

Verlauf und Therapie der akuten Hepatitis C bei HIV-positiven  
homosexuellen Männern in  
einer Berliner Schwerpunktpraxis von 2002 bis 2007

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Ivanka Krznic  
aus Finnentrop

2010

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Rockstroh
2. Gutachter: Professor Dr. med. F.L. Dumoulin

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.09.2010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	8
1.1. HIV-Monoinfektion .....	8
1.1.1. Entdeckung, Struktur und Replikation des HI-Virus .....	8
1.1.2. Inzidenz und Prävalenz der HIV-Monoinfektion .....	10
1.1.3. Natürlicher Verlauf der HIV-Monoinfektion .....	11
1.1.4. Therapie der HIV-Monoinfektion .....	12
1.2. HCV-Monoinfektion .....	17
1.2.1. Entdeckung, Struktur, Replikation und Genotypen des HCV .....	17
1.2.2. Inzidenz und Prävalenz der HCV-Monoinfektion .....	18
1.2.3. Natürlicher Verlauf der HCV-Monoinfektion .....	20
1.2.4. Therapie der HCV-Monoinfektion .....	22
1.3. HIV-/HCV-Koinfektionen .....	23
1.3.1. Transmissionsweg bei HIV/HCV-Koinfektion .....	24
1.3.2. Verlauf der Hepatitis C-Virusinfektion bei HIV-positiven Patienten .....	25
1.3.3. Verlauf einer zusätzlichen HIV-Infektion bei bereits HCV-positiven Patienten .....	27
1.4. Therapie der HCV-/HIV-Koinfektion .....	27
1.4.1. Monotherapie mit Standard-Interferon (Interferon $\alpha 2b$ ) .....	28
1.4.2. Optimierung der Interferontherapie .....	29
1.4.2.1. PEG-Interferon $\alpha 2b$ .....	29
1.4.2.2. Ergänzung der PEG-Interferontherapie mit Ribavirin bei Patienten mit HCV-Monoinfektion .....	30
1.4.2.3. PEG-Interferon- und Ribavirin-Kombinationstherapie bei Patienten mit HIV-/HCV-Koinfektion .....	31
1.4.2.4. Therapie einer akuten Hepatitis C/HIV-Koinfektion .....	34
1.5. Ziel der vorliegenden Arbeit .....	34
2. Material und Methoden .....	36
2.1. Beschreibung der Schwerpunktpraxis .....	36
2.2. Patienten .....	36
2.3. Einschlusskriterien .....	37
2.4. Definitionen .....	37
2.5. Therapieschemata .....	38
2.6. Untersuchungsparameter .....	38
2.7. Statistische Methoden .....	40
3. Ergebnisse .....	41
3.1. Untersuchungsergebnisse der 35 HIV-infizierten Patienten mit HCV-Therapie .....	44
3.1.1. Demographische Charakteristika vor anti-HCV-Therapiebeginn .....	44

3.1.1.1.	Altersverteilung .....	44
3.1.1.2.	HIV-Transmission .....	45
3.1.1.3.	Ergebnisse einer anonymisierten Patientenbefragung zu Sexualverhalten und Sexualpraktiken .....	46
3.1.1.4.	Antiretrovirale Medikation .....	48
3.1.1.5.	Therapiebeginn bei HCV-Infektion .....	50
3.1.1.6.	HCV-Genotyp .....	51
3.1.1.7.	HCV-Therapie .....	52
3.1.2.	Veränderung des HCV-Nachweises über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten .....	54
3.1.3.	Veränderung der CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Zellzahl über den Therapiezeitraum .....	56
3.1.3.1.	Veränderung der absoluten CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Zellzahl .....	56
3.1.3.2.	Veränderung der relativen CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Zellzahl .....	60
3.1.4.	Veränderung der HI-Viruslast über den Therapiezeitraum .....	63
3.1.5.	Veränderung der Blutbildparameter (Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) über den Zeitraum der HCV-Therapie .....	66
3.1.6.	Veränderung der Leberfunktionsparameter (γ-GT, ALT, AST) über den Zeitraum der HCV-Therapie .....	70
3.1.7.	Therapieerfolg nach HCV-Ersttherapie in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren .....	74
3.1.8.	Häufigkeit von Relapse nach HCV-Therapie .....	87
3.1.9.	Häufigkeit von HCV-Neuinfektionen nach HCV-Therapie .....	90
3.2.	Darstellung der Verläufe von drei HIV-/HCV-Doppelinfizierten mit HCV-Spontanheilung und zwei nicht mit anti-HCV-Regimen behandel- ten HIV-/HCV-Doppelinfizierten .....	91
3.2.1.	HIV-/HCV-Doppelinfizierte mit Spontanremission .....	91
3.2.2.	HIV-/HCV-Doppelinfizierte ohne HCV-Therapie .....	94
4.	Diskussion .....	95
4.1.	Diskussion methodischer Aspekte .....	95
4.2.	Diskussion der demographischen Ergebnisse .....	97
4.3.	Diskussion der Transmissionswege von HCV bei HIV-infizierten MSM- Patienten .....	99
4.4.	Diskussion des Einflusses des Immunstatus auf die HCV-Therapie .....	104
4.5.	Diskussion des Therapieerfolges, der Rapid und der Early Virological Response .....	107
4.6.	Diskussion von HCV-Relapse und Spontanremission .....	114
5.	Zusammenfassung .....	118
6.	Literaturverzeichnis .....	120
7.	Danksagung .....	137
8.	Lebenslauf .....	138

## Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
APRICOT	AIDS Pegasys Ribavirin International Co-Infection Trial
AZT	Zidovudin
CLD	CLE = chronische Lebererkrankung
CROI	Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections
ddC	Zalcitabin
d4T	Stavudin
DDI	Didanosin
et al.	und Mitarbeiter (Ko-Autoren)
EVR	Early Virological Response (HCV-PCR-Negativität nach 12 Wochen)
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -Glutamyl-Transferase
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
i.v.	intravenös
IU	International Unit
Max.	Maximum
Med.	Median
Min.	Minimum
Mio.	Million
MSM	Männer, die mit Männern Sex haben
MW	Mittelwert
n	Anzahl (Fallzahl)
NRTI	Nukleosidanaloga; Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NNRTI	Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	Polyethylenglykol
PI	Protease-Inhibitoren
PRESCO	Peginterferon Ribavirania Espana Coinfeccion Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RVR	Rapid Virological Response (HCV-PCR-Negativität nach 4 Wochen)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SVR	Sustained Virological Response (anhaltende HCV-PCR-Negativität)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

## 1. Einleitung

Die vorliegende Studie befasst sich mit Patienten, die zunächst an einer Infektion mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) erkrankt waren und im späteren Verlauf zusätzlich eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) erlitten hatten. Solche Betroffene bezeichnet man als Patienten mit HIV-/HCV-Koinfektion. Um dem Leser einen Einblick in die Komplexität dieser Erkrankung zu geben, ist es zunächst notwendig, sich die Grundlagen des HI-Virus und des Hepatitis C-Virus vor Augen zu führen. Zusätzlich dazu ist die Schilderung der Hintergründe ihrer jeweiligen Prävalenz und Inzidenz sowie ihres Transmissionsweges notwendig. Auch ist wichtig, die Art der Therapie bei Monoinfektion durch HIV und HCV darzustellen und diese der Therapie bei HIV-/HCV-Koinfizierten gegenüberzustellen.

### 1.1. HIV-Monoinfektion

#### 1.1.1. Entdeckung, Struktur und Replikation des HI-Virus

HIV-1 wurde bereits 1983 am Institut Pasteur in Paris erstmals von Montagnier und seiner Arbeitsgruppe isoliert. 1984 haben Gallo und dessen Arbeitsgruppe in den USA ähnliche Retroviren von Patienten isoliert. Diese Viren werden heute als HIV-1 bezeichnet. Im Jahre 1986 wurde in Westafrika das HIV-2 von AIDS-Patienten isoliert. Die Spur dieses Virus lässt sich bis Anfang der 1970er Jahre zurückverfolgen. Es ist verwandt mit HIV-1, aber nicht identisch mit ihm (Hahn et al., 1999).

Das HIV-1 ist ein Virus aus der Familie der Lentiviren, für die eine persistierende Virämie und eine lange klinische Latenzzeit charakteristisch sind. Im Gegensatz zu anderen Retroviren haben Lentiviren eine komplexere Genomstruktur. Das HIV enthält zusätzlich zu den Genen gag, pol und env in seinem 9-kBasen-Genom eine Reihe zusätzlicher Gene, welche entscheidend zum außerordentlichen pathogenetischen Potential von HIV beitragen (Brodts et al., 1997).

HIV ist ein Ikosaeder. Die äußere Hülle besteht aus einer Doppellipidmembran, aus der 72 kugelförmige "Andockproteine" herausragen. Diese werden aus den zwei Hüllpro-



teinen gp120 und gp41 gebildet, welche vom env-Gen kodiert werden. Das Nukleokapsid (Viruskernmembran) besteht aus den Proteinen p24, p17, p9 und p7. Sie entstehen nach proteolytischer Spaltung durch die HIV-Protease aus dem Vorläuferprotein p53, welches vom gag-Gen kodiert wird. Im Kern des Virus befinden sich ferner zwei Kopien des einsträngigen Virus-RNA-Genoms und zwei wichtige Enzyme, Produkte des pol-Gens, die reverse Transkriptase und die Protease (Brodt et al., 1997). Der LTR-Abschnitt enthält Promotoren der Genexpression und Enhancer-Elemente. Es handelt sich um Bildungsstellen für zelluläre und virale Regulatorproteine. (Hahn et al., 1999). Die Adsorption des HIV erfolgt durch Anlagerung des gp120 an den CD4- und den CCR5- bzw. CXCR4-Chemokinrezeptor in der Zelle. Das HIV wird dann durch Fusion in die Zelle aufgenommen (Penetration). Nach dem Uncoating erfolgt im Zytoplasma die reverse Transkription und der Transport der DNS in den Kern mit der Integration (Pro-Virus). Zelluläre Transkriptasen produzieren mRNA und Genom-RNA. Nach der Translation an den Polysomen erfolgt die Spaltung der Vorläuferproteine in kleinere Moleküle. Die Inhibition der Protease hat sich als wichtiger Angriffspunkt für die Chemotherapie herausgestellt. Danach folgt die Montage neuer Viruspartikel an der Zellmembran, die durch Knospung frei werden. Das TAT-Protein bewirkt die verstärkte Ablesung des Genoms (Hahn et al., 1999).

Durch die hohe Mutationsrate können quasi-Spezies entstehen. Das DNS-Retroskript des Virusgenoms wird in das Genom der Wirtszelle als Pro-Virus an beliebiger Stelle integriert. Die RNS für neue Viren entsteht ebenso wie die mRNS durch Transkription des pro-Virus (Hahn et al., 1999).

Die Replikationsphase in den infizierten Zellen beginnt mit der Exprimierung der Regulatorgene tat, rev und nef. tat ist ein potenter Aktivator für die Exprimierung aller viraler Gene. In der zweiten Replikationsphase werden die Gene gag, pol und env exprimiert. Die Produkte der gag- und pol-Gene bilden den Viruskern, während die Produkte der env-Gene die Proteine der äußeren Hülle bilden. Der Zusammenbau infektiöser Viren erfolgt mehrstufig. Zunächst wird der Viruskern (HIV-RNS, gag-Proteine, Virusenzyme) unterhalb der Wirtszellmembran zusammengebaut. Dieser Komplex durchdringt dann die Zellmembran und erhält dabei die Lipidhülle mit den Virushüllproteinen gp120 und gp41. Nach diesem Schritt der Ausknospung entstehen

durch die Aktivität der HIV-Protease gag-Proteine und damit reife, infektiöse Viren (Brodt et al., 1997).

### 1.1.2. Inzidenz und Prävalenz der HIV-Monoinfektion

Seit Beginn der Aufzeichnungen zur weltweiten Prävalenz von HIV-Infektionen wurden nach Angaben der WHO bis zum Dezember 2008 33.4 Mio. Personen infiziert (darunter 53% männliche Personen). Im Jahr 2008 infizierten sich weltweit 2,7 Mio. Personen neu mit HIV und 2 Mio. Personen verstarben an AIDS (WHO UNAIDS, 2009).

Die HIV-Infektionsrate ist trotz aller Aufklärungskampagnen weltweit weiterhin sehr hoch. Im Bereich der USA sowie West- und Zentraleuropa nimmt die Zahl der mit einer HIV-Infektionen lebenden Personen zu. Dies erklärt sich zum einen aus den lebensverlängernden Effekten einer antiviralen Therapie und zum anderen aus einer auch in diesen Regionen steigenden Zahl von HIV-Neuinfektionen. In den USA, West- und Zentraleuropa beträgt für das Jahr 2008 die Zahl der mit HIV infizierten Personen 2,25 Mio., wobei sich im genannten Jahr etwa 85.000 Personen neu infizierten und 38.000 an AIDS verstarben (WHO UNAIDS, 2008).

In den USA stellten für das Jahr 2006 unter den 35.314 HIV-Neuinfizierten beiderlei Geschlechts die Männer, die Sex mit Männern (MSM) hatten, 49,4% aller Infizierten. Innerhalb der männlichen HIV-Neuinfizierten lag der MSM-Anteil sogar bei 67,3% (Department of Health and Human Services, 2006). Von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde wird angegeben, dass im Jahre 2003 63% der HIV-Neuinfektionen über homosexuellen Geschlechtsverkehr erfolgten. 50% der Infektionen betrafen Farbige, 32% Weiße und 16% Latinos (Sifakis et al., 2005). Etwa ein Drittel der Betroffenen weiß nichts von ihrer Infektion (de Souza-Thomas et al., 2005). Eine besondere Risikogruppe stellen Soldaten dar, die etwa zwei- bis fünfmal so häufig betroffen sind wie die Zivilbevölkerung (Feldbaum et al., 2006).

In Deutschland beträgt laut des Robert Koch Instituts (2008) die Anzahl HIV-infizierter Personen auf der Basis der 1993 bis zum 31.12.2007 eingegangenen Meldungen über positive HIV-Antikörpertests insgesamt 69.452. Für das Jahr 2007 wird eine Anzahl

neu diagnostizierter HIV-Infektionen von 2.752 Fällen berichtet. Dies ist eine Steigerung von 4% gegenüber dem Vorjahr (n=2.643 Fälle). Die Steigerungsrate der HIV-Neudiagnosen steigt dabei besonders rasch in der Gruppe von Männern, die Sex mit Männern haben.

### 1.1.3. Natürlicher Verlauf einer HIV-Monoinfektion

Eine akute Infektion mit HIV-1 verläuft in bis zu 90% der Fälle nur vorübergehend klinisch symptomatisch. Während dieser Infektionsphase ist die Replikationsrate des Virus sehr hoch mit bis zu 100 Mio. Kopien HIV-1-RNA/ml. Diese hohe HIV-1-Virämie ist nur für kurze Zeit nachweisbar. In den folgenden Wochen fällt die Virämie um mehrere Logstufen ab, bis ein viraler Setpoint erreicht wird. Dessen Höhe lässt eine Vorhersage für den langfristigen Krankheitsverlauf zu (Mellors, 2007; Streek und Altfeld, 2008).

Nach einer Inkubationszeit von mehreren Tagen bis Wochen entwickelt der Patient häufig akute, grippeähnliche Symptome. Nach der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet finden sich folgende klinische Leitsymptome einer akuten HIV-1-Infektion: Fieber (80%), allgemeine Abgeschlagenheit (68%), Appetitverlust (54%), Arthralgie (54%), Hautausschlag (51%), Myalgie (51%), Pharyngitis (44%), orale Ulzera (37%) und Gewichtsverlust von mehr als 2,5 kg (32%) (Hecht, 2002). Die symptomatische Phase hält zwischen 7 bis 10 Tagen an und überschreitet selten zwei Wochen. Patienten mit schwerer und lang persistierender Symptomatik zeigen eine schnellere Progression zu AIDS (Vanhems, 1998).

Der natürliche Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion in Europa kann mittlerweile nur noch anhand zeitlich zurückliegender Studien eruiert werden, da heute der Anteil unbehandelter Patienten auf unter 10% gesunken ist (Hoffmann, 2008). Zieht man jedoch Daten aus Entwicklungsländern mit schlechter Versorgungslage bei, so liegt die Gesamtsterblichkeit hoch. Jerene und Lindtjorn (2005) untersuchten 207 HIV-Infizierte über einen Zeitraum bis zu 60 Wochen und bewerteten das Erkrankungsstadium nach den klinischen Kriterien der WHO-Klassifikation (WHO, 1993). Die Autoren stellten eine Mortalitätsrate von 46/100 Personenjahre fest. Die Mortalität war stadienabhängig.

Im Stadium WHO I lag sie bei 0% und sie stieg im Stadium WHO II auf 11% an. Im Stadium WHO III betrug sie 36% und im Stadium WHO IV 40%. Patienten mit Durchfallerkrankungen, oralen Ulzera, niedrigen Lymphozytenzahlen ( $\leq 1200/\text{ml}$ ), einem BMI unter  $18,5 \text{ kg/m}^2$  oder Anämie wiesen eine besonders hohe Mortalität auf.

#### 1.1.4. Therapie der HIV-Monoinfektion

Die Entwicklung einer erfolgreichen Therapie der HIV-Infektion gliedert sich in verschiedene Phasen. Die zu Beginn (1987-1990) eingesetzten Monotherapien erwiesen sich als wenig erfolgreich und auch die früh beginnende Monotherapie des 1987 eingeführten AZT änderte daran nichts (Fischl, 1990; Concorde, 1994; Volberding, 1990). Die zwischen 1991-1994 neu hinzugekommenen Nukleosidanaloga ddC, DDI und D4T brachten in der Monotherapie wiederum keinen Fortschritt (Hoffmann, 2008). Mitte der 1990er Jahre wurde in zwei Studien erstmals gezeigt, dass eine Kombination aus zwei Nukleosidanaloga effektiver war als die Monotherapie derselben (Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer, 1996). Kurz danach erfolgte die beschleunigte Zulassung von drei Protease-Inhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir) (Hoffmann, 2008). Durch diese neuen Medikamente und Kombinationsmöglichkeiten konnte bereits eine Halbierung der AIDS-Raten in vielen Zentren in der Zeit zwischen 1992 bis 1996 erreicht werden (Brodt, 1997). Cameron (1998) erreichte durch die zusätzliche Gabe von Ritonavir-Saft parallel zu einer Kombinationstherapie mit zwei Nukleosid-analoga die Senkung der Rate von Tod und AIDS von 38% auf 22%. Im Jahre 1996 tauchte auf der Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver erstmals der Begriff der "highly active antiretroviral therapy" (HAART) auf, der dann Einzug in die Wissenschaft hielt (Hoffmann, 2008). Nachdem durch Ho (1995) und Perelson (1996) die bis dahin unverstandene Dynamik der HIV-Infektion aufgeklärt worden war, wurde vor dem Hintergrund des hohen HI-Virus-Turnover bereits frühzeitig mit der Therapie begonnen. Zwischen 1994-1997 sank in Europa der Anteil von unbehandelten HIV-Infizierten von 37% auf 9%, während der Anteil von Patienten, die nach dem HAART-Regime therapiert wurden, von 2% auf 64% zunahm (Kirk, 1998). Die AIDS-Inzidenz sank zwischen 1994 und 1998 in Europa von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre (Mocroft,

2000). Die Erfolge der HAART-Therapie wurden durch eine zunehmende Zahl von durch Proteaseinhibitoren verursachte Nebenwirkungen limitiert. Brinkmann (1999) schuf den Begriff der Lipodystrophie, welche sich klinisch durch Büffelnacken, Storchbeine und schmale Gesichter manifestiert. Die FDA veröffentlichte 1997 eine Warnung über die Entwicklung von Diabetes mellitus unter Therapie mit Proteaseinhibitoren (Hoffmann, 2008). Von Ho (1995) wurde zunächst die Forderung nach einer im Frühstadium beginnenden HAART erhoben ("hit hard and early"). Später schlugen Harrington und Carpenter (2000) die Strategie des "hit hard but only when necessary" vor. Es kam zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen in verschiedenen Leitlinien in Bezug auf den Beginn einer HAART, deren Gemeinsamkeit darin bestand, dass je klinisch kränker der Patient, je niedriger die  $CD_4^+$ -Zellzahl und je höher die HI-Viruslast war, desto höher wurde das AIDS-Risiko und damit die Dringlichkeit der Therapieindikation bewertet. Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn wurde jedoch weiterhin kontrovers diskutiert. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die aktuellen Empfehlungen aus den USA (DHHS: US Department of Health and Human Services), Europa (EACS: European AIDS Clinical Society) und Deutschland (Deutsch-Österreichische Leitlinien) aufgeführt. Derzeit wird von allen Leitlinien ein Beginn der antiretroviralen Therapie im Stadium CDC B+C sowie im Stadium CDC A mit einer  $CD_4^+$ -Zellzahl  $< 200/\mu\text{l}$  übereinstimmend empfohlen. Im Stadium CDC A wird von den meisten Leitlinien ein Beginn der Behandlung ab  $CD_4^+$ -Werten unter  $350/\mu\text{l}$  empfohlen. Man stützt sich jedoch bei dieser Empfehlung mangels randomisierter Studien auf die Ergebnisse von Kohortenstudien, Metaanalysen und Datenbanken. Diese Daten sind jedoch nicht unproblematisch, da sie Aspekte wie die Patientencompliance nicht erfassen und heterogene Patientenkollektive untersuchen (Hoffmann, 2009). Deshalb können die Empfehlungen der Leitlinien nur als Anhaltspunkte angesehen werden. Eine antiretrovirale Therapie kann deshalb nach Abwägung des Einzelfalles durchaus schon früher eingeleitet, aber auch später vorgenommen werden (Hoffmann, 2009).

Erkrankungsstadium	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Zellzahl pro µl	Empfehlung der Leitlinie hinsichtlich des Zeitpunkts des Beginn der antiretroviralen Therapie
CDC B+C	alle Werte	zu empfehlen (DHSS, DÖ, EACS)
CDC A	< 200	zu empfehlen (DHSS, DÖ, EACS)
CDC A	200-350	<i>"zu empfehlen, Datenlage allerdings nicht so klar wie für &lt; 200 CD4-Zellen"</i> (DHSS) <i>"im allgemeinen ratsam (breiter Konsens), bei &lt; 10% relativer CD4-Zellzahl eindeutig zu empfehlen"</i> (DÖ) <i>"zu empfehlen"</i> (EACS)
CDC A	> 350	<i>"kann bei einigen Patienten erwogen werden"</i> , u.a. bei hoher Viruslast und raschem CD4-Abfall von > 120/Jahr (DHSS) <i>"bis 500 CD4-Zellen vertretbar, oberhalb 500 CD4-Zellen im allgemeinen abzulehnen"</i> (DÖ) <i>"kann bis 500 CD4-Zellen angeboten werden bei Viruslast über 100.000, CD4-Abfall &gt; 50-100/Jahr oder HCV-Koinfektion, über 500 CD4-Zellen zu verschieben"</i> (EACS)

Tabelle 1: Vergleich unterschiedlicher Leitlinien zum Zeitpunkt des Therapiebeginns einer HIV-Infektion (nach Hoffmann, 2009).

DHHS: US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.

November 3, 2008, <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

DÖ: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur Therapie der HIV-Infektion. September 2008, <http://www.diagnet.de>

EACS: European AIDS Clinical Society, Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. October 2008, <http://www.eacs.eu>

Neue Substanzen wie die CCR5-Antagonisten und Integrasehemmer haben die therapeutische Auswahl verbreitert. Maraviroc und Raltegravir werden bisher von den Patienten gut vertragen, es liegen jedoch noch keine Langzeitbeobachtungen vor. Möglicherweise werden die Proteaseinhibitoren in den nächsten Jahren an Boden verlieren, ebenso Substanzen wie AZT, D4T, DDI, Nelfinavir oder Indinavir. Derzeit stehen 29 Einzel- und Kombinationspräparate für die Behandlung einer HIV-Infektion zur Verfügung, die fünf verschiedenen Wirkstoffklassen angehören (Hoffmann, 2008) - siehe Tabelle 2.

Handelsname	Abkürzung	Substanzname	Therapiekosten/Jahr
<b>nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</b>			
Emtriva <sup>®</sup>	FTC	Emitricitabin	3.665 €
Epivir <sup>®</sup>	3TC	Lamivudin	3.710 €
Retrovir <sup>®</sup>	AZT	Zidovudin	4.343 €
Videx <sup>®</sup>	DDI	Didanosin	4.360 €
Viread <sup>®</sup>	TDF	Tenofovir	6.105 €
Zerit <sup>®</sup>	D4T	Stavudin	4.015 €
Ziagen <sup>®</sup>	ABC	Abacavir	5.511 €
<b>nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</b>			
Sustiva <sup>®</sup>	EFV	Efavirenz	5.113 €
Viramune <sup>®</sup>	NVP	Nevirapin	5.204 €
Intelence <sup>®</sup>	ETV	Etravirin	als Import
Rescriptor <sup>®</sup>	DLV	Delavirdin	als Import
<b>Protease-Inhibitoren (PIs)</b>			
Aptivus <sup>®</sup>	TPV	Tipranavir	14.499 €
Crixivan <sup>®</sup>	IDV	Indinavir	4.346 €
Invirase <sup>®</sup>	SQV	Saquinavir	8.360 €
Kaletra <sup>®</sup>	LPV	Lopinavir/Ritonavir	9.873 €
Norvir <sup>®</sup> (als Booster)	RTV	Ritonavir	1.346 €
Prezista <sup>®</sup>	DRV	Darunavir	11.896 €
Reyataz <sup>®</sup>	ATV	Atazanavir	10.577 €
Telzir <sup>®</sup>	FPV	Fosamprenavir	8.874 €
Viracept <sup>®</sup>	NFV	Nelfinavir	6.155 €
<b>Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)</b>			
Celsentri <sup>®</sup>	MVC	Maraviroc	13.396 €
Fuzeon <sup>®</sup>	T-20	Enfuvirtide	24.723 €
<b>Integrase-Inhibitoren</b>			
Isentress <sup>®</sup>	RGV	Raltegravir	12.921 €
<b>Kombinationspräparate</b>			
Atripla <sup>®</sup>	ATP	TDF+FTC+EFV	14.755 €
Combivir <sup>®</sup>	CBV	AZT-3TC	7.993 €
Kivexa <sup>®</sup>	KVX	3TC+ABC	9.221 €
Trizivir <sup>®</sup>	TZV	AZT+3TC+ABC	14.307 €
Truvada <sup>®</sup>	TVD	TDF+FTC	9.642 €

Tabelle 2: Übersicht der aktuell (Januar 2008) verfügbaren antiretroviralen Medikamente zur Behandlung einer HIV-Infektion (Hoffmann, 2008)

Die Wirkmechanismen der jeweiligen Substanzklassen sind unterschiedlich. NRTIs greifen in den Ansatzpunkt des HIV-Enzyms Reverse Transkriptase ein, in dem sie alternative Substanzen darbieten, die sich nur geringgradig von physiologischen Nukleotiden unterscheiden. Der Einbau dieser Nukleosidanaloga induziert den Abbruch der DNA-Kette, da keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangstabil-

sierung aufgebaut werden können. Demgegenüber binden NNRTIs direkt und nicht-kompetitiv an die Reverse Transkriptase in einem Bereich, der nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Der entstehende Komplex blockiert die aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase und blockiert sie. Dadurch wird die Polymerisation deutlich verlangsamt und die Virusreplikation gehemmt. Proteaseinhibitoren hemmen die durch die HIV-Protease durchgeführte proteolytische Aufspaltung eines viralen Makromoleküls. Es kommt zur Entstehung nicht mehr infektiöser Viruspartikel. Entryinhibitoren behindern den Eintritt von HIV in CD4-Zellen dadurch, dass sie entweder die Bindung von HIV über das Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor hemmen (Attachment-Inhibitoren), an Korezeptoren binden (Korezeptorantagonisten) oder die Fusion von Virus und Zelle blockieren (Fusionsinhibitoren). Die Integrase-Inhibitoren greifen die HIV-Integrase an, die bei der Integration der viralen DNA in die Wirts-DNA im Zellkern beteiligt und für die Vermehrung des Virus unverzichtbar ist (Hoffmann, 2008).

Der Therapieerfolg bei der Behandlung einer HIV-Monoinfektion lässt sich an virologischen und klinischen Parametern ablesen. Als virologischer Therapieerfolg gilt eine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von derzeit 50 Kopien/ml. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte innerhalb von 3-4 Monaten erreicht werden, jedoch kann dies bei anfänglich hoher Viruslast auch längere Zeit in Anspruch nehmen. Ein virologisches Therapieversagen ist früh erkennbar. Liegt die Viruslast nach vierwöchiger Therapie nicht mindestens unterhalb von 5.000 Kopien/ml, ist ein späteres Therapieversagen wahrscheinlich (Maggiolo, 2000). Als bedeutendste Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen gelten eine vorbestehende Resistenz gegen das eingesetzte Kombinationsregime und eine schlechte Compliance (Deeks, 2000). Das klinische Therapieversagen wird, wenn überhaupt, erst viel später nach dem virologischen Therapieversagen erkennbar. Demgegenüber ist der virologische Therapieerfolg für den beschwerdefreien Patienten oft überhaupt nicht erkennbar. Obwohl das Risiko für opportunistische Infektionen unter antiretroviraler Therapie schon nach drei Monaten halbiert ist, merkt der Patient nicht, welche Infektionen dadurch erfolgreich verhindert wurden (Hoffmann, 2008).



## 1.2. HCV-Monoinfektion

### 1.2.1. Entdeckung, Struktur, Replikation und Genotypen des HCV

1989 gelang Choo und weiteren Wissenschaftlern mittels molekularbiologischer Verfahren die Identifizierung des Non-A-Non-B-Virus aus dem infektiösen Plasma eines Schimpansen mit chronischer Non-A-Non-B-Hepatitis (Choo et al., 1989). Die gesamte Nukleosidsequenz dieses Genoms konnte dargestellt werden, welche als Hepatitis C bezeichnet wurde. Es zeigte sich, dass bis zu 90 % der akuten und chronischen Non-A-Non-B-Hepatitis auf eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus zurückzuführen sind (Alter et al., 1989; Alter und Sampliner, 1989; Alter et al., 1990; Alter 1991; Alter et al., 1992). Das Virus wurde in die Familie der Flaviviridae klassifiziert. (Alter et al., 1989).

Die Hepatitis C wird durch ein einsträngiges RNA-Virus hervorgerufen. Hepatitis C-Viren werden in verschiedene Subtypen und Mutanten eingeteilt, die sich hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und des Ansprechens auf die Therapie voneinander unterscheiden (Minosse et al., 2006; Stiefelhagen, 2001; Wang et al., 2006). HCV hat ein einsträngiges RNA-Genom von etwa 9.600 Nukleotiden (Laskus et al., 2007; Li et al., 2006).

HCV enthält ein Einzel-(+)Strang RNA-Genom von ca 9.600 Nukleotiden, das in einem Nukleokapsid verpackt wird. Das Genom beginnt mit einer nicht codierten Region (5'-Ende) von 341 Nukleotiden (Han et al., 1991), die eine interne Ribosomenbindungsstelle enthält und die Expression des HCV-Polyproteins steuert. Dem 5'-Ende folgt ein offener Leserahmen, der für ein je nach Virustyp 3010-3033 Aminosäuren großes Vorläufer-Polyprotein kodiert. Von diesem Polyprotein werden an bestimmten Schnittstellen einzelne Proteine posttranslational von Wirts-kodierten Signalasen und Virus-kodierten Proteasen abgespalten (Houghton et al., 1991; Choo et al., 1992, Bartenschlager, 1999). Das nicht kodierte 3'-Ende wird von einer hochkonservierten Region von 98 Nukleotiden beendet. Diese hochkonservierte Sequenz ist möglicherweise für die Replikation im Sinne eines Selbstpriming von Bedeutung.

Das Polyprotein enthält drei Strukturproteine, das Kapsid (Core) und zwei Hüllproteine (E1 und E2), sowie nicht-Strukturproteine (p7, NS2, NS3, NS4, NS5) (Han et al. 1991).

Bekannt ist, dass frühzeitig im Infektionsverlauf Antikörper gegen Proteine der E1-, E2-, Core-, NS3- und NS4-Region nachzuweisen sind.

In der infizierten Wirtszelle finden sich außerdem die nicht-Strukturproteine NS2 und NS5B. Sie dienen vor allem der Prozessierung des HCV-Polyproteins und der viralen Replikation. Durch die RNA-Polymerase-Aktivität des NS5B-Proteins ergibt sich eine weitere Möglichkeit für ein Zielprotein für neue antivirale Substanzen (Behrens et al., 1996).

Typisch für das Hepatitis C-Virus ist seine hohe Mutationsrate und die hierdurch bedingte große Heterogenität des Virusgenoms. Analysen der Nukleotid- bzw. Aminosäuresequenz von HCV-Isolaten aus unterschiedlichen geographischen Regionen haben die Existenz von sechs verschiedenen HCV-Genotypen ergeben. Diese sechs HCV-Typen können weiter in verwandte Subtypen (1a, 1b, 1c usw.) unterteilt werden. Während der HCV-Genotyp 1-3 weltweit gefunden wird, findet sich der Typ 4 hauptsächlich im Mittleren Osten, Typ 5 nahezu ausschließlich in Südafrika und Genotyp 6 in Hongkong und Vietnam. Etwa die Hälfte der niederländischen HCV-Patienten sind mit Genotyp 1 infiziert, am zweithäufigsten kommt Genotyp 3 vor mit knapp einem Drittel der Fälle. Die Genotypen 2 und 4 werden nur bei etwa 10% der Patienten gefunden (de Vries et al., 2006). In den letzten Jahren findet man eine Veränderung der häufig auftretenden Genotypen vom früher vorwiegend prävalenten Genotyp 1 zu den anderen Genotypen hin (van Soest et al., 2006). Mischinfektionen unterschiedlicher Genotypen sind sowohl für HCV-positive Hämophile (21%) als auch für Drogenabhängige (13%) beschrieben worden (Spengler und Rockstroh, 1998).

Die HCV-Genotypen unterscheiden sich jedoch nicht nur in ihrer geographischen Verteilung, sondern auch in ihren biologischen Effekten. Besonderes Interesse besteht derzeit vor allem beim Ansprechen auf eine antivirale Therapie (Berg et al., 1995, Takada et al., 1992; Pistello et al., 1994; Mondelli und Silini, 1999).

### 1.2.2. Inzidenz und Prävalenz der HCV-Monoinfektion

Etwa 120-170 Millionen Menschen (2-3% der Weltbevölkerung) hatten nach Angaben des Robert Koch Instituts Kontakt mit dem Hepatitis C-Virus (HCV). Von diesen

können etwa 100-130 Millionen Menschen als chronisch infiziert gelten (Robert Koch Institut, 2009). Diese Anzahl bewegt sich im Bereich der in älteren Publikationen gemachten Angaben von 100-150 Mio. Menschen mit chronischer HCV-Infektion (Cohen, 1999; Perz et al., 2006; Rodriguez-Perez et al., 2004; Stiefelhagen, 2001; Thakral et al., 2006). In den Mittelmeerländern liegt die Prävalenz bei etwa 2% und in nordeuropäischen Ländern bei 0,5% (Naoumov, 1999; Trepo und Pradat, 1999).

Im Bundesgesundheits-Survey wurden 1998 Hepatitis C-Virus-Antikörper bei 0,4 - 0,7% der Allgemeinbevölkerung festgestellt (Thierfelder et al., 2001; Robert Koch Institut, 2007). Demnach gibt es in Deutschland schätzungsweise 400.000-500.000 Hepatitis C-Virusträger. Die tatsächliche Zahl dürfte aber um 0,1-0,2% höher liegen, da im Bundesgesundheits-Survey Personen aus Pflegeheimen, Krankenhäusern und Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen und Drogenabhängige nicht repräsentativ vertreten waren (Niederau und Kapagiannidis, 2006). Die HCV-Häufigkeit bei Krankenhauspersonal (0,8%) ist jener in der Allgemeinbevölkerung ähnlich. Bei hämophilen Patienten lag die HCV-Prävalenz im Jahre 1995 bei 87% und bei i.v.-Drogenabhängigen bei 79%. Wegen der zunehmenden Sicherheit der Blutprodukte geht die Infektionshäufigkeit bei Hämophilen gegen Null zurück, während sie bei i.v.-Drogenabhängigen immer noch hoch ist (Niederau und Kapagiannidis, 2006).

Im Jahr 2006 wurden insgesamt 7.509 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C in Deutschland registriert, was einer Inzidenz von 9,1 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner entspricht. Diese Inzidenz liegt etwas niedriger als jene des Jahres 2005 (10,1 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner). Männer (11,3/100.000) weisen eine deutlich höhere Inzidenz als Frauen (7/100.000) auf, wobei die Inzidenz in der Altersgruppe der 25-59jährigen bei Männern dreimal höher als bei Frauen ausfällt (Robert Koch Institut 2007).

