

# Pharmazeutische und medizinische Aspekte zur Kombinierbarkeit der neuen HCV-Substanzen mit der antiretroviralen Therapie

Dr. med. Alexander Zoufaly,  
Prof. Dr. med. Armin Rieger,  
Apothekerin Leonie Meemken

## FALLBEISPIEL

Der 27-jährige Patient ist ehemaliger i.v. Drogengebraucher und seit 4 Jahren mit Substitol 800mg substituiert. Seit 4 Jahren ist eine chronische Hepatitis C Infektion mit dem Genotyp 1a bekannt, die bisher aufgrund einer ebenso bestehenden und bislang unbehandelten Depression und eines unauffälligen sonographischen Befundes der Leber nicht therapiert wurde. Im November 2013 wird eine HIV Infektion neu diagnostiziert, die der Patient am ehesten sexuell akquiriert hat. Aktuell hat der Patient 560 CD4 Zellen. Die Viruslast liegt bei 55.000 HIV RNA Kopien/ml. Die Leberwerte sind minimal erhöht (ALAT 61 U/L, ASAT 51 U/L, GGT 110 U/L) bei normaler Lebersynthese. In der Leberelastometrie durch Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) zeigt sich eine Fibrose am Grenzbereich F2/F3. Sollte mit einer Therapie begonnen werden? Wenn ja, was soll zunächst behandelt werden, die HIV oder die Hepatitis C Infektion. Mit welchen Medikamenten sollte therapiert werden.

### Hepatitis C/HIV Ko-Infektion vs. HCV Monoinfektion:

- raschere Fibroseprogression
- kürzere Zeit bis zur hepatischen Dekompensation
- vergleichbare Ansprechraten („sustained virologic response“, SVR) der direkt antiviralen Hepatitis C Therapie

### HIV und Hepatitis C Infektion – eine unselbige Allianz:

Die HIV Infektion stellt einen besonderen Hintergrund dar, vor dem es durch Hepatitis C und andere Einflüsse zu einer Leberschädigung kommen kann. Auf der einen Seite spielt die mikrobielle Translokation von Darmpathogenen eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der mit HIV assoziierten Immun-

aktivierung, die für den Progress der HIV Erkrankung zumindest mitverantwortlich ist. Auf der anderen Seite ist eine mikrobielle Translokation auch mit hepatischer Inflammation und verstärkter Fibrogenese vergesellschaftet<sup>1</sup>.

Zusätzlich führt die durch HIV hervorgerufene Depletion der CD4 Zellen zu einem Verlust an spezifischer Immunkontrolle gegenüber Hepatitis C. Somit liegen mehrere Gründe vor, weswegen eine Hepatitis C Infektion bei HIV Infizierten schwerer verläuft. In klinischen Arbeiten konnte konsequenterweise gezeigt werden, dass die Fibroseprogression bei HIV/Hepatitis C Ko-infizierten rascher als bei HCV Monoinfizierten verläuft. Der Unterschied beträgt etwa den Schaden, den eine 10 Jahre lang unbehandelte HCV Mono-Infektion verursacht. Mit anderen Worten, ein HIV/HCV Ko-infizierter hat im Schnitt dieselbe Leberfibrose wie ein um 10 Jahre älterer Patient mit HCV Monoinfektion<sup>2</sup>.

Des Weiteren wurde in klinischen Arbeiten gezeigt, dass Patienten mit Ko-Infektion rascher eine hepatische Dekompensation entwickeln, die wiederum mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist<sup>3</sup>. Schätzungen gehen davon aus, dass 15% der HIV Infizierten in Mitteleuropa mit HCV ko-infiziert sind. Mit knapp 60% ist der Genotyp 1 der häufigste, gefolgt von Genotyp 3 mit ca. 20%. Bei Drogengebrauchern ist der Genotyp 3 am häufigsten<sup>4</sup>.

### HIV Therapie – Allgemeine Überlegungen:

Gemäß der geltenden Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Behandlung der HIV Infektion ist eine chronische Hepatitis C ein wichtiges Zusatzkriterium, das den Start einer antiretroviralen Therapie unabhängig von der CD4 Zellzahl rechtfertigt<sup>5</sup>. Die europäischen EACS Leitlinien sind hier etwas zurückhaltender und empfehlen in einer solchen Situation eine ART routinemäßig nur bei <500 CD4 Zellen. Obwohl bei Ko-Infizierten mit einer CD4 Zellzahl >500 eine ART überlegt werden kann, lautet in diesem Fall die Empfehlung zunächst die HCV Infektion zu behandeln und erst dann mit einer HIV Therapie zu beginnen. Wurde schon mit einer HIV Therapie begonnen, sollte diese auf keinen Fall zur Durchführung einer Hepatitis C Therapie unterbrochen werden. Durch die gleichzeitige Gabe der antiretroviralen Therapie und der Hepatitis C Therapie ergeben sich jedoch möglich Wechselwirkungen, die zu beachten sind<sup>6</sup>.

## Hepatitis C - Therapieempfehlungen oder - Was sagen die Leitlinien?

Wichtige Prädiktoren, die einen Therapieerfolg der Hepatitis C Therapie voraussagen können, sind unter anderen höhere CD4 Zellen, eine unterdrückte HIV Viruslast sowie ein Interleukin 28B C/C Genotyp. Patienten ohne Leberzirrhose sprechen generell besser auf eine Hepatitis C Therapie an. Bei bislang unbehandelten Genotyp 1 infizierten Patienten oder Patienten mit Relapse empfiehlt die EACS bereits ab Fibrosegrad F2 eine Dreifach-Therapie bestehend aus pegyliertem Interferon/Ribavirin sowie den oralen Proteaseinhibitoren Boceprevir oder Telaprevir. Bei einem Fibrosegrad weniger als METAVIR F2 kann eine individuelle Entscheidung zur Therapie durchgeführt werden. Bei Patienten, die auf Interferon und Ribavirin bisher kein Ansprechen zeigten („non-responder“) sollte eine Therapie nur im Einzelfall durchgeführt werden und lieber auf neue direkt antivirale Therapeutika zurückgegriffen werden, sobald sie verfügbar sind. Eine Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir ist in etwa 60-80% der Fälle erfolgreich und eine anhaltende HCV Virussuppression (sustained virologic response, SVR) wird erreicht. Dies ist um ca. 30% besser als wenn Interferon und Ribavirin alleine eingesetzt werden.

Der guten SVR Rate dieser Dreifachtherapie steht ein unbequemes Therapieregime mit langer Therapiedauer (mindestens 48 Wochen beim Genotyp 1), Einnahme von mehreren Tabletten mehrmals pro Tag, einer hohen Rate von Nebenwirkungen und teils problematischen Medikamenteninteraktionen mit der antiretroviralen Therapie gegenüber.

Generell ist zu bedenken, dass die aus November 2013 stammenden EACS Leitlinien bezüglich der HCV Therapie bereits als obsolet zu betrachten sind. Durch die Verfügbarkeit der neuen direkt antiviralen Substanzen ergeben sich vollkommen neue Therapieoptionen. Der Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (Sovaldi®) wurde bereits im Januar zugelassen. Ein Protease-Inhibitor der zweiten Generation, Simeprevir (Olysio®) ist ebenso seit kurzem zugelassen und wird bald erhältlich sein. Der NS5A Inhibitor Daclatasvir steht unmittelbar vor der Zulassung.

Aufgrund aktueller Studiendaten empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen ([www.DGVS.de](http://www.DGVS.de)) als erste deutschsprachige Fachgesellschaft bereits bei Hepatitis C Monoinfizierten Sofosbuvir/peg-Interferon/Ribavirin über 12 Wochen als neuen Standard für Genotyp 1/3/4-6. Mit einer solchen Therapie können bei Patienten ohne Leberzirrhose SVR Raten von bis zu 90% erreicht werden. Dies ist unabhängig davon, ob der Patient davor noch nie eine Hepatitis C Therapie erhalten hat oder unter peg-IFN/Ribavirin mit oder ohne Proteasehemmer versagt hat. Im Falle einer vorherigen null-response lohnt es sich auf neue Kombinationspartner für das Sofosbuvir zu warten, da das Risiko für einen Relaps erhöht ist. Alternativ wird beim Genotyp 1 Simeprevir in Kombination mit peg-IFN und Ribavirin empfohlen. Auch hiermit können SVR Raten von 90% nach 24 Wochen Therapie erreicht werden, allerdings nur bei Patienten, die zu Woche 4 eine nicht nachweisbare HCV Virämie aufweisen. Patienten, die keinen raschen HCV Viruslastabfall auf zumindest unter 25 Units aufweisen, haben deutlich niedrigere SVR Raten und sollten anderen Therapieregimen wie z.B. Sofosbuvir-haltigen Kombinationen zugeführt werden. Neben der Notwendigkeit einer regelmäßigen Bestimmung der Virämie ist als weitere Limitation die Möglichkeit des Vorhandenseins von Resistenzmutationen zu nennen: Ist beim Genotyp 1a die Mutation Q80K vorhanden, so ist das Therapieansprechen deutlich reduziert. Daher sollte vor Beginn einer Simeprevir-haltigen Therapie nach dieser Mutation gesucht werden.

Die DGVS kommt zum Schluss, dass aufgrund dieser Limitationen die Kombination peg-IFN/Ribavirin/Simeprevir derzeit

nicht als Standardtherapie empfohlen werden kann<sup>5,7,8</sup>.

Die europäische Lebergesellschaft EASL empfiehlt in den aktuellen Leitlinien aus 2014 die Priorisierung der Behandlung für Patienten mit einem Fibrosegrad F3 oder F4, weist aber explizit daraufhin, dass auch bei Patienten mit moderater Fibrose (METAVIR F2) eine Therapie gerechtfertigt ist. Als mögliche Therapieoptionen werden neben Sofosbuvir- und Simeprevir-haltigen Kombinationen auch hier das bei uns noch nicht erhältliche Daclatasvir in Kombination mit anderen Substanzen erwähnt<sup>5</sup>.

Mehrere Studien konnte belegen, dass sich die Ansprechraten auf eine Therapie mit direkt antiviralen Medikamenten wie Sofosbuvir aber auch Simeprevir nicht mehr zwischen Hepatitis C Monoinfizierten und HIV/HCV Ko-infizierten unterscheiden. Dies hat zur Empfehlung der DGVS als auch der EASL geführt, dass die antivirale Therapie bei HIV/Hepatitis C Ko-infizierten analog zu HCV Monoinfizierten durchgeführt werden soll.

### Welche Therapie bei Interferon Kontraindikationen?

Eine verlängerte Dualtherapie von Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen führte in der PHOTON-1 Studie in 76% zur SVR bei Genotyp 1. Beim Genotyp 3 liegt die SVR um die 67% nach 12 Wochen Sofosbuvir und Ribavirin<sup>6</sup>.

In der kleinen monozentrischen COSMOS Studie mit ausschließlich GT1 hatten jedenfalls 100% der therapienaiven Hepatitis C monoinfizierten Patienten nach 12 Wochen Simeprevir/Sofosbuvir ein anhaltendes virologisches Ansprechen und das, obwohl die Hälfte der Patienten eine fortgeschrittene Leberfibrose (METAVIR F3/F4) hatten. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit waren häufig, jedoch nur leicht und vorübergehend. Ribavirin scheint in dieser Kombination zumindest bei therapienaiven Patienten keinen Einfluss zu haben. Es scheint keine einleuchtenden Gründe zu geben, weswegen diese Ergebnisse nicht auch auf die HIV/Hepatitis C ko-Infizierten Patienten zu übertragen sind. Allfällige Wechselwirkungen der antiretroviralen Therapie mit Simeprevir müssen jedoch bedacht werden<sup>8</sup>.

Nach Zulassung von Daclatasvir im Herbst, stellt die Kombination Sofosbuvir/Daclatasvir mit oder ohne Ribavirin eine ebenso interessante Kombination dar. Auch hiermit sind Heilungsraten jenseits der 90% bei sehr guter Verträglichkeit möglich<sup>7</sup>.

Boehringer Ingelheim hat beispielsweise die Zulassungsanträge für die Interferon-haltige Tripletherapie mit Faldaprevir zurückgezogen, da in naher Zukunft keine medizinische Notwendigkeit für eine Interferon-haltige Hepatitis C- Therapie mehr bestehen wird<sup>9</sup>.

### Interaktionen - auf was ist zu achten?

Die meisten neuen HCV-Medikamente werden über das Isoenzym CYP3A4 des Cytochrom P450-Systems der Leber abgebaut. Medikamente, die CYP3A4 inhibieren, hemmen den Abbau der HCV-Substanzen, die Spiegel steigen und es können vermehrt Nebenwirkungen auftreten. CYP3A4-Induktoren beschleunigen die Enzymproduktion, sodass die Spiegel der HCV-Substanzen sinken können. Das Risiko einer verminderten Wirksamkeit steigt.

### Interaktionspotential von Boceprevir (BOC), Telaprevir (TVR), Simeprevir (SMV):

BOC, TVR und SMV werden über CYP3A abgebaut und sind abhängig von dem Membrantransporter P-Glycoprotein (P-gp). Mit Spiegelschwankungen ist unter CYP3A4- bzw. P-gp-Inhibitoren und Induktoren zu rechnen. Allerdings ist der primäre Stoffwechselweg für BOC die Aldoketoreduktase<sup>11</sup>. Die Kombierbarkeit von CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren mit SMV ist schwierig. Die SMV-Spiegel blieben trotz Reduktion der SMV-Dosis hoch<sup>12</sup>.

TVR ist ein stärkerer CYP3A-Inhibitor als BOC und SMV. Bei Therapieabbruch bleibt die Inhibition ca. eine Woche bestehen bis sich neue CYP3A-Enzyme generiert haben<sup>12</sup>. SMV hemmt nur die intestinale CYP3A4 Aktivität. TVR ist ebenfalls ein starker P-gp-Inhibitor, BOC und SMV üben diesbezüglich einen geringeren Effekt aus. Die Spiegel der HIV-PIs, NNRTIs, Maraviroc, Elvitegravir/Cobicistat und vieler Begleitmedikamente können theoretisch ansteigen<sup>11</sup>.

#### Interaktionspotential von Sofosbuvir (SOF):

SOF wird zu einem aktiven Metaboliten GS-331007 umgebaut. SOF und GS-331007 werden nicht vom CYP450 System beeinflusst und besitzen somit ein geringes Interaktionspotential. SOF ist allerdings ein Substrat des P-Glycoprotein<sup>11,12</sup>.

P-gp-Induktoren wie z.B. die alten Antiepileptika, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut sollten vermieden werden<sup>11</sup>.

Eine Studie untersuchte Interaktionen mit Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz sowie Rilpivirin, Raltegravir und Darunavir/r. Es gab zwar Interaktionen, diese wurden aber nicht als klinisch relevant eingestuft. Dosisanpassungen bei der Verabreichung von SOF mit der ART scheinen somit nicht notwendig zu sein<sup>13</sup>.

#### Interaktionspotential von Daclatasvir (DCV):

DCV wird über CYP3A4 abgebaut und zusätzlich über das P-gp transportiert. Daraus ergeben sich Interaktionen mit CYP3A4- und P-Gp-Inhibitoren und Induktoren. Erste Dosisanpassungsstudien erfolgten mit dem HIV-Proteasehemmer (HIV-PI) Atazanavir/Ritonavir als CYP3A4-Inhibitor und Efavirenz als CYP3A4-Induktor. Eine DCV-Dosis von 30 mg QD wurde erfolgreich mit dem HIV-PI und DCV 90 mg QD mit Efavirenz kombiniert. Das gilt auch für andere CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Clarithromycin, Telithromycin, Ketokonazol und CYP3A4-Induktoren wie z.B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Dexamethason sind kontraindiziert<sup>20</sup>. Weiter besteht eine OATP1B1/3-Inhibition durch DCV. In wieweit dieser Effekt klinisch relevant ist, wird sich zeigen<sup>11,12,20</sup>.

#### Kombinationsmöglichkeiten mit NRTIs:

Tenofovir kann mit BOC, TVP, SOF und DCV gegeben werden<sup>12</sup>. Die Verabreichung von Zidovudin mit BOC und TPR ist wegen einer überschneidenden Toxizität und dem damit verbundenen erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Anämie kontraindiziert. Das Gleiche gilt für Stavudin oder Didanosin unter Ribavirin. Hier steigt das Risiko einer Laktatazidose<sup>14</sup>.

#### Kombinationsmöglichkeiten mit NNRTIs:

Rilpivirin ist mit DCV möglich und kann trotz erhöhter Spiegel unter BOC, TVR oder SMV ohne Dosisanpassung gegeben werden<sup>12,15</sup>. Es ist nur zu bedenken, dass mit dem Anstieg der Rilpivirin-Spiegel auch das Risiko einer QT-Prolongation steigt. Es gibt keine Daten zu Etravirin mit SMV und DCV. Eine unklare Interaktion besteht zwischen Etravirin ( $\downarrow$  23%) und BOC<sup>16</sup>. Aufgrund eines starken Abfalls der SMV-Spiegel, ist SMV mit EFV kontraindiziert. Auch eine signifikante Interaktion zwischen EFV und BOC wird beschrieben<sup>11</sup>. EFV verringert die TVR-Spiegel, sodass eine erhöhte TVR-Dosis notwendig (1125mg 3x täglich) ist<sup>12,17</sup>. Die DCV-Dosis sollte mit EFV auf 90mg täglich erhöht werden. Für NVP gibt es keine Daten<sup>11</sup>. Eine Komedikation mit SMV ist jedoch kontraindiziert, da zu erwarten ist, dass analog zu EFV die SMV-Spiegel stark abfallen würden. Die DCV-Dosis kann theoretisch aus der PK-Studie mit EFV übernommen werden. Aufgrund fehlender Daten wird NVP mit DCV nicht empfohlen<sup>20</sup>.

#### Kombinationsmöglichkeiten mit Protease-Hemmern bzw. Cobicistat:

Kombinationen zwischen HIV-PIs bzw. Cobicistat und SMV, BOC, TVR werden auch nicht empfohlen<sup>12</sup>. Ausnahme ist die Kombination von Atazanavir/r mit TVR. Generell ist zu sagen, dass die Spiegel von BOC, TVR und teil-

weise auch die der HIV-PIs (Ausnahme: Lopinavir) unter BOC und TVR abfallen<sup>11</sup>. ATV/r beeinträchtigt die TVR-Spiegel am wenigsten (15%). Deshalb ist hier eine Kombination möglich. Auf eine Hyperbilirubinämie ist zu achten. Unter BOC liegen die erniedrigten ATV-Spiegel im Bereich des ungeboosterten ATV. In Einzelfällen kann über eine Kombination diskutiert werden, da die BOC-Spiegel nicht so stark abfallen<sup>11</sup>.

Dagegen steigen die SMV-Spiegel unter HIV-PIs stark an. Auch eine Dosisreduktion von SMV 150 mg auf 50 mg war nicht ausreichend<sup>11</sup>. Deshalb ist DRV/r mit SMV kontraindiziert. Da von einem Klasseneffekt der HIV-PIs ausgegangen wird, sind auch die anderen HIV-PIs aber auch Cobicistat mit SMV kontraindiziert. Für DCV wird unter Atazanavir/r eine reduzierte Dosis von 30mg täglich empfohlen. Eventuell gilt diese Dosisanpassung auch für die anderen HIV-PIs. Doch hierzu gibt es keine Daten<sup>12,18</sup>.

#### Interaktionspotential mit Integrasehemmern:

Raltegravir und Dolutegravir können mit BOC oder TVR gegeben werden<sup>1</sup>. Für SMV werden auch keine Interaktionen erwartet. Die Kombinierbarkeit von SMV und Raltegravir wurde bereits nachgewiesen<sup>1,19</sup>.

## FALLBEISPIEL

### Therapieempfehlung für den Patienten:

#### 1. peg-Interferon/Ribavirin/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Ribavirin:

- Therapie der Hepatitis C mit peg-Interferon/Ribavirin/Sofosbuvir über 12 Wochen nach psychiatrischer Begutachtung und ggf. medikamentöser Einstellung der Depression
- Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen als Möglichkeit bei Interferonunverträglichkeit
- Das Interaktionspotential mit der ART ist gering. Es werden keine Interaktionen erwartet.

#### Im Fall einer Kontraindikation:

#### 2. Sofosbuvir/Simeprevir:

- Therapiedauer: 12 Wochen
- Simeprevir ist mit HIV-PIs und den NNRTIs Efavirenz und Nevirapin kontraindiziert. Unter Rilpivirin, Raltegravir und theoretisch auch Dolutegravir ist Simeprevir einsetzbar.

#### 3. Sofosbuvir/Daclatasvir:

- Diese Kombination ist vor Zulassung derzeit nur in compassionate use Programmen verfügbar. In naher Zukunft stellt diese Kombination über 12 Wochen allerdings eine Möglichkeit dar.
- Bei Daclatasvir mit Atazanavir/Ritonavir und wahrscheinlich auch mit den anderen HIV-PIs wird eine Dosis von 30 mg und mit Efavirenz eine Dosis von 90 mg empfohlen.

## UNSERE EXPERTEN



Leonie Meemken (Pharmazeutin)  
Dr. med. Alexander Zoufaly (Infektiologe)  
Prof. Dr. med. Armin Rieger (HIV-Spezialist)

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an unsere Experten. Den Newsletter inklusive Literatur und das Anfrageformular finden Sie unter: [www.meettheexperts.at](http://www.meettheexperts.at)

Übersicht: Interaktionspotential der HCV-Substanzen mit der ART <sup>11, 14, 20</sup>

ARVs	DAAs				
	HCV Protease Inhibitoren			N5SA Inhibitor	N5SB Nuc
	zugelassen			In Phase 3	zugelassen
	Telaprevir*	Boceprevir*	Simeprevir*	Daclatasvir	Sofosbuvir*
<b>NRTIs</b>					
Abacavir	●	●	✓ k.D.	✓	●
Emtricitabin	●	●	✓ k.D.	✓	✓
Lamivudin	●	●	✓ k.D.	✓	●
Tenofovir	✓	✓	✓	✓	✓
Zidovudin	✗ Anämie	✗ Anämie	●	✓	✓
<b>NNRTIs</b>					
Efavirenz	↑ TVR-Dosis auf 1125mg tid erhöhen	✗	✗	↑ DCV-Dosis auf 90mg tgl. erhöhen	✓
Etravirin	✓	↓ ETV, klinische Relevanz unklar	✗ k.D. Es wird ein SMV-Spiegelabfall erwartet. Vermeiden	✗	●
Nevirapin	k.D.	k.D.	✗ k.D. Es wird ein SMV-Spiegelabfall erwartet Vermeiden	Evtl. ↑ DCV Dosis auf 90mg tgl. erhöhen. k.D.	●
Rilpivirin	Keine Dosisanpassung Erhöhte Rilpivirin-Spiegel; Vorsicht QT-Intervall-Verlängerung	Keine Dosisanpassung; Vorsicht bei QT-Prolongation	✓	✓	✓
<b>HIV-PIs</b>					
Atazanavir/r	✓ auf Hyperbilirubinämie achten	↓ ATV-Spiegel sinken ähnlich denen des ungeboostenen ATV, evt. In Einzelfällen zu erwägen	✗ ↑ HIV-PIs-Spiegel	↓ DCV Dosis auf 30mg tgl. reduzieren	✓
Darunavir/r	✗ ↓ DRV, TVR	✗ ↓ DRV, BOC		Evtl. ↓ DCV Dosis auf 30mg tgl. reduzieren. k.D.	✓
Lopinavir/r	✗ ↓ TVR	✗ ↓ LPV, BOC		Evtl. <sup>11,14,20</sup> ↓ DCV Dosis auf 30mg reduzieren. k.D.	●
<b>Integrase Inh.</b>					
Dolutegravir	✓	✓	● k.D.	✓	●
Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (Co)	✓	? k.D.	✗ ↑ EVG/Co-Spiegel	↓ DCV Dosis auf 30mg reduzieren	●
Raltegravir	✓	✓	✓	✓	✓
<b>CCR5 Inhibitor.</b>					
Maraviroc	↓ MVC-Dosis auf 150mg bid reduzieren	↓ MVC-Dosis auf 150mg bid reduzieren	✓ k.D.	✓	●

\* in Kombination mit pegylated-interferon alpha und Ribavirin

✓ Kombination laut Fachinformation möglich ✗ Kombination vermeiden

● Kombination evtl. möglich aufgrund von theoretischen Überlegungen bei keinen Daten (k. D.) oder unzureichenden Daten

**IMPRESSUM:**

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT, Buchfeldgasse 4/14, A-1080 Wien | **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at | **Korrespondenzadresse:** Dr. Alexander Zoufaly, Facharzt für Innere Medizin, Infektiologie, Kaiser Franz Josef Spital, 4. Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin, Kundratstraße 3, 1100 Wien, alexander.zoufaly@wienkav.at. Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

## QUELLEN

- <sup>1</sup> Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:362-71.
- <sup>2</sup> Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158:658-66.
- <sup>3</sup> Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;160:369-79.
- <sup>4</sup> Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008;198:1337-44.
- <sup>5</sup> Deutsch-österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, 22.2.2012, [www.dgi-net.de](http://www.dgi-net.de)
- <sup>6</sup> Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA.* 2014 Jul 23-30;312(4):353-61.
- <sup>7</sup> Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.
- <sup>8</sup> Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M et al. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype 1 prior null-responder/ treatment-naïve patients (Cosmos study): primary endpoint (SVR12) results in patients with metavir F3-4 (Cohort2) *Journal of hepatology* 2014;60:524.
- <sup>9</sup> [www.boehringeringelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2014/20\\_june\\_2014\\_hepatitis.html](http://www.boehringeringelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/20_june_2014_hepatitis.html)
- <sup>10</sup> Talavera Pons S, Lamblin G, Boyer A et al. Drug interactions and protease inhibitors used in the treatment of hepatitis C: How to manage? *Eur J Clin Pharmacol.* 10. Mai 2014
- <sup>11</sup> Tseng, A. Antiretroviral Treatment Options for Patients on DAAs. March 28, 2014. [www.hcvdruginfo.ca/tables.html](http://www.hcvdruginfo.ca/tables.html).
- <sup>12</sup> Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis.* Februar 2014;27:36–45.
- <sup>13</sup> Kirby B, Mathias A, Rossi S, et al. No clinically significant pharmacokinetic interactions between sofosbuvir and HIV antiretrovirals atripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers [abstract]. In: 63d Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2012; Boston, MA:1877.
- <sup>14</sup> Clinical Pharmacology Datenbank, 2014.
- <sup>15</sup> Fachinformation Victrelis®, Merck, Sharp & Dome, 3,14.
- <sup>16</sup> Hammond KP, Wolfe P, Burton JR J, et al. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:67–73.
- <sup>17</sup> Garg V, Chandorkar G, Yang Y, et al. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* Februar 2013;75(2):431–9.
- <sup>18</sup> Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther.* 2013;18:931–40.
- <sup>19</sup> De Kanter CTMM, Blonk MI, Colbers APH, et al. Lack of a clinically significant drug-drug interaction in healthy volunteers between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and the HIV integrase inhibitor raltegravir. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* Januar 2013;56:300–6.
- <sup>20</sup> Fachinformation Daklinza®, Bristol-Myers Squibb, 8,14.