier fundet tegn på HCV-replikation i PMC'er fra hiv/HCV-koinficerede patienter, men ikke fra monoinficerede patienter. På nuværende tidspunkt må det konkluderes, at betydningen heraf er usikker [10].

### Hepatitis C-virus' påvirkning af hiv-infektionen

Især tre aspekter af kronisk HCV-infektions mulige indflydelse på en igangværende hiv-infektions forløb har været studeret. Det drejer sig om: 1) øget risiko for progression af hiv-infektionen, 2) nedsat immunologisk respons på HAART og 3) øget hepatotoksicitet af HAART.

I perioden inden introduktion af HAART viste resultaterne af de fleste studier, at kronisk HCV havde en negativ indflydelse på hiv, således at koinficerede patienters hiv-infektion progredierede hurtigere end ikke koinficerede patienters med øget morbiditet og mortalitet til følge [11]. Efter indførelse af HAART ændrede billedet sig noget. I et enkelt stort europæisk studie [12] vistes det, at koinficerede patienter progredie-

rede hurtigere til aids og responderede dårligere på HAART end hiv-monoinficerede patienter gjorde, mens man i en række andre studier havde svært ved at genfinde dette [11, 13]. At billedet imidlertid ikke er entydigt, viser et studie af den samme kohorte, hvor man før HAART fandt, at samtidig HCV-infektion ingen indflydelse havde på aids-relateret mortalitet, mens den aids-relaterede mortalitet syntes at være relativt højere hos koinficerede patienter efter introduktion af HAART [2, 14]. I en årrække har den generelle opfattelse været, at HCV-infektion nok ikke spillede nogen stor rolle vedrørende progression af hiv-infektion og HAART-behandlingsrespons. I efteråret 2005 er der imidlertid blevet publiceret en række arbejder, hvori man igen sår tvivl om graden af HCV's indflydelse på morbiditet, mortalitet og immunrekonstitution, så i øjeblikket er det vel nærmest uafgjort [15-18].

I en række studier er det blevet dokumenteret, at HAART-behandling af koinficerede patienter medfører større grad af hepatotoksicitet end behandling af monoinficerede. Graden af betydende toksicitet varierer mellem 2% og 18%. Nogle HAART-regimener er mere toksiske end andre, men overhyppighed af leverrelaterede bivirkninger er beskrevet for alle anvendte regimener. Enkelte af de stoffer, vi anvender i dag, er i udtalt grad associeret med hepatotoksicitet ved behandling af koinficerede patienter [19].

### Hiv's påvirkning af hepatitis C-virus-infektionen

Mens der som anført har været usikkerhed om graden af HCV's indflydelse på hiv-infektionens naturhistorie, er der til gengæld ikke nogen tvivl om, at en igangværende hiv-infektion har en udtalt ugunstig effekt på en samtidig HCV-infektion. Følgende faktorer har været undersøgt i en lang række studier af koinficerede patienter: 1) progressionsraten af leverfibrose, 2) HCV-relateret morbiditet og mortalitet, 3) perinatal og seksuel transmission af HCV og 4) mængden af cirkulerende HCV-RNA.

I adskillige studier er det påvist, at HCV-infektionen hos koinficerede patienter progredierer meget hurtigere end hos i øvrigt sammenlignelige ikke-hiv-inficerede kontrolpersoner [20, 21]. I sammenlignelige grupper er frekvensen af udtalt fibrose og cirrose ofte 3-4 gange højere hos koinficerede end hos HCV-monoinficerede. Denne hastige udvikling af cirrose har også afspejlet sig i en øget dødelighed [22, 23]. Således har man i en metaanalyse af otte studier påvist en mere end seks gange øget risiko for leversvigt hos koinficerede end hos monoinficerede [24]. Det er estimeret, at mellem 10% og helt op til 45% af hospitalsdødfald hos HCV/hiv-koinficerede patienter er leverrelaterede [4]. Til gengæld er det også vist, at HAART i sig selv har en gunstig virkning på både graden af fibrose og leverrelateret død hos koinficerede patienter [25, 26].

Ud over ovennævnte sammenhæng er det også vist, at chancen for at eliminere en akut HCV-infektion er betydelig mindre hos en hiv-inficeret patient end hos en ikke-hiv-in-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Væsentligste faktorer associeret med et gunstigt anti-hepatitis C-virus-behandlingsrespons.

<i>Patienten</i>
Kvindeligt køn
Ung alder
Kaukasid race
Lav vægt
Kort varighed af infektion
Lavt alkoholforbrug
Fravær af steatose
Lav fibrosegrad
Normal immunologisk status
Forhøjet alaninaminotransferase
<i>Virus</i>
Genotype 2 og genotype 3
Lav virusmængde
<i>Behandling</i>
Dosis af pegyleret interferon og ribavirin
Behandlingsvarighed
<i>Adherence</i> (behandling med minimum 80% af normaldosis i minimum 80% af behandlingsperioden)

ficeret patient – 5-10% mod 15-45% [27]. Som anført tidligere, synes både den vertikale og den seksuelle transmission af HCV at være øget ved samtidig hiv-infektion. Endelig er det klart, at HCV-RNA-niveauerne hos koinficerede patienter generelt er højere end hos monoinficerede patienter [27], hvilket alt andet lige medfører nedsat chance for et gunstigt respons på anti-HCV-behandling.

### Alkohol

Samtidig hiv-infektion er blot en af flere faktorer, som har betydning for fibroseprogressionen hos kronisk HCV-inficerede, hvoraf den væsentligste faktor er alkoholforbrug. Mens der ingen tvivl er om, at et samtidigt alkoholmisbrug øger risikoen betydeligt for at der udvikles cirrose hos HCV-inficerede patienter, er det mere usikkert, hvilken rolle et lavt til moderat alkoholforbrug spiller [28]. Der foreligger ikke data for alkoholforbruget blandt danske HCV-inficerede patienter. I en fransk undersøgelse af HCV-monoinficerede patienter havde knap en tredjedel af patienterne, som var smittet gennem et intravenøst stofmisbrug, et samtidigt alkoholmisbrug, mens det var gældende for 7-16% af patienterne med en

anden smittevej [29]. Man må forvente, at lignende forhold gør sig gældende for danske patienter, og rådgivning og hjælp til behandling af alkoholoverforbrug/misbrug er en væsentlig del af behandlingen af HCV-inficerede patienter.

### Behandling

På grund af den hurtigere progression af HCV-infektionen hos koinficerede personer har man selvfølgelig søgt at behandle HCV-infektionen med tilgængelige præparater. Tidlige undersøgelser med interferon som monoterapi eller sammen med ribavirin gav generelt meget dårlige resultater [30]. Først med fremkomsten af såkaldt pegyleret interferon (PEG-INF), kom der så meget bedre behandlingsresultater [31-33], at chancen for et gunstigt resultat også hos koinficerede blev betydeligt større.

I **Tabel 1** ses de væsentligste faktorer, som er bestemmende for et gunstigt behandlingsresultat. Ved en succesfuld behandling taler man om et *sustained virological response* (SVR), og dette betyder, at man seks måneder efter behandlingens ophør fortsat ikke er i stand til at måle HCV-RNA i patientens blod. Med vor nuværende viden er sådanne personer helbredt for deres HCV-infektion.

Som det fremgår af Tabel 1, er der en række faktorer, som ikke lader sig ændre. Hvis man ser på populationen af HCV/hiv-koinficerede patienter, må man nok vurdere, at disse samlet set har flere og mere udtalt negative faktorer end andre HCV-inficerede populationer. Ikke desto mindre har man dog forsøgt at behandle HCV-infektionen hos hiv-inficerede patienter, og inden for det seneste år er der publiceret fire randomiserede kontrollerede studier om dette [34-37].

I **Tabel 2** ses de væsentligste resultater fra de fire omtalte studier. Vedrørende både behandling og inklusionskriterier er der en række forskelle, der gør, at studierne ikke er helt sammenlignelige. Som det ses, er der et SVR for alle patienter på 27-44% med 43-73% for genotype 2 og 3 og 14-38% for genotype 1 og 4. Til sammenligning viste de to studier med monoinficerede, som lå til grund for registreringen af de to forskellige PEG-INF, et SVR for alle patienter på 54-56% med 76-82% SVR for genotype 2 og 3 og 42-46% for genotype 1 [31, 32].

**Tabel 2.** Sammenligning af de fire største randomiserede undersøgelser af pegyleret interferon-behandling af human immunodefektvirus/hepatitis C-virus-infektion-patienter.

Studie, reference	Antal behandlet med pegyleret interferon-alfa	Ribavirindosis (mg/dag)	Cirrose (%)	Behandlingsrespons (%)			
				ved behandlingsophør	SVR	SVR genotype 2 og 3	SVR genotype 1 og 4
APRICOT [34]	289	800	15	49	40	62	29
ACT5071 [35]	66	600-1.000	11	41	27	73	14
RIBAVIC [36]	205	800	40 <sup>a</sup>	36	27	43	16
Barcelona [37]	52	800-1.200	19	52	44	53	38

a) Fibrosegrad 3-4.

SVR = *sustained viral response*.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Der ser således ud, som om resultaterne af HCV-behandling hos koinficerede er dårligere end hos monoinficerede. Årsagen hertil er ikke velforklaret. Da både PEG-INF og ribavirin har immunmodulerende effekter, kan man forestille sig, at den til grundliggende hiv-infektions påvirkning af patientens immunfunktion nedsætter effekten af PEG-INF og ribavirin. Dette kunne måske forklare, at man hos koinficerede som gruppe ser et langsommere fald i HCV-RNA og en større rate af tilbagekomst af HCV-RNA efter behandlingsophør ved i øvrigt regelret gennemført behandling. Samlet set vil dette medføre et mindre SVR.

Antallet af personer, som ikke gennemfører behandlingen, er større i studier med koinficerede end i studier med monoinficerede, og dette forklarer selvfølgelig umiddelbart de dårligere resultater. Det er blot ikke helt klart, hvorfor det er sådan. En mulighed er, at koinficerede patienter har flere og alvorligere bivirkninger i forbindelse med behandlingen, end monoinficerede har. Og en sammenligning af de væsentligste studier med mono- og koinficerede patienter viser da også generelt højere bivirkningsfrekvenser hos de koinficerede. Imidlertid er de behandlede patientpopulationer ikke helt sammenlignelige, og førend der foreligger et studie, hvori man undersøger patienter, der bortset fra hiv-infektionen er helt matchede, kan man ikke med sikkerhed sige noget om, hvorvidt koinficerede patienter ved behandling har et dårligere viralt respons og en højere bivirkningsfrekvens end ved behandling af monoinficerede.

#### Retningslinjer for anti-HCV-behandling af hiv/HCV-koinficerede patienter

I foråret 2005 blev der afholdt en europæisk konsensuskonference med henblik på at skabe nogle retningslinjer for behandling af både hepatitis B og hepatitis C hos hiv-inficerede [38]. På baggrund af disse retningslinjer, den tilgængelige litteratur og lokale erfaringer har man i Danmark netop påbegyndt det første landsdækkende protokollerede behandlingsstudie af hiv/HCV-koinficerede patienter. De danske retningslinjer er:

- patienter med CD4-celler over 300/μl og uden inkompen-seret leversygdom kan tilbydes anti-HCV-behandling med PEG-INF og ribavirin, idet man respekterer de pågældende præparaters kontraindikationer
- patienter i antiretroviral behandling skal have et umåleligt hiv-RNA
- patienter i didanosin- eller stavudin-antiretroviral behandling skal skifte til anden behandling pga. risikoen for svær pankreatitis og laktatacidose med fulminant lever-svigt
- zidovudin-antiretroviral behandling skal så vidt muligt undgås pga. risikoen for anæmi og neutropeni
- patienter behøver ikke nødvendigvis at få foretaget leverbiopsi eller have forhøjet alaninaminotransferase (ALAT).

Beslutningen om at foretage leverbiopsi bør tages på en individuel baggrund. Ved en lav fibrosegrad (F0-1), uanset genotype, kan behandlingen udsættes. Særligt for patienter med lille sandsynlighed for SVR (genotype 1 og højt viralt *load*) og lav motivation for behandling kan en leverbiopsi være vejledende for, om man vil tilbyde anti-HCV-behandling

- patienter med genotype 1 og 4 behandles med fulddosis PEG-INF og ribavirin 1.000-1.200 mg/dag i 48 uger
- patienter med genotype 2 og 3 behandles med fulddosis PEG-INF og ribavirin 800 mg/dag i 48 uger
- patienter, som ikke efter 12 ugers behandling har enten negativt HCV-RNA eller mindst et hundredfold fald i HCV-RNA, ophører med behandlingen.

#### Væsentlige bivirkninger i forbindelse med behandlingen

Behandling med PEG-INF og ribavirin er almindeligvis præget af ganske mange bivirkninger. Ud over disse velkendte bivirkninger foreligger der ved behandling af koinficerede personer yderligere nogle komplicerende faktorer relateret til behandlingen. De almindelige bivirkninger, som måske optræder med øget hyppighed hos koinficerede er følgende:

- influenzalignende symptomer (hovedpine, feber og muskelsmerter)
- hæmatologiske forandringer (anæmi, granulocytopeni og trombocytopeni)
- symptomer i centralnervesystemet (depression, irritabilitet og søvnløshed)
- gastrointestinale symptomer (kvalme og diare)
- infektion ved injektionssteder.

Disse bivirkninger må håndteres på samme måde hos koinficerede som hos monoinficerede. Influenzalignende symptomer kan søges afhjulpel med paracetamol eventuelt kombineret med et antihistamin. Bivirkninger i centralnervesystemet kan ligeledes afhjælpes medikamentelt (med antidepressiva eller hypnotika). De gastrointestinale problemer kan sommetider løses ved kostvejledning eventuelt kombineret med et antiemetikum.

De hæmatologiske bivirkninger håndteres almindeligvis ved dosisreduktion af ribavirin ved anæmi og af PEG-INF ved granulocytopeni og trombocytopeni. Imidlertid er chancen for et gunstigt behandlingsresultat afhængigt af den samlede dosis i behandlingsforløbet, så dosisreduktion reducerer sandsynligheden for et SVR. Mere optimalt ville det formodentlig være at bruge hæmatopoietiske vækstfaktorer (granulocystimulerende vækstfaktor, erythropoietin). Disse er blevet anvendt i studier med koinficerede patienter, uden at der har været ugunstig effekt på hiv-infektionen. Brugen af vækstfaktorer er selvfølgelig forbundet med nye bivirkninger, og prisen på disse præparater er en bivirkning i sig selv.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Ud over disse bivirkninger skal man ved behandling af koinficerede patienter være opmærksom på, at behandling med PEG-INF medfører en generel hæmning af knoglemarven med et forbigående fald i CD4-celletallet på 100-150/μl, mens CD4/CD8-ratioen er uændret. I de beskrevne studier havde de fleste patienter et CD4-tal på over 300-350/μl, men der er behandlet patienter med lavere CD4-tal, uden man tilsyneladende har set en øget forekomst af manifestationer relateret til lavt og faldende CD4-celletal. Da PEG-INF er et antiviralt middel, ses der almindeligvis et fald i hiv-RNA hos de patienter, som ikke er i antiretroviral behandling. Dette fald i hiv-RNA har ikke vist sig relateret til kliniske symptomer, ligesom der heller ikke er beskrevet kliniske symptomer relateret til den stigning i hiv-RNA, der kommer, når anti-HCV-behandlingen ophører.

Korrespondance: Lars Peters, Epidemiklinikken M 5132, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: larspeters@dadlnet.dk

Antaget: 13. februar 2006

Interessekonflikter: Bjarne Ørskov Lindhardt har inden for de seneste fem år modtaget forskningsmidler fra Roche A/S og Schering-Plough A/S.

## Litteratur

- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- Stables CT, Rimland D, Dudas D et al. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-4.
- Rockstroh J. Management of hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(suppl 1):S59-S65.
- Rockstroh J, Spengler U. HIV and hepatitis co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004;4:437-44.
- Sulkowski MS, Thomas DL. Perspectives on HIV/hepatitis C virus co-infection, illicit drug use and mental illness. *AIDS* 2005; 19(suppl 3):S8-S12.
- Mast EE, Hwang L-Y, Seto DE Y et al. Risk Factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-9.
- European Pediatric Hepatitis C Network. A significant sex – but not elective cesarean section effect on mother-to-child transmission of hepatitis C Virus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1872-9.
- Eyster E, Fried M, DiBisceglie A et al. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood* 1994;84:1020-32.
- Daar ES, Lynn H, Donfield S et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:466-72.
- Graham CS, Koziel MJ. Why should hepatitis C affect immune reconstitution in HIV-1-infected patients. *Lancet* 2000;356:1865-66.
- Soriano V, Miró JM, García-Samaniego J et al. Consensus conference on chronic hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hep* 2004;11:2-17.
- Greub G, Ledergerber B, Battegay M et al, for the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2000;356:1800-5.
- Sulkowski MS, Moore RD, Metha SH et al. Hepatitis C and progression of HIV-disease. *JAMA* 2002;288:199-206.
- Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1507-13.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
- Bachus LI, Phillips BR, Boothroyd DB et al. Effects of hepatitis C virus co-infection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:613-9.
- Stebbing J, Waters L, Mandalia S et al. Hepatitis C virus infection in HIV type 1-infected individuals does not accelerate a decrease in the CD4<sup>+</sup> cell count but does increase the likelihood of AIDS-defining events. *Clin Infect Dis* 2005;41:906-11.
- Miller MF, Haley C, Koziel MJ et al. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:713-20.
- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004;18:1-12.
- Benhamou Y, Bochet M, Di M et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology* 1999;30:1154-8.
- Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128-33.
- Rosenthal E, Poiree M, Pradier C et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-9.
- Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
- Graham CS, Baden LR, Yu E et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.
- Benhamou Y, DeMartino, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-7.
- Qurishi N, Kreutzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.
- Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S201-S209.
- Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: S220-S225.
- RoudotThoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM et al. Epidemiological factors affecting the severity of Hepatitis C Virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997;26:485-90.
- Brau N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005;25:33-51.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C virus infection: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140: 346-55.
- Torriani F, 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;351:438-50.
- Chung R, Andersen J, Volberding P et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-9.
- 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;292:2839-48.
- Laguno M, Murillas J, Blanco JS 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:F27-F36.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S et al. 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;42:615-24.