Zwischen dem Jahr 1997 und dem Jahr 2002 wurden in Deutschland insgesamt 17.925.610 Blutspender auf HCV getestet. 91,2% dieser Blutspender waren Wiederholungsspender. Die HCV-Infektionsrate zeigte zwischen 1997 und 2002 zeitweise einen signifikanten Abfall. Im Jahre 1997 waren 630 Spender positiv, im Jahre 1998 503, im Jahre 1999 470, im Jahr 2000 462. Jedoch stieg die Zahl der positiven Spender im Jahr 2001 (507 Fälle) und im Jahr 2002 (562 Fälle) wieder an. Wiederholungsspender waren deutlich seltener von einer HCV-Infektion betroffen als Erstspender.

Hier lag die Zahl der HCV-Infektionen im Jahre 1997 bei 121 Fällen, im Jahr 2002 nur noch bei 93 Fällen (Offergeld et al., 2005).

### 1.2.3. Natürlicher Verlauf der HCV-Monoinfektion

Innerhalb von zwei Wochen nach Erstinfektion mit HCV findet sich im Serum eine Maximalkonzentration von HCV-RNA in einem Bereich von  $10^5$  bis  $10^7$  UI/ml, wobei dieser Anstieg üblicherweise zwei Wochen vor dem Anstieg der ALT nachweisbar ist. Das Erkennen des Beginns einer akuten HCV-Infektion ist ausgesprochen schwierig und gelingt nur bei einer Minderheit der Infizierten, da die Erkrankung in 60% der Fälle asymptomatisch verläuft. Die Mehrzahl der Patienten zeichnet sich durch eine langsam zunehmende Symptomatik aus (Bruno und Faccioto, 2008) - siehe Abbildung 1.

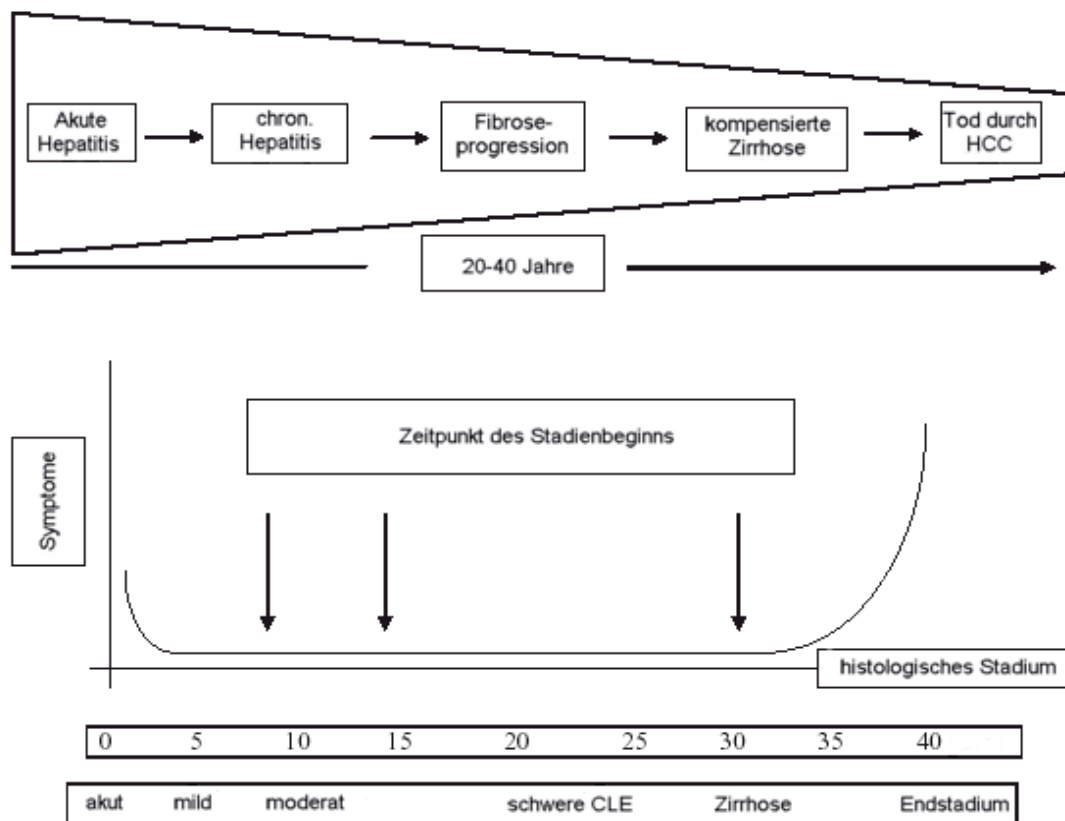


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf einer Hepatitis C-Monoinfektion (oben) und der parallele Verlauf der histologischen Progression der Erkrankung (unten) (modifiziert nach Bruno und Faccioto, 2008); HCC = hepatozelluläres Karzinom, CLE = chronische Lebererkrankung

Etwa drei Viertel der HCV-Infizierten zeichnet sich anfänglich durch das Vorhandensein nicht-hepatischer Symptome auf, darunter rheumatische (z.B. Arthralgie, Myalgie, Parästhesie) und kutane (Pruritus, Sicca Syndrom, Raynaud'sches Phänomen) Symptome. Müdigkeit, Arthralgie, Parästhesie, Myalgie, Pruritus und Sicca Syndrom treten dabei mit einer Häufigkeit von mehr als 10% auf (Poynard et al., 2003). Eine erstmalige HCV-Monoinfektion bietet ein sehr unterschiedliches Verlaufsbild. Es kann sich eine chronische Infektion entwickeln, die sich in einer indolenten, langsam progressiven Hepatitis manifestiert, die wiederum durch persistierende normgerechte oder fast normgerechte Alanin-Aminotransferase-(ALT)-Werte und milde histologische Veränderungen des Lebergewebes charakterisiert ist (Martinot-Peignoux et al., 2001; Persico et al., 2000; Seeff et al., 2000).

Die HCV-Infektion kann im Verlauf zu Folgeerkrankungen wie Leberfibrose, -zirrhose und hepatozellulärem Karzinom führen. Die Gewinnung epidemiologischer Daten für diese HCV-bezogenen Folgeerkrankungen unterliegt aber methodischen Einschränkungen. In retrospektiven Kohortenstudien werden Prävalenzraten von 17-55% für Leberzirrhose bzw. bis zu 23% für hepatozelluläres Karzinom bei chronisch HCV-Infizierten angegeben (Seef, 2002; Tong et al., 1995). Diese Prozentzahlen können überhöht sein, da die entsprechenden Schwerpunktzentren, in denen diese Studien stattfinden, gehäuft von entsprechenden Risikopatienten in Anspruch genommen werden (Bruno und Faccioto, 2008). In prospektiven Studien liegen deshalb die Prävalenzraten für Leberzirrhose (7-16%) und hepatozelluläres Karzinom (0,7-1,3%) auch erheblich niedriger als in retrospektiven Studien (Di Bisceglie et al., 1991; Koretz et al., 1993). Verkompliziert wird die Datenlage dadurch, dass epidemiologische Erkenntnisse überwiegend auf der Basis von Untersuchungen von Patienten erhoben wurden, die das Virus durch Bluttransfusion oder Immunglobulingaben (Goodgame et al., 2003; Kenny-Walsh, 1999; Seef et al., 2003; Wiese et al., 2005) erhalten hatten bzw. bei denen es sich um Militärrekruten handelte (Seeff et al., 2001).

In der kürzlich veröffentlichten Dionysus-Studie (Bedogni et al., 2008), die 6917 norditalienische Bewohner untersuchte, ergab sich eine HCV-Prävalenz von 3,2% (n=266). Die Häufigkeit einer Fettleber lag bei den HCV-positiven Personen bei 9%, die Remissionsrate dieser Veränderung jedoch bei 29,7%. Alkoholkonsum war bei diesen Patienten ein unabhängiger Prädiktor für Leberzirrhose bzw. Tod durch

Leberversagen. Pro 30 Gramm/Tag Alkoholkonsum stieg das Risiko dafür um das 4,15fache bzw. das 3,56fache an.

Auf der Basis der bisherigen Untersuchungen an Risikopatienten (z.B. Empfänger von Blutprodukten) entwickelt die Mehrzahl der HCV-Infizierten im Lauf der Erkrankung eine aktive Lebererkrankung mit ALT-Erhöhung (90% der Fälle), chronischer Hepatitis (88%), Fibrose (12%) und Zirrhose (22%). Dabei liegt die Mortalität zirrhotischer Patienten viermal höher als jene der nicht an Zirrhose erkrankenden Hepatitis C-Monoinfizierten. Vor allem Patienten im Alter unter 50 Jahren, die die HCV-Infektion bereits im jüngeren Erwachsenenalter aquirierten, weisen eine sechsfach höhere Mortalitätsrate und eine bis zu 20fach höhere Zirrhoserate auf im Vergleich zur Normalbevölkerung. Das erhöhte Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms nach HCV-Infektion betrifft dabei ausschließlich HCV-Patienten, die eine Leberzirrhose entwickeln (Niederau et al., 1998). Patienten, die eine akute HCV-Infektion erleiden, entwickeln in 55-85% der Fälle eine chronische HCV-Infektion und unter diesen Fällen wiederum kommt es in 5-25% binnen 20-25 Jahren zum Auftreten einer Leberzirrhose (Strader und Seeff, 1996; Seeff und Hoofnagle, 2002). Das Outcome der Patienten hängt dabei nicht vom HCV-Genotyp ab, obwohl Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 2 oder 3 besser auf eine Interferontherapie ansprechen als Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 1 und 4 (Strader et al., 2004).

#### 1.2.4. Therapie der HCV-Monoinfektion

Nach den Empfehlungen der American Association for the Study of Liver Diseases sollte eine Behandlung einer akuten HCV-Infektion erst nach Verstreichen einer zwei- bis viermonatigen Wartezeit erfolgen, um eine spontane Rückbildung der Infektion zu ermöglichen (Low et al., 2008). Bei Vorliegen einer chronischen Infektion mit dem HCV-Genotyp 1 wird eine über 48 Wochen andauernde Therapie mit einmal wöchentlich 180 mg Peginterferon- $\alpha_{2a}$  (oder Peginterferon- $\alpha_{2b}$  in einer Dosis von 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht) subkutan in Kombination mit 1000-1200 mg/Tag Ribavirin per os empfohlen. Für Infektionen mit dem HCV-Genotyp 2 oder 3 wird das gleiche Therapieschema, aber verkürzt auf 24 Wochen, angewandt. Binnen 12 Wochen sollte

die Viruszahl im Serum um mindestens den Faktor 100 (2 log-Stufen) gesunken sein. Ist dies nicht der Fall, wird der Patient als Non-Responder eingestuft. Ein Therapieerfolg im Sinne eines negativen HCV-RNA-Nachweises kann mit diesen Regimen in 50-60% der Fälle erreicht werden, die Abbruchquote liegt bei 20-30% (Piper, 2007).

### 1.3. HIV-/HCV-Koinfektionen

Die Fortschritte in der antiretroviralen Therapie bei AIDS-Patienten hat die Komplikationsrate und die Zahl der Todesfälle dramatisch reduzieren können. Dies ist ein Grund dafür, dass ursprünglich weniger bedeutsame Komorbiditäten wie eine Hepatitis C-Infektion eine zunehmende klinische Bedeutung gewinnen (Santana et al., 2004).

Aufgrund der gleichen Transmissionswege (parenteral, sexuell, vertikal) kommen HIV/HCV-Koinfektionen häufig vor. Nach Wasmuth und Rockstroh (2007) sind in Deutschland etwa 6.000 HIV-Patienten (= 15% aller HIV-Infizierten) zusätzlich mit Hepatitis C (HCV) infiziert. Nach Angaben anderer Autoren liegt die Rate an Koinfizierten in Deutschland zwischen 10-30% (Leshel-Hauzeneder, 2003; Mauss, 2001), wobei Hämophile und Drogengebraucher mit einem Anteil von bis zu 90% Koinfizierter die hauptsächlich betroffenen Gruppen sind (Bräu, 2005; Schiavini et al., 2006). Wasmuth und Rockstroh (2007) geben für die USA einen Anteil von 30% Koinfizierten an, Cacoub et al. (2006) geben die gleiche Rate für Frankreich an (Cacoub et al., 2006). In Spanien beträgt der Anteil sogar 50% (Schooley, 2005). Mehr als 90% der Koinfizierten sind HCV-RNA-positiv und können damit als chronische Hepatitis C-Infizierte gelten. In Südeuropa und in den USA sowie in Russland und China ist die Prävalenz der HIV/HCV-koinfizierter Patienten durch einen größeren Anteil von Drogengebern unter den HIV-Infizierten deutlich höher (Mauss, 2001).

Die Infektiosität von HCV bei Blut-Blut-Kontakten ist etwa zehnfach höher als jene von HIV. Nach Angaben der Gemeinschaftsinitiative "Safety First" kommt es nach einer Nadelstichverletzung bei HCV in 30 von 1.000 Fällen und bei HIV in drei von 1000 Fällen zu einer Serokonversion (Mülder, 2005). Dies könnte

eine Erklärung für die besonders hohe Rate an Koinfizierten unter i.v.-Drogengebrauchern und Empfängern von Blutprodukten sein (Wasmuth und Rockstroh, 2007). Bestätigt wird dies durch Daten einer Literaturübersichtsstudie zu HCV-Transmissionsraten nach akzidentellen Nadelstichverletzungen von Personal im Gesundheitswesen (Kubitschke et al., 2007). Hier liegt die HCV-Transmissionsrate zwischen 0 und 10,3%, wobei in fallschwachen Studien die Transmissionsrate höher und in fallstarken Studien die Rate niedrig ausfällt. Nach Angaben von Kubitschke et al. (2007) beträgt in europäischen Übersichtstudien die HCV-Serokonversionsrate nach Nadelstichverletzungen nur 0,42%, was einer sehr niedrigen HCV-Serokonversionsrate entspricht. Unterstützt wird dies durch eigene Untersuchungen von Kubitschke et al. (2007), die auf der Basis einer Untersuchung von 166 Nadelstichverletzungen mit HCV-kontaminiertem Blut an der Medizinischen Hochschule Hannover in keinem dieser Fälle eine HCV-Serokonversion nachweisen konnten.

Die sexuelle Transmissionsrate von HCV liegt niedriger als die Übertragung von HBV oder HIV (Transmissionsrisiko < 1 %). HCV ist daher bei homosexuellen Männern selten und eine Koinfektion in dieser Gruppe bei weitem nicht so häufig wie bei Drogenverwendern (Wasmuth und Rockstroh, 2007). Allerdings wurden zuletzt Häufungen akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern in London, Paris und Berlin beobachtet. Eine sexuelle Übertragung ist demnach möglich und hängt offenbar von der Zahl der Partner und der Art der sexuellen Kontakte ab (Vogel et al., 2005a).

### 1.3.1. Transmissionsweg bei HIV/HCV-Koinfektion

Die Risikopopulationen für eine HIV- und HCV-Infektion überschneiden sich, obwohl die Prävalenz einer HCV-Koinfektion unter Patienten mit HIV-Infektion sehr starken Schwankungen unterliegt und stark vom Transmissionsweg des HI-Virus abhängt. Eine HCV-Koinfektion ist unter i.v.-Drogengebrauchern besonders häufig (91%) sowie unter HIV-Infizierten, die Transfusionen erhielten (71%). Niedrig ist die sexuelle Übertragungsrate von HCV bei HIV-Infizierten (7%) (Bräu et al., 2005). Obwohl das Trans-



missionsrisiko für HCV bei HIV-Infizierten weniger als 1% beträgt und HCV bei homosexuellen Männern selten anzutreffen bzw. eine HCV-/HIV-Koinfektion in dieser Gruppe bei weitem nicht so häufig ist, liegt der Anteil von HCV-Infizierten bei 4-8% in der Gruppe der HIV-infizierten homosexuellen Patienten. Der gemeinsame Übertragungsweg beider Virenarten erklärt die hohe Inzidenz der kombinierten Infektionen (Wasmuth und Rockstroh, 2007).

Obwohl die sexuelle Übertragung bei der Hepatitis C im Vergleich zur Hepatitis B nur eine geringere Rolle spielt, nimmt die Anzahl der HCV/HIV-koinfizierten homosexuellen Männer zu. Eine Ursache könnten verletzungsanfällige Sexualpraktiken sein (Turner et al., 2006). Dies wird auch von der 13. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI) im Jahr 2006 bestätigt (del Rio, 2006; Kresge, 2006; Minosse et al., 2006).

### 1.3.2. Verlauf der Hepatitis C-Virusinfektion bei HIV-positiven Patienten

Seit dem Beginn des Einsatzes der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) bei HIV-Infektion kam es zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität bei den HIV-Monoinfizierten mit der Folge einer Lebenszeitverlängerung. Ursächlich hierfür ist die deutliche Reduktion AIDS-assoziiertes opportunistischer Infektionen durch die verbesserten antiretroviralen Therapieoptionen (Adeyemi, 2007; Andersson und Chung, 2006; Bini et al., 2006; Hoyos-Orrego et al., 2006; Schooley, 2005; Vlahakis, 2006; Wu et al., 2006). Folge dieser positiven Entwicklung war jedoch die Zunahme der Mortalität aufgrund anderer Ursachen und hier spielt die zusätzliche Infektion mit Hepatitis C-Viren eine zunehmende Rolle.

Eine bereits bestehende HIV-Infektion schwächt die Immunantwort gegenüber einer neu hinzutretenden Hepatitis C-Infektion. Obwohl bei bereits HIV-infizierten Patienten die Chance sinkt, dass es zu einer spontanen viralen Clearance der HCV-Infektion kommt, findet sich trotzdem ca. 20% der neu mit HCV-infizierten HIV-Patienten eine Spontanremission der HCV (Rockstroh und Mauss, 2009). Hat sich die neue HCV-Infektion bei HIV-Infizierten jedoch erst einmal etabliert, dann beschleunigt sich der Verlauf der Hepatitis C. Die Latenzperiode bis zum Auftreten eines Leberversagens

oder eines Leberkarzinoms bei HCV-/HIV-koinfizierten Patienten kann mit 10-20 Jahren um die Hälfte kürzer sein als bei Patienten mit HCV-Monoinfektion. Die verbesserte HIV-Therapie steigert somit die Wahrscheinlichkeit, ein HCV-bedingtes Leberversagen erst zu erleben (Wasmuth und Rockstroh, 2007). Die Hepatitis-assoziierte Mortalität unter HCV-/HIV-Koinfizierten hat erheblich zugenommen. Mittlerweile stellt in einigen Behandlungszentren der Tod durch fortgeschrittene Lebererkrankungen die häufigste Todesursache bei HIV/HCV-Koinfizierten dar (Salmon-Ceron et al., 2005; Mayor et al., 2006). In der Literatur wurde die Frage, ob eine HCV-Koinfektion einen negativen Einfluss auf den HIV-Erkrankungsverlauf hat oder nicht, kontrovers diskutiert. Die Multizenter-Studie EuroSIDA von Rockstroh et al. (2005) konnte jedoch zeigen, dass eine HCV-Koinfektion die Progression einer HIV-1 Erkrankung sowie die HIV-virologische und HIV-immunologische Antwort auf eine HAART nicht beeinflusste, obwohl das Mortalitätsrisiko für leberbezogene Erkrankungen bei HCV-positiven HIV-Infizierten 12fach höher war als bei HCV-negativen HIV-Infizierten.

Ursächlich für dieses Phänomen ist ein rascherer Verlauf der Lebererkrankung bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten gegenüber HCV-monoinfizierten Personen und dies insbesondere, wenn die  $CD_4^+$ -Zellzahl unter  $100/\mu\text{l}$  liegt (Bräu, 2005; Fumaz et al., 2007; Lissen et al., 2006; Monto et al., 2006; Rockstroh, 2002; Rockstroh, 2004). Bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten sind die HCV-RNA-Spiegel signifikant höher als bei HCV-monoinfizierten Patienten (Andersson und Chung, 2006). Bedimo et al. (2006) konnten zeigen, dass eine HCV-Koinfektion ein unabhängiger Prädiktor für Dyslipidämien bei HIV-infizierten Patienten darstellte. Nach Parsons et al. (2006) haben HIV/HCV-koinfizierte Patienten zudem auch größere neurokognitive Defizite als Personen mit alleiniger HIV-Infektion. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass viele der koinfizierten Patienten drogenabhängig sind und in diesem Kollektiv auch die soziale Entwurzelung, Toxikomanie und ein hohes Maß an begleitenden psychischen und psychosomatischen Störungen den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können (Rockstroh, 2001).

### 1.3.3. Verlauf einer zusätzlichen HIV-Infektion bei bereits HCV-positiven Patienten

Im Gegensatz zu den ernsten Konsequenzen, die sich aus einer neu hinzutretenden HCV-Infektion bei einem bereits HIV-Infizierten ergeben können, übt eine neu hinzutretende HIV-Infektion bei einem bereits HCV-positiven Patienten keinen ungünstigen Verlauf auf die HIV-Infektion aus (Rockstroh et al., 2005). Die Progression der HIV-Erkrankung und die Lebensdauer scheinen davon unbeeinflusst zu bleiben. Dies konnten Dorrucchi et al. (1995) in einer Studie mit 416 HIV-Infizierten nachweisen, von denen über 50% gleichzeitig eine HCV-Infektion aufwiesen. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von drei Jahren ergaben sich keine Anzeichen einer beschleunigten klinischen oder immunologischen Progression der HIV-Erkrankung. Ebenso konnten Dimitrakopoulos et al. (2000) keinen Unterschied in der Überlebensdauer von HIV-Patienten hinsichtlich einer HBV- und/ oder HCV-Koinfektion feststellen.

Es finden sich aber auch gegenteilige Befunde. So zeigten Sabin et al. (1997) für eine Patientengruppe aus HIV/HCV-koinfizierten hämophilen Patienten mit HCV-Genotyp 1 eine raschere Progression der HIV-Erkrankung zum Stadium AIDS und sie wiesen auch eine höhere Mortalität auf als Koinfizierte mit anderen HCV-Genotypen. Eine manifeste Lebererkrankung zum Zeitpunkt der neu hinzutretenden HIV-Infektion scheint eine raschere Progression der HIV-Erkrankung zum Stadium AIDS zu bewirken (Lesens et al., 1999). In einer Schweizer Kohortenstudie an insgesamt 3111 HIV-infizierten Patienten ergab sich, dass bei zusätzlich HCV-positiven Patienten die Mortalitätsrate an HIV-bezogenen Todesursachen mit 3,5% deutlich höher lag als in der HIV-infizierten Patientengruppe ohne zusätzliche HCV-Infektion (2,4%). Auch der Anteil von Patienten mit AIDS-bezogenen opportunistischen Infektionen lag in der Gruppe mit HCV-Infektion höher (7,5% vs. 4,7%) (Greub et al., 2000).

### 1.4. Therapie der HCV-/HIV-Koinfektion

Bei Patienten mit bestehender HIV-Infektion, die zusätzlich eine Hepatitis C-Infektion erwerben, ist der wichtigste Grund für die Behandlung der Hepatitis C der ungünstige Verlauf der Hepatitis unter HIV-Koinfektion. Trotz der erst langfristig auftretenden Folgen der HCV-Infektion spielen diese bei HIV-Infizierten eine Rolle, da HIV-Patienten durch Verbesserung der antiretroviralen Therapie eine steigende Lebenserwartung erfahren und somit einem erhöhten Mortalitätsrisiko durch die HCV-Infektion ausgesetzt sind. Ziel der anti-HCV-Therapie ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA, wobei definitionsgemäß eine Heilung ("sustained virological response" bzw. SVR) dann angenommen wird, wenn der HCV-RNA-Nachweis sechs Monate nach Ende der HCV-Therapie negativ ist. Wird am Ende des Behandlungszeitraums der Hepatitis C-Infektion eine negative HCV-RNA erreicht, wird dies als "end of treatment response" bezeichnet. Eine Normalisierung der Transaminasen gilt als "biochemical response", jedoch korreliert die biochemical response nicht mit dem klinischen Verlauf der HCV-Infektion. Erreicht der Patient während der HCV-Therapie keinen negativen HCV-RNA-Befund, spricht man von "non response". Wird ein Patient mit negativem HCV-RNA-Befund zu einem späteren Zeitpunkt wieder HCV-RNA-positiv, gilt dies als Rückfall ("Relapse"). Die Wahrscheinlichkeit für einen Relapse ist in den ersten Monaten nach Behandlungsende am größten (Wasmuth und Rockstroh, 2008). Zur Behandlung der HCV-Infektion stehen unterschiedliche Arzneimittel zur Verfügung.

#### 1.4.1. Monotherapie mit Standard-Interferon (Interferon $\alpha_{2b}$ )

Die erste Substanz, die bei Patienten mit chronischer Hepatitis C als Monotherapie eingesetzt wurde, war Interferon  $\alpha_{2b}$  (Hoofnagle et al., 1986). Der Langzeittherapieerfolg nach einer solchen Interferon-Monotherapie lag jedoch bei nur 10-20%.

Bei HIV-/HCV-Koinfizierten zeigte sich, dass Patienten mit höherer T-Helfer-Zellzahl zu Beginn einer Interferon-Monotherapie bessere Therapieerfolge erzielten als Patienten mit einem bereits manifesten Immundefekt (Mauss et al., 1998).

Die kurze Halbwertszeit der Standard-Interferone führt zwar zu kurzfristig hohen Plasmakonzentrationen, jedoch replizierte sich das Hepatitis C Virus an den therapiefreien Tagen mit einer Halbwertszeit von 2,5 Stunden wieder deutlich. Dabei stieg das

Risiko der Entwicklung einer resistenten HCV-Spezies. Eine Verbesserung der Pharmakokinetik brachte die Pegylierung, also die Bindung von Interferon- $\alpha$  an Polyethylenglykol (PEG) (Glue et al., 2000).

Anfängliche Befürchtungen, eine Interferon-Behandlung der HCV-Infektion könne den HIV-Verlauf negativ beeinflussen, bestätigten sich nicht. Vielmehr wurde durch einen eigenständigen antiviralen Effekt von Interferon bei der Mehrzahl der Patienten die HI-Viruslast sogar weiter supprimiert. Durch eine vorübergehende Leukopenie kann zwar die absolute Zahl von CD4-Zellen etwas fallen, in der Regel steigen die prozentualen Werte jedoch an.

#### 1.4.2. Optimierung der Interferon-Therapie

##### 1.4.2.1. PEG-Interferon $\alpha_{2b}$

Im Unterschied zu Standard-Interferon kann durch die Pegylierung des Interferons eine Optimierung der Pharmakokinetik des Interferons erzielt werden. Das Interferonprotein wird durch PEG quasi wie in einer Klarsichthülle vor dem enzymatischen Abbau geschützt, wodurch sich eine wesentlich längere Halbwertszeit erreichen lässt. Als Folge dieser optimierten Pharmakokinetik reicht eine wöchentliche Gabe des pegylierten Interferons aus, wobei es zu einem anhaltenden, kontinuierlichen Wirkspiegel ohne hohe Spitzenspiegel bzw. einem nicht mehr messbaren Talspiegel kommt (Rockstroh, 2002).

Trepo et al. (2000) verglichen die Ansprechraten einer Monotherapie mit Standard-Interferonen mit der Monotherapie durch pegyliertes Interferon  $\alpha_{2b}$ . Unter der Behandlung mit Standard-Interferon kam es zu einem dauerhaften Ansprechen bei 12% der Patienten, unter PEG-Interferon  $\alpha_{2b}$  jedoch in 25% der Fälle. Bislang wurde in keiner Therapiestudie eine signifikante Verschlechterung der HIV-Infektion unter Gabe von pegyliertem Interferon- $\alpha_{2a}$  beobachtet (Soriano, 2004). Pegyliertes Interferon- $\alpha_{2a}$  ist deshalb als Monotherapeutikum zur Behandlung erwachsener Patienten mit histologisch nachgewiesener, chronischer Hepatitis C zugelassen (Hofmann-LaRoche, 2004).

#### 1.4.2.2. Ergänzung der PEG-Interferontherapie mit Ribavirin bei Patienten mit HCV-Monoinfektion

Die Hepatitis C bei HIV-Infizierten wird mittlerweile analog wie die HCV-Infektion von HIV-negativen Personen mit einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt (Wasmuth und Rockstroh, 2008). Bei Ribavirin handelt es sich um ein oral aktives, synthetisches Guanosin-Analogon mit antiviralen und immunmodulatorischen Eigenschaften (Di Bisceglie et al. 1992). Der genaue Wirkmechanismus von Ribavirin bei der HCV-Infektion ist bis heute nicht bekannt. Es gibt allerdings verschiedene Theorien. Eine Theorie besagt, dass die anti-HCV-Wirksamkeit des Interferon- $\alpha$  zelluläre Interaktionen durch Oberflächenrezeptoren auf den Hepatozyten beinhaltet, was zu einer Dimerisation und Aktivierung des JAK/STAT-Pathways führt, so dass es zu einer nachfolgenden Up-Regulation der Interferon-stimulierten Gene kommt, die die HCV-Replikation inhibieren. Zum einen könnte Ribavirin indirekt auf die HCV-Replikation einwirken, in dem es das intrazelluläre Guanosin-Triphosphat hemmt, welches für die virale RNA-Synthese notwendig ist. Zum anderen könnte Ribavirin die Inosin-5-Monophosphat-Dehydrogenase inhibieren (Chung und Sherman, 2007; Henry et al., 2006; Hoofnagel und Seeff, 2006; Lau et al., 2002; Maag et al., 2001). Nach Puoti et al. (2002), Ning et al. (1998) und Hultgren et al. (1998) beruht die antientzündliche und immunregulative Wirkung des Ribavirins in Kombination mit Interferon- $\alpha$  auf der Inhibition der Makrophagen und der Anregung der T-Helfer-Zellen. Von Nachteil ist jedoch, dass nach Chung und Sherman (2007) nachgewiesen werden konnte, dass Ribavirin bei einer bestimmten Untergruppe von Patienten zu erheblichen hämolytischen Anämien führen kann. Dabei sind vorwiegend HCV-infizierte Patienten mit einer HCV-RNA  $> 600.000$  IU/ml, Übergewicht, männlichen Geschlechts oder dem Vorliegen einer HIV-Koinfektion betroffen.

Der alleinige Einsatz von Ribavirin ohne Kombination mit einem Interferon macht wenig Sinn, weil eine Ribavirin-Monotherapie nur zur Normalisierung der erhöhten Leberwerte führt, aber die HCV-Replikation nicht beeinflusst (Bodenheimer et al.,

1997; Weiland, 1999). Deshalb ist die Kombination von pegyliertem Interferon und Ribavirin als medikamentöse Standardtherapie zumindest bei der chronischen Hepatitis C-Monoinfektion anzusehen (Zeuzem, 2006). Dies wird durch Studien unterstrichen, in denen Patienten mit ausschließlicher HCV-Infektion unter Behandlung mit einer Kombination aus nicht-pegyliertem Interferon  $\alpha_{2b}$  und Ribavirin eine deutlich bessere Ansprechrate zeigen als Patienten, die mit einer Interferon  $\alpha_{2b}$ -Monotherapie therapiert werden (McHutchinson et al., 1998).

#### 1.4.2.3. PEG-Interferon- und Ribavirin-Kombinationstherapie bei Patienten mit HIV-/HCV-Koinfektion

Bezüglich der Therapie von HIV-/HCV-Koinfizierten gibt es mittlerweile verschiedene Studien, die Aussagen über die Wirksamkeit des Kombinationsregimes aus pegyliertem Interferon und Ribavirin zulassen. Eine Übersicht der Resultate der ACTG5071-, APRICOT-, RIBAVIC-, LAGUNO- und PRESCO-Studie findet sich in Tabelle 3.

Das Ziel der HCV-Therapie ist das Erreichen eines dauerhaft negativen HCV-RNA-Spiegels, der sich über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Beendigung der Therapie nachweisen lässt. Man spricht dann von einer sustained virological response (SVR). Wird lediglich eine HCV-RNA-Negativität bei Ende der Therapiephase erreicht, wird dies als end-of-treatment-response (ETR) bezeichnet. Diese beiden Parameter sind die Grundlage zur Beurteilung der Wirksamkeit einer anti-HCV-Therapie.

Parameter	ACTG5071 Chung et al. (2004)	APRICOT Torriani et al. (2004)	RIBAVIC Carrat et al. (2004)	LAGUNO Laguno et al. (2007)	PRESCO Nunez et al. (2007)
Patientenzahl	66	289	194	52	389
PEG-Interferon $\alpha$ -Typ	2a	2a	2b	2b	2a
i.v.-Drogenabhängigkeit	-	62%	80%	75%	90%
Leberzirrhose	11%	15%	39%	19%	28%
Genotyp 1 oder 4	77%	67%	61%	63%	61%
normgerechte ALT	34%	0%	16%	0%	0%
mittlere CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl/ $\mu$ l	495	520	477	570	546
HAART durchgeführt	85%	83%	83%	94%	74%
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	12%	25%	17%	17%	9%
Therapieabbruch aufgrund anderer Ursachen	-	31%	39%	23%	7%
end-of-treatment-response	41%	49%	35%	52%	67%
sustained virological response	27%	40%	27%	44%	50%

Tabelle 3: Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zum Therapieerfolg der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin bei HIV-/HCV-koinfizierten Patienten (modifiziert nach Rockstroh und Mauss, 2009)

Die Studienlage zeigt, dass die Kombination aus PEG-Interferon- $\alpha$  mit gewichtsadaptierter Ribavirin-Dosis die Behandlung der Wahl für eine HCV-Infektion ist. Die PRESCO-Studie (Nunez et al., 2007) ergab die höchste ETR (67%) und die höchste SVR (50%) im Vergleich zu den vorher überprüften Dosen bzw. Therapieregimen. Auf dieser Basis empfiehlt die European AIDS Clinical Society deshalb als Standarddosierung für PEG-Interferon- $\alpha_{2a}$  180 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche und für PEG-Interferon- $\alpha_{2b}$  1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Unabhängig vom HCV-Genotyp beträgt die empfohlene tägliche Ribavirindosis bei einem Körpergewicht unterhalb von 75 kg 1.000 mg und bei einem Körpergewicht über 75 kg 1.200 mg (Rockstroh et al., 2008).

Der Therapieerfolg der antiviralen HVC-Therapie hängt jedoch weiterhin auch vom HCV-Genotyp ab. Poynard et al. (2003) zeigten, dass der prozentuale Anteil von Patienten mit einer sustained response nach einer anti-HCV-Therapie bei Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1, 4, 5 und 6 deutlich geringer ausfiel als bei Patienten mit einer HCV-Infektion durch die Genotypen 2 und 3. Dies betraf sowohl die Kombination von Interferon  $\alpha$ /Ribavirin (35% vs. 80%) als auch die Kombination aus pegyliertem Interferon  $\alpha$ /Ribavirin (48% vs. 88%).

Die Kombinationsbehandlung aus pegyliertem Interferon und Ribavirin erfordert eine engmaschige Kontrolle wegen möglicher additiver bzw. potenzierender toxischer Effekte mit der antiretroviralen HIV-Therapie (Backus et al., 2006; Braitstein et al., 2006; Fumaz et al., 2007; Fuster et al., 2006; Mauss, 2003; Palepu et al., 2006; Schiavini et al., 2006; Rockstroh, 2004; Zeuzem, 2006). Probleme bei der gleichzeitigen medikamentösen Kombinationstherapie der Hepatitis C- und der HI-Virusinfektion entstehen aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungen der einzelnen Kombinationsbestandteile. Der in der HCV-Kombinationstherapie verwendete Medikationsbestandteil Ribavirin übt keinen Einfluss auf das Cytochrom P450 bei Ratte und Mensch aus und deshalb sind diesbezügliche Wechselwirkungen sehr gering. Ebenso hat Ribavirin keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Peginterferon  $\alpha_{2b}$  und Interferon  $\alpha_{2b}$ . Die Bioverfügbarkeit von Ribavirin wird jedoch



durch die gleichzeitige Einnahme von magnesium-, aluminium- und simethiconhaltigen Antazida leicht reduziert. Wirklich bedeutsam sind die Wechselwirkungen des Ribavirins mit Bestandteilen der antiretroviralen Therapie (HAART). Ribavirin antagonisiert die Wirkung einiger NRTIs wie Zidovudin (AZT), Stavudin (d4T) und Zalcitabin (ddC) (Hoggard et al., 1997). Auf der anderen Seite erhöht Ribavirin durch Steigerung der intrazellulären Phosphorylierung die Aktivität der Purin-Nukleosid-Analoga Didanosin (DDI) und Stavudin (d4T) und kann dadurch eine Laktatazidose induzieren. Es gibt vereinzelt Berichte über Fälle mitochondrialer Toxizität, v.a. Laktatazidose und Pankreatitis, mit tödlichem Ausgang (European Medical Agency, 2008). Zusätzlich führt Ribavirin in Kombination mit Peginterferon  $\alpha_{2b}$  oder Interferon  $\alpha_{2b}$  in bis zu 14% bei Erwachsenen bzw. 7% bei Kindern und Jugendlichen zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf Werte unterhalb von 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung hat, kann diese Anämie zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung führen (European Medical Agency, 2008). Wird Ribavirin mit Zidovudin kombiniert, ist die Rate von Anämien (60%) erheblich höher als bei Behandlungen mit HAART-Regimen ohne Zidovudin (16%) (Bräu, 2005).

Das NRTI Didanosin (DDI, Videx) als Bestandteil der HAART kann in Kombination mit oder ohne Hydroxyharnstoff in der Behandlung der HIV-Infektion eine signifikante Reduktion der Viruslast erzielen (Berenguer et al., 2007; Stebbing et al., 2004). Die Kombination aus Ribavirin und den NRTIs Didanosin bzw. Stavudin führt jedoch zu erhöhten intrazellulären Spiegeln von Triphosphat-Vorstufen beider NRTIs, was zu intrazellulärer mitochondrialer Toxizität wie Laktatazidose und Pankreatitis führen kann. Die US-Gesundheitsbehörde FDA fand auf der Basis von eingegangenen Nebenwirkungsberichten eine entsprechende Risikoerhöhung bei Ribavirin-Didanosin um das 12,4fache, bei Ribavirin-Stavudin um das 8fache und bei alleiniger Didanosin-Applikation um nur das 3,3fache. Eine Kombinationsbehandlung von Ribavirin mit Didanosin oder Stavudin muss demnach mit äußerster Vorsicht erfolgen und engmaschig kontrolliert werden (Bräu et al., 2005).

#### 1.4.2.4. Therapie einer akuten Hepatitis C/HIV-Koinfektion

HIV-infizierte Personen, die eine akute HCV-Infektion erleiden, bedürfen nach den Empfehlungen des HCV-HIV International Panel aus dem Jahre 2007 (Soriano et al., 2007) einer frühzeitigen therapeutischen Intervention. Es wird im Gegensatz zur 2-4 monatigen Wartezeit bei HCV-monoinfizierten Personen eine 12wöchige Wartezeit empfohlen, um zunächst eine Spontanremission abzuwarten. Danach soll die Therapie aus PEG-Interferon plus gewichtsadaptiert dosiertem Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden. Die Erfolgsrate liegt jedoch unterhalb jener, die bei HCV-monoinfizierten Personen erreicht werden kann.

Bisher beruhen diese Empfehlungen jedoch nicht auf randomisierten kontrollierten Studien. Es gibt verschiedene Gründe, mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin zurückhaltend zu sein (Low et al., 2008). Zum einen könnte die Häufigkeit von Nebenwirkungen wie Anämie und Thrombozytopenie unter alleiniger PEG-Interferon-Therapie geringer ausfallen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wären seltener, die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten geringer und damit die Compliance des Patienten eventuell höher als bei der Kombinationsbehandlung. Zum zweiten gibt es bisher keine starke Evidenz dafür, dass eine Kombinationstherapie zu besseren Therapieerfolgen führen würde als eine PEG-Interferon-Monotherapie. Auch die Frage der Therapiedauer (24 versus 48 Wochen) ist noch nicht abschließend geklärt (Low et al., 2008).

#### 1.5. Ziel der vorliegenden Arbeit

Die meisten vorliegenden Studien zur Koinfektion mit dem Hepatitis C- und dem HI-Virus beschäftigen sich mit Aspekten der chronischen HCV-Infektion. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen nun alle Fälle einer akuten Hepatitis C bei Patienten mit vorbestehender HIV-Infektion in einer Berliner Schwerpunktpraxis untersucht werden. Insbesondere soll auf das Therapieansprechen der akuten Hepatitis C bei gleichzeitiger

HIV-Infektion eingegangen werden. Ziel dieser Arbeit soll daher die Beantwortung folgender Fragen sein:

- 1) Wie sind die Ansprechraten der HCV-Therapie bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten mit akuter HCV?
- 2) Welche Parameter haben einen Einfluss auf das Ansprechen der HCV-Therapie?
- 3) Welchen Einfluss auf das Ansprechen der HCV-Behandlung hat eine gleichzeitig verabreichte HAART?
- 4) Welche Gründe führen bei einem HIV-Patienten zur Aquirierung einer akuten HCV?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Beschreibung der Schwerpunktpraxis

Die in dieser Studie untersuchten Patienten wurden in der Praxis Drs. Dupke, Carganico und Baumgarten (Berlin) behandelt. Die Struktur der Praxis ergab sich für das Behandlungsquartal I/2007 wie folgt: von den 2800 in diesem Quartal behandelten Patienten waren etwa ein Drittel HIV-positiv. Von diesen ca. 800 HIV-positiven Patienten wurden wiederum zwei Drittel als MSM (ca. 500 Personen) eingestuft. Von diesen wiederum wiesen 8% eine gesicherte Hepatitis C-Infektion auf. Aufgrund des gehäuf- ten Auftretens von HCV-Diagnosen wurde ab Jahresmitte 2007 gezielt nach dem Vorhandensein von HCV gescreent. In der Folge wurde für das 1. Quartal 2008, in welchem die Praxis 3500 Patienten behandelte und von denen wiederum ein Drittel (ca. 1200 Personen) HIV-positiv waren (darunter 900 MSM-Patienten) in 102 Fällen ein positiver HCV-Nachweis aufgrund einer neu aufgetretenen, akuten HCV-Infektion geführt. Von den etwa 900 MSM-Patienten wiesen demnach 102 Patienten eine akute HCV auf (11%). Von den insgesamt 1200 HIV-positiven Patienten des 1. Quartals 2008 war bei 81 Patienten eine chronische und bei 102 Patienten eine neu aufgetretene, akute HCV-Infektion diagnostiziert worden.

### 2.2. Patienten

Grundlage der vorliegenden Arbeit war der Untersuchungszeitraum 2002 bis Frühjahr 2007, in welchem noch nicht systematisch nach einer HCV-Infektion bei Patienten mit HIV-Infektion gesucht wurde. In diesem Beobachtungszentrum konnten 40 HIV-infizierte homosexuelle Patienten identifiziert werden, bei denen eine akute HCV-Infektion erstmals aufgetreten war und damit in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossen werden konnten.

### 2.3. Einschlusskriterien

Es wurden nur HIV-Infizierte in die Studie aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

- bekannte HIV-Infektion
- neu aufgetretene positive HCV-PCR und/oder positiver HCV-Antikörper-Nachweis im Sinne einer akuten HCV-Infektion (Definition siehe Abschnitt 2.4.)

Wenn die HIV-infizierten Patienten mit HCV-Koinfektion einer anti-HCV-Therapie zugeführt werden sollten, mussten sie folgende zusätzliche Kriterien erfüllen:

- CD4<sup>+</sup>-Zellzahl über 150/ $\mu$ l
- männliches Geschlecht
- Männer, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben (MSM)
- normales  $\alpha$ -Fetoprotein
- antinukleärer Antikörper unter 1:160
- negativer antimitochondrialer Antikörpernachweis
- Thrombozytenzahl > 75.000/ $\mu$ l
- Leukozytenzahl > 3500/ $\mu$ l
- Hämoglobinkonzentration > 11 g/dl
- normale TSH-Konzentration
- normaler Serumkreatiningehalt

### 2.4. Definitionen

Eine *akute Hepatitis C-Infektion* lag dann bei den Patienten vor, wenn sechs Monate vor dem aktuellen, positiven HCV-Befund der HCV-Antikörpernachweis negativ gewesen war. Diese Einteilung war deshalb möglich, weil die Patienten der vorliegenden Studie routinemäßig alle drei Monate hinsichtlich der HIV-Infektion kontrolliert wurden und dadurch neu aufgetretene erhöhte Transaminasenwerte auffällig wurden. Lagen

solche erhöhten Transaminasenwerte vor, wurde gezielt nach einer HCV-Infektion gesucht.

Eine *HCV-Reinfektion* wurde dann als vorhanden angesehen, wenn bei einem Patienten 12 Monate nach Ende der ersten erfolgreichen (SVR) anti-HCV-Therapie in einer weiteren PCR neuerlich ein positiver HCV-Nachweis auftrat.

## 2.5. Therapieschemata

Im Rahmen der anti-HCV-Behandlung wurden die Substanzen Ribavirin, Pegintron und Pegasys eingesetzt. Dabei wurde im einzelnen wie folgt dosiert:

- a) Ribavirin (Rebetol<sup>®</sup>, Fa. Essex Pharma, München): bei Vorliegen eines HCV des Genotyps 3 wurde die Substanz in einer Dosierung von 800 mg pro Tag verabreicht, bei Vorliegen der HCV-Genotypen 1, 2 oder 4 wurde in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert (< 75 kg: 1000 mg Ribavirin pro Tag; > 75 kg: 1200 mg Ribavirin pro Tag).
- b) Peginterferon- $\alpha_{2a}$  (Pegasys<sup>®</sup>, Fa. Roche Pharma, Grenzach-Wyhlen): die Substanz wurde gewichtsunabhängig in einer Standarddosis von 180  $\mu\text{g}$  (= 1 Ampulle) einmal wöchentlich subkutan verabreicht.
- b) Peginterferon- $\alpha_{2b}$  (Pegintron<sup>®</sup>, Fa. Essex Pharma, München): die Substanz wurde bei über 65 kg schweren Patienten in einer Dosierung von 100  $\mu\text{g}$  (= 1 Ampulle) pro Woche appliziert. Leichtere Patienten waren in der Studie nicht vorhanden, so dass nur diese Dosierung verwendet wurde.

## 2.6. Untersuchungsparameter

Bei den Patienten wurde das Geburtsdatum sowie bezüglich des HIV-Status das Jahr der HIV-Diagnose, die Art der HIV-Transmission und die zum Zeitpunkt der HCV-Diagnose applizierte anti-HIV-Medikation ermittelt (NRTI [Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren] bzw. NNRTI [Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer] bzw. PI [Protease-Inhibitoren]).

Die Laboruntersuchungen wurden im Labor Dr. Thomas Berg (Berlin) vorgenommen. Nach Beginn der Anti-HCV-Therapie wurde zu den Zeitpunkten 0., 4., 12. und 24. Woche die HIV-Viruslast (HI-Virenzahl pro  $\mu\text{l}$ ) sowie die Konzentration von  $\text{CD4}^+$ -Zellen (Zahl pro  $\mu\text{l}$ ) erhoben. Die Bestimmung der  $\text{CD4}^+$ -Zellzahl erfolgte mittels Durchflusszytometrie (BD Multiset<sup>TM</sup>-System, Fa. BD Biosciences, Frankfurt/Main).

Hinsichtlich der Hepatitis C-Infektion wurde der Genotyp des HCV mittels des Abbott Sample Preparation System/DNA-Bio-Analysis/HCVG-Sequence Database der Fa. Abbott ermittelt. Es wurden auch der Startzeitpunkt der anti-HCV-Medikation sowie die Art der Medikamente und deren Anwendungsdauer (Wochen) erhoben. Der Nachweis des HCV erfolgte mittels PCR an fünf aufeinanderfolgenden Zeitpunkten (Woche 0 = Therapiebeginn sowie zur 4., 12., 24., und 48. Woche bzw. zum 12. Monat nach Therapiebeginn).

Die quantitative HIV-RNA sowie HCV-RNA wurde mittels Realtime PCR M 2000 (Fa. Abbott) im Labor Dr. Berg, Berlin, bestimmt.

Die untere HCV-PCR-Nachweisgrenze lag bei  $\geq 0,023 \text{ IU}/\mu\text{l}$ , die obere Nachweisgrenze (je nach Labor) lag zwischen  $\geq 2300 \text{ IU}/\mu\text{l}$  bzw. bei  $\geq 800.000 \text{ IU}/\mu\text{l}$ . Aus statistischen Gründen wurde bei Vorliegen solcher Angaben in den Krankenunterlagen davon ausgegangen, dass die HCV-Aktivität entweder  $0,023 \text{ IU}/\mu\text{l}$  betrug oder bei  $2300 \text{ IU}/\mu\text{l}$  bzw.  $800.000 \text{ IU}/\mu\text{l}$  lag.

Bei den Parametern des Blutbildes wurden zu den Zeitpunkten 0., 4., 12. und 24. Woche nach HCV-Medikationsbeginn Hämoglobin (g/dl), Leukozytenzahl (pro  $\mu\text{l}$ ) und Thrombozytenzahl (pro  $\mu\text{l}$ ) ermittelt. Als Normbereiche wurden für Hämoglobin 14-18 g/dl, für die Leukozytenzahl 4,3-10/ $\mu\text{l}$  und für die Thrombozytenzahl 140-440/ $\mu\text{l}$  verwendet.

Es wurden zu den gleichen Zeitpunkten wie für das Blutbild auch drei Leberfunktionsparameter ( $\gamma$ -GT in U/l, ALT in U/l und AST in U/l) erhoben. Als Normbereiche galten hier für AST und ALT jeweils  $< 50 \text{ U/l}$  sowie für die  $\gamma$ -GT  $< 35 \text{ U/l}$ .

Am Ende der ersten anti-HCV-Medikationsphase wurde dann der Erfolg der Behandlung bewertet (Heilung, Rückfall, Patient verstorben, Therapieversagen, Neuinfektion).

## 2.7. Statistische Methoden

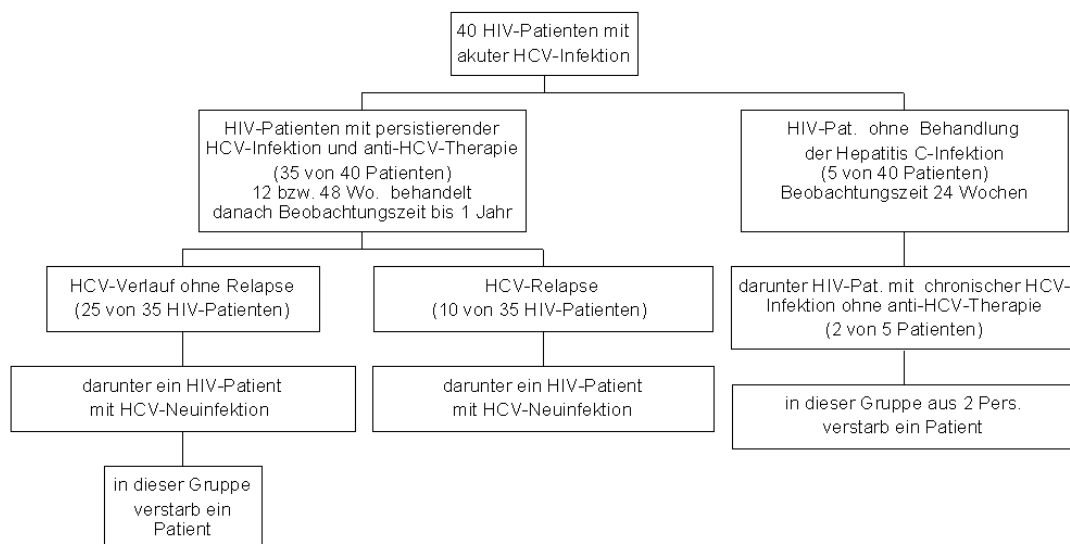
Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden zunächst mit dem Programm Excel 2000 für Windows verwaltet. Nach der Fertigstellung des Datensatzes sowie der Anonymisierung der Patienten wurden die Daten in das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS/PC+ Version 15.0) überführt und ausgewertet.

Die intervall- bzw. rationalskalierten Variablen der Studie (Labordaten) wurden auf Gauß-Verteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Es wurde jedoch festgestellt, dass diese Normalverteilung überwiegend nicht vorlag. Deshalb wurden keine parametrischen, sondern nicht-parametrische Prüfverfahren zur Signifikanzprüfung eingesetzt (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test). Im Rahmen der beschreibenden Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Median (Med.), Minimum (Min) und Maximum (Max) benutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  gesetzt.



### 3. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden 40 HIV-infizierte Männer, die gleichgeschlechtliche Sexualkontakte mit anderen Männern hatten und die die Definitionskriterien für die Diagnosestellung einer akuten HCV-Infektion erfüllten, untersucht. Bei zwei Patienten ging die akute HCV-Infektion ohne therapeutische Intervention in eine chronische HCV-Infektion über, bei drei Patienten heilte die akute HCV-Infektion spontan aus. Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2002 bis Januar 2007 in einer Berliner Praxis wegen einer neu aufgetretenen HCV-Infektion behandelt. Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Untergruppen der Studie zeigt die folgende Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Verteilung der HIV-/HCV-koinfizierten Patienten im Gesamtkollektiv (n=40); die Nachbeobachtungsperiode (bis 1 Jahr) begann nach Abschluss der anti-HCV-Therapie

Bei den Patienten war im durchschnittlichen Alter von  $30,8 \pm 1,0$  Jahren (Median 30,5 Jahre) eine HIV-Infektion diagnostiziert worden und bei den Betroffenen war im Alter von  $36 \pm 1,0$  Jahren (Median 37,5 Jahre) eine zusätzliche Infektion mit HCV festgestellt worden. Zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Therapie wogen die Patienten im Mittel 71,4 kg.

Die Patienten hatten sich über gleichgeschlechtlichen Sexualkontakt mit Männern mit HCV infiziert und waren in der Mehrzahl der Fälle (81,6%) mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert wurden. Zum Beginn der anti-HCV-Therapie befanden sich zwei Drittel der Patienten (65%) unter einer antiretroviralen HIV-Therapie. Die Hälfte der Patienten wurde gegen die HCV-Infektion mittels eines Regimes aus Pegintron  $\alpha_{2a}$  plus Ribavirin behandelt (52,5%), andere HCV-Medikamenten-Regime waren deutlich seltener vertreten.

Die HCV-PCR der Patienten ergab zu Beginn der HCV-Therapie einen durchschnittlichen Wert von 211.474 IU/ $\mu$ l, die CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl lag bei 491/ $\mu$ l und die HI-Viruslast betrug 24.772 Kopien/ml.

Im Serum betrug der Hämoglobingehalt im Durchschnitt 14,1 g/dl. Die Leukozytenzahl lag bei 5,8/nl und die Thrombozytenzahl bei 193,5/nl. Die  $\gamma$ -GT war 293 U/l, während die ALT 254 U/l und die AST 151 U/l betrug. Die entsprechenden Parameter zum Zeitpunkt des Beginns der Studie sind umfänglich in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

	MW $\pm$ SEM	Median	Minimum	Maximum
Alter bei HIV-Infektion (Jahre)	30,8 $\pm$ 1,0	30,5	21	49
Alter bei HCV-Therapie (Jahre)	36 $\pm$ 1,0	37,4	24	49
Körpergewicht (kg)	71,4 $\pm$ 1,4	70,5	57	98
HCV-Transmission				
- MSM		39 (97,5%)		
- i.v./MSM		1 (2,5%)		
HCV-Genotyp <sup>1)</sup>				
- Genotyp 1		31 (81,6%)		
- Genotyp 2		2 (5,3%)		
- Genotyp 3		4 (10,5%)		
- Genotyp 4		1 (2,6%)		
anti-HIV-Therapie				
- keine Therapie/keine Angabe		12 (30%)		
- Therapie durchgeführt		26 (65%)		
- HIV-Therapiepause		2 (5%)		
anti-HCV-Therapie				
- keine HCV-Therapie		5 (12,5%)		
- nur Pegintron $\alpha_{2b}$		2 (5,0%)		
- nur Pegintron $\alpha_{2a}$		6 (15,0%)		
- Pegintron $\alpha_{2a}$ + Ribavirin		21 (52,5%)		
- Pegintron $\alpha_{2b}$ + Ribavirin		5 (12,5%)		
- Switch <sup>2)</sup>		1 (2,5%)		

Tabelle 4: Charakteristika (Beginn der anti-HCV-Therapie; Woche 0) des gesamten Patientenkollektivs (n=40) zum Beginn der Studie - Teil I  
MSM = gleichgeschlechtliche Sexualkontakte mit Männern

- <sup>1)</sup> nicht bei allen Patienten lagen zu diesem Parameter Informationen vor  
<sup>2)</sup> Umstellung von Pegintron  $\alpha_{2b}$  + Ribavirin auf Pegintron  $\alpha_{2a}$  + Ribavirin

Laborparameter	MW $\pm$ SEM	Median	Minimum	Maximum
HCV-PCR (IU/ $\mu$ l)	211474 $\pm$ 71130	2300	0,023	800000
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> -Zellzahl/ $\mu$ l	491 $\pm$ 38	456,5	60	1368
Viruslast (Kopien/ml)	24772 $\pm$ 10673	50	0,61	295000
Hämoglobin (g/dl)	14,1 $\pm$ 0,2	14,1	10,3	17,2
Leukozyten pro nl	5,8 $\pm$ 0,3	5,5	2,7	12,1
Thrombozyten pro nl	193,5 $\pm$ 7,5	192	112	323
$\gamma$ -GT (U/l)	293 $\pm$ 69	165	20	2290
ALT (U/l)	254 $\pm$ 58	95	23	1504
AST (U/l)	151 $\pm$ 30	72,5	11	709

Tabelle 5: Charakteristika (Beginn der anti-HCV-Therapie; Woche 0) des gesamten Patientenkollektivs (n=40) zum Beginn der Studie - Teil II

MSM = gleichgeschlechtliche Sexualkontakte mit Männern

- <sup>1)</sup> nicht bei allen Patienten lagen zu diesem Parameter Informationen vor  
<sup>2)</sup> Umstellung von Pegintron  $\alpha_{2b}$  + Ribavirin auf Pegintron  $\alpha_{2a}$  + Ribavirin

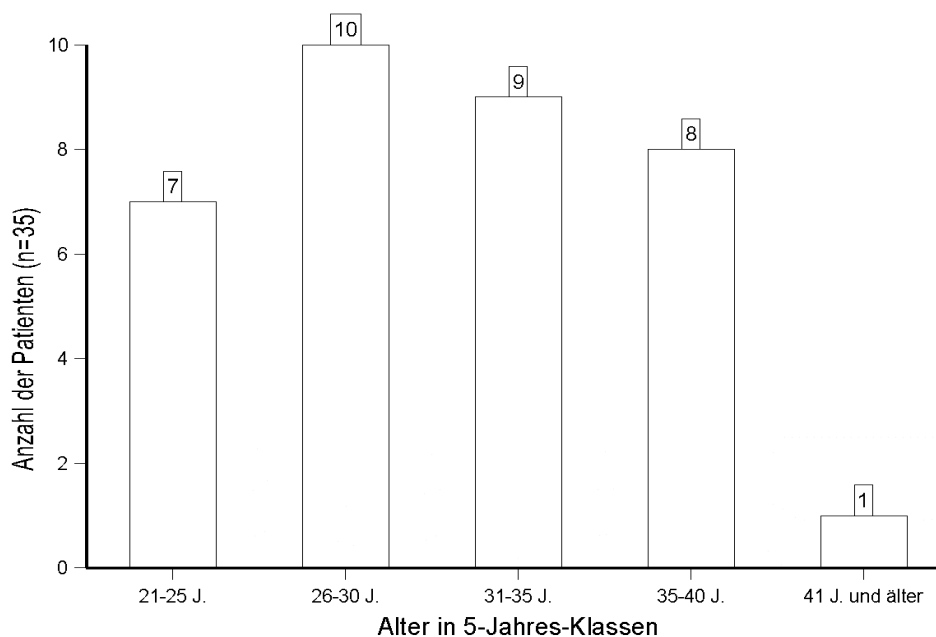
In den nachfolgenden Kapiteln sind die Ergebnisse nach Unterkollektiven separiert dargestellt. Zunächst erfolgt die Betrachtung der 35 Patienten mit regulärer HCV-Therapie (Kapitel 3.1.), danach die Darstellung der verbleibenden fünf Patienten ohne HCV-Behandlung (Kapitel 3.2.).

### 3.1. Untersuchungsergebnisse der 35 HIV-infizierten Patienten mit HCV-Therapie

#### 3.1.1. Demographische Charakteristika vor anti-HCV-Therapiebeginn

##### 3.1.1.1. Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der 35 HIV-Infizierten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion lag bei  $30,6 \pm 5,6$  Jahren (Median 31 Jahre), wobei der jüngste Patient zu diesem Zeitpunkt 21 Jahre und der älteste Patient 41 Jahre alt gewesen war. Die Mehrzahl der Patienten mit HIV-Infektion (28,6%) waren bei Erstdiagnose 26-30 Jahre alt gewesen (siehe Abbildung 3).

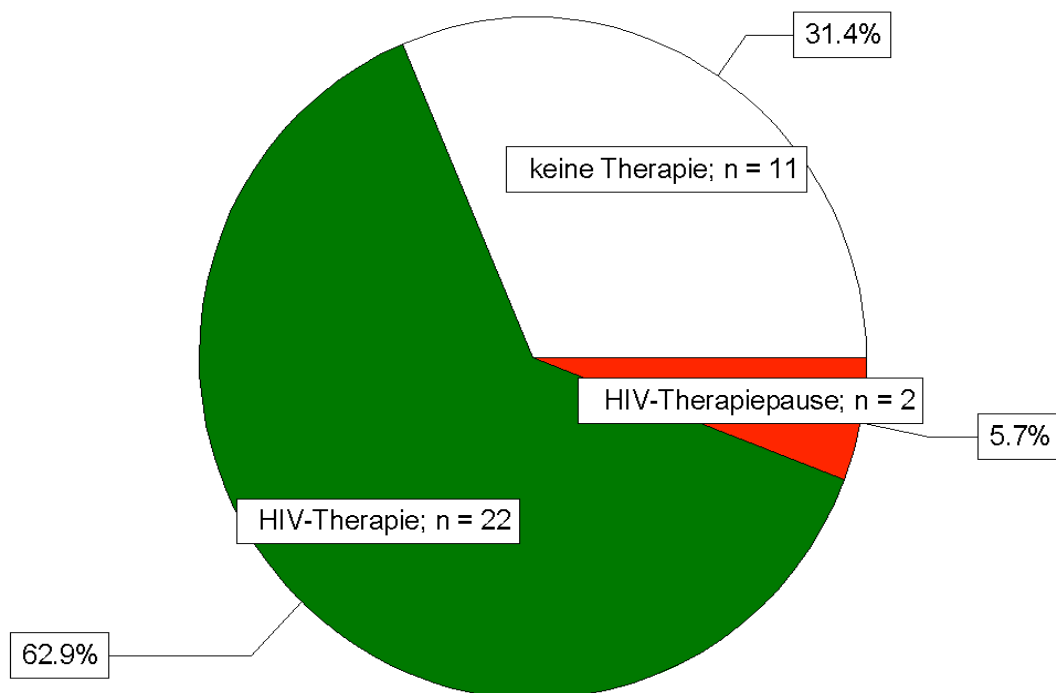


**Abbildung 3:** Altersverteilung der HIV-Infizierten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion

### 3.1.1.2. HIV-Transmission

Die HIV-Transmission war in der Mehrzahl der Fälle (n=34; 97,1%) durch homosexuellen Geschlechtsverkehr (MSM) erfolgt, lediglich in einem Fall (2,9%) war die Übertragung sowohl via MSM als auch durch i.v.-Drogenmissbrauch erfolgt.

Zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Medikation befanden sich fast zwei Drittel der HIV-Infizierten weiterhin unter einer anti-HIV-Medikation. Knapp ein Drittel der HIV-Infizierten (31,4%) nahm zum HCV-Therapiebeginn keine HIV-Medikation ein und bei 5,7% der Infizierten erfolgte zum HCV-Therapiebeginn eine Pause der anti-retroviralen Therapie (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Anzahl der Patienten unter HIV-Therapie zum Zeitpunkt des Beginns der HCV-Medikation

### 3.1.1.3. Ergebnisse einer anonymisierten Patientenbefragung zu Sexualverhalten und Sexualpraktiken

Bei 10 der ursprünglich 40 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte im Rahmen einer anonymen Befragung Angaben über den Infektionsweg der HCV-Infektion bzw. das Sexualverhalten der Personen erhoben werden. Die Daten waren nicht personenbezogen, so daß eine Zuordnung zu den laborchemischen oder klinischen Parametern nicht möglich war. Es kann nur eine allgemeine Beschreibung der Patienten erfolgen.

Die Patienten waren zum Alter der Befragung in einem Fall (10%) zwischen 20-29 Jahren alt, in sieben Fällen (70%) zwischen 30-44 Jahren und in zwei Fällen über 44 Jahre alt.

Die HCV-Diagnose war bei ihnen in den Jahren 2003 (n=2), 2004 (n=3), 2005 (n=1) oder 2006 (n=1) erfolgt. Die meisten Befragten (n=9) lebten seit dem Jahr 2000 nicht in einer häuslichen Gemeinschaft mit einem an Hepatitis C erkrankten Menschen, in einem Fall war dieses Risiko jedoch gegeben. Keiner der 10 Befragten hatte seit dem Jahr 2000 an einer Episode mit Schmerzen im Bereich des Anus in Kombination mit blutigem Durchfall gelitten. Nur einer von 10 Befragten gab an, wissentlich seit dem Jahr 2000 ungeschützte sexuelle Kontakte zu Menschen mit Hepatitis C gehabt zu haben, sieben Befragte verneinten dies, zwei Befragten wussten hierzu keine Antwort.

Nur ein Befragter hatte seit dem Jahr 2000 keine Drogen (z.B. Koks, Speed) über die Nasenschleimhaut konsumiert. Bei allen anderen Befragten lag ein entsprechender Konsum vor. Sechs Befragten gaben einen selten stattfindenden und ein Befragter einen häufigen Konsum an. Zwei Befragte gaben einen monatlich bis wöchentlich stattfindenden Konsum an. Von diesen neun Drogenkonsumenten gab nur ein Konsument

an, eine dabei verwendete Schnupfenhilfe stets alleine zu benutzen, während die anderen Konsumenten ein Teilen der Schnupfenhilfe mit Dritten angaben.

Sechs der 10 Befragten verwendeten potenzsteigernde Mittel (z.B. Viagra<sup>®</sup>), darunter zwei Befragte nach eigenen Angaben selten, während vier Befragte angaben, diese Mittel häufig einzusetzen. Im Rahmen sexueller Kontakte wurden von allen Befragten Substanzen konsumiert, die die Schmerzempfindlichkeit herabsetzten. Drei Befragte gaben einen entsprechenden Konsum als selten an, drei weitere verwendeten diese Substanzen nach eigener Einschätzung häufig und vier Befragte nutzten sie fast immer, wenn sie Geschlechtsverkehr hatten. Neun von 10 Befragten verwendeten Hilfsmittel, die den Analkanal erweitern. Dies geschah in sechs Fällen nach Angaben der Patienten selten, in drei Fällen wurde eine häufige Anwendung angegeben. Geteilt wurden diese Hilfsmittel von fünf der neun Befragten mit Dritten (in drei Fällen selten, in zwei Fällen häufig).

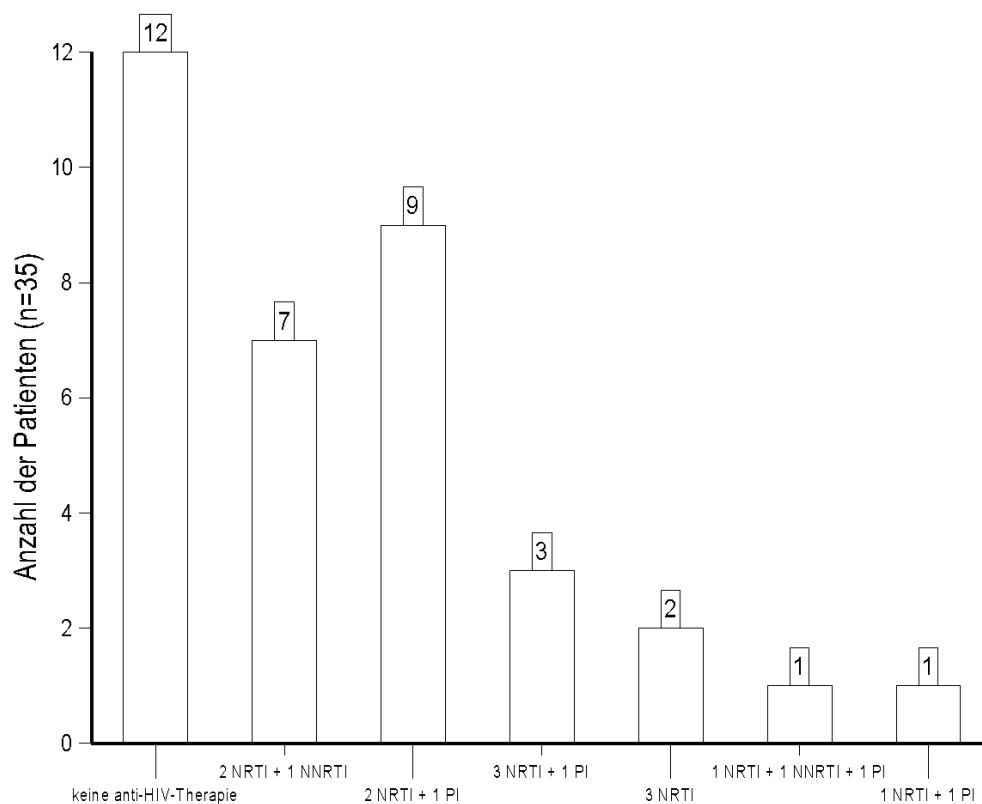
Gruppensex war bei neun der 10 Befragten gepflegt worden. Diese Sexualpraktik war bei 5 Befragten selten, bei drei Befragten häufig und bei einem Befragten fast immer gegeben. Im Rahmen der sexuellen Kontakte war es bei acht der 10 Befragten selten (n=5) oder häufig (n=3) zu Blutungen der Analschleimhaut gekommen, während es in keinem Fall zu Verletzungen der Haut gekommen war (z.B. durch Peitsche, Toys).

Die Sexualpraktik, sich fisten zu lassen, wurde von sechs der 10 Befragten angegeben, darunter in einem Fall selten, in drei Fällen häufiger und in zwei Fällen fast immer, wenn Sex stattfand. Von diesen sechs Befragten gaben vier Personen an, dass dabei nie Handschuhe getragen würden, bei zwei Befragten wurden nur selten Handschuhe getragen. Wenn Handschuhe getragen wurden, wurden diese häufig bis immer gewechselt. Gleitmittel wurden von vier der 10 Befragten mit Dritten geteilt. Dabei kam das Teilen in jeweils zwei Fällen selten oder häufig vor, in zwei Fällen wurde das Gleitmittel nie mit Dritten geteilt. Von den verbleibenden vier Patienten wurden zum Teilverhalten des Gleitmittels keine Angaben gemacht.

Einen ungeschützten Analverkehr ohne Kenntnis des HIV-Status des Geschlechtspartners innerhalb der letzten 12 Monate vor der Hepatitis C-Infektion gaben acht der 10 Befragten an, zwei Befragte verneinten die Frage des ungeschützten Analverkehrs.

#### 3.1.1.4. Antiretrovirale Medikation

Von den 23 HIV-Infizierten, die im Untersuchungskollektiv eine anti-HIV-Medikation erhalten hatten (zwei dieser Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Behandlung in einer HIV-Therapiepause befindlich) erhielten 8 Patienten ein Kombinationsregime aus einem Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitor (NNRTI) und ein bis drei Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmern (in einem Fall zusätzlich in Kombination mit einem Proteaseinhibitor/PI). Die anderen Patienten erhielten entweder nur einen NRTI (oder einen NRTI in Kombination mit einem Proteaseinhibitor (siehe Abbildung 5). Alle Proteaseinhibitoren waren mit Norvir® (Ritonavir, RTV) kombiniert ("geboostert").



**Abbildung 5:** Art und Häufigkeit der zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-



Therapie verabreichten anti-HIV-Kombinationsregime (NNRTI = Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer; NRTI = Nukleosid-analoga bzw. Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitor; PI = geboosterte Protease-Inhibitoren)

Unter den NRTI's wurden folgende Medikamente verwendet:

- Emtriva<sup>®</sup> (Emtricitabin, FTC)
- Epivir<sup>®</sup> (Lamivudin, 3TC)
- Kivexa<sup>®</sup> (Abacavir+Lamivudin, ABC+3TC)
- Retrovir<sup>®</sup> (Zidovudin, AZT)
- Truvada<sup>®</sup> (Tenofovir+Emtricitabin, TDF+FTC)
- Trizivir<sup>®</sup> (Zidovudin/AZT+Lamivudin/3TC+Abacavir/ABC)
- Viread<sup>®</sup> (Tenofovir, TDF)
- Videx<sup>®</sup> (Didanosin, DDI)
- Zerit<sup>®</sup> (Stavudin, D4T)
- Ziagen<sup>®</sup> (Abacavir, ABC)

Unter den NNRTI's wurden folgende Mittel eingesetzt:

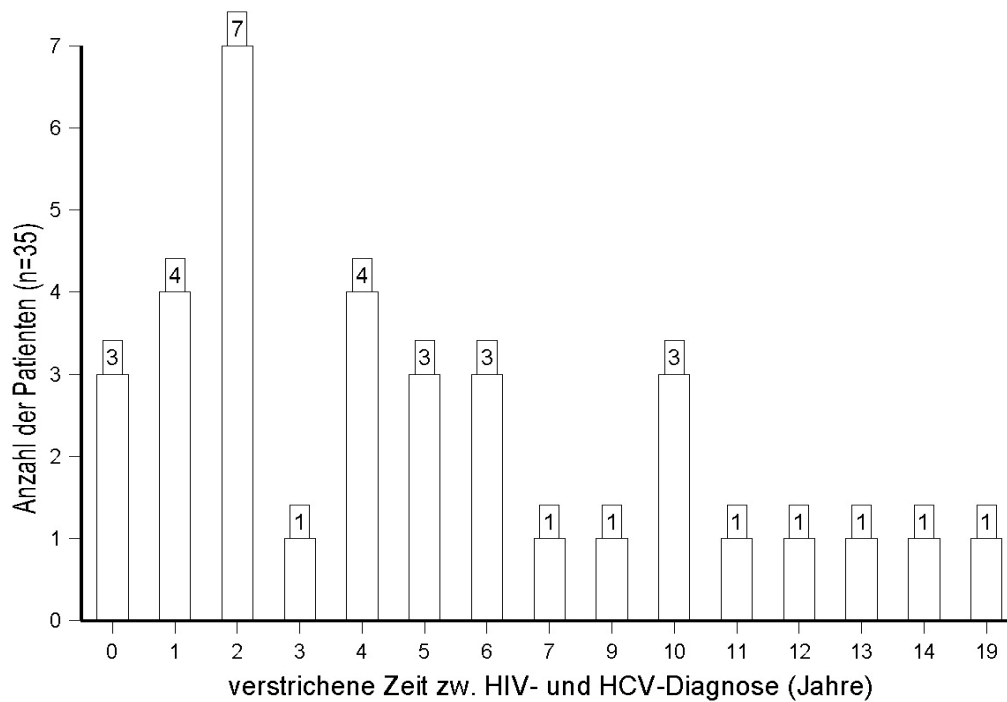
- Sustiva<sup>®</sup> (Efavirenz, EFV)
- Viramune<sup>®</sup> (Nevirapin, NVP)

Bei den Proteaseinhibitoren wurden folgende Medikamente verordnet:

- Crixivan<sup>®</sup> (Indinavir, IDV)
- Invirase<sup>®</sup> (Saquinavir, SQV)
- Kaletra<sup>®</sup> (Lopinavir+Ritonavir, LPV/r)
- Norvir<sup>®</sup> (Ritonavir, RTV)
- Reyataz<sup>®</sup> (Atazanavir, ATV)
- Viracept<sup>®</sup> (Nelfinavir, NFV)
- Telzir<sup>®</sup> (Fosamprenavir, FPV)

### 3.1.1.5. Therapiebeginn bei HCV-Infektion

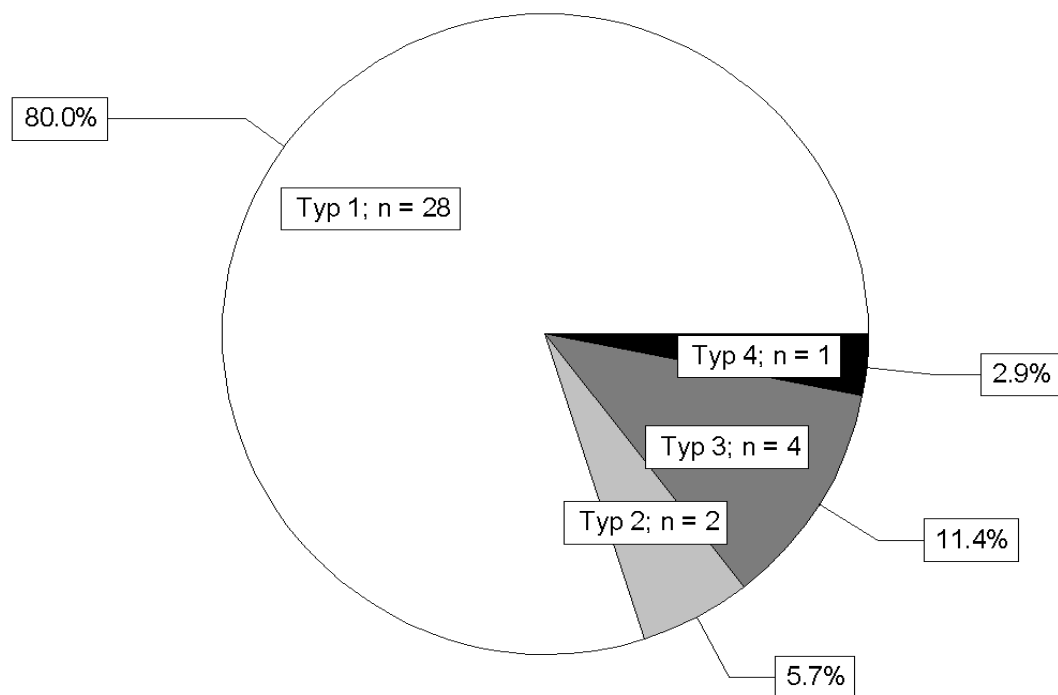
Innerhalb von weniger als 12 Monaten nach HIV-Erstdiagnose hatten sich 8,5% der Patienten mit HCV infiziert, nach einem Jahr waren es bereits 20% gewesen und nach fünf Jahren waren fast zwei Drittel der HIV-Infizierten auch mit HCV koinfiziert (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Verstrichene Zeit (Jahre) zwischen der Erstdiagnose einer HIV-Infektion und der Erstdiagnose einer Hepatitis C-Infektion

### 3.1.1.6. HCV-Genotyp

Als Genotyp des Hepatitis C-Virus zeigte sich bei den meisten HIV/HCV-Koinfizierten (80%) aus Typ 1-Viren. HCV-Viren des Genotyps 2 (5,7%), 3 (11,4%) und 4 (2,9%) fanden sich deutlich seltener (siehe Abbildung 7).

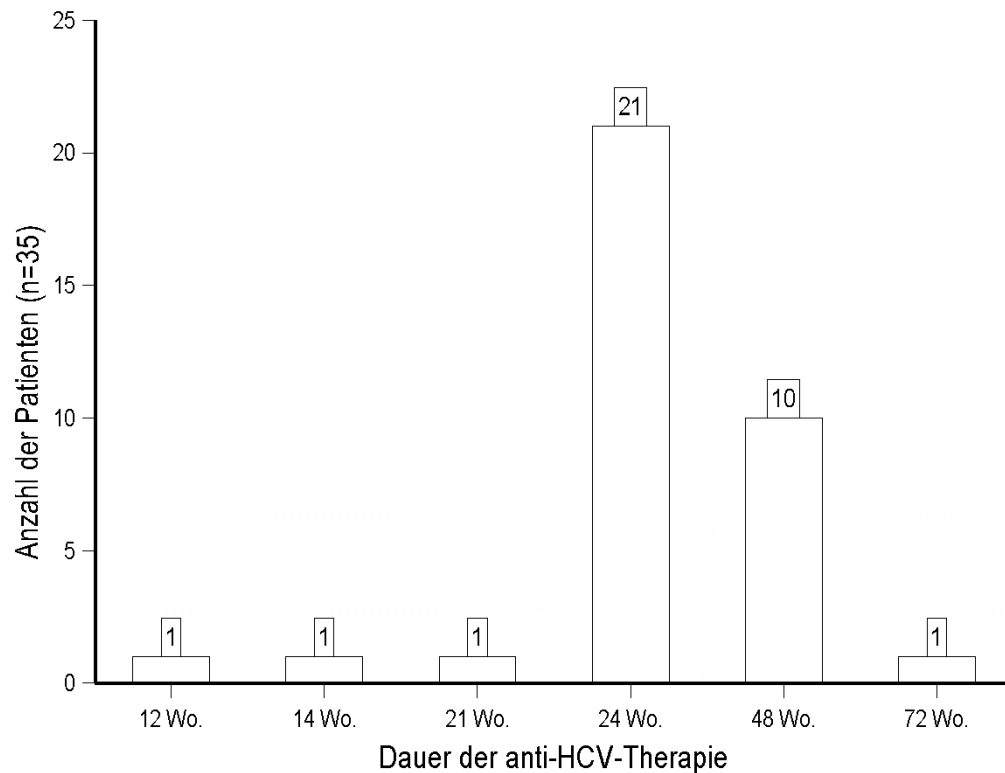


**Abbildung 7:** Genotyp des Hepatitis C-Virus zum Zeitpunkt der HCV-Diagnose bzw. des Beginns der HCV-Therapie

### 3.1.1.7. HCV-Therapie

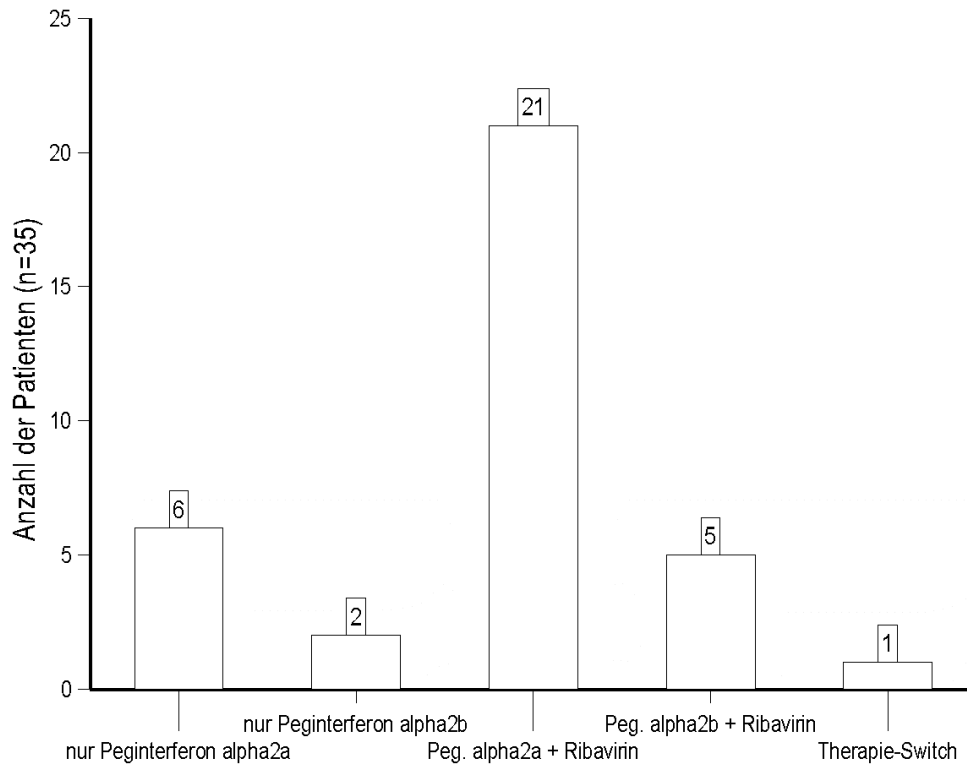
Nach Diagnose der HCV-Infektion wurde bei 23 HIV/HCV-Koinfizierten (65,7%) die anti-HCV-Therapie nach weniger als dreimonatiger Wartezeit begonnen, während bei 12 Patienten (34,3%) eine Wartezeit von drei Monaten oder mehr verstrichen war. Diese Wartezeit lag zwischen drei bis sechs Monaten.

Die Dauer der anti-HCV-Medikation bei den 35 Patienten lag zwischen 12 bis 72 Wochen. Die meisten Patienten (60%) wurden über 24 Wochen behandelt, weitere 28,4% über 48 Wochen und 2,9% sogar 72 Wochen. Bei drei Patienten (8,7%) wurde die Therapie zwischen der 12. bis 21. Woche beendet (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Dauer der antiviralen HCV-Therapie

Die Mehrzahl der 35 behandelten HIV-/HCV-Koinfizierten (n=21; 56,7%) erhielt ein Kombinationsregime aus Peginterferon  $\alpha_{2a}$  plus Ribavirin. Am zweithäufigsten wurde Peginterferon  $\alpha_{2a}$  (Pegasys) alleine und am dritthäufigsten eine Kombination aus Peginterferon  $\alpha_{2b}$  (Pegintron) plus Ribavirin eingesetzt. Zwei Patienten erhielten Peginterferon  $\alpha_{2b}$  (Pegintron) alleine. Bei einem Patienten wurde eine Therapieumstellung einer Kombination aus Peginterferon  $\alpha_{2b}$  plus Ribavirin auf Peginterferon  $\alpha_{2a}$  plus Ribavirin vorgenommen (siehe Abbildung 9).

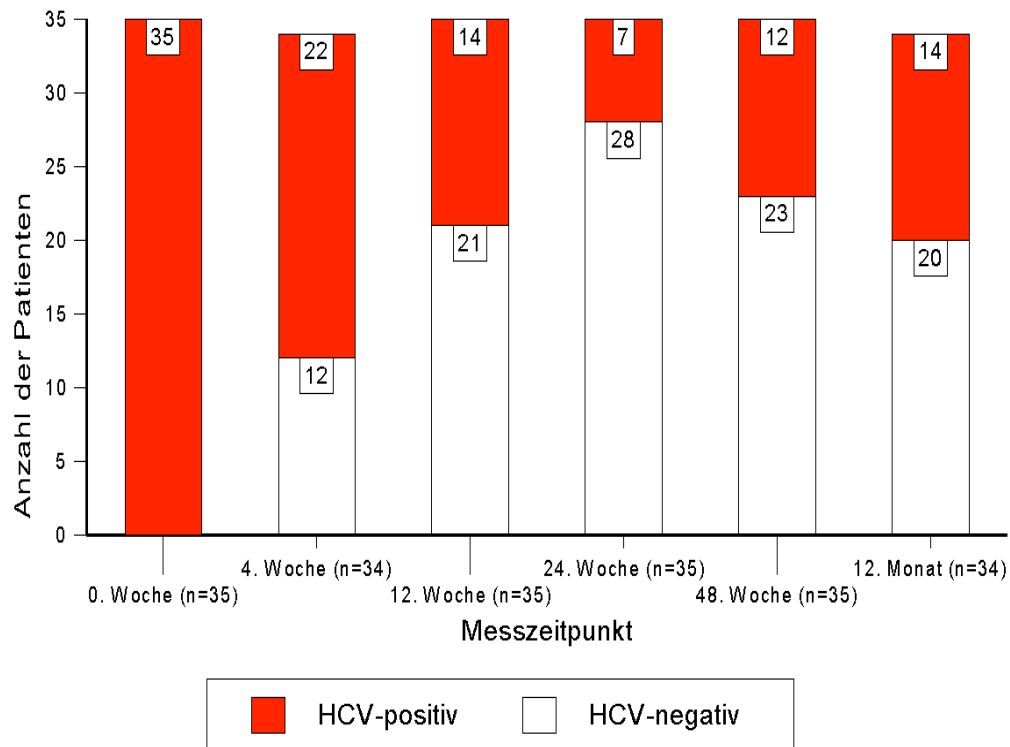


**Abbildung 9:** Applizierte anti-HCV-Medikationen bzw. Kombinationstherapien bei 1. Therapiebeginn

### 3.1.2. Veränderung des HCV-Nachweises über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten

Zu HCV-Therapiebeginn wiesen alle 35 Patienten eine positive HCV-PCR auf und alle diese Patienten wurden mit einer anti-HCV-Therapie behandelt. Der Anteil der HCV-PCR-negativen Patienten nach 4 Wochen betrug 35,3% (12 von 34 HCV/HIV-Koinfizierten), während die Rate an Patienten mit einem negativen HCV-PCR-Nachweis nach 12 Wochen 60,0% betrug (21 von 35 HCV/HIV-Koinfizierten). Die

Rate negativer HCV-Befunde stieg nach 24 Wochen auf 80% an. Zum Zeitpunkt der 48. Woche war die HCV-PCR in 65,7% der Fälle negativ. Bei den 34 Patienten, bei denen nach 12 Monaten eine HCV-PCR durchgeführt wurde, lag die Rate HCV-negativer Befunde bei 58,8% (n=20) (siehe Abbildung 10 und Tabelle 6).



**Abbildung 10:** Häufigkeit eines positiven HCV-Nachweises (HCV-PCR > 0.023 IU/ml) im 12-monatigen Beobachtungszeitraum

Die mittels HCV-PCR ermittelte HCV-Aktivität sank mit zunehmender Beobachtungsdauer signifikant ab (Kruskal-Wallis:  $p < 0,001$ ) von im Mittel 240.204 IU/ml bei Therapiebeginn auf 35.168 IU/ml zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn (siehe Tabelle 6).

Da bei Patienten mit einer Viruslast von weniger als 400.000-500.000 IU/ml eine sustained virological response (SVR) zu erwarten ist (Rockstroh et al. 2008), wurde untersucht, wie häufig sich im Gesamtkollektiv der 35 HCV-infizierten Patienten Personen finden, die eine HCV-Viruslast von mehr als 500.000 IU/ml aufwiesen. Der

Anteil dieser Patienten betrug zu Therapiebeginn (0. Woche) 20% und sank kontinuierlich bis zur 12. Woche auf 2,9% ab. In der 48. Woche kam es zu einem leichten Anstieg dieses Prozentsatzes auf 6,7% mit nachfolgendem Abfall bis zum 12. Monat des Beobachtungszeitraums (siehe Tabelle 6).

Zeitpunkt	n	MW $\pm$ SEM	Median	Minimum	Maximum
0. Woche	35	240.204 $\pm$ 80.230	2.300	0,023	2.300.000
4. Woche	34	111.906 $\pm$ 61.993	136	0,023	1.877.000
12. Woche	35	38.244 $\pm$ 25090	0,023	0,023	800.000
24. Woche	35	20.090 $\pm$ 12.890	0,023	0,023	356.000
48. Woche	30	42.629 $\pm$ 29.282	0,023	0,023	645.000
12. Monat	30	35.168 $\pm$ 21.239	0,023	0,023	540.000
Häufigkeitsverteilung des HCV-Nachweises in Klassen					
Zeitpunkt	HCV-Nachweis (< 500.000 IU/ml)		HCV-Nachweis ( $\geq$ 500.000 IU/ml)		
	n	%	n	%	
0. Woche	28	80,0	7	20,0	
4. Woche	31	91,2	3	8,8	
12. Woche	34	97,1	1	2,9	
24. Woche	35	100	-	-	
48. Woche	28	93,3	2	6,7	
12. Monat	29	96,7	1	3,3	

Tabelle 6: Veränderung des HCV-Nachweises über den 12monatigen Beobachtungszeitraum (untere Nachweisgrenze 0.023 IU/ml) bei den HCV/HIV-Koinfizierten.

MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwerts

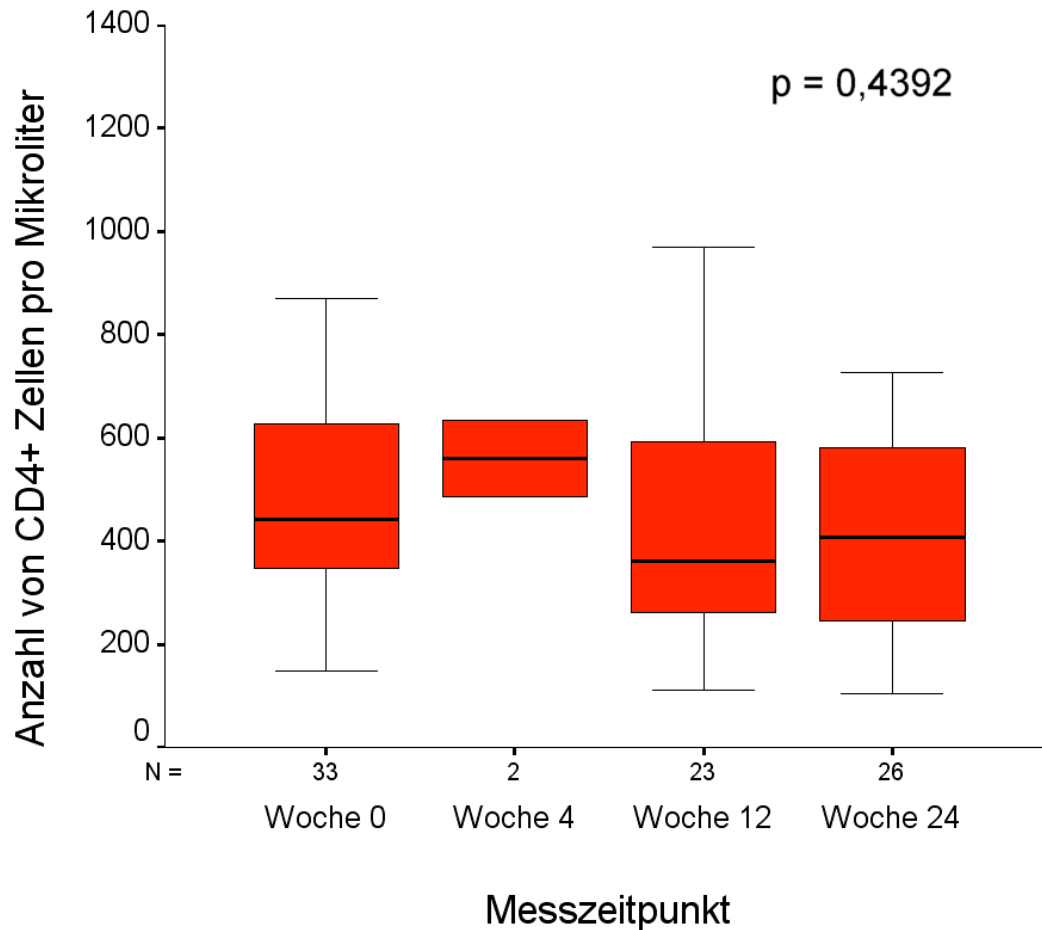
### 3.1.3. Veränderung der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl über den Therapiezeitraum

#### 3.1.3.1. Veränderung der absoluten CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl

Die Anzahl CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-positiver Zellen wurde bei den HIV-/HCV-Koinfizierten über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Im Gesamtkollektiv aller 35 Infizierten kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Anzahl CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-positiver Zellen (Kruskal-Wallis: p = 0,4392), auch wenn gegen Ende des Beobachtungszeitraums eine leichte Reduktion



der Zellzahl zu erkennen war. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) lag die mittlere  $CD_4^+$ -Zellzahl bei 470/ $\mu$ l. Sie sank bis zum Ende des 24wöchigen Messzeitraumes auf 427/ $\mu$ l ab. Siehe auch Abbildung 11 und Tabelle 7.



**Abbildung 11:** Veränderung der Anzahl  $CD_4^+$ -positiven Zellen von 35 HIV-/HCV-Koinfizierten über einen 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Zeit (Wo.)	n	MW	SEM	Med	Min	Max
0	33	470	31	442	148	870
4	2	560	74	560	486	635
12	23	427	46	360	110	969
24	26	427	44	407	104	1155

**Tabelle 7:** Veränderung der Anzahl  $CD_4^+$  Zellen (pro  $\mu$ l) im 24wöchigen Messzeitraum

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Die CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl unterschied sich über den Beobachtungszeitraum hinweg nicht zwischen Patienten, die eine antivirale HIV-Medikation erhalten hatten, und jenen, die keine solche Therapie erhalten hatten. Sie lag zu Beginn des Messzeitraums (0. Woche) bei 479/ $\mu$ l (Patienten ohne HIV-Medikation) bzw. 465/ $\mu$ l (Patienten mit HIV-Medikation). Es kam in keiner dieser beiden Untergruppen zu einer signifikanten Veränderung der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum hinweg, obwohl bei den Patienten ohne HIV-Medikation die CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl von anfänglich 479/ $\mu$ l (0. Woche) auf 365/ $\mu$ l (24. Woche) stärker sank als bei Patienten mit HIV-Medikation (0. Woche: 465/ $\mu$ l; 24. Woche: 459/ $\mu$ l) - siehe Tabelle 8).

Zeit	Patienten ohne HIV-Medikation (keine Therapie + Pat. in Therapiepause)						Patienten mit HIV-Medikation						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	12	479	44	450	280	811	21	465	42	442	148	870	0,8223
4. Wo.	2	560	74	560	486	635	-	-	-	-	-	-	-
12. Wo.	8	387	46	347	252	634	15	448	68	434	110	969	0,7962
24. Wo.	9	365	44	343	230	647	17	459	62	463	104	1155	0,4035
p-Wert <sup>2)</sup>	0,1225						0,9167						

Tabelle 8: Veränderung der Anzahl CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellen (pro  $\mu$ l) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit von der Durchführung oder Unterlassung einer anti-HIV-Medikation.

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit und ohne HIV-Medikation

<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen den vier Messzeitpunkten

Der Hepatitis C-Genotyp der HIV-/HCV-Koinfizierten hatte keinen Einfluss auf die CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl während des 24wöchigen Beobachtungszeitraums, da zu keinem der vier Untersuchungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit HCV Genotyp 1 und Patienten mit HCV Genotypen 2-4 auftrat. Allerdings wiesen bereits zum Beobachtungsbeginn (0. Woche) die Patienten mit HCV-Genotyp 1 höhere CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahlen auf als Patienten mit HCV-Genotyp 2-4 (488/ $\mu$ l vs. 407/ $\mu$ l) und auch zum Ende des Beobachtungszeitraums (24. Woche) war dies der Fall (464/ $\mu$ l vs. 302/ $\mu$ l). Innerhalb der Untergruppe mit HCV Genotyp 1 (0. Woche: 488/ $\mu$ l vs. 24. Woche: 464/ $\mu$ l) bzw. HCV Genotyp 2-4 (0. Woche: 407/ $\mu$ l vs. 24. Woche:

302/ $\mu$ l) kam es zu einer Reduktion der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl, die aber nicht signifikant war. (siehe Tabelle 9).

Zeit	Patienten mit Genotyp 1						Patienten mit Genotyp 2 bis 4						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	26	488	36	472	148	870	7	407	58	414	212	648	0,4279
4. Wo.	1	635	-	-	-	-	1	486	-	-	-	-	0,3173
12. Wo.	19	448	55	434	110	969	4	324	22	331	272	364	0,5163
24. Wo.	20	464	53	443	104	1155	6	302	47	294	178	463	0,0884
P-Wert <sup>2)</sup>	0,7104						0,2772						

Tabelle 9: Veränderung der Anzahl CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellen (pro  $\mu$ l) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit vom Hepatitis C-Genotyp der HCV/HIV-Koinfizierten  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit Genotyp 1 bzw. Genotyp 2-4

<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen den vier Messzeitpunkten

Bei HIV/HCV-Koinfizierten, bei denen mehr als drei Monate zwischen Diagnose und Beginn der anti-HCV-Therapie verstrichen waren, fanden sich deutlich niedrigere CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahlen im Vergleich zu den Patienten, bei denen die antivirale HCV-Therapie bereits früher als drei Monate nach Diagnosestellung begonnen worden war. Bereits zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) lag die mittlere CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl bei 413/ $\mu$ l versus 503/ $\mu$ l. Innerhalb dieser beiden Untergruppen veränderten sich die CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahlen über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum nicht signifikant. Es ist aber eine geringgradige Reduktion der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahlen zu erkennen und zwar sowohl in der Patientengruppe mit einer Wartezeit von  $\geq$  3 Monaten (0. Woche: 413/ $\mu$ l; 24. Woche: 341/ $\mu$ l) als auch in der Patientengruppe mit einer Wartezeit von < 3 Monaten (0. Woche: 503/ $\mu$ l; 24. Woche: 452/ $\mu$ l) (siehe Tabelle 10).

Zeit	Wartezeit $\geq$ 3 Monate						Wartezeit < 3 Monate						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	12	413	48	353	212	730	21	503	39	473	148	870	0,1160
4. Wo.	-	-	-	-	-	-	2	560	74	560	635	1121	-
12. Wo.	9	347	68	272	152	734	14	478	61	463	110	969	0,1227
24. Wo.	6	341	40	307	245	505	20	452	55	443	104	1155	0,3942
P-Wert <sup>2)</sup>	0,3704						0,6532						

Tabelle 10: Veränderung der Anzahl CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellen (pro  $\mu$ l) im 24wöchigen Messzeit-

raum in Abhängigkeit von der Wartezeit zwischen HCV-Diagnose und anti-HCV-Therapiebeginn

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum; n.d. = Signifikanzprüfung nicht durchführbar (Fallzahl zu gering)

- <sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der  $CD_4^+$ -Zellzahl zwischen Patienten mit Wartezeit  $\geq 3$  Monate bzw. Wartezeit  $< 3$  Monate
- <sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der  $CD_4^+$ -Zellzahl zwischen den vier Messzeitpunkten

### 3.1.3.2. Veränderung der relativen $CD_4^+$ -Zellzahl

Die relative  $CD_4^+$ -Zellzahl der 35 HIV-/HCV-Koinfizierten veränderte sich über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis:  $p = 0,5195$ ). Sie betrug zu Beobachtungsbeginn im Mittel 25,2% und am Ende des 24wöchigen Beobachtungszeitraums 25,4% (siehe Abbildung 12 und Tabelle 11).

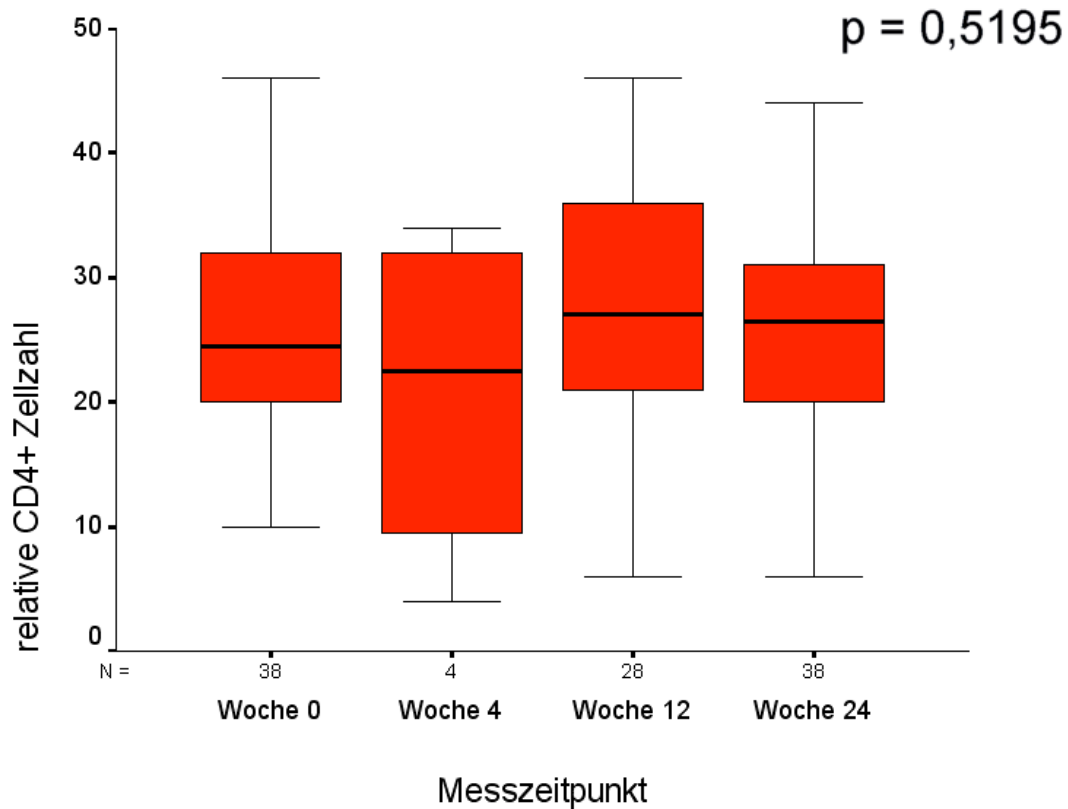


Abbildung 12: Veränderung der relativen CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl von HIV-/HCV-Koinfizierten über einen 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Zeit (Wo.)	n	MW	SEM	Med	Min	Max
0	38	25,2	1,4	24,5	10	46
4	4	20,7	6,9	22,5	4	34
12	28	27,6	1,9	27	6	46
24	38	25,4	1,6	26,5	3	44

Tabelle 11: Veränderung der relativen CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Zellzahl

(%) im 24wöchigen Messzeitraum

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Die relative CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl unterschied sich über den Beobachtungszeitraum hinweg nicht zwischen Patienten, die eine antivirale HIV-Medikation erhalten hatten, und jenen, die keine solche Therapie erhalten hatten. Es kam in keiner dieser beiden Untergruppen zu einer signifikanten Veränderung der relativen CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Tabelle 12).

Zeit	Patienten ohne HIV-Medikation (keine Therapie + Pat. in Therapiepause)						Patienten mit HIV-Medikation						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	

0. Wo.	13	27,8	2,6	25	16	46	25	23,9	1,7	22	10	38	0,2604
4. Wo.	2	22,5	7,5	22,5	30	45	2	19,0	15	19	34	38	1,0000
12. Wo.	8	27,8	3,2	27	16	46	17	26,5	2,7	28	6	42	0,9534
24. Wo.	11	26,9	2,0	27	16	39	24	24,3	2,3	25,5	3	44	0,4548
p-Wert <sup>2)</sup>	0,8859						0,7358						

Tabelle 12: Veränderung der relativen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (%) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit von der Durchführung oder Unterlassung einer anti-HIV-Medikation

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der rel. CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit und ohne HIV-Medikation

<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der rel. CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen den vier Messzeitpunkten

Zu keinem der vier Untersuchungszeitpunkte lag ein signifikanter Unterschied der relativen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit HCV Genotyp 1 und Patienten mit HCV Genotypen 2-4 vor. Auch innerhalb der Untergruppe mit HCV Genotyp 1 bzw. HCV Genotyp 2-4 kam es zu keiner signifikanten Veränderung der relativen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl über die 24wöchige Beobachtungsdauer (siehe Tabelle 13).

Zeit	Patienten mit Genotyp 1						Patienten mit Genotyp 2 bis 4						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	29	24,7	1,6	24	10	46	7	23,3	3,0	25	11	35	0,8256
4. Wo.	3	17,6	8,8	15	4	34	1	30	-	-	-	-	0,6547
12. Wo.	22	27,7	2,2	27,5	6	46	4	24,3	4,2	27	12	31	0,5687
24. Wo.	29	25,6	1,9	26	3	44	7	23,8	3,4	27	10	31	0,8728
p-Wert <sup>2)</sup>	0,4137						0,7549						

Tabelle 13: Veränderung der relativen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (%) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit vom Hepatitis C-Genotyp der HCV/HIV-Koinfizierten

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der rel. CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit Genotyp 1 bzw. Genotyp 2-4

<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der rel. CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen den vier Messzeitpunkten

Bei HIV/HCV-Koinfizierten mit einer mehr als dreimonatigen Wartezeit bis zum Beginn der anti-HCV-Therapie fanden sich deutlich niedrigere relative CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen (0. Woche: 21,2%) im Vergleich zu Patienten, bei denen die antivirale HCV-Therapie nach einer höchstens dreimonatigen Wartezeit nach Diagnosestellung begonnen worden war (0. Woche: 26,3%). Allerdings unterschieden sich diese relativen CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen zu keinem der vier Untersuchungszeitpunkte signifikant von jenen der Patienten mit einer mehr als dreimonatigen Wartezeit. Sowohl bei Patienten mit einer

mehr als dreimonatigen Wartezeit als auch bei Patienten mit einer kürzeren Wartezeit fanden sich über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum hinweg keine signifikanten Veränderungen der relativen CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl (21,9% vs. 27,3%) - siehe Tabelle 14.

Zeit	Wartezeit ≥ 3 Monate						Wartezeit < 3 Monate						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	14	21,2	1,8	21	10	37	21	26,3	1,9	25	12	46	0,1015
4. Wo.	1	4	-	-	-	-	3	26,3	5,8	30	15	34	0,1797
12. Wo.	11	23,2	2,8	21	6	38	14	30,0	2,7	31	11	46	0,0791
24. Wo.	14	21,9	2,5	23	3	37	21	27,3	2,2	29	10	44	0,1092
P-Wert <sup>2)</sup>	0,3368						0,6558						

Tabelle 14: Veränderung der relativen CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellen (%) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit von der Wartezeit zwischen HCV-Diagnose und anti-HCV-Therapiebeginn

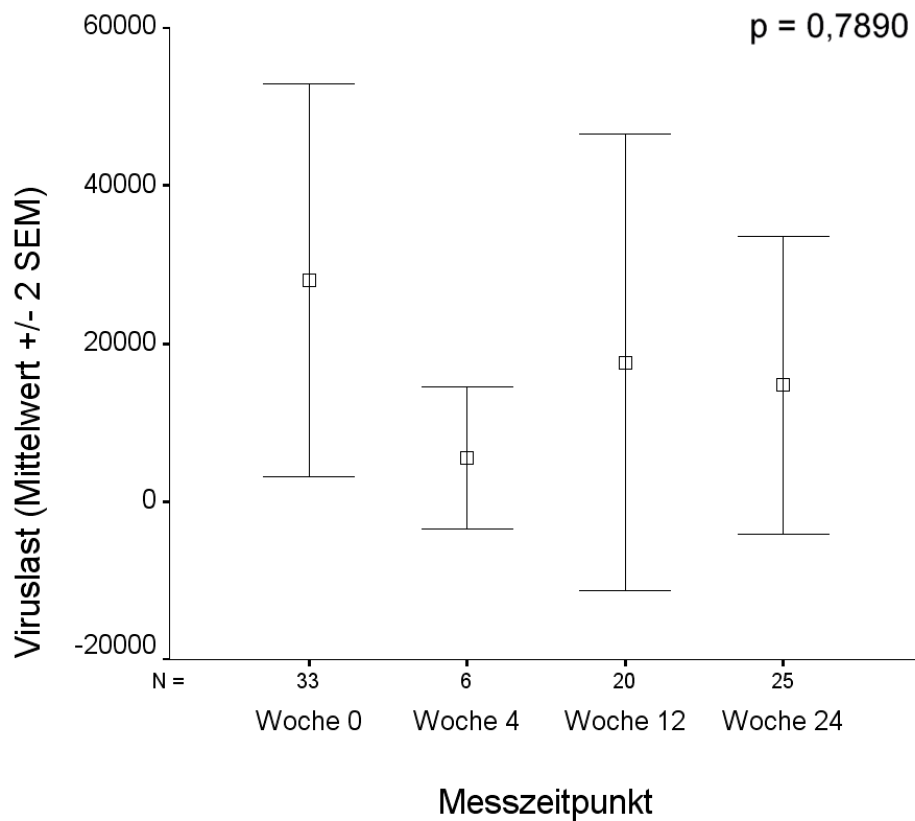
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der rel. CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Patienten mit und ohne HIV-Medikation

<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der rel. CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellzahl zwischen den vier Messzeitpunkten

#### 3.1.4. Veränderung der HI-Viruslast über den Therapiezeitraum

Die Viruslast (HI-Viren) veränderte sich im Kollektiv der 35 HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Messzeitraum nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis: p = 0,7890), auch wenn in Abbildung 13 und Tabelle 15 ein Trend zu einer Reduktion der durchschnittlichen Viruszahl zu erkennen ist (0. Woche: 27.975/μl; 24. Woche: 14.719/μl).



**Abbildung 13:** Veränderung der Viruslast von HIV-/HCV-Koinfizierten über einen 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Zeit (Wo.)	n	MW	SEM	Med	Min	Max
0	33	27.975	12.210	50	0,61	290.500
4	6	5.550	3.489	50	50	17.600
12	20	17.610	13.798	50	50	276.000
24	25	14.719	9.145	50	50	215.000

Tabelle 15: Veränderung der HI-Viruslast (pro  $\mu$ l) im 24wöchigen Messzeitraum

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Die Viruslast unterschied sich über den Beobachtungszeitraum hinweg zum Zeitpunkt 0., 12. und 24. Woche zwischen Patienten, die eine antivirale HIV-Medikation erhalten hatten, und jenen, die keine solche Therapie erhalten hatten. Patienten mit HIV-Medikation wiesen zu diesen drei Zeitpunkten eine erheblich niedrigere Viruslast auf im Vergleich zu Patienten, die entweder keine anti-HIV-Therapie erhalten hatten oder sich gerade in einer Therapiepause befanden. Die Patienten mit HIV-Medikation wiesen etwa nur 10% der Viruslast der Patienten ohne HIV-Medikation auf. Innerhalb



der beiden Vergleichsgruppen jedoch kam es über den Beobachtungszeitraum zu keiner signifikanten Veränderung der Viruslast (siehe Tabelle 16).

Zeit	Patienten ohne HIV-Medikation (keine Therapie + Pat. in Therapiepause)						Patienten mit HIV-Medikation						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	12	71577	30101	20400	50	295000	21	3060	2181	50	0,61	42500	0,0002
4. Wo.	2	16550	1050	16550	15500	17600	4	50	0	50	50	200	0,0285
12. Wo.	6	53908	44841	3976	50	276000	14	2053	2003	50	50	28100	0,0067
24. Wo.	9	40528	23809	6180	50	215000	16	201	136	50	50	2240	0,0001
P-Wert <sup>2)</sup>	0,8337						0,8547						

Tabelle 16: Veränderung der HI-Viruslast (pro  $\mu\text{l}$ ) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit von der Durchführung oder Unterlassung einer anti-HIV-Medikation

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der Viruslast zwischen Patienten mit und ohne HIV-Medikation

<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der Viruslast zwischen den vier Messzeitpunkten

Der Hepatitis C-Genotyp der HIV-/HCV-Koinfizierten hatte keinen Einfluss auf die HI-Viruslast während des 24wöchigen Beobachtungszeitraums, da zu keinem der vier Untersuchungszeitpunkte ein signifikanter Unterschied der Viruslast zwischen Patienten mit HCV Genotyp 1 und Patienten mit HCV Genotypen 2-4 bestand. Auch innerhalb der Untergruppe mit HCV Genotyp 1 bzw. HCV Genotypen 2-4 kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Viruslast mit zunehmender Beobachtungsdauer (s. Tabelle 17).

Zeit	Patienten mit Genotyp 1						Patienten mit Genotyp 2 bis 4						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	26	34166	15295	50	42	295000	7	4980	4028	940	0,61	29000	0,8870
4. Wo.	5	3140	3090	50	50	15500	1	17600	-	-	-	-	0,0833
12. Wo.	17	20709	16185	50	50	276000	3	50	0	50	50	150	0,2968
24. Wo.	19	18621	11962	50	50	215000	6	2365	1172	1145	50	6180	0,8610
P-Wert <sup>2)</sup>	0,8251						0,2795						

Tabelle 17: Veränderung der Anzahl HI-Viruslast im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit vom Hepatitis C-Genotyp der Patienten

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

- <sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der Viruslast zwischen Patienten mit Genotyp 1 bzw. Genotyp 2-4  
<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der Viruslast zwischen den vier Messzeitpunkten

Bei HIV/HCV-Koinfizierten zeigte sich, dass der Zeitraum bis zum Beginn der anti-HCV-Therapie keinen Einfluss auf die HI-Viruslast hatte. Diese änderte sich weder bei Patienten, die weniger als 3 Monate warteten, noch bei Patienten, bei denen 3 Monate oder länger mit dem Beginn der HCV-Therapie gewartet wurde. Nur zu einem Zeitpunkt (4 Wochen) gab es einen signifikanten Unterschied der Viruslast zwischen Patienten, bei denen kürzer bzw. länger als drei Monate nach HCV-Diagnose mit dem Beginn der HCV-Therapie abgewartet wurde (siehe Tabelle 18).

Zeit	Wartezeit $\geq$ 3 Monate						Wartezeit $<$ 3 Monate						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
0. Wo.	12	20543	10878	50	50	97800	21	32222	18308	50	0,61	295000	0,8720
4. Wo.	4	50	0	50	50	50	2	16550	1050	16550	15500	17600	0,0285
12. Wo.	8	40030	34050	50	50	276000	12	2663	2328	50	50	28100	0,2237
24. Wo.	6	36526	35700	50	50	215000	19	7833	4896	50	50	91500	0,7793
P-Wert <sup>2)</sup>	0,5386						0,1548						

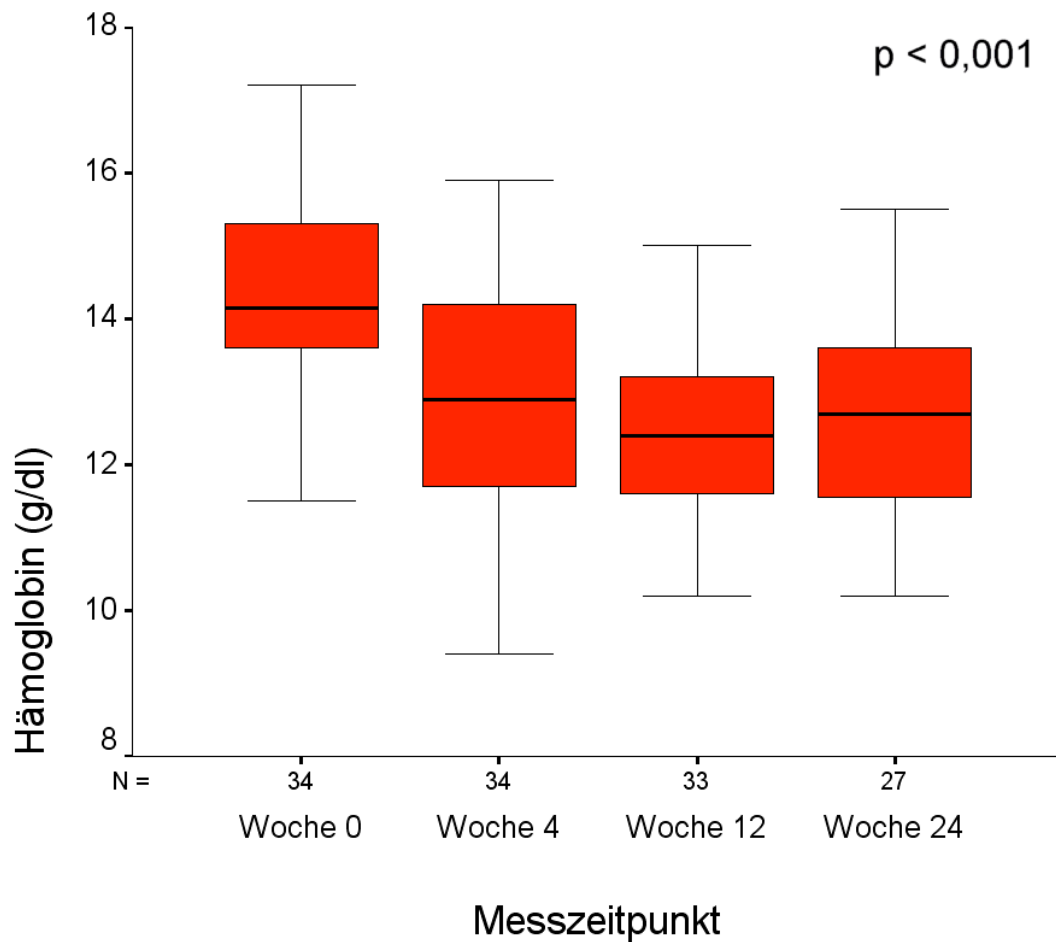
Tabelle 18: Veränderung der HI-Viruslast (pro  $\mu$ l) im 24wöchigen Messzeitraum in Abhängigkeit von der Wartezeit zwischen HCV-Diagnose und anti-HCV-Therapiebeginn

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

- <sup>1)</sup> Signifikanzprüfung (Mann-Whitney-Test) der Viruslast zwischen Patienten mit Wartezeit  $\geq$  3 Monate bzw.  $<$  3 Monate  
<sup>2)</sup> Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) der Viruslast zwischen den vier Messzeitpunkten

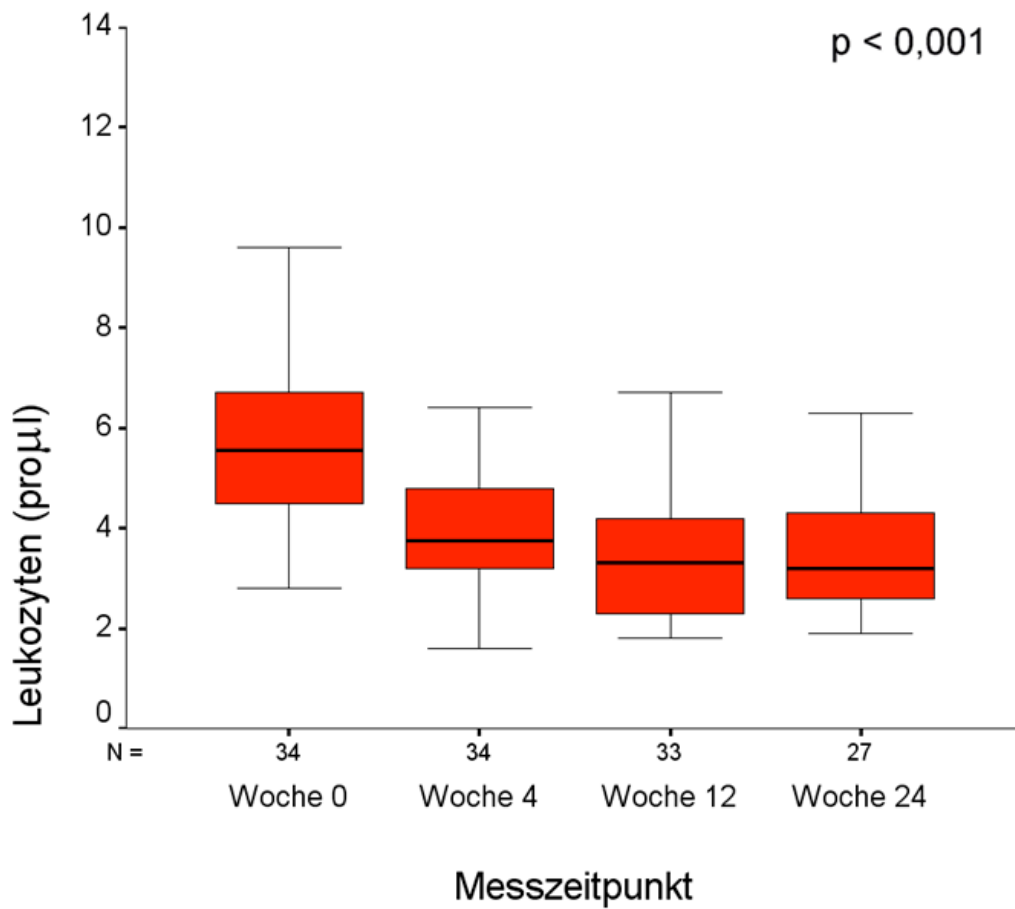
### 3.1.5. Veränderung der Blutbildparameter (Hämoglobin, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) über den Zeitraum der HCV-Therapie

Die Hämoglobinkonzentration sank im 24wöchigen Beobachtungszeitraum während der HCV-Therapie signifikant von anfänglich 14,3 g/dl (vor HCV-Therapiebeginn) auf 12,7 mg/dl (24. Woche nach Therapiebeginn) im Kollektiv der 35 Koinfizierten ab - siehe Abbildung 14 und Tabelle 19.



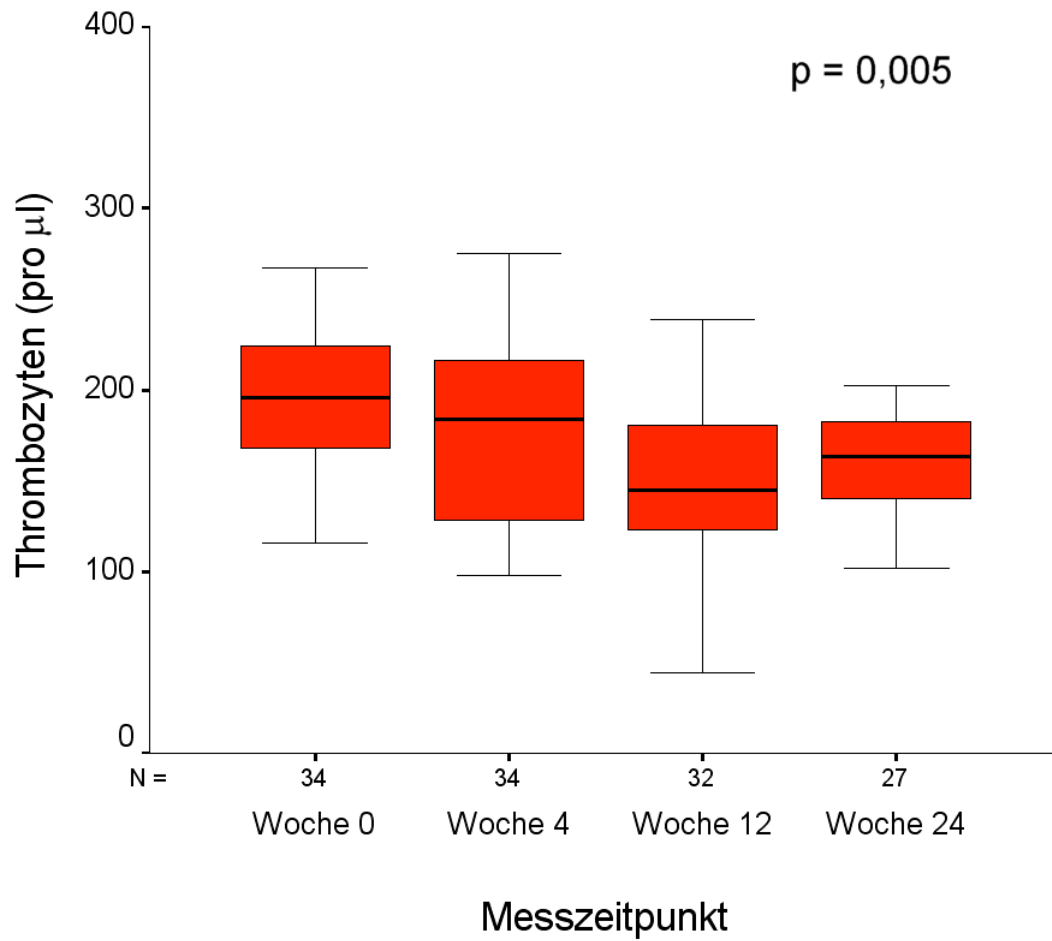
**Abbildung 14:** Veränderung der Hämoglobinkonzentration (g/dl) bei HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Die Leukozytenzahl reduzierte sich im Beobachtungszeitraum während der HCV-Therapie signifikant von 5,9 pro  $\mu\text{l}$  (vor HCV-Therapiebeginn) auf 3,8 pro  $\mu\text{l}$  (24. Woche nach Therapiebeginn) - siehe Abbildung 15 und Tabelle 19.



**Abbildung 15:** Veränderung der Leukozytenzahl (pro µl) bei HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Die Anzahl von Thrombozyten sank während der HCV-Therapie in einem Zeitraum von 24 Wochen signifikant von anfänglich 198,6 pro µl (vor HCV-Therapiebeginn) auf 164,4 pro µl (24. Woche nach Therapiebeginn) ab - siehe Abbildung 16 und Tabelle 19.



**Abbildung 16:** Veränderung der Thrombozytenzahl (pro  $\mu\text{l}$ ) bei HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Messzeitpunkt	n	MW	SEM	Med	Min	Max
Hämoglobinkonzentration (g/dl)						
0. Woche	34	14,3	0,2	14,1	11,5	17,2
4. Woche	34	12,8	0,3	12,9	9,4	15,9
12. Woche	33	12,4	0,2	12,4	9,1	15,0
24. Woche	27	12,7	0,3	12,7	10,2	15,5
Leukozytenzahl (pro $\mu\text{l}$ )						

0. Woche	34	5,9	0,3	5,5	2,8	12,1
4. Woche	34	4,1	0,3	3,7	1,6	12,0
12. Woche	33	3,7	0,3	3,3	1,8	8,6
24. Woche	27	3,8	0,3	3,2	1,9	8,2
Thrombozytenzahl (pro $\mu$ l)						
0. Woche	34	198,6	8,0	196	116	323
4. Woche	34	179,5	8,8	183,5	98	275
12. Woche	33	147,1	7,9	145	44	239
24. Woche	27	164,4	9,2	163	76	280

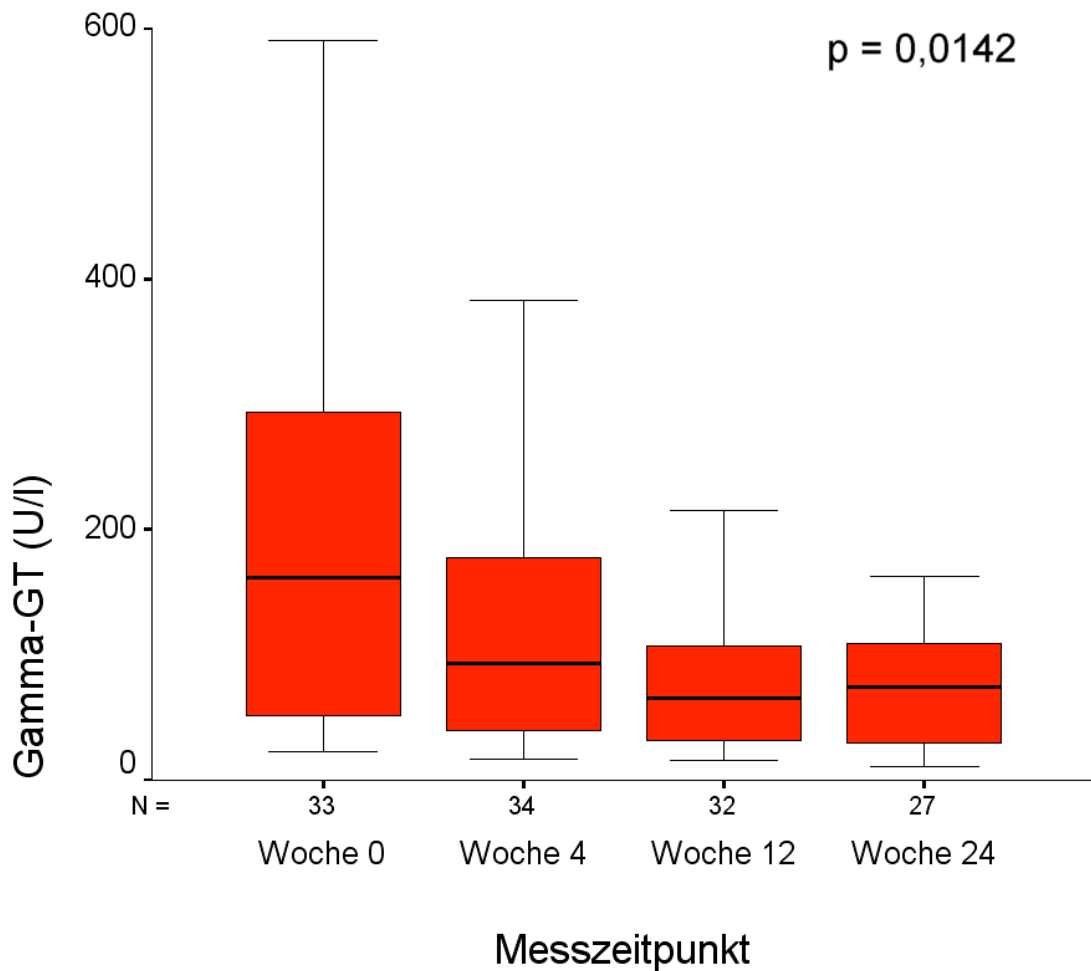
Tabelle 19: Veränderung der Hämoglobinkonzentration, der Leukozyten- und Thrombozytenzahl in der 24wöchigen Beobachtungszeit unter HCV-Therapie bei HIV-/HCV-Koinfizierten

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

### 3.1.6. Veränderung der Leberfunktionsparameter ( $\gamma$ -GT, ALT, AST) über den Zeitraum der HCV-Therapie

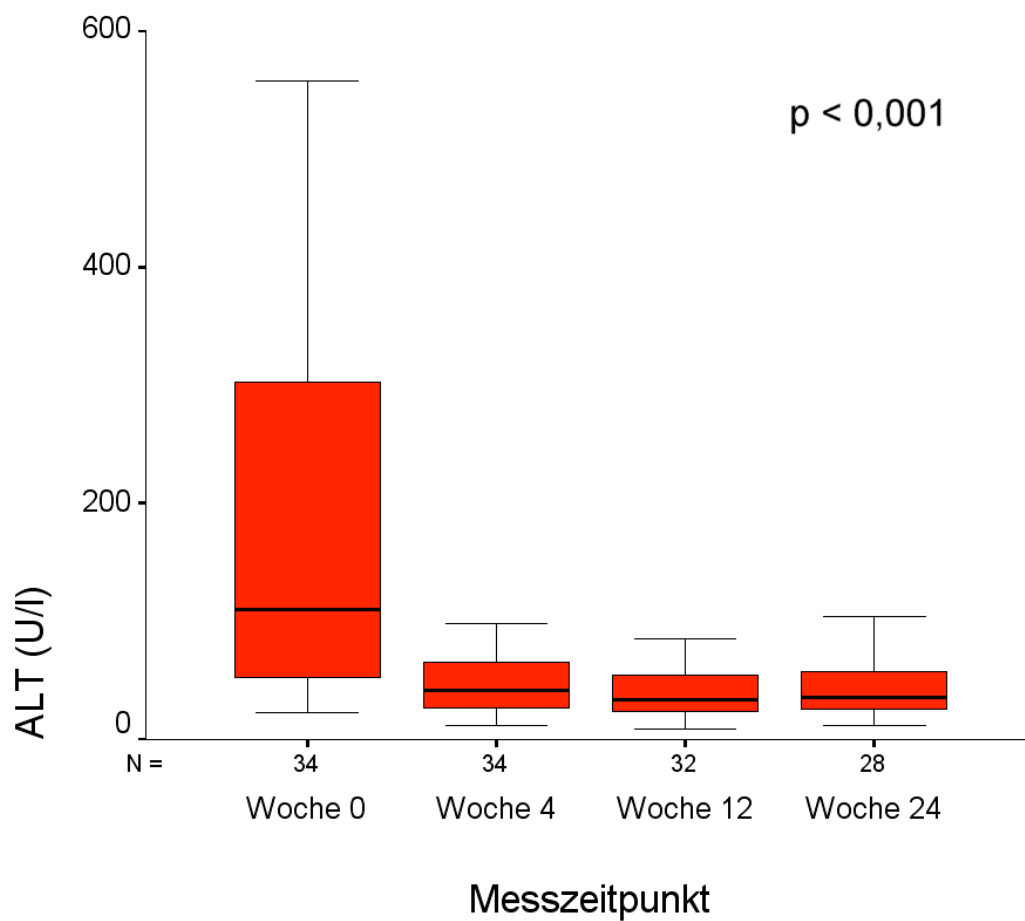
Die Aktivität der  $\gamma$ -GT reduzierte sich innerhalb des 24wöchigen Beobachtungszeitraums unter der anti-HCV-Therapie bei den HIV-/HCV-Koinfizierten signifikant. Vor

Therapie lag die  $\gamma$ -GT bei durchschnittlich 237,5 U/l, während sie nach 24 Wochen Therapie auf 102 U/l gesunken war (siehe Abbildung 17 und Tabelle 20).



**Abbildung 17:** Veränderung der  $\gamma$ -GT (U/l) bei HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum

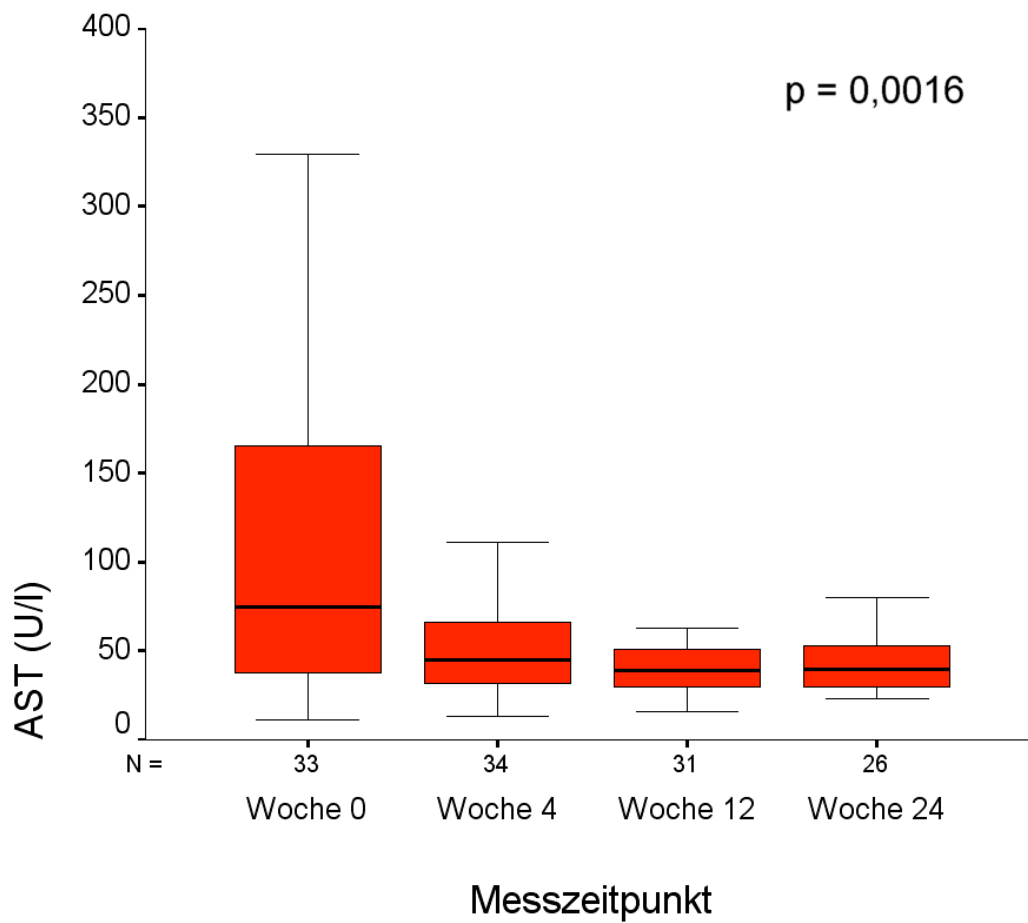
Die Aktivität der ALT nahm über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum signifikant ab. Vor Therapie betrug die ALT im Mittel 236,6 U/l, während sie nach 24 Wochen Therapie auf 50,9 U/l gesunken war (siehe Abbildung 18 und Tabelle 20).



**Abbildung 18:** Veränderung der ALT (U/l) bei HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum

Die Aktivität der AST nahm im 24wöchigen Beobachtungszeitraums unter der anti-HCV-Therapie signifikant ab. Vor Beginn der anti-HCV-Therapie lag die AST im Durchschnitt bei 140,1 U/l und war zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn auf 46 U/l gesunken (siehe Abbildung 19 und Tabelle 20).





**Abbildung 19:** Veränderung der AST (U/l) bei HIV-/HCV-Koinfizierten über den 24wöchigen Beobachtungszeitraum

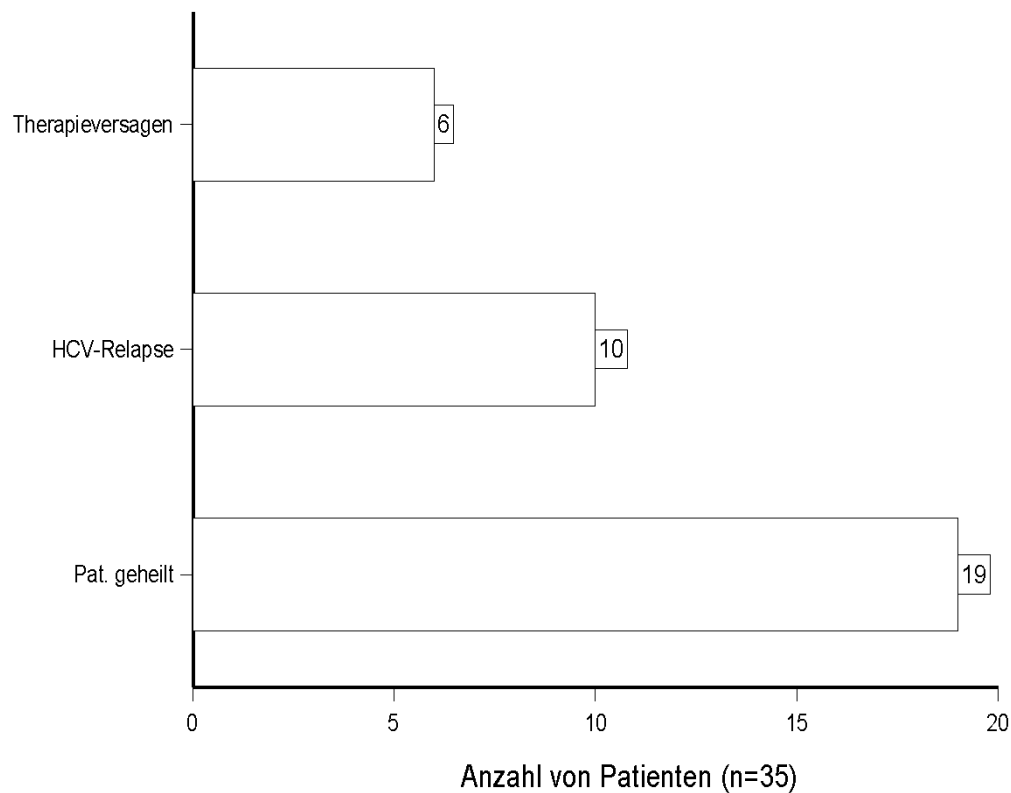
Messzeitpunkt	n	MW	SEM	Med	Min	Max
$\gamma$ -GT (U/l)						
0. Woche	33	237,5	47,5	162	23	1284
4. Woche	34	123,0	17,6	93	17	427
12. Woche	32	91,6	15,2	65	16	360
24. Woche	27	102,0	23,9	74	11	572

ALT (U/l)						
0. Woche	34	236,6	54,4	110,5	23	1271
4. Woche	34	59,1	55,2	42	12	302
12. Woche	32	44,4	6,1	34	9	188
24. Woche	28	50,9	7,6	36	12	157
AST (U/l)						
0. Woche	33	140,1	29,6	75	11	691
4. Woche	34	52,9	4,5	45	13	152
12. Woche	31	44,4	4,4	39	16	122
24. Woche	26	46,0	4,4	39,5	23	104

Tabelle 20: Veränderung der  $\gamma$ -GT, der ALT und der AST während der 24wöchigen Beobachtungszeit unter HCV-Therapie bei HIV-/HCV-Koinfizierten  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

### 3.1.7. Therapieerfolg nach HCV-Ersttherapie in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

Die HIV-/HCV-Koinfizierten waren zum Ende der HCV-Therapie in mehr als der Hälfte der Fälle (54,3%) von der HCV-Infektion geheilt. Bei weiteren 10 (28,6%) Patienten ergab sich nach einem anfänglichen HCV-Therapieerfolg ein Rückfall bzw. ein neuerlicher positiver Nachweis für eine HCV-Infektion (sog. Relapse). Bei sechs Patienten (17,1%) hatte die anti-HCV-Therapie nicht gewirkt (Therapieversager) (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Therapieerfolg der anti-HCV-Therapie von HIV-/HCV-Koinfizierten nach Ende der HCV-Therapiephase

Um zu prüfen, ob definierte Faktoren einen Einfluss auf den anti-HCV-Therapieerfolg haben könnten, wurden die 35 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. In die erste Gruppe wurden die 19 als geheilt eingestuften Patienten eingruppiert, in die zweite Gruppe gelangten alle anderen 16 Patienten (Patienten mit Therapieversagen oder Relapse).

Es wurde untersucht, ob sich zu den Beobachtungszeitpunkten 0., 4., 12. und 24. Woche nach HCV-Therapiebeginn die Parameter des Blutbildes zwischen geheilten Patienten (Gruppe 1) und allen anderen Patienten (Gruppe 2) unterschieden. Es fanden sich hierbei zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Der Hämoglobingehalt lag zwischen 14,4 bzw. 13,3 g/dl (0. bzw. 24. Woche) in der Gruppe 1, während die analogen Werte in der Gruppe 2 14,3 bzw. 11,9 g/dl betragen. Die Leukozytenzahl sank sowohl in der Gruppe 1 (0. Woche: 6,2/ml; 24. Woche: 3,9/ml) als auch in der Gruppe 2 (0. Woche: 5,6/ $\mu$ l; 24. Woche: 3,6/ $\mu$ l). Auch die Thrombozytenzahl sank sowohl in der Gruppe 1 (0. Woche: 194/ $\mu$ l; 24. Woche: 158/ $\mu$ l) als auch in der Gruppe 2 (0. Woche: 203/ $\mu$ l; 24. Woche: 173/ $\mu$ l) - siehe Tabelle 21.

Zeit	Gruppe 1						Gruppe 2						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
Hämoglobingehalt (g/dl)													
0.	19	14,4	0,3	14,2	11,5	17,2	15	14,3	0,3	13,8	12,5	16	0,4876
4.	19	13,2	0,4	13,6	9,4	15,9	15	12,4	0,3	12,7	10,7	14,7	0,1104
12.	19	12,6	0,3	12,9	9,1	15,0	14	12,2	0,4	12,2	9,1	14	0,2360
24.	15	13,3	0,4	13,6	10,2	15,5	12	11,9	0,3	12,0	10,3	13,9	0,1780
Leukozytenzahl (pro $\mu$ l)													
0.	19	6,2	0,5	6,1	3,5	12,1	15	5,6	0,5	5,3	2,8	9,6	0,4247
4.	19	4,3	0,5	4,1	1,6	12,0	15	3,8	0,3	3,4	2,5	6,4	0,3951
12.	19	3,7	0,4	3,4	1,8	8,6	14	3,6	0,5	2,9	1,9	7,8	0,7155
24.	15	3,9	0,4	3,7	2,1	8,2	12	3,6	0,5	2,9	1,9	7,7	0,3926
Thrombozytenzahl (pro $\mu$ l)													
0.	19	194	11	196	116	323	15	203	11,8	196	146	321	0,5437
4.	19	169	12	172	101	269	15	192	12,8	198	98	275	0,1707
12.	18	147	10	142	76	227	14	148	12,7	146,5	44	239	0,7467
24.	15	158	12	145	76	280	12	173	14,3	165	102	277	0,4065

Tabelle 21: Vergleich ausgewählter Blutbildparameter (Hämoglobinbehalt, Leukozyten- und Thrombozytenzahl) zwischen geheilten HCV-Infizierten (Gruppe 1) und nicht geheilten HCV-Infizierten (Gruppe 2) zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten

n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum;

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung zwischen Gruppe 1 und 2 (Mann-Whitney-Test)

Es wurde ebenfalls geprüft, ob sich zu den Beobachtungszeitpunkten 0., 4., 12. und 24. Woche nach HCV-Therapiebeginn die Leberfunktionsparameter ( $\gamma$ -GT, ALT, AST) zwischen geheilten Patienten (Gruppe 1) und allen anderen Patienten (Gruppe 2) unter-

schieden. Es fanden sich auch hier zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Leberfunktionsparameter zwischen geheilten und nicht geheilten Patienten.

Die  $\gamma$ -GT sank von 226 U/l auf 102 U/l (0. bzw. 24. Woche) in der Gruppe 1, während die Werte in der Gruppe 2 von 252 auf 102 U/l sanken. Die ALT reduzierte sich in der Gruppe 1 (0. Woche: 259 U/l; 24. Woche: 47 U/l) als auch in der Gruppe 2 (0. Woche: 207 U/l; 24. Woche: 56 U/l). Die AST senkte sich in der Gruppe 1 (0. Woche: 151 U/l; 24. Woche: 43 U/l) und auch in der Gruppe 2 (0. Woche: 124 U/l; 24. Woche: 49 U/l) - siehe Tabelle 22.

Zeit	Gruppe 1						Gruppe 2						p-Wert <sup>1)</sup>
	n	MW	SEM	Med	Min	Max	n	MW	SEM	Med	Min	Max	
$\gamma$ -GT (U/l)													
0.	19	226	69	128	23	1284	14	252	64	223,5	26	864	0,3919
4.	19	107	25	60	17	427	15	143	25	135	19	383	0,2055
12.	18	78	20	49	17	360	14	109	24	95,5	16	329	0,2464
24.	15	102	39	40	11	572	12	102	25	87,5	13	336	0,3413
ALT (U/l)													
0.	19	259	84	95	23	1271	15	207	65	126	32	953	0,9447
4.	19	47	7	37	16	141	15	74	19	50	12	302	0,3060
12.	18	34	4	31	9	61	14	58	12	38	17	188	0,1485
24.	16	47	11	32	12	157	12	56	11	37	18	140	0,3524
AST (U/l)													
0.	19	151	45	97	11	691	14	124	35	72,5	28	478	0,9419
4.	19	49	6	43	13	111	15	57	9	51	24	152	0,5437
12.	17	43	6	38	18	122	14	46	7	39,5	16	109	0,9683
24.	14	43	6	40	23	104	12	49	7	40,5	27	97	0,3957

Tabelle 22: Vergleich ausgewählter Leberfunktionsparameter ( $\gamma$ -GT, ALT, AST ) zwischen geheilten HCV-Infizierten (Gruppe 1) und nicht geheilten HCV-Infizierten (Gruppe 2) zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum;

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung zwischen Gruppe 1 und 2 (Mann-Whitney-Test)

HIV-/HCV-koinfizierte Patienten, die nach der 1. HCV-Therapiephase hinsichtlich der HCV-Infektion als geheilt angesehen werden konnten, wiesen im Vergleich zu allen anderen Patienten (nicht geheilte Patienten, Patienten mit Relapse) hinsichtlich der

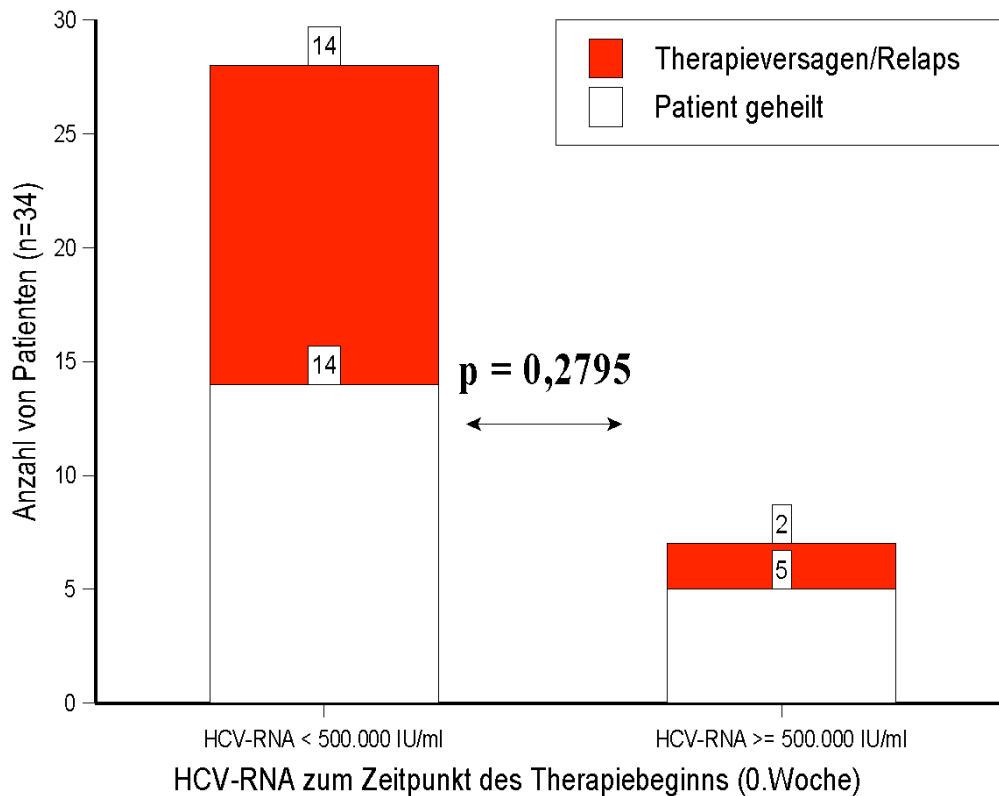
HCV-PCR-Resultate leicht niedrigere Werte zum Therapiebeginn auf (214.226 IU/ml vs. 271.006 IU/ml), aber der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz. Bezüglich der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl fanden sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (498/nl vs. 438/nl). Die HI-Viruslast war bei den hinsichtlich der HCV-Infektion als geheilt anzusehenden Patienten vor Beginn der HCV-Therapie geringer gewesen als bei Patienten, die später als nicht geheilt zu betrachten gewesen waren (18.770 vs. 39.021), aber auch hier erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 23).

Parameter	Patient geheilt					Patient nicht geheilt bzw. Relapse					p-Wert <sup>1)</sup>
	MW	SEM	Med	Min	Max	MW	SEM	Med	Min	Max	
HCV-PCR	214266	84476	2300	0,22	983000	271006	147074	2300	167	2300000	0,5980
CD4 <sup>+</sup> /nl	498	43	475,5	212	870	438	45	414	148	811	0,3565
HI-Viruslast	18770	7536	50	50	97800	39021	25515	50	0,61	295000	0,5336

Tabelle 23: Gegenüberstellung des HCV-Therapieerfolges (geheilt vs. nicht geheilt/Relapse) mit dem HCV-PCR-Nachweis (IU/ml), der CD4<sup>+</sup>-Konzentration (Zellen pro nl) und der HI-Viruslast vor Therapiebeginn  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum;  
<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung zwischen Gruppe 1 und 2 (Mann-Whitney-Test)

Der Anteil von Patienten, bei denen die anti-HCV-Therapie erfolgreich verlaufen war, war bei denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) eine HCV-RNA von weniger als 500.000 IU/ml aufwiesen, mit 50% deutlich niedriger als

bei Patienten, die eine höhere HCV-RNA-Viruslast (71,4%) zeigten. Allerdings war die Rate erfolgreich behandelter Patienten zwischen beiden Vergleichsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (Fisher-Exact:  $p = 0,2795$ ) - siehe Abbildung 21.



**Abbildung 21:** Therapieerfolg der anti-HCV-Therapie bei HCV-/HIV-Koinfizierten in Abhängigkeit von der Höhe der HCV-RNA zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche)

Der Therapieerfolg der anti-HCV-Therapie in Abhängigkeit der HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) wurde auch unter Berücksichtigung des HCV-Genotyps ermittelt. Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 wiesen bei

einer niedrigeren HCV-RNA ( $< 500.000$  IU/ml) mit 54,5% keine signifikant unterschiedliche Heilungsrate (Fisher-Exact:  $p = 0,4792$ ) auf als Patienten mit hoher HCV-RNA (66,7%). Bei Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 2-4 war eine entsprechende Aussage wegen der sehr geringen Patientenzahlen schwierig zu treffen. Es war in dieser Untergruppe nur ein Patient mit hohen HCV-RNA-Werten bei Studienbeginn ( $\geq 500.000$  IU/ml) vorhanden und lediglich sechs Patienten mit niedrigen HCV-RNA-Werten. Auf dieser Basis erscheint die niedrige Heilungsrate von 33,3% in der Gruppe mit niedrigen HCV-RNA-Werten im Vergleich zu 100% ( $n=1$ ) beim Patienten mit hohem HCV-RNA-Wert nicht eindeutig zu sein. Dies wird dadurch bestärkt, dass der Unterschied nicht signifikant ausfällt (Fisher-Exact:  $p = 0,4285$ ) - siehe auch Tabelle 24.

Therapieerfolg	niedrige HCV-RNA ( $< 500.000$ IU/ml)		hohe HCV-RNA ( $\geq 500.000$ IU/ml)	
	n	%	n	%
Patienten mit Infektion durch Hepatitis C-Viren des Genotyps 1 (n=28)				
Patient geheilt	12	54,5	4	66,7
Pat. nicht geheilt/Relapse	10	45,5	2	33,3
Patienten mit Infektion durch Hepatitis C-Viren der Genotypen 2-4 (n=7)				
Patient geheilt	2	33,3	1	100
Pat. nicht geheilt/Relapse	4	66,7	-	-

Tabelle 24: Therapieerfolg der anti-HCV-Therapie (geheilt vs. nicht geheilt/Relapse) in Abhängigkeit von der HCV-RNA zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) unter Berücksichtigung des HCV-Genotyps (Genotyp 1 vs. Genotypen 2-4).

Der Therapieerfolg (geheilt vs. Therapieversagen/Relapse) wurde auch in Abhängigkeit von der Art der anti-HCV-Therapie bewertet. Dabei wurden zwei Medikationsgruppen gebildet, nämlich in Patienten, die Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $\alpha_{2b}$  mit und ohne zusätzlicher Ribavirin-Komponente erhalten hatten. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer kombi-



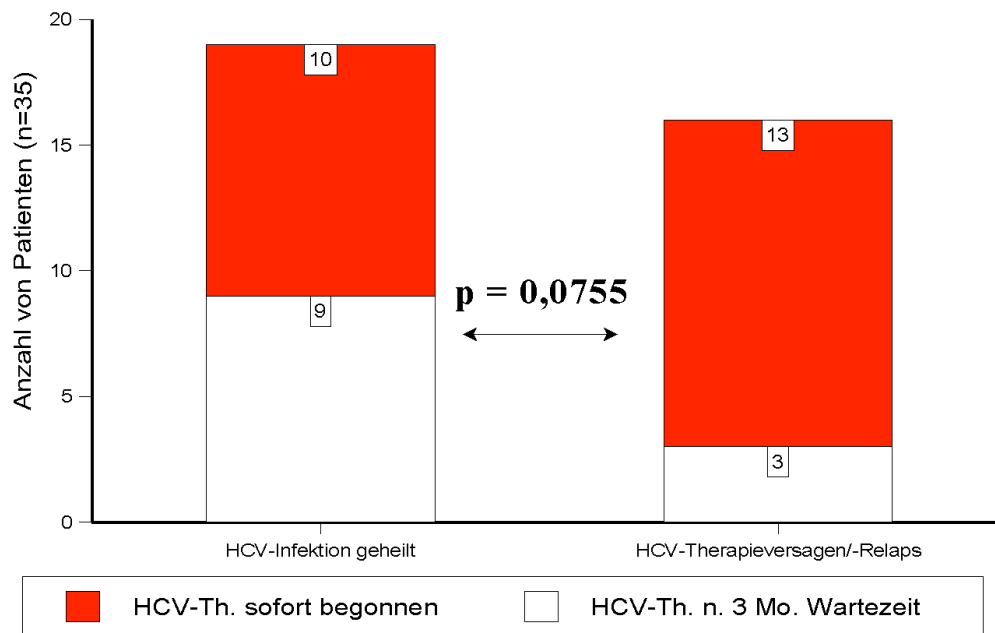
nierten Therapie aus Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$  plus Ribavirin nicht signifikant häufiger (Fisher-Exact:  $p = 0,4941$ ) eine Heilung der HCV-Infektion erfuhren als Patienten, die eine anti-HCV-Therapie ohne Ribavirin erhielten (siehe Tabelle 25).

Therapieerfolg	Patienten mit Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2a}$		Patienten mit Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$ und Ribavirin	
	n	%	n	%
Patient geheilt	5	62,5	14	53,8
Pat. nicht geheilt/Relapse	3	37,5	12	46,2

Tabelle 25: Therapieerfolg der anti-HCV-Therapie (geheilt vs. nicht geheilt/Relapse) in Abhängigkeit von der Medikation (Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$  mit bzw. ohne Ribavirin)

Das Abwarten von 3 Monaten oder länger zwischen HCV-Diagnose und Beginn der HCV-Therapie hatte keinen Einfluss auf die Erfolgsrate bzw. das Outcome nach Ende der Beobachtung.

Bei den 19 HIV/HCV-koinfizierten Patienten, bei denen die HCV-Infektion als geheilt betrachtet werden konnte, lag der Anteil von Patienten, bei denen die HCV-Therapie sofort nach Diagnosestellung begonnen worden war, bei 52,6% und lag damit noch nicht signifikant ( $\text{Chi}^2$ :  $p = 0,0755$ ) niedriger zu dem korrespondierenden Anteil (81,3%) in der Patientengruppe, deren Infektion wegen Therapieversagen oder Relapse nicht als geheilt zu betrachten war (siehe Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Einfluss des Abwartens (3 Monate oder länger versus weniger als 3 Monate) zwischen HCV-Diagnose und HCV-Therapiebeginn auf den Therapieerfolg (HCV-Heilung bzw. Therapieversagen/Relapse) am Ende der Beobachtungsperiode bei 35 Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion

Der Therapieerfolg der HCV-Infektionsbehandlung hing nicht von der Anzahl der T-Helferzellen zum Startzeitpunkt der Behandlung ab. Ebenso wenig hatte die Art der HIV-Medikation einen Einfluss auf den Therapieerfolg. Ob während der HCV-Therapie eine HIV-Therapie parallel erfolgte oder nicht, hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die HCV-Therapieerfolgsrate. Der HCV-Behandlungserfolg war auch unabhängig davon, ob im HIV-Therapie regime Tenofovir oder Abacavir beinhaltet war. Allerdings war deutlich erkennbar, dass trotz der geringen Fallzahl eine signifikante höhere HCV-Heilungsrate bei HIV-Kombinationen bestand, die eine Kombination aus NRTI+PI (Nukleosid-analoga und Protease-Inhibitor) enthielten. Bei nicht ausgeheilten HCV-Infektionen war der Anteil von NNRTI+NRTI-Kombinationen in der HIV-Therapie etwa fünfmal höher (siehe Tabelle 26).

Faktor	HCV-Therapieerfolg				p-Wert <sup>1)</sup>
	HCV-Infektion geheilt		HCV-Infektion nicht geheilt		
	n	%	n	%	
<i>T-Helferzahl (Studienbeginn)</i>					
erniedrigt ( $\leq 350/\text{nl}$ )	5	27,8	5	33,3	0,5118
erhöht ( $> 350/\text{nl}$ )	5	72,2	10	66,7	
<i>HIV-Medikation</i>					
NRTI+PI	9	90	4	44,4	0,0495
NNRTI+NRTI	1	10	5	55,6	
<i>HIV-Therapie</i>					
Therapiepause/k. Therapie	6	31,6	6	37,5	0,7131
HIV-Therapie erfolgt parallel	13	68,4	10	62,5	
<i>HIV-Therapie-Bestandteil</i>					
Tenofovir/TDF als Regime-Bestandteil	4	57,1	1	25,0	0,3484
Abacavir/ABC als Regime-Bestandteil	3	42,9	3	75,0	

Tabelle 26: Einfluss der Einflussfaktoren erhöhte T-Helferzahl bei Studienbeginn, HIV-Medikation (NRTI + PI versus NNRTI + NRTI), der HIV-Therapie (Therapiepause versus paralleler HIV-Therapie) sowie der HIV-Medikationsbestandteile Tenofovir bzw. Abacavir auf den HCV-Therapieerfolg

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test oder Fisher-Exact-Test

NRTI = Nukleosidanaloga = Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

NNRTI = Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer

PI = Protease-Inhibitor

Zusätzlich wurde untersucht, ob bei Patienten, die AZT (Retrovir<sup>®</sup>/Zidovudin) als Bestandteil der HIV-Medikation erhalten hatten, häufiger oder seltener eine Anämie nach 4-, 8- und 12wöchiger anti-HCV-Medikation entwickelten als Patienten, bei denen AZT kein Bestandteil der HIV-Medikation gewesen war.

Betrachtet man die Häufigkeit von Patienten, die im gesamten HCV-Therapiezeitraum mindestens eine Anämieepisode entwickelten, so lag deren prozentualer Anteil bei Patienten mit AZT in der HIV-Medikation nicht höher als bei jenen ohne AZT. Auch wenn zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (4., 8. und 12. Woche) der jeweilige Anteil von Patienten mit Anämie erhoben wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anämiehäufigkeit zwischen Patienten, bei denen AZT Bestandteil der anti-HIV-Medikation war bzw. nicht war (siehe Tabelle 27). Zu bedenken ist jedoch die jeweils sehr geringe Fallzahl der auswertbaren Patienten.

Zeitpunkt	AZT als anti-HIV-Medikationsbestandteil				p-Wert <sup>1)</sup>
	kein Bestandteil		AZT ist Bestandteil		
	n	%	n	%	
Anämie im Gesamtzeitraum					0,6224
- keine Anämie	11	40,7	3	42,9	
- Anämie vorhanden	16	59,3	4	57,1	
Anämie in 4. Th.-Woche					0,5710
- keine Anämie	17	65,4	5	71,4	
- Anämie vorhanden	9	34,6	2	28,6	
Anämie in 8. Th.-Woche					0,5757
- keine Anämie	13	52,0	4	57,1	
- Anämie vorhanden	12	48,0	3	42,9	
Anämie in 12. Th.-Woche					0,6678
- keine Anämie	14	70,0	5	71,4	
- Anämie vorhanden	6	30,0	2	28,6	

Tabelle 27: Auftreten einer Anämie (im gesamten Beobachtungszeitraum; nur nach 4-, 8- oder 12wöchiger anti-HCV-Therapie) in Abhängigkeit des Vorliegens von AZT (Zidovudin) als anti-HIV-Medikationsbestandteil

Das relative Risiko, eine Anämie zu entwickeln, war bei Patienten mit AZT als Bestandteil der HIV-Medikation für den Gesamtzeitraum um das 1,03fache, für den Zeitraum bis zur 4. Therapiewoche um das 1,23fache, für den Zeitraum bis zur 8. Therapiewoche um das 1,12fache und für den Zeitraum bis zur der 12. Therapiewoche um das 1,05fache höher als bei Patienten, die kein AZT als Medikationsbestandteil hatten. Somit liegt kein relevanter Unterschied des relativen Anämierisikos zwischen den beiden HIV-Medikationsbestandteilen vor.

Das Auftreten einer Rapid Virological Response (RVR) vier Wochen nach Beginn der HCV-Therapie führte in 50% der Fälle zu einem positiven Outcome (= Heilung der Hepatitis C-Infektion). Diese Rate war 2,7fach höher als der prozentuale Anteil eines positiven Outcomes bei Fehlen einer RVR (18,2%). Der Unterschied fiel nicht signifikant aus ( $p = 0,5000$ ).

Das Auftreten einer Early Virological Response (EVR) führte signifikant häufiger (77,8%) zu einem positiven Outcome im Sinne der Abheilung der HCV-Infektion. Diese Rate lag 2,1fach über dem korrespondierende Anteil bei Patienten ohne EVR (37,5%) - siehe Tabelle 28.

Parameter	Patient geheilt		Therapieversagen/Relapse		p-Wert <sup>1)</sup>
	n	%	n	%	
keine RVR	9	50	13	81,3	0,5000
RVR vorhanden	9	50	3	18,2	
keine EVR	4	22,2	10	62,5	0,0172
EVR vorhanden	14	77,8	6	37,5	

Tabelle 28: Einfluss einer RVR oder EVR auf das Outcome der HCV-Therapie  
(Patient geheilt vs. Therapieversagen/Relapse)

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test

RVR = Rapid Virological Response (HCV-PCR negativ nach 4 Wochen),

EVR = Early Virological Response (HCV-PCR negative nach 12 Wochen)

Eine Rapid Virological Response fand sich bei HIV-positiven Patienten mit niedriger HCV-RNA zu Therapiebeginn (0. Woche) in 29,6% der Fälle, während dieser Prozentsatz auf 57,1% anstieg, wenn die Patienten zu diesem Untersuchungszeitpunkt hohe HCV-RNA-Werte zeigten. Der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz (Fisher-Exact:  $p = 0,1796$ ) - siehe Tabelle 26.

Ein analoges Resultat ergab sich für die Early Virological Response. Sie war bei 55,6% der Patienten mit niedrigen bzw. bei 71,4% der Patienten mit hohen HCV-RNA-Werten bei Therapiebeginn vorhanden, aber auch hier erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz (Fisher-Exact:  $p = 0,3775$ ) - siehe Tabelle 29.

Response	niedrige HCV-RNA ( $< 500.000$ IU/ml)		hohe HCV-RNA ( $\geq 500.000$ IU/ml)	
	n	%	n	%
	keine RVR	19	70,4	3
RVR vorhanden	8	29,6	4	57,1
keine EVR	12	44,4	2	28,6
EVR vorhanden	15	55,6	5	71,4

Tabelle 29: Rapid und Early Virological Response (RVR, EVR) in Abhängigkeit von der HCV-RNA zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche)

RVR = Rapid Virological Response (HCV-PCR negativ nach 4 Wochen)

EVR = Early Virological Response (HCV-PCR negative nach 12 Wochen)

HIV-positive Patienten, die eine HCV-Infektion mit Viren des Genotyps 1 erlitten hatten, zeigten bei Vorliegen niedriger HCV-RNA-Werte zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Therapie mit 33,3% eine nicht signifikant (Fisher-Exact:  $p = 0,3873$ ) niedrigere Rate an Rapid Virological Response im Vergleich zu Patienten mit hoher HCV-RNA. Analoge Resultate ergaben sich für derartig infizierte Patienten auch bezüglich der Early Virological Response, die bei Patienten mit niedrigen HCV-RNA-Werten (57,1%) nicht signifikant niedriger war (Fisher-Exact:  $p = 0,5275$ ) als bei Patienten mit hohen HCV-RNA-Werten.

Von den HIV-positiven Patienten, die durch HC-Viren der Genotypen 2-4 infiziert worden waren, konnten nur sieben Patienten statistisch analysiert werden. Hier zeigte sich bei Patienten mit niedrigen HCV-RNA-Werten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) in 16,7% eine Rapid Virological Response, jedoch auch eine solche bei dem einzigen Patienten (100%) mit hoher HCV-RNA. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Fisher-Exact:  $p = 0,2857$ ). Für die Early Virological Response ergab sich bei Patienten mit niedrigen HCV-RNA-Werten bei Studienbeginn eine EVR in 50% der sechs auswertbaren Fälle sowie bei dem einen Patienten mit hoher HCV-RNA (100%). Auch hier war dieser Unterschied nicht signifikant (Fisher-Exact:  $p = 0,5714$ ) - siehe auch Tabelle 30.

Response	niedrige HCV-RNA ( $< 500.000$ IU/ml)		hohe HCV-RNA ( $\geq 500.000$ IU/ml)	
	n	%	n	%
Patienten mit Infektion durch Hepatitis C-Viren des Genotyps 1 (n=28)				
keine RVR	14	66,7	3	50,0
RVR vorhanden	7	33,3	3	50,0
keine EVR	9	42,9	2	33,3
EVR vorhanden	12	57,1	4	66,7
Patienten mit Infektion durch Hepatitis C-Viren der Genotypen 2-4 (n=7)				
keine RVR	5	83,3	-	-
RVR vorhanden	1	16,7	1	100
keine EVR	3	50	-	-
EVR vorhanden	3	50	1	100

Tabelle 30: Rapid und Early Virological Response (RVR, EVR) in Abhängigkeit von der HCV-RNA zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (0. Woche) unter Berücksichtigung des HCV-Genotyps (Genotyp 1 vs. Genotypen 2-4).  
RVR = Rapid Virological Response (HCV-PCR negativ nach 4 Wochen)  
EVR = Early Virological Response (HCV-PCR negative nach 12 Wochen)

Eine Rapid Virological Response fand sich bei Patienten, bei denen die anti-HCV-Therapie neben Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$  eine Ribavirinkomponente enthielt, deutlich seltener als Patienten ohne Ribavirin (28% vs. 62,5%). Der Unterschied erreichte aber noch keine statistische Signifikanz (Fisher-Exact:  $p = 0,091$ ).

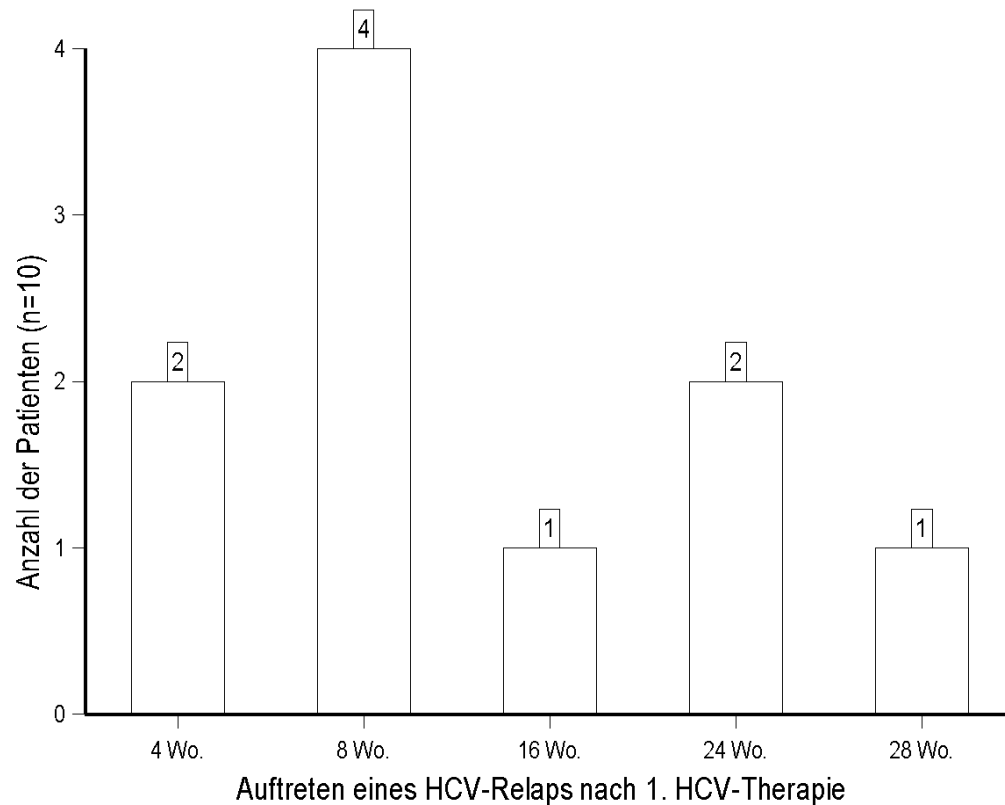
Eine Early Virological Response war ebenfalls bei Patienten mit zusätzlicher Ribavirin-Medikation deutlich seltener (56% vs. 75%) als bei Patienten ohne diese zusätzliche Medikation. Die Differenz war auch hier nicht signifikant (Fisher-Exact:  $p = 0,2994$ ) - siehe auch Tabelle 31.

Therapieerfolg	Patienten mit Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$		Patienten mit Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$ und Ribavirin	
	n	%	n	%
keine RVR	3	37,5	18	72,0
RVR vorhanden	5	62,5	7	28,0
keine EVR	2	25,0	11	44,0
EVR vorhanden	6	75,0	14	56,0

Tabelle 31: Rapid und Early Virological Response (RVR, EVR) in Abhängigkeit von der Medikation (Pegintron- $\alpha_{2a}$ / $-\alpha_{2b}$  mit bzw. ohne Ribavirin)  
 RVR = Rapid Virological Response (HCV-PCR negativ nach 4 Wochen)  
 EVR = Early Virological Response (HCV-PCR negative nach 12 Wochen)

### 3.1.8. Häufigkeit von Relapse nach HCV-Therapie

Bei 10 der 35 HIV-/HCV-Koinfizierten kam es nach der 1. HCV-Therapie im weiteren Verlauf nach Abschluss der 1. HCV-Therapiephase zu einem Rückfall. Dieser Rückfall trat durchschnittlich  $13,2 \pm 9,0$  Wochen nach Ende der 1. HCV-Therapie auf (Range 4 - 28 Wochen) - siehe auch Abbildung 23.



**Abbildung 23:** Verstrichene Zeit zwischen Ende des 1. HCV-Therapiezyklus und des HCV-Relaps (10 HIV-/HCV-Koinfizierte mit HCV-Therapie)

Somit lag der Anteil an Patienten mit HCV-Rückfall im ursprünglichen Gesamtkollektiv von 35 HIV-/HCV-Koinfizierten bei 28,5%.



Zum Zeitpunkt des HCV-Relapse standen zwei der 10 Koinfizierten nicht unter HIV-Medikation. Die verbleibenden acht HIV-/HCV-Koinfizierten erhielten zum Zeitpunkt des Rückfalls folgende anti-HIV-Medikamente:

- AZT/3TC/NVP = Retrovir + Epivir + Viramune (2 Patienten)
- TDF/FTC/FPV/r = Viread + Emtriva + Telzir + Boosterung mit Norvir (2 Patienten)
- NVP/ABC/ATV/r = Viramune + Ziagen + Reyataz + Boosterung mit Norvir (1 Pat.)
- 3TC+ABC+LVP/r = Epivir + Ziagen + Kaletra (1 Patient)
- 3TC/d4T/EFV = Epivir + Zerit + Sustiva (1 Patient)
- 3TC/ABC/TDF/LPV/r = Epivir + Ziagen + Viread + Kaletra (1 Patient).

Es wurden demnach sieben Patienten mit Dreifach-Kombinationen und ein Patient mit Vierfach-Kombinationen gegen HIV behandelt.

Zur Klärung der Frage, ob der HIV-Medikamenten-Bestandteil Abacavir/ABC einen Einfluss auf die HCV-Relapserate von HIV-/HCV-Koinfizierten hatte, wurde ein entsprechender Test vorgenommen. In der HIV-Medikamentengruppe mit Abacavir/ABC kam es in 37,5% der Fälle zu einem HCV-Relapse, während der entsprechende Prozentsatz bei Patienten ohne Abacavir/ABC bei nur 25,9% lag. Der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz. Trotzdem war das relative Risiko für HIV-/HCV-Koinfizierte, unter einer HIV-Medikation mit ABC einen HCV-Relapse zu entwickeln, 1,7fach höher als bei Patienten, deren anti-HIV-Medikation kein Abacavir enthielt (siehe Tabelle 32).

HIV-Medikation bei 1. HCV- Therapie	kein HCV-Relap		HCV-Relap		p-Wert <sup>1)</sup>
	n	%	n	%	
Med. ohne ABC	20	74,1	7	25,9	0,4111
Med. mit ABC	5	62,5	3	37,5	

Tabelle 32: Häufigkeit eines Relapse im Gesamtkollektiv (n=35) in Abhängigkeit von der HIV-Medikation zu Beginn der HCV-Therapie (HIV-Regime mit Abacavir/ABC versus HIV-Regime ohne Abacavir/ABC)

<sup>1)</sup> Chi<sup>2</sup>-Test

Im Rahmen der HCV-Genotypisierung der 10 HIV/HCV-Koinfizierten mit Relapse ergaben sich in sieben Fällen ein Genotyp 1 und in jeweils einem Fall ein Genotyp 2, 3 oder 4.

Zum Zeitpunkt der HCV-Relapse-Diagnose ergab die HCV-PCR bei den 10 Patienten im Mittel eine Aktivität von  $4700 \pm 4137$  U/l. Die Konzentration an CD4<sup>+</sup>-positiven Zellen lag bei  $474 \pm 177$  pro  $\mu$ l und die HI-Viruslast betrug  $775 \pm 521$ .

Die untersuchten Parameter des Blutbildes ergaben folgende Werte. Hämoglobin:  $13,4 \pm 1,5$  g/dl; Leukozytenzahl  $3,8 \pm 1,3$  pro nl; Thrombozytenzahl  $173,1 \pm 8,8$  pro nl.

Hinsichtlich der Leberfunktion ergab sich eine  $\gamma$ -GT von durchschnittlich  $111,6 \pm 23,1$  U/l, eine ALT von  $57,8 \pm 11,9$  U/l und eine AST von  $42,9 \pm 6,1$  U/l.

Von den 10 Relapse-Patienten wurden 9 in einem zweiten Therapieversuch mit antiviralen Medikamenten behandelt. Dabei wurde in diesen neun Fällen ein Kombinationsregime aus pegyliertem Interferon und Ribavirin eingesetzt, wobei es sich in acht Fällen um eine Kombination aus Peginterferon- $\alpha_{2a}$  (Pegasys) und Ribavirin handelte sowie in einem Fall um die kombinierte Gabe von Peginterferon- $\alpha_{2b}$  (Pegintron) und Ribavirin. Diese neuerliche anti-HCV-Therapie wurde in 8 Fällen über 48 Wochen und in einem Fall über 24 Wochen durchgehalten. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums waren drei (33,3%) von den 9 behandelten Patienten in Bezug auf die HCV-Infektion als geheilt zu betrachten, ein Patient befand sich immer noch in antiviraler Behandlung und bei den verbleibenden 5 Patienten kam es trotz anti-HCV-Medikation zu keiner Verbesserung, so dass sie als Therapieversager eingestuft wurden.

### 3.1.9. Häufigkeit von HCV-Neuinfektionen nach HCV-Therapie

Zwei Patienten, die nach der ersten HCV-Therapiephase als geheilt eingestuft worden waren, hatten sich 16 bzw. 17 Monate nach Abschluss dieser Therapiephase neuerlich mit Hepatitis C infiziert. Dabei ergab die HCV-PCR im ersten Fall eine Aktivität von 2300 IU/ $\mu$ l und im zweiten Fall von 415 IU/ $\mu$ l.

Vor Einleitung der 1. Therapiephase war der HCV-Genotyp jeweils Typ 1A gewesen, im Rahmen der Neuinfektion zeigte die HCV-Genotypisierung einen Genotyp 1 bzw. 4.

Die beiden Patienten standen zum Zeitpunkt der HCV-Neuinfektion unter anti-HIV-Therapie mit jeweils einer Dreifach-Kombination aus NVP/AZT/3TC (Viramune + Retrovir + Epivir) bzw. LVP/r/SQV (Kaletra + Norvir + Invirase). Die CD4<sup>+</sup>-Konzentration lag bei 466 Zellen/ $\mu$ l bzw. 204 Zellen/ $\mu$ l und die HI-Viruslast betrug jeweils 50.

Der Patient mit HCV-Genotyp 4 zeigte folgende Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der HCV-Neuinfektion: Hämoglobin 14,0 g/dl; Leukozytenzahl 3,5 pro nl, Thrombozytenzahl 220 pro nl,  $\gamma$ -GT 108 U/l, ALT 230 U/l und AST 139 U/l. Der HIV-/HCV-Koinfizierte mit Genotyp 1A wies folgende Laborparameter auf: Hämoglobin 14,6 g/dl; Leukozytenzahl 5,1 pro nl, Thrombozytenzahl 298 pro nl,  $\gamma$ -GT 218 U/l, ALT 170 U/l und AST 50 U/l.

Gegen die HCV-Neuinfektion wurde dem Patienten mit Genotyp 4 eine Kombination aus Peginterferon  $\alpha_{2a}$  (Pegasys) und Ribavirin für 48 Wochen verordnet, während der Patient mit Genotyp 1a eine Monotherapie mit Peginterferon  $\alpha_{2a}$  (Pegasys) über 24 Wochen erhielt.

### 3.2. Darstellung der Verläufe von drei HIV-/HCV-Koinfizierten mit HCV-

## Spontanremission und zwei nicht mit anti-HCV-Regimen behandelten HIV-/HCV-Koinfizierten

### 3.2.1. HIV-/HCV-Koinfizierte mit HCV-Spontanremission

Bei den drei HIV-/HCV-Koinfizierten war in allen Fällen der HCV-Antikörpernachweis zunächst positiv gewesen, ein Transaminasenanstieg lag in zwei der drei Fälle vor.

Nach einer dreimonatigen Wartezeit lag bei zwei der drei MSM-Patienten bereits kein positiver HCV-PCR-Befund oberhalb der Nachweisgrenze (0,023 IU/ml) mehr vor, in dem verbleibenden Fall lag die Aktivität bei 1801 UI/ml. Nach weiteren 4 Wochen lag die HCV-PCR bei 0,37 IU/ml und sank zum Zeitpunkt 12., 24. und 48. Woche bei diesem Patienten unter die Nachweisgrenze.

Bei keinem der drei MSM-Patienten war eine anti-HCV-Therapie vorgenommen worden. Zwei der drei Patienten bekamen zum Zeitpunkt der HCV-Infektion noch eine anti-HIV-Medikation (in einem Fall eine Kombination aus zwei Protease-Inhibitoren, im anderen Fall eine Kombination aus zwei NRTI plus einem Protease-Inhibitor).

Die Anzahl der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Zellen veränderte sich bei den drei Patienten mit HCV-Spontanheilung während der 24wöchigen Beobachtungsphase nicht statistisch signifikant. Sie betrug in der 0. Woche 900/μl und nach 24 Wochen 655/μl (Kruskal-Wallis: p = 0,6703) - siehe Tabelle 33.

Zeit (Wo.)	n	MW	SEM	Med	Min	Max
0	3	900	234	704	629	1368
4	-	-	-	-	-	-
12	3	690	215	582	383	1106
24	3	655	129	741	400	824

Tabelle 33: Veränderung der HI-Viruslast (pro μl) im 24wöchigen Messzeitraum bei Patienten mit HCV-Spontanremission  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Während der 24wöchigen Beobachtungsphase kam es ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung der HI-Viruslast. Diese lag in der 0. Woche bei 1336/μl und in der 24. Woche bei 5066/μl (Kruskal-Wallis: p = 0,8238) - siehe Tabelle 34.

Zeit (Wo.)	n	MW	SEM	Med	Min	Max
0	3	1336	1286	50	50	3910
4	2	50	0	50	50	50
12	3	2260	2210	50	50	6680
24	3	5066	5016	50	50	15100

Tabelle 34: Veränderung der HI-Viruslast (pro μl) im 24wöchigen Messzeitraum bei Patienten mit HCV-Spontanremission  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Bei den drei HIV-/HCV-Koinfizierten, bei denen die HCV-Infektion spontan abheilte, veränderte sich während des 24wöchigen Zeitraums nach Feststellung der HCV-Infektion weder der Hämoglobingehalt (0. Woche: 13,0 g/dl vs. 24. Woche 14,5 g/dl;  $p = 0,7187$ ), noch die Leukozytenzahl (0. Woche: 5,8/ $\mu$ l vs. 24. Woche 14,5/ $\mu$ l;  $p = 0,9898$ ) oder die Thrombozytenzahl (0. Woche: 151/ $\mu$ l vs. 24. Woche 195/ $\mu$ l;  $p = 0,5160$ ) signifikant - siehe Tabelle 35.

Messzeitpunkt	n	MW	SEM	Med	Min	Max
Hämoglobinkonzentration (g/dl)						
0. Woche	3	13,0	1,3	14,0	10,3	14,8
4. Woche	3	13,1	1,5	14,2	10,2	15,1
12. Woche	3	13,7	1,2	14,2	11,4	15,5
24. Woche	3	14,5	0,3	14,4	14,2	15,1
Leukozytenzahl (pro $\mu$ l)						
0. Woche	3	5,8	1,6	6,3	2,9	8,4
4. Woche	3	5,7	1,9	5,5	2,6	9,2
12. Woche	3	5,6	0,5	5,8	4,6	6,5
24. Woche	3	5,6	0,6	5,8	4,6	6,5
Thrombozytenzahl (pro $\mu$ l)						
0. Woche	3	151	26	140	112	201
4. Woche	3	146	27	120	118	202
12. Woche	3	180	25	188	133	220
24. Woche	3	195	24	194	154	238

Tabelle 35: Veränderung der Hämoglobinkonzentration, der Leukozyten- und Thrombozytenzahl der 24wöchigen Beobachtungszeit unter HCV-Therapie bei 3 HIV-/HCV-Koinfizierten mit HCV-Spontanremission  
n = Patientenzahl, MW = Mittelwert, SEM = Standardabweichung des Mittelwerts, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum

Die  $\gamma$ -GT ( $p = 0,8137$ ), die ALT ( $p = 0,9608$ ) und die AST ( $p = 0,8339$ ) veränderten sich während des 24wöchigen Beobachtungszeitraums bei den drei HIV-/HCV-Koinfizierten nach der ursprünglichen Feststellung der HCV-Infektion nicht signifikant.

### 3.2.2. HIV-/HCV-Koinfizierte ohne HCV-Therapie

Bei zwei Patienten, die im Alter von 24 bzw. 49 Jahren die Diagnose einer HIV-Infektion erhalten hatten, wurde im Alter von 33 bzw. 50 Jahren eine zusätzliche HCV-Infektion des Genotyps 1 festgestellt.

Zum Zeitpunkt der HCV-Diagnosestellung standen die Patienten unter anti-HIV-Medikation mit zwei Protease-Inhibitoren (Atazanavir+Saquinavir) bzw. mit zwei NRTI und einem PI (Tenofovir+Emtricitabin/Efavirenz).

Der jüngere Patient hatte keine HCV-Therapie erhalten, da sein HIV-Status eine entsprechende Therapie nicht erlaubte. Der ältere Patient lehnte eine HCV-Therapie ab.

Zum Zeitpunkt der HCV-Diagnose wies der jüngere Patient eine HCV-PCR-Aktivität von 2.300 IU/µl auf, der ältere Patient hingegen eine Aktivität von 47.700 IU/µl. Die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl lag bei 60 bzw. 375/nl, die Viruslast bei 14.100/nl bzw. 50/nl und der Hämoglobinwert betrug 12,6 bzw. 13,9 mg/dl. Der jüngere Patient wies eine Anämie auf, der ältere Patient nicht. Die Leukozytenwerte (2,7/nl bzw. 3,9/nl) und die Thrombozytenwerte (160/nl bzw. 181/nl) waren erniedrigt. Die Laborparameter γGT (744 IU/ml bzw. 2290 IU/ml), ALT (238 IU/ml bzw. 1504 IU/ml) sowie AST (318 IU/ml bzw. 1504 IU/ml) waren jeweils deutlich erhöht.

Der jüngere der beiden Patienten verstarb im weiteren Verlauf an einer AIDS-definierten Erkrankung (schlechter Immunstatus, AIDS-definierende Erkrankung u.a. Kaposi-Syndrom). Der ältere Patient lebte zum letzten Beobachtungszeitpunkt noch und hatte eine chronische Hepatitis C entwickelt.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion methodischer Aspekte

Die HIV-/HCV-koinfizierten Patienten dieser Studie entstammen dem Klientel einer Berliner Schwerpunktpraxis. Anstoß zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung war der Umstand, dass zu Beginn des Beobachtungszeitraumes zunehmend HIV-infizierte Patienten mit akuter Hepatitis C in der Praxis auffällig wurden. Ein konsequentes Screening der HIV-Risikopatienten nach Hepatitis C-Infektionen fand zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht statt. Erst mit der ständigen Zunahme von Koinfektionsfällen wurde ab dem Beginn des Jahres 2007 ein kontinuierliches Screening der Risikopatienten durchgeführt. Aufgrund des Fehlens entsprechend vollständiger Daten zur HIV- und HCV-Infektion im Praxisklientel im Zeitraum vor dem Jahre 2007 kann man deshalb keine validen Aussagen über Inzidenz und Prävalenz des für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungszeitraumes von 2002 bis Frühjahr 2007 treffen. Lediglich für das erste Quartal des Jahres 2007 liegen entsprechende Daten erstmals vor. Da es sich um eine Schwerpunktpraxis für die Behandlung von HIV-Patienten handelt, liegt es auf der Hand, dass der Anteil entsprechender Patienten am gesamten Patientenkontinuum ausgesprochen hoch ist. Er lag im ersten Quartal 2007 bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten, und auch eine aktuelle Analyse der behandelten Patienten aus dem ersten Quartal des Jahres 2008 zeigt einen unveränderten Anteil von etwa einem Drittel HIV-infizierter Patienten am behandelten Gesamtklientel. Es hat allerdings während dieses Jahres eine Zunahme sowohl der Gesamtpatientenzahl (von 2800 auf 3500 Patienten) als auch der Zahl HIV-Infizierter (von 800 auf 1200 Patienten) gegeben, so dass von einer stärkeren Inanspruchnahme der Praxis auszugehen ist. Im gleichen Zeitraum hat sich der Anteil von MSM-Patienten innerhalb der HIV-infizierten Patienten nicht relevant verändert, auch wenn sich ebenfalls die absolute Anzahl dieser Risikoklientel erhöht hat (von 500 Fällen in 2007 auf 800 Fälle in 2008). Was sich jedoch innerhalb eines Jahres abzeichnet, ist der Umstand, dass sich aufgrund des seit gut einem Jahr konsequent durchgeführten HCV-Screenings der Anteil von Patienten mit positivem HCV-Nachweis im Hochrisikoklientel der MSM-Patienten von etwa 8% im Jahr 2007 auf 11% im Jahr 2008 erhöht hat. Der in der



Schwerpunktpraxis festgestellte Anteil von 8% bzw. 11% HIV-/HCV-Koinfizierten entspricht in etwa der in der Literatur beschriebenen Rate. Rockstroh und Mauss (2009) berichten darüber, dass von den im Jahr 2007 weltweit etwa 33 Mio. HIV-Infizierten zwischen 4-5 Millionen eine zusätzliche HCV-Infektion aufweisen. Dies entspricht einem Anteil von 15%. Berücksichtigt man die deutliche Zunahme der HIV-/HCV-Koinfizierten in der Schwerpunktpraxis, besteht berechtigter Grund für die Annahme, dass sich die Hepatitis C innerhalb der MSM-Patienten mit vorbestehender HIV-Infektion weiter ausbreiten wird. Obgleich für die eigene Praxis noch keine aussagefähigen Daten für den Zeitraum 2007-2008 eruiert worden sind, dürfte der zu erwartende Anstieg der HIV-/HCV-Koinfizierten vermutlich primär auf die Risikoklientel der MSM-Patienten zurückzuführen sein.

Die vorliegende Studie kann keine Aussagen über die Zunahme von Hepatitis C-Neuinfektionen im Zeitraum nach 2007 treffen. Sie betrachtet lediglich eine Stichprobe von insgesamt 40 HIV-infizierten Patienten, die wegen einer akuten Hepatitis C in Behandlung kamen. Möglicherweise wurde im Beobachtungszeitraum von 2002 bis Frühjahr 2007 eine Reihe von HIV-positiven Patienten mit bestehender HCV-Infektion zunächst nicht erfasst, da diese Patienten entweder nicht wegen einer akuten HCV-bezogenen Symptomatik vorstellig wurden oder weil diese Patienten trotz HCV-Infektion klinisch asymptomatisch blieben. So zeigen sich nach Wasmuth (2009) bei einer akuten Hepatitis C nur in etwa 25% der Fälle klinische Symptome. Dazu kommt der Effekt, dass HIV-positive Patienten, die bereits früher eine akute (aber asymptomatisch verlaufende) Hepatitis C-Koinfektion erlitten hatten, erst in neuerer Zeit im Rahmen des eingeführten kontinuierlichen Screenings auffällig werden. So konnten im ersten Quartal 2008 bei insgesamt 81 Patienten eine chronische HCV-Infektion nachgewiesen werden, wobei retrospektiv derzeit nicht festgestellt werden kann, wieviele dieser 81 Patienten bereits vor dem Jahr 2007 in der Schwerpunktpraxis in Behandlung gewesen waren.

Ein methodisches Problem in der vorliegenden Studie ergibt sich bei der Auswertung anonymisierter Patientenfragebögen hinsichtlich des Sexualverhaltens und damit der Transmissionswege für HCV bei HIV-positiven MSM-Patienten. Es konnte aus datenschutzrechtlichen Gründen keine Zuordnung der ausgereichten Fragebögen zu den Praxisdaten erfolgen. Deshalb waren nur allgemeine Aussagen möglich, jedoch musste

eine direkte Aussage mit entsprechenden virologischen und labormedizinischen Befunden unterbleiben. Die vorliegende Studie kann hier nur erste Hinweise für den bedeutendsten Transmissionsweg geben, jedoch diese Hinweise aus methodischen Gründen nicht beweisen.

#### 4.2. Diskussion der demographischen Ergebnisse

HIV/HCV-Doppelinfectionen treten aufgrund eines gleichartigen Transmissionsweges beider Virenarten häufig auf. In der Bundesrepublik Deutschland haben nach Wasmuth und Rockstroh (2009) etwa 15% aller HIV-Patienten auch eine HCV-Infektion, in den USA liegt die Rate bei 30%. In Spanien erreichte der Anteil von HIV/HCV-Koinfizierten in einer Studie sogar 56,8% (Lopez-Caleya et al., 2006), wobei diese auf einen hohen Anteil von Drogenkonsumenten im HIV-Kollektiv zurückgeführt wird. Als Ursache wird angeführt, dass HCV bei Blut-Blut-Kontakten etwa zehnmal infektiöser ist als HIV, so dass i.v.-Drogenabhängige verstärkt von einer Doppelinfection betroffen sind. Trotz des Umstandes, dass eine sexuelle HCV-Transmission ein erheblich niedrigeres Transmissionsrisiko aufweist als jene von HBV oder HIV (Transmissionsrisiko unter 1%), wurden in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren gehäuft bei HIV-infizierten homosexuellen Patienten (MSM) eine akuter Hepatitis C festgestellt. Entsprechende Ausbrüche fanden sich in den letzten Jahren u.a. in London (Danta et al., 2007), Paris (Gambotti et al., 2005), den Niederlanden (Gotz et al., 2005), in den USA (Luetkemeyer et al., 2006) sowie Australien (Matthews et al., 2007). Der rasche Anstieg von Infektionsfällen in benachbarten europäischen Ländern deutet nach van de Laar et al. (2009) darauf hin, dass eine enge Vernetzung bzw. Austausch von Sexualpartnern innerhalb der MSM-Community besteht. So ergaben phylogenetische Analysen dieser Autorengruppe, dass 74% der von ihnen untersuchten 226 HIV-positiven MSM aus England, den Niederlanden, Frankreich, Deutschland und Australien mit HIV-Stämmen infiziert waren, die in mehr als einem Land kursierten. Die hohe Reiseaktivität von MSM sowie deren sexuelles Risikoverhalten führt zu einer rasch ansteigenden Infektionsrate von HCV/HIV-Doppelinfizierten. Allein in England (London und Brighton) beschrieben Giraudon et al. (2008) eine jährliche Zunahme

akuter HCV-Infektionen bei HIV-infizierten MSM von 20% seit dem Jahre 2002. Zwar kann die vorliegende Studie keine exakte Erhebung der zeitlichen Veränderung der HCV-Neuinfektionsrate für einen entsprechenden Zeitraum erbringen, jedoch kam es auch in der eigenen Praxis seit dem Jahre 2007, in dem ein konsequentes HCV-Screening begann, zu einer deutlichen Zunahme der Infektionsraten. Die Rate von MSM-Patienten mit akuter Hepatitis C stieg von 8% auf 11% innerhalb eines Jahres an. Die eigene Studie umfasste HCV-/HIV-koinfizierte Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), die sich bei bestehender HIV-Infektion mit einer Hepatitis C zusätzlich infiziert hatten. Die MSM waren mit einem durchschnittlichen Alter von 30,8 Jahren bei HIV-Infektion bzw. von 36 Jahren bei HCV-Infektion jung. Die HCV-Infektion war bei der Hälfte der HIV-Infizierten binnen der ersten 5 Jahre nach HIV-Infektion hinzugegetreten. Die HCV/HIV-Koinfizierten waren überwiegend mit HCV-Genotyp 1 (81,6%) infiziert. Unter den non-1-Genotypen (insgesamt 18,4%) spielte lediglich HCV-Genotyp 3 (10,5%) eine gewisse Rolle.

Die Häufigkeit einer HCV-Genotyp 1-Infektion der eigenen HCV-HIV-koinfizierten Patienten entspricht der von Ross et al. (2000) für Deutschland berichteten Inzidenz für HCV-Infizierte (80,5%). Analoges gilt für HCV-Genotyp 3 (13,4%) sowie den selten auftretenden Genotypen 2 (1,3%) bzw. 4 (1%). Der HCV-Genotyp 1 kommt besonders häufig bei jüngeren Infizierten im Alter unter 40 Jahren vor (Ross et al., 2000), und auch dieser Befund wird in unserer Studie bestätigt.

Die MSM-Patienten mit HCV-/HIV-Koinfektion wiesen vor HCV-Therapiebeginn normgerechte Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen auf. In Übereinstimmung mit Torrani et al. (2004) zeigte sich auch bei unseren Patienten unter anti-HCV-Therapie ein Absinken der Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. Hier gibt es also keinen Unterschied der eigenen Daten zu denen der größeren Kohorte von Torrani et al. (2004).

Die durchschnittlichen  $\gamma$ -GT, ALT- und AST-Werte lagen zwischen dem drei- bis vierfachen über der Norm für männliche Patienten. Die deutlich erhöhten  $\gamma$ -GT-Werte, die durchschnittlich gleich hoch oder höher als die ALT- und AST-Werte ausfielen, deuten auf eine virusbedingte chronische Leberschädigung der Patienten hin. Auch diese Daten zeigen den typischen Verlauf einer zunächst unbehandelten Hepatitis C-Infektion, wie dieser bei HCV-Monoinfektion bekannt ist. Die Transaminasenwerte der

HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C waren allerdings zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Therapie nicht mehr so hoch, wie sie für die akute Infektionsphase in der Literatur beschrieben werden. Wasmuth (2009) gibt hier für die Aminotransferase erhöhte Werte für den Zeitraum 6-12 Wochen nach Infektion an, wobei eine 10-30fache Überschreitung des oberen Normwertes (typischerweise Werte von etwa 800 U/l) festgestellt werden. Von diesen Werten waren die eigenen Patienten weit entfernt. Dies beruhte auf dem Umstand, dass die anti-HCV-Therapie in einem mehrwöchigen bis mehrmonatigen Abstand zur Primärdiagnose der HCV begonnen wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren die entsprechenden Leberwerte bereits gesunken und sanken während des Therapiezeitraums auch weiterhin ab.

#### 4.3. Diskussion der Transmissionswege von HCV bei HIV-infizierten MSM-Patienten

Die eigene Untersuchung beinhaltete anonymisierte Daten von 10 Teilnehmern zu deren Sexualpraktiken und Sexualverhalten. Diese können aus den bereits beschriebenen datenschutzrechtlichen Gründen jedoch nicht mit den klinischen und laborchemischen bzw. virologischen Daten der Patienten in Beziehung gesetzt werden. Dies schränkt die Aussagekraft über den möglichen Transmissionsweg der HCV bei HIV-positiven MSM-Patienten leider ein.

Eine Reihe von Übertragungswegen von HCV bei HIV-positiven homosexuellen Männern sind bekannt. Zunächst gilt, dass nach Angaben von Jin et al. (2009) die HCV-Prävalenz bei HIV-negativen Männern erheblich niedriger liegt als jene bei HIV-positiven Männern (1,07% vs. 9,39%). Bei HIV-positiven homosexuellen Männern stellen i.v.-Drogengebrauch (Jin et al., 2009), eine hohe Anzahl von Sexualpartnern, ungehüteter Sexualverkehr und Fisting (Urbanus et al., 2008) Risikofaktoren für eine HCV-Infektion dar. Fierer et al. (2008) konnten bei einem lokalen HCV-Ausbruch unter HIV-Infizierten in New York insgesamt 11 koinfizierte Patienten untersuchen und hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren befragen. 10 der 11 Koinfizierten gaben an, kürzlich ungeschützten Analverkehr (z.T. mit verschiedenen Partnern) gehabt zu haben. Drei Patienten berichteten über eine kürzlich zurückliegende Injektion von

Methamphetamin, worunter ein Patient war, der sein Spritzenequipment geteilt hatte. Drei Patienten hatten bei verschiedenen Gelegenheiten Zubehör mit Dritten geteilt, welches zum Schnupfen von Drogen benötigt wurde. Fünf der 11 Befragten verneinten jedoch parenterale Risikofaktoren oder den gemeinsamen Konsum von Drogen.

Bisher findet sich für Deutschland nur eine einzige Studie (KABaSTI-Studie von Schmidt et al., 2008), die Daten hinsichtlich des Ausübens risikobehafteten Sexualverhaltens von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), untersucht hat. Es handelt sich um eine vom Robert Koch Institut unter Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit durchgeführte anonymisierte Erhebung, die auch die Daten der 10 Patienten der vorliegenden Studie enthält. Die Studienpopulation von Schmidt et al. (2008) besitzt jedoch den Vorteil, insgesamt 22 HCV-/HIV-positive MSM-Patienten mit einer 44köpfigen Kontrollgruppe nicht HCV-positiver HIV-Patienten vergleichen zu können. Kernaussage der Untersuchung von Schmidt et al. (2009) ist, dass das Risiko für eine HCV-Infektion um das 10,5fache erhöht ist, wenn der Betroffene nasal über ein Röhrchen Kokain oder Speed konsumiert. Dies deckt sich insofern auch mit den eigenen Ergebnissen, als dass bei unseren 10 Befragten HCV-/HIV-positiven MSM-Patienten der Anteil von entsprechenden Drogenverwendern 90% betrug. Zusätzlich gaben von diesen neun Drogenverwendern insgesamt acht an, die Schnupfenhilfe mit anderen zu teilen. Der nasale Infektionsweg erscheint jedoch naheliegend, denn bereits vor etwas mehr als 10 Jahren konnten Forscher am US-amerikanischen National Health Institut den intranasalen Konsum von Kokain als signifikanten Risikofaktor für eine HCV-Infektion unter Blutspendern identifizieren (Conry-Cantinella et al., 1996). McMahon et al. (2004) wiesen nach, dass sich auch im Nasensekret von Kokaingebrauchern mit positivem HCV-Nachweis im Serum ebenfalls Hepatitis C-Viren in zum Teil erheblichen Umfang nachweisen lassen. Dabei stieg die Zahl von Viruskopien im Nasensekret parallel zur Anzahl von Viren im Serum an. Bestätigt wird der Verdacht, dass Schnupfenhilfen bei der HCV-Übertragung eine Rolle spielen konnten, durch eine Untersuchung von Fischer et al. (2008). Diese konnten bei 51 kanadischen Crack-Verwendern, bei denen innerhalb von 60 Minuten seit dem letzten Konsum Schnupfenröhrchen sichergestellt werden konnten, bei 43,1% (n=22) eine HCV-Infektion nachweisen. Eines (2%) der sichergestellten 51 Schnupfenröhrchen, es handelte um ein gläsernes Röhrchen, war HCV-positiv und stammte von

einem ebenfalls HCV-positiven Drogenverwender, der erosive Schleimhautverletzungen im Nasen-Rachen-Raum aufwies. Brugal et al. (2009) konnten ein sich erheblich unterscheidendes Sicherheitsverhalten zwischen Kokainverwendern und i.v.-Heroinabhängigen feststellen, die in Madrid, Barcelona und Sevilla befragt wurden. Kokainverwender gaben nur in 0,9% der Fälle in der Vergangenheit i.v.-Drogenkonsum an (64,3% der Heroinabhängigen, kein Kokainverwender hatte jemals Spritzen mit anderen geteilt (25% der Heroinabhängigen), 2,2% von ihnen hatten innerhalb der letzten 12 Monate einen i.v.-drogenabhängigen Partner (24,9% der Heroinabhängigen) und nur 4,8% hatten Geschlechtsverkehr im Rotlichtmilieu (16% der Heroinabhängigen). Es war jedoch festzustellen, dass Kokainabhängige wesentlich häufiger als Heroinabhängige ungeschützten Verkehr mit mehr als zwei Partnern in den letzten 12 Monaten ausgeübt hatten (31% vs. 12,7%) und dass fast die Hälfte der Kokainverwender eine Schnupfhilfe verwendet hatten, die von mehr als 10 Personen bereits benutzt worden war (45% vs. 21,9%). Dies deutet darauf hin, dass das freigiebige Teilen von Schnupfutensilien bei Kokainverwendern ein relevanter Transmissionsweg für HCV sein kann.

Die Studie von Schmidt et al. (2008) stellte einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für Hepatitis C fest. In ihrer Studie wiesen HIV-positive MSM-Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen ein 9,1fach höheres HCV-Risiko als Patienten ohne diese Eingriffe nach. Diesbezüglich kann die eigene Studie keinen Vergleich bieten, denn diese Fragestellung wurde bei den eigenen 10 Patienten nicht erhoben. Relevant sind jedoch drei weitere von Schmidt et al. (2008) berichtete Risikofaktoren für eine Hepatitis C-Infektion bei HIV-positiven MSM-Patienten, nämlich das Ausüben von Gruppensex (Risiko 7,7fach erhöht), mehr als fünfmaligen ungeschützten Analverkehr (Risiko 7,5fach erhöht) sowie anale Blutungen nach jedweder Art von analem Sexualverkehr (Risiko 7,1fach erhöht). Die eigenen 10 befragten Patienten übten häufig (90%) Gruppensex aus. In 60% der Fälle übten sie die anale Sexualpraktik des sich Fisten lassens aus, wobei sie selten oder gar keine Handschuhe trugen. Auch Blutungen im Bereich der Analschleimhaut wurden bei der Mehrzahl der Befragten berichtet (80%). Dies bestärkt die Befürchtung, dass die Sexualpraktiken von MSM-Patienten in den letzten Jahren eher aggressiver geworden sein könnten. Bis zu Beginn der Jahrtausendwende war noch festzustellen, dass Safer Sex-Praktiken gerade bei MSM

einen hohen Stellenwert einnahmen, denn etwa 80% der MSM, die Geschlechtsverkehr mit Gelegenheitspartnern ausüben, gingen keinerlei Risiken ein (Bundesamt für Gesundheit der Schweiz, 2004). Auf der anderen Seite hat das Präventivverhalten vor allem bei MSM, die kommerzielle Lokale der Schwulenszene, Saunen, Parks und öffentliche Toiletten aufsuchen, erheblich verschlechtert, da der Anteil der Männer, die kein Präservativ verwenden, von 13% (1997) auf 21% (2000) angestiegen ist (Bundesamt für Gesundheit der Schweiz, 2004). Der Partnerwechsel bei MSM ist relativ hoch. Aus Umfragestudien unter jüngeren HIV-negativen MSM ist bekannt, dass nur ein relativ kleiner Teil (22%) eine länger andauernde bzw. mehr als sechsmonatige bestehende monogame Beziehung mit einem anderen männlichen Partner hat (Guzman et al., 2005). Liegt eine solche Beziehung vor, üben die Hälfte der entsprechenden Männer ein "negotiated safety"-Verhalten aus, was bedeutet, dass miteinander in der sexuellen Beziehung ungeschützter Analverkehr ausgeübt wird, dieser jedoch bei Verkehr mit Dritten nicht ungeschützt vorgenommen wird. 39% der MSM mit negotiated safety üben keinen Analverkehr aus, 11% jedoch haben Analverkehr mit dem primärem Partner, ohne dass ein sicherheitsorientiertes Sexualverhalten beim Verkehr mit Dritten während der Beziehung vereinbart wäre (Guzmann et al., 2005). Daraus lässt sich folgern, dass eine Verletzung der "negotiated safety"-Vereinbarung bei jedem 10. HIV-negativen MSM während einer monogamen Beziehung auftritt und damit ein erhöhtes Übertragungsrisiko zumindest für HIV besteht. Die Daten von Schmidt et al. (2008) sowie die Zunahme der HCV-Prävalenz zwischen 2007 und 2008 in der untersuchten Berliner Schwerpunktpraxis nähren jedoch die Befürchtung, dass eine Verschlechterung des Sicherheitsverhaltens bei MSM einen zusätzlichen Risikofaktor für eine verstärkte Ausbreitung der HCV bei HIV-positiven MSM darstellt.

Psychologische Ursachen für sexuelles Risikoverhalten (ungeschützter Genital- und/oder Analverkehr) sowie das seit dem Ende der 1990er Jahre beginnend in den USA festzustellende Phänomen des "barebacking" (engl. "Reiten ohne Sattel" bzw. bewusster Verzicht auf die Verwendung von Kondomen) lassen sich nach Hammelstein und Regli (2005) leider nur schwer untersuchen. Eine der Ursachen liegt in der allgemeinen sozialen Unerwünschtheit dieses Verhaltens. Verkompliziert wird eine Untersuchung dieses Verhaltens dadurch, dass das Verhalten einerseits nur gelegentlich oder

zeitlich begrenzt auftreten kann, andererseits auch fortlaufend praktiziert wird. Die Autoren befragten 546 Männer ohne laborchemischen Nachweises einer HIV- oder HCV-Infektion, die zu 76,6% aus Deutschland, zu 17,6% aus der Schweiz und zu 4,8% aus Österreich stammten, im Mittel 36,2 Jahre alt waren und nur in 17,8% in monogamen Beziehungen lebten (54,4% Singles, 27,1% in offenen Beziehungen). 70% der Männer waren ausschließlich schwul, weniger als 5% waren heterosexuell und der Rest war bisexuell entweder mit weiblicher oder männlicher Präferenz. Im Hinblick auf eine von den Befragten selbst freiwillig mitgeteilte HIV-Infektion zeigte sich, dass die Infektionsrate bei Männern mit dauerhaftem Risikoverhalten deutlich höher war (18,3%) als in der Gruppe mit nur gelegentlichem Risikoverhalten (8,7%) oder safer Sex-Verhalten (2,3%). Ungeschützter Analverkehr wurde vor allem von jüngeren Personen im Alter zwischen 20-40 Jahren ausgeübt, seltener von über 40jährigen Männern. Ein "Sexual Sensation Seeking"-Verhalten war mit einem zunehmendem Risikoverhalten verbunden. Das von den Befragten berichtete Empfinden, sexuelle Impulse nicht kontrollieren zu können, was das Infektionsrisiko letztlich erhöhte, war bei denjenigen Personen erhöht, die ein habituell unsicheres Sexualverhalten zeigten. MSM mit erhöhtem Risikoverhalten zeichneten sich durch ein höheres Bedürfnis von Selbstwerterhöhung aus sowie einem gesteigertem Streben nach sexueller Abwechslung und Autonomie als MSM ohne Risikoverhalten.

Die eigene Untersuchung sowie die Ergebnisse von Schmidt et al. (2008) deuten darauf hin, dass die sexuelle Übertragung von HCV bei HIV-positiven MSM eine eher untergeordnete Rolle spielt (Dienstag et al., 1997). Allerdings scheinen ein ausgeprägtes Risikoverhalten wie eine multiple Anzahl von Sexualpartnern, eine niedrige Anwendungsrate von Kondomen, kommerzielle sexuelle Aktivität im Rotlichtmilieu (sowohl mit homo- als auch heterosexuellen Personen) das HCV-Infektionsrisiko von HIV-positiven homosexuellen Männern erheblich zu erhöhen (Zhu et al., 2008).

Es spielt allerdings bei einer HCV-Übertragung bei MSM nicht nur der Kontakt zu HCV-infizierten Partnern eine Rolle, sondern auch der Umstand des Teilens von Schnupfenhilfen mit Dritten und dies in Kombination mit aggressiven bzw. risikobehafteten Sexualpraktiken. Hierbei ist ein Aspekt zu erwähnen, der ebenfalls ein Übertragungsrisiko für Hepatitis C beinhalten könnte, nämlich das Teilen des Gleitmittels mit dem Geschlechtspartner. Zwei Drittel der 10 anonym befragten HCV-/HIV-



positiven MSM üben diese Praxis aus. Dabei muss bedacht werden, dass fetthaltige Gleitmittel die ggf. eingesetzten Präservative oder Handschuhe angreifen und porös machen und damit die Übertragung von HCV erleichtern können. Dies ist ein Problem, dass nur jedem zweiten HIV-Infizierten überhaupt bekannt ist (Abdala et al., 2003). Auf der anderen Seite zeigt sich im eigenen Kollektiv eine relativ hohe allgemeine Risikobereitschaft bei Ausübung von Sexualpraktiken, denn die Mehrzahl (80%) der MSM gab an, ohne Kenntnis des HIV-Status des Geschlechtspartners in den letzten 12 Monaten ungeschützten Geschlechtsverkehr gehabt zu haben. Wenn also bereits keine ausreichende HIV-Prävention beim Sexualverkehr betrieben wird, wäre anzunehmen, dass dadurch auch die Übertragungschance von HCV deutlich erhöht würde. Gesichert ist diese Schlussfolgerung nicht, weil eine detaillierte Erhebung von Detailkenntnissen zu HIV- und HCV-Übertragungswegen der MSM in der eigenen Studie nicht erfolgen konnte. Fisting, Teilen von Gleitmitteln und ungeschützter Analverkehr sind Teile des Spektrums des Risikoverhaltens, dass beim eigenen MSM-Kollektiv weiterhin von erheblicher Bedeutung ist. Dass das Teilen von Schnupfenhilfen die größte Bedeutung bei der HCV-Übertragung bei HIV-positiven MSM spielt, konnte die eigene Studie mit einer geringen Patientenzahl nur andeuten, jedoch die umfangreichere Studie von Schmidt et al. (2008) eindeutig belegen. Bisher liegen keine internationalen Studien zur Einschätzung des HCV-Übertragungsrisikos unter Berücksichtigung der Verwendung von Schnupfenhilfen bei HIV-Infizierten nicht vor. Es empfiehlt sich jedoch in Zukunft, verstärktes Augenmerk auch auf diesen HCV-Übertragungsweg zu legen.

#### 4.4. Diskussion des Einflusses des Immunstatus auf die HCV-Therapie

Die wichtigsten Gründe, die für eine Behandlung einer Hepatitis C-Infektion bei einer vorbestehenden HIV-Infektion sprechen, sind zunächst die schlechte Prognose der chronischen HCV-Infektion bei HIV-Koinfizierten, sowie die Steigerung der Lebenserwartung bei erfolgreicher Behandlung der HIV. Eine unterbleibende HCV-Therapie führt zu einer Verschlechterung der Leberfunktion und steigert damit die Mortalität der Patienten. Zusätzlich ergibt sich wegen der zunehmend eingeschränkten Leberfunktion

ein steigendes Risiko für hepatotoxische Nebenwirkungen einer parallel durchgeführten HAART (Wasmuth und Rockstroh, 2007).

In der eigenen Studie erhielten 23 der 35 HCV-/HIV-Koinfizierten während der anti-HCV-Therapie gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie. Bezogen auf den Immunstatus ( $CD4^+$ -Zellzahl) übte eine parallel zur HIV-Therapie durchgeführte HCV-Therapie keinen negativen Einfluss auf die  $CD4^+$ -Zellzahl aus. Dies galt für den gesamten 24-wöchigen Beobachtungszeitraum, in dem ausreichend Daten von Patienten zum statistischen Vergleich für diese Fragestellung zur Verfügung standen. Unser Befund entspricht den Daten der EuroSIDA-Kohorte (Peters et al., 2008). In dieser Untersuchung, die 3892 HIV-Infizierte umfasst, konnten die Autoren in der Gruppe mit HCV-Infektion (21% der Patienten waren HCV-seropositiv bzw. wiesen einen positiven HCV-PCR-Nachweis auf) keine Beeinträchtigung der  $CD4^+$ -Zellzahl bei Patienten mit HCV-Therapie im Vergleich zu Patienten mit ausschließlicher HIV-Infektion feststellen. Eine parallele Behandlung sowohl von HIV als auch HCV hat demnach keinen negativen Einfluss auf den Immunstatus der Patienten.

Da der HCV-Genotyp einen eindeutigen Einfluss auf die Erfolgsrate bei HCV-Monoinfektion hat, stellt sich die Frage, ob ein Einfluss des HCV-Genotyps auf den Immunstatus (=  $CD4^+$ -Zellzahl) während der Therapie besteht. In unserer Untersuchung lag ein solcher Einfluss nicht vor, denn die  $CD4^+$ -Zellzahlen unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit HCV-Genotyp 1 und jenen Patienten, die mit den HCV-Genotypen 2 bis 4 infiziert waren. Eine Separierung der Genotypen z.B. im Sinne einer Gegenüberstellung der  $CD4^+$ -Zellzahlen bei Patienten mit Genotyp 1+4 versus HCV-Genotyp 2+4 war leider aufgrund der zu geringen Fallzahlen in unserer Studie nicht möglich bzw. hätte zu keinem aussagekräftigen Vergleich geführt. Somit bleibt die Frage unbeantwortet, ob unsere HIV-Infizierten mit einer Koinfektion durch HCV-Genotyp 2/3 eine bessere  $CD4^+$ -Zahl aufwiesen als Patienten mit HCV-Genotyp 1+4. In der Literatur findet sich jedoch eine Antwort auf dieses Problem. Antonucci et al. (2005) verglichen die  $CD4^+$ -Zellzahlen bei 302 HIV-1-infizierten Patienten mit neu hinzugetretener HCV-Infektion und stellten fest, dass HCV-Genotyp 1-Infizierte die niedrigste  $CD4^+$ -Zellzahl (296 Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zu Genotyp 2 (326 Zellen/ $\mu$ l), Genotyp 3 (383 Zellen/ $\mu$ l) und Genotyp 4 (382 Zellen/ $\mu$ l) aufwiesen. Antonucci et al. (2005) fanden zusätzlich heraus, dass die  $CD4^+$ -Zellzahlen bei HCV Genotyp 1-

Infizierten signifikant niedriger war im Vergleich zu den Infizierten mit HCV Genotypen 2 bis 4, dass jedoch die CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen der Genotypen 2 bis 4 sich gegenseitig nicht signifikant unterschieden. Daraus lässt sich für die eigene Arbeit folgern, dass der Vergleich der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zwischen Genotyp 1 versus Genotyp 2-4 auf einer sinnvollen Gruppenzuteilung beruht. Zum anderen lässt sich aus den eigenen Daten folgern, dass die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl, die bei Genotyp 1 sogar marginal höher ausfiel als bei Genotyp 2 bis 4, nicht signifikant vom HCV-Genotyp beeinflusst wird.

Da der Immunstatus der HIV-Patienten also weder von einer Doppelbehandlung (anti-HCV- plus anti-HIV-Therapie) negativ beeinflusst wird noch vom HCV-Genotyp in relevanter Weise abhängt, ist die Frage zu klären, zu welchem Zeitpunkt die HCV-Therapie bei HIV-Patienten begonnen werden sollte. Wird frühzeitig therapiert, kann der Übergang der akuten in eine chronische Hepatitis C verhindert werden. Da allerdings nur selten Patienten mit einer symptomatischen akuten Hepatitis C identifiziert werden, stellt sich in der Praxis eher die Frage, ob bei einer neu diagnostizierten Hepatitis C sofort eine antivirale Therapie eingeleitet oder zunächst einige Monate abgewartet werden sollte. Nach Wasmuth und Rockstroh (2007) kann bei Patienten mit HAART und einer CD4<sup>+</sup>-Zellzahl über 350/μl mit einer HCV-Behandlung begonnen werden. Diese Voraussetzungen lagen bei den Patienten unserer Studie vor und bei dieser Konstellation konnten unsere Daten zeigen, dass die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl bei einer parallelen Behandlung nicht signifikant unterschiedlich ist als bei einer HCV-Monotherapie. Tendenziell liegt die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl bei HAART+HCV-Therapie sogar etwas höher als bei reiner HCV-Monotherapie eines HIV/HCV-koinfizierten Patienten ohne gleichzeitige HAART. Ein sofortiger Beginn der anti-HCV-Therapie ergab im Vergleich zu Patienten, bei denen mindestens drei Monate nach HCV-Diagnosestellung abgewartet wurde, keinen signifikanten Einfluss auf die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl. Tendenziell betrachtet zeigten aber die Patienten ohne Wartezeit höhere CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen als Patienten, bei denen mindestens drei Monate abgewartet wurde. Analoge Verhältnisse fanden wir auch bei der Analyse der relativen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl. Insofern sprechen unsere Ergebnisse also für einen möglichst frühen Beginn der anti-HCV-Therapie und zwar unabhängig vom Genotyp und einer parallel durchgeführten HAART. Ein möglichst frühzeitiger Beginn der HCV-Therapie erscheint sinnvoll, da die HI-Viruslast bei HCV-Patienten ohne dreimonatige Wartezeit deutlich niedriger lag (wenn auch nicht

signifikant geringer ausfiel) als bei Patienten mit entsprechender Wartezeit. Ein frühzeitiger Beginn der HCV-Therapie erhöht allerdings keineswegs die Chance für eine erfolgreiche HCV-Therapie. In unserer Studie konnten wir dies mangels ausreichender Patientenzahlen zwar noch nicht signifikant belegen, aber der prozentuale Anteil einer als abgeheilt zu betrachtenden HCV-Infektion war bei Patienten mit 43,5% erheblich niedriger als bei Patienten mit dreimonatiger Wartezeit (75%).

#### 4.5. Diskussion des Therapieerfolgs, der Rapid und der Early Virological Response

Es stellt sich die Frage, welche Faktoren für die Prognose einer erfolgreichen HCV-Therapie verwendet werden können. Unsere Resultate zeigen, dass der Hämoglobingehalt, die Leukozyten- und Thrombozytenzahl und auch laborchemische Parameter ( $\gamma$ -GT, ALT, AST) hierfür nicht geeignet erscheinen, denn es gab zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede dieser Parameter zwischen Patienten mit und ohne erfolgreicher HCV-Therapie.

Möglicherweise hat die HCV-Virämie zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Therapie einen Einfluss auf den Behandlungserfolg bzw. die Rapid und Early Virological Response. In der Literatur wird zumindest die Ansicht vertreten, dass bei HCV-RNA-Werten von weniger als 400.000-500.000 IU/ml die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg deutlich höher ist als bei Werten oberhalb dieser Grenze (Wasmuth und Rockstroh, 2009). Dies kann für die eigene Arbeit bisher allerdings nicht bestätigt werden. Wurden alle Patienten gemeinsam betrachtet, also ohne Berücksichtigung des HCV-Genotyps, dann ergab sich bei Patienten mit niedrigen HCV-RNA-Werten zum Zeitpunkt des Beginns der anti-HCV-Therapie eine niedrigere Heilungsrate im Vergleich zu Patienten mit hohen HCV-RNA-Werten ( $\geq 500.000$  IU/ml). Bezieht man den Genotyp mit ein und konzentriert man sich hierbei auf die Patientengruppe mit ausreichender Fallzahl (Genotyp 1), dann kam es auch hier anteilmäßig seltener zu einer Heilung des Patienten, wenn die HCV-RNA-Werte bei Beginn der anti-HCV-Therapie unter 500.000 IU/ml lagen im Vergleich zu entsprechenden Patienten mit höheren Werten (54,5% vs. 66,7%). Dieses Ergebnis scheint im Widerspruch zu stehen in Bezug auf die aktuellen Daten der EuroSIDA-Kohorte von Rockstroh et al. (2009).

Diese konnten nachweisen, dass bei HIV-/HCV-Koinfizierten mit HCV-RNA-Werten  $\geq 500.000$  IU/ml die Mortalität deutlich höher lag (19,2% bzw. 158/821) als bei Koinfizierten mit HCV-RNA-Werten unter 500.000 IU/ml (9,6% bzw. 69/716). Ebenso konnten Rockstroh et al. (2009) eine um 1,94fach höhere Inzidenzrate von Patienten mit HCV-RNA-Werten  $\geq 500.000$  IU/ml nachweisen im Vergleich zu Patienten mit niedrigen HCV-RNA-Werten oder avirämischen Patienten. Es ist aber zu betonen, dass in der eigenen Studie einfach zu wenig Daten von Patienten mit hohen HCV-RNA-Werten vorlagen, um eine belastbare Aussage hinsichtlich der Bedeutung der HCV-RNA-Werte treffen zu können.

Zusätzlich erschwert wird das Treffen einer entsprechenden Aussage mit den Daten der eigenen Studie durch den Umstand, dass HCV-Genotyp 1 und 4, die gemeinsam 82,9% aller HCV-Infektionen im eigenen Kollektiv stellten, mit einem schlechten Ansprechen auf die Therapie mit PEG-Interferon+Ribavirin verbunden sind (Niederau et al., 1998; Poynard et al., 1998; Poynard et al., 2000). Es musste jedoch in der eigenen Arbeit ein Vergleich der Patienten mit Genotyp 1 versus Patienten mit Genotyp 2-4 erfolgen. Diese Vermischung des prognostischen Risikos in der Gruppe mit Genotyp 2-3 ist sicherlich negativ zu bewerten, aber es lagen einfach zu wenig Patienten mit Nicht-Genotyp 1 vor. Für künftige Studien ist zu fordern, dass der Anteil von HCV-Patienten mit Nicht-Genotyp 1-Infektion deutlich erhöht werden muss und dies gilt für alle Genotypen der Klassen 2, 3 und 4. Unterbleibt dies, kann keine valide Aussage getroffen werden. Diese Erhöhung der Fallzahlen ist unumgänglich, denn es gibt eindeutige Unterschiede in der Prognose. In der PRESCO-Studie von Nunez et al. (2006) wurden eine größere Zahl von HIV-/HCV-koinfizierte Patienten (n=542) rekrutiert, die analog zur eigenen Studie erhöhte ALT-Werte vor der HCV-Therapie zeigten. In dieser Studie wurden Patienten mit HCV-Genotyp 1 bzw. 4 länger (12-18 Monate) mit pegyliertem Interferon und Ribavirin therapiert als Patienten mit HCV-Genotyp 2 bzw. 3 (6-12 Monate). Insgesamt fielen in der PRESCO-Studie die Gesamtheilungsrate für alle HCV-Genotypen mit 63% etwas besser aus als die eigenen Ergebnisse. Im Gegensatz zu unserer Studie, deren Fallzahl für eine analoge Subgruppenanalyse deutlich zu klein war, konnte in der PRESCO-Studie der Nachweis erbracht werden, dass die Heilungsrate von HCV Genotyp 1 (50%) und 4 (44%) erheblich schlechter ausfällt als für die Genotypen 2/3 (85%). Die Genotypenverteilung

der eigenen Patienten ist aber nicht allein ausreichend, um unsere gute Gesamtheilungsrate zu erklären, denn der Anteil von Patienten mit für die Prognose günstigen HCV-Genotypen war mit 20% nur gering. Trotz gewisser methodischer Unwägbarkeiten (kleine Gruppengröße, Überwiegen des Genotyps 1 und 4) erscheint das vorliegende Patientenkollektiv aber hinlänglich repräsentativ, um weitere Aussagen von verschiedenen Einflussfaktoren auf die HCV-Response zu treffen.

Ein weiterer Punkt, der Einfluss auf den Therapieerfolg einer anti-HCV-Behandlung haben könnte, wäre ein Einfluss der parallel durchgeführten HAART bei HIV-/HCV-Koinfizierten denkbar. Eine Kasuistik von Endo et al. (2009) deutet darauf hin, dass auch ein HAART-Regime selbst einen Einfluss auf eine nicht behandelte chronische HCV-Infektion haben kann. Die Autoren beschreiben einen 23jährigen Patienten mit Hämophilie, der sich 1986 HIV zugezogen hatte. 1995 trat eine chronische aktive HCV mit dem Genotyp 3a zu, die zu HCV RNA-Werten von  $500-4.500 \times 10^3$  IU/ml führte, während die Serum-ALT-Werte kontinuierlich oberhalb des oberen Grenzwertes lagen. Die HCV-Infektion blieb unbehandelt. Ab 1997 wurde der Patient mit einer HAART aus Zidovudin (NRTI), Lamivudin (NRTI), und Indinavir (PI) behandelt, die die HI-Viruslast auf Werte unter 50 Kopien/ml reduzierte, jedoch keinen Einfluss auf den HCV-RNA-Wert hatte. Nach einer Umstellung der HAART im Jahre 2006 auf Emitricitabin (NRTI), Tenofovir (NRTI), Atazanavir (PI) und Ritonavir (PI) reduzierte sich der HCV-RNA-Wert binnen vier Wochen in den Bereich unterhalb der Nachweisgrenze. Dieses Phänomen lässt sich anhand der eigenen Daten nicht bestätigen, da in der eigenen Arbeit ausschließlich Patienten mit akuter HCV-/HIV-Koinfektion untersucht wurden und eine Reduktion der entsprechenden RNA-Werte auch auf eine Spontanremission der HCV zugeführt werden könnte. Ob sich jedoch unter Anwendung bestimmter HAART-Regime bei HIV-/HCV-Koinfizierten eine Reduktion der HCV-RNA erreichen lässt bzw. eine erhöhte Rate an spontanen Remissionen zeigt, die höher liegt als jene, die bei HIV-/HCV-Koinfizierten binnen der ersten 12 Wochen nach Infektion beschrieben wird (Gilleece et al., 2005; 21% bzw. 11/55), wäre eine interessante Fragestellung für künftige Studien.

Ein Bestandteil der HAART-Regime, nämlich NRTI Zidovudine, bedarf wie alle anderen NRTI's einer intrazellulären Aktivierung in pharmakologisch aktives Triphos-

phat, welches mit endogenen Deoxynukleotid-Triphosphat kompetitiv um die Bindung an der HIV-Reverse Transkriptase konkurriert. Seit längerem ist bekannt, dass Ribavirin als einer der Hauptbestandteile der anti-HCV-Therapie in vitro die Aktivierung von Zidovudine beeinträchtigt (Vogt et al., 1987). In einer Studie an 14 HCV-/HIV-Koinfizierten konnten jedoch Aweeka et al. (2007) nachweisen, dass Ribavirin die Bildung von Zidovudine-Triphosphat während einer achtwöchigen anti-HCV-Therapie nicht negativ beeinflusst. Da Zidovudine auch bei einer Reihe der eigenen Patienten Bestandteil der parallel zur anti-HCV-Therapie weiter eingesetzten HAART war, dürfte deshalb davon ausgegangen werden, dass Ribavirin auch in der eigenen Studie keinen negativen Einfluss auf die Wirkung dieses Bestandteiles der HAART hatte.

Auch der HAART-Bestandteil Abacavir wird mit einer erhöhten Versagensrate der antiviralen Therapie gegen HCV in Verbindung gebracht. Laufer et al. (2008) konnten bei 244 HCV-/HIV-koinfizierten Patienten, die mit PEG-Interferon und Ribavirin gegen HCV behandelt worden waren, keinen negativen Einfluss von Abacavir auf die SVR nachweisen. In der Patientengruppe mit einer Abacavir-HAART war die SVR nicht signifikant unterschiedlich zur SVR einer Abacavir-freien HAART (46,2% vs. 46,3%). Die eigene Arbeit bestätigt das Resultat von Laufer et al. (2008) insofern, als dass die Anämierate unter AZT-HAART im 12wöchigen anti-HCV-Therapiezeitraum ebenso hoch war wie bei Patienten ohne AZT-HAART. In einer umfangreichen Studie von EuroSIDA-Daten (4929 Patienten) zeigte sich ebenfalls, dass keine spezifische Komponente einer antiretroviralen Therapie bei HCV-infizierten HIV-Patienten schlechter toleriert wurde und damit häufiger zu einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen zwang (Mocroft et al. 2005). Insofern lässt sich aus der Zusammensetzung der in der vorliegenden Studie eingesetzten HAART-Regime kein eigenständiger Einfluss auf die Erfolgsrate der anti-HCV-Behandlung ableiten (Aweeka et al., 2007).

Entscheidend für die Prognose einer erfolgreichen HCV-Behandlung war in der eigenen Studie das Auftreten einer Early Virological Response nach 12 Wochen, denn beim Vorhandensein einer EVR lag die Chance auf ein positives Outcome 2,1fach höher als beim Fehlen derselben (77,8% versus 37,5%). Auch das Auftreten einer Rapid Virological Response nach 4 Wochen zeigte sich von prognostischem Wert, da

beim Vorliegen derselben ein positives Outcome in 50% der Fälle gegeben war, während der Prozentsatz auf 18,2% sank, wenn keine RVR eingetreten war. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur. Zum einen gilt eine RVR als der beste prognostische Faktor für das Outcome bei HIV-negativen Patienten mit HCV-Infektion (Martinot-Peignoux et al., 2007). Zum anderen findet sich in der aktuellen Literatur auch bei HCV-/HIV-Koinfizierten eine RVR als prognostisch aussagekräftiger Faktor für das Outcome der HCV-Behandlung nach Peginterferon/Ribavirin-Therapie (Martin-Carbonero et al., 2008; Shea et al., 2008).

Der Versuch, das Auftreten einer Rapid bzw. Early Virological Response in Beziehung zu niedrigen bzw. hohen HCV-RNA-Werten bei Beginn der anti-HCV-Therapie zu setzen, zeigte das Resultat, dass bei Patienten mit niedrigeren HCV-RNA-Werten (< 500.000 IU/ml) sowohl die RVR als auch die EVR niedriger waren als bei Patienten mit hohen HCV-RNA-Werten (RVR: 29,6% vs. 57,1%; EVR: 55,6% vs. 71,4%). Bezieht man sich lediglich auf Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, ergibt sich für die RVR (33,3% vs. 50%) und EVR (57,1% vs. 66,7%) ein ähnliches Resultat. Dies steht wiederum in klarem Widerspruch zu Studien wie jener von Shea et al. (2008), in der eine niedrige Hepatitis C-Viruslast vor Therapiebeginn zu einer Verbesserung der RVR führte. Dieser Widerspruch beruht allerdings analog wie der Widerspruch bei der Viruslast auf dem einfachen Umstand, dass in der vorliegenden Studie viel zu wenig Patienten vorhanden sind, die hohe HCV-RNA-Werte bei HCV-Therapiebeginn aufweisen. Damit ist jeder Versuch, ein statistisch signifikantes Resultat erreichen zu wollen, von Beginn an mangels ausreichender Patientenzahl zum Scheitern verurteilt. Der Widerspruch, dass die jeweilige Virological Response bei Patienten mit hohen HCV-RNA-Werten bei Therapiebeginn besser ist als bei Patienten mit niedrigeren Werten dürfte sich bei einer größeren Kohorte höchstwahrscheinlich so nicht bestätigen lassen. Man darf bei solchen Fragestellungen nicht außer Acht lassen, dass in der Vergleichsliteratur (z.B. Shea et al., 2008) mehrere hundert Patienten untersucht wurden, während die eigene Studie derartiges nicht leisten konnte. Es bleibt deshalb weiteren Studien an HCV-/HIV-koinfizierten MSM-Patienten überlassen, auf der Basis deutlich umfangreicherer Kollektive diese Frage neuerlich zu untersuchen. Es empfiehlt sich jedoch, diesen Versuch erst bei Kollektiven zu unternehmen, die etwa fünf- bis zehnmal größer sind als die eigene Studie.



Bei der Bewertung des HCV-Behandlungserfolges muss bedacht werden, dass in unserer Studie unterschiedliche Therapieregime (Peginterferon-Monotherapie bei 20%, Peginterferon/Ribavirin-Kombination bei 80%) verwendet wurden, allerdings erhielten die meisten HCV-/HIV-Koinfizierten (60%) eine Therapie aus Peginterferon- $\alpha_{2a}$  mit Ribavirin über eine Zeit zwischen 24 bis 48 Wochen. Die Heilungsrate im Sinne eines negativen HCV-PCR-Nachweises, die bei den eigenen Patienten erreicht wurde, ist günstiger als jene, die in der Literatur bei HCV-/HIV-Koinfizierten beschrieben wird. Torrani et al. (2004) verwendeten in einer Studie an 848 Patienten ebenfalls pegyliertes Interferon mit und ohne Ribavirin für 48 Wochen und erzielten eine Ansprechrate von jeweils nur 40% unter Peginterferon- $\alpha_{2a}$ /Ribavirin bzw. alleiniger Gabe von Peginterferon- $\alpha_{2a}$  sowie von nur 12% unter Interferon- $\alpha_{2a}$ /Ribavirin. HCV/HIV-Koinfizierte mit HCV-Genotyp 1 zeigten eine Heilungsrate von 29% unter Peginterferon- $\alpha_{2a}$ /Ribavirin, 14% unter Peginterferon- $\alpha_{2a}$  und 7% unter Interferon- $\alpha_{2a}$ /Ribavirin. Bei Genotyp 2 oder 3 lagen die korrespondierenden Raten mit 62%, 36% und 20% deutlich günstiger. In der eigenen Studie unter überwiegendem Einsatz von Peginterferon- $\alpha_{2a}$  oder - $\alpha_{2b}$  plus jeweils Ribavirin erreichten wir eine Ansprechrate von letztlich 56,5% beim letzten Beobachtungstermin (12 Monate nach Ende der Therapiephase), wobei dieser Prozentsatz auf 23 der ursprünglich 35 beobachteten Infizierten beruht. Damit liegen die eigenen Resultate deutlich besser als jene von Torrani et al. (2004), was allerdings eher auf dem Unterschied beruhen dürfte, dass es sich bei den eigenen Patienten um Personen mit akuter Hepatitis C handelte, während Torrani et al. (2004) Patienten mit chronischer HCV bewertete. Die diesbezügliche Aussagekraft unserer Studie ist zusätzlich aufgrund der kleinen Gruppengröße eingeschränkt.

Zunächst kann ein Vergleich der Ergebnisse mit Studien erfolgen, die Patienten mit chronischer HCV-/HIV-Koinfektion untersuchten. Zieht man die Ergebnisse von Laguno et al. (2007) zu Rate, die HCV-/HIV-infizierte Patienten u.a. mit pegyliertem Interferon + Ribavirin über 12 Wochen behandelten, so erreichten jene Autoren bei Patienten mit Genotyp 1/4-Infektion eine EVR von 71% und eine SVR von 50%, während Patienten mit Genotyp 2/3-Infektion eine EVR von 94% und eine SVR von 62,5% aufwiesen. Dies zeigt wiederum, dass der Genotyp einen erheblichen Einfluss auf die EVR und SVR ausübt. Wurden alle Patienten von Laguno et al. (2007) hinsichtlich EVR und SVR ohne Berücksichtigung des Genotyps betrachtet, ergab sich

eine EVR von 80% und eine SVR von 31%. Da Laguno et al. (2007) nur 41 Patienten mit pegyliertem Interferon+Ribavirin behandelten, ist ihr Kollektiv nur etwas umfangreicher als die eigene Patientengruppe. Trotzdem ergab sich in ihrer Studie eine deutlich bessere EVR und SVR im Vergleich zu unseren Resultaten (28% bzw. 56%).

Ein realistischer Vergleich kann jedoch nur erfolgen, wenn die eigenen Patienten, die eine akute HCV bei bestehender HIV-Infektion aufwiesen, mit Studien verglichen werden, die ebenfalls Patienten mit akuter HCV-/HIV-Infektion untersuchten. Es finden sich bis heute in diesem Bereich aber nur relativ wenige Studien (Adeyemi 2007). Diese umfassen nur kleine Studiengruppen mit teilweise gemischten Kollektiven aus HIV-negativen und -positiven Patienten mit akuter HCV-Infektion.

De Rosa et al. (2006) untersuchten 19 Patienten (13 männliche, sechs weibliche), die eine akute HCV-Infektion des Genotyps 1 (11 Patienten), 3a (sechs Patienten) und 2 (zwei Patienten) aufwiesen. Lediglich drei dieser 11 Patienten hatten ebenfalls eine HIV-Infektion, die jedoch zum Behandlungszeitpunkt nicht medikamentös behandelt wurde. Die akute HCV-Infektion wurde mit PEG-Interferon  $\alpha_{2b}$  (1,06 - 1,66  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Woche) über 12 Wochen behandelt. Die SVR wurde 24 Wochen nach Ende der Therapie bestimmt und sie betrug im Gesamtkollektiv 74% (14/19). Die drei HIV-/HCV-Koinfizierten waren jeweils mit einem HCV-Genotyp 1 infiziert gewesen und erreichten in zwei Fällen eine SVR von 66,6% (2/3), während die SVR-Rate bei den HIV-negativen Patienten 75% (12/16) betrug.

Vogel et al. (2005b) untersuchten 11 HIV-Infizierte mit akuter HCV-Infektion (10 männliche und ein weiblicher Patient), von denen zum HCV-Infektionszeitpunkt drei Personen nicht mit einer HAART therapiert worden waren. Die anti-HCV-Therapie erfolgte primär mit PEG-Interferon- $\alpha_{2b}$  (n=6), aber auch mit PEG-Interferon- $\alpha_{2a}$  (n=3) oder Interferon- $\alpha_{2a}$  (n=2). Die ETR betrug bei diesen Patienten 90,9% (10/11) und die STR zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende betrug ebenfalls 90,9% (10/11). Lediglich ein akuter HCV/HIV-Infizierter unter PEG-Interferon- $\alpha_{2b}$ -Therapie war ein Non-Responder.

Die bisher fallstärkste Untersuchung an HIV-positiven MSM-Patienten mit akuter Hepatitis C wurde von Gilleece et al. (2005) als prospektive Studie unternommen. Bei den 55 männlichen Homosexuellen wurde mit PEG-Interferon- $\alpha_{2b}$  (1,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche) und gewichtsadaptiert Ribavirin (800-1200 mg/d) über 24 Wochen

therapiert. Die SVR zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende betrug 59% und lag damit am niedrigsten von allen betrachteten Studien. Die SVR von Gilleece et al. (2005) entspricht nahezu der SVR in der eigenen Studie (56%). Die Diskrepanz zu den deutlich höheren SVR Resultaten von de Rosa et al. (2006) und Vogel et al. (2005b) dürfte in der niedrigen Fallzahl beider Studien begründet liegen.

#### 4.6. Diskussion von HCV-Relapse und Spontanremission

Wird der während der HCV-Therapie zunächst negativ gewordene HCV-RNA-Nachweis zu einem späteren Zeitpunkt wieder positiv, spricht man von einem "Relapse" bzw. einem Rückfall. Nach Wasmuth und Rockstroh (2007) ist die Wahrscheinlichkeit für einen Relapse in den ersten Monaten nach Behandlungsende am höchsten und sinkt in der Folgezeit ab. Eine HCV-RNA-Bestimmung ist deshalb sechs Monate nach Ende der anti-HCV-Behandlung am sinnvollsten. Auch wenn in der Praxis häufig bereits nach 4 oder 8 Wochen ein HCV-RNA-Nachweis durchgeführt wird, um beim Patienten die Motivation zum Durchhalten der Therapie zu erhöhen, muss anhand unserer Daten darauf hingewiesen werden, dass nur 60% der Relapse-Fälle innerhalb der ersten 8 Wochen auftraten und eben 40% der Fälle zwischen der 16.-28. Woche nach Therapieende. Eine spätere HCV-RNA-Bestimmung bleibt deshalb unerlässlich für die sichere Abklärung eines Relapse.

Der Anteil von Patienten mit Relapse (28,6%) in unserer Studie, die von Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion dominiert wurde, entspricht den Ergebnissen der Pegasys Ribavirina Espana Coinfeccion (PRESCO) Studie von Nunez et al. (2007). Diese Autoren konnten bei HIV-Infizierte mit einer HCV-Koinfektion der Genotypen 1 bis 4, die analog zur eigenen Studie mit Peginterferon- $\alpha_{2a}$  und Ribavirin behandelt wurden, auf der Basis von 262 auswertbaren Patienten eine Gesamtelapserate von 24% ermitteln. Dabei zeigten HCV-Infizierte mit Genotyp 1 (33%) im Vergleich zu Genotyp 2/3 (18%) und Genotyp 4 (21%) die mit Abstand höchste Relapserate.

Obwohl die 10 Patienten mit Relapse in unserer Studie einer neuerlichen anti-HCV-Therapie mit Peginterferon + Ribavirin unterzogen wurden, gelang nur in drei Fällen eine Heilung der HCV-Infektion im Sinne einer sustained virological response. Diese

30%ige Erfolgsrate bei wiederholter HCV-Therapie entspricht ebenfalls Angaben aus der Literatur. So stellten Crespo et al. (2008) bei 54 Patienten mit HCV-/HIV-Koinfektion nach erfolgter Lebertransplantation und zunächst erfolgloser anti-HCV-Vorbehandlung mit Interferon ebenfalls nur eine 30%ige Rate von sustained response bei ihren Patienten fest.

Obgleich von Nunez et al. (2007) eine Genotyp-Abhängigkeit der Relapserate bei HCV-Infektion dahingehend gezeigt wurde, dass Relapseraten bei Genotyp 1 deutlich höher als bei Genotyp 2/3 oder 4 sind, zeigen unsere Resultate einen gegenläufigen Trend. In unserer Untersuchung war der Anteil von Relapse bei Genotyp 1 (5 von 28 Fällen bzw. 25%) niedriger als bei Genotyp 2 (1 von 2 bzw. 50%), 3 (1 von 3 bzw. 33%) oder 4 (1 von 1 bzw. 100%). Diese Diskrepanz beruht aber aller Wahrscheinlichkeit nach zum einen auf der geringen Absolutzahl von Patienten in der eigenen Studie als auch zum anderen auf einer sehr kleinen Zahl von Nicht-Genotyp 1-Infektionen, so dass die prozentualen Anteile nicht aussagekräftig für belastbare Schlussfolgerungen einer Genotypabhängigkeit der Relapserate sind.

Drei unserer 40 HCV-/HIV-koinfizierten Patienten zeigten eine HCV-Spontanremission binnen drei Monaten nach Erstdiagnose. Somit lag die Spontanremissionsrate bei 7,5% und damit etwas niedriger als in der Studie von Melendez-Morales et al. (2007), die eine Spontanremissionsrate von 12,8% bei 478 HIV-positiven HCV-Infizierten berichteten. Melendez-Morales et al. (2007) fanden keinen Zusammenhang zwischen der HCV-Spontanremission und der HIV-Viruslast, der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl oder der anti-HIV-Therapie. Dies gilt in analoger Weise auch für die eigene Studie, da wir keinerlei Veränderungen der HI-Viruslast und der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl über den Beobachtungszeitraum feststellen konnten. Zusätzlich fanden wir auch keinerlei Veränderung von Hämoglobinkonzentration, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie der drei untersuchten Laborparameter  $\gamma$ -GT, ALT und AST. Mit den in unserer Studie vorhandenen Parametern lässt sich demnach keine Ursache für die Spontanremission einer HCV aufdecken, wobei zusätzlich das Problem einer sehr niedrigen Rate von Patienten mit Spontanremission besteht. In der Literatur gibt es bis heute keine Erklärung für das Phänomen der Spontanremission bei HCV, wobei dieses Phänomen sogar bei HIV-positiven Patienten mit HCV-Infektion auftritt, die eine erfolgreiche Lebertransplan-

tation erhalten hatten und danach HCV-negativ wurden (Bhagat et al. 2008). Es muss weiteren Studien vorbehalten bleiben, entsprechende Ergebnisse zu erarbeiten.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte 40 HIV-infizierte homosexuelle Patienten, bei denen eine akute HCV-Infektion erstmals aufgetreten war. Die Patienten waren im Durchschnitt im Alter von  $30,8 \pm 1,0$  Jahren als HIV-positiv diagnostiziert worden und hatten im mittleren Alter von 36 Jahren eine zusätzliche HCV-Infektion erlitten. Der HCV-Genotyp war in 80% Typ 1, in 5,7% Typ 2, in 11,4% Typ 3 und in 2,9% Typ 4. 35 Patienten wurden bezüglich der HCV-Infektion behandelt, bei fünf Patienten war eine Therapie entweder wegen einer HCV-Spontanremission unnötig geworden ( $n=3$ ), weil eine zu niedrige  $CD_4^+$ -Zellzahl (unter  $350/\mu\text{l}$ ) vorlag ( $n=1$ ) oder weil der Patienten eine solche Therapie ablehnte ( $n=1$ ). Die Mehrzahl der 35 behandelten HIV-/HCV-Koinfizierten ( $n=21$ ; 56,7%) erhielt ein Kombinationsregime aus Peginterferon  $\alpha_{2a}$  plus Ribavirin.

Das Ansprechen der HCV/HIV-koinfizierten Patienten auf die anti-HCV-Therapie war gut. Die Rapid Virological Response betrug 35,3%, die Early Virological Response 60%. Bei 34 Patienten konnte nach 12 Monaten eine HCV-PCR durchgeführt werden und hierbei betrug die Sustained Virological Response 58,8%.

Als Einflussfaktoren auf das Ansprechen der HCV-Therapie bei HCV/HIV-Koinfizierten konnten wir Hämoglobingehalt, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie laborchemische Parameter ( $\gamma$ -GT, ALT, AST) ausschließen. Analoges gilt für HCV-Virenlast, HI-Virenlast und  $CD_4^+$ -Zellzahl. Entscheidend für die Prognose einer erfolgreichen HCV-Behandlung war das Auftreten einer Early Virological Response nach 12 Wochen, denn beim Vorhandensein einer EVR lag die Chance auf ein positives Outcome 2,1fach höher als beim Fehlen derselben (77,8% versus 37,5%). Auch das Auftreten einer Rapid Virological Response nach 4 Wochen zeigte sich von prognostischem Wert, da beim Vorliegen derselben ein positives Outcome in 50% der Fälle gegeben war, während der Prozentsatz auf 18,2% sank, wenn keine RVR eingetreten war.

Bezogen auf den Immunstatus ( $CD_4^+$ -Zellzahl) übte eine parallel zur HIV-Therapie durchgeführte HCV-Therapie keinen negativen Einfluss auf die  $CD_4^+$ -Zellzahl aus. Eine parallele Behandlung sowohl von HIV als auch HCV hat demnach keinen negativen Einfluss auf den Immunstatus der Patienten.

Bei einer kleinen Zahl interviewter HCV/HIV-Koinfizierter (n=10) zeigte sich in unserer Untersuchung, dass für die HCV-Infektion das Teilen einer Schnupfenhilfe zur nasalen Applikation von Drogen (Koks, Speed) von erheblicher Bedeutung sein könnte. Inwieweit diese Infektionsroute aber den Einfluss von sonstigem Risikoverhalten (ungeschützter Analverkehr, Gruppensex, Fisting, usw.) dominiert, kann aufgrund der geringen Fallzahl nicht abschließend beurteilt werden.

Insgesamt sprechen die eigenen Ergebnisse für einen möglichst frühen Beginn der anti-HCV-Therapie und zwar unabhängig vom Genotyp und einer parallel durchgeführten HAART.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abdala N, Carney JM, Durante AJ, Klimov N, Ostrovski D, Somlai AM, Kozlov A, Heimer R. Estimating the prevalence of syringe-borne and sexually transmitted diseases among injection drug users in St. Petersburg, Russia. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 697-703
2. Adeyemi OM. Hepatitis C in HIV-positive patients - treatment and liver disease outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 75-87
3. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, Kramer E, Miller JK, Mandel E, Hadler SC, Margolis HS. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *J Am Med Assoc* 1989; 262: 1201-1205
4. Alter MJ, Sampliner RE. Hepatitis C: and miles to go before we sleep. *N Engl J Med* 1989; 321: 1538-1540
5. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Hoyer LA, Fields HA, Bradley DW. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 2231-2235
6. Alter MJ. Inapparent transmission of hepatitis C: footprints in the sand. *Hepatology* 1991; 14: 389-391
7. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905
8. Andersson K, Chung RT. Hepatitis C virus in the HIV-infected patient. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 303-320
9. Aweeka FT, Kang M, Yu JY, Lizak P, Alston B, Chung RT, the AIDS Clinical Trials Group 5092s Study Team. Pharmacokinetic evaluation of the effects of ribavirin on zidovudine triphosphate formation: ACTG 5092s Study Team. *HIV Med* 2007; 8: 288-294
10. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Pretreatment assessment and predictors of hepatitis C virus treatment in US veterans coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *J Viral Hepatitis* 2006; 13: 799-810
11. Bhagat V, Foont JA, Schiff ER, Regev A. Spontaneous clearance of hepatitis C virus after liver transplantation in two patients coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Liver Transpl* 14: 92-95



12. Bedimo R, Ghurani R, Nsuami M, Turner D, Kvanli MB, Brown G, Margolis D. Lipid abnormalities in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Medicine* 2006; 7: 530-536
13. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, Saveria Croc`e L, Granito A, Tiribelli C, Bellentani S. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1-6
14. Behrens SE, Tomei L, De Francesco R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Embo J* 1996; 15: 12-22
15. Berenguer J, Ribera J, Domingo P. Didanosine, lamivudine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV infection: planned 24-week analysis of a prospective randomized non-inferiority clinical trial, GESIDA 39/03. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, USA, 25.-28.02.2007, Abstract 504
16. Berg T, Konig V, Kuther S, Heuft HG, Wittmann G, Lobeck H, Hopf U. prognostic relevance of hepatitis C virus genotype for responsiveness to interferon-alpha. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 426-430
17. BHIVA: Guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy 2005. <http://www.bihva.org/guidelines/2005/BHIVA-guidelines/index.html> (Zugriffsdatum: 03.04.2009)
18. Bini EJ, Currie SL, Shen H, Bräu N, Schmidt W, Anand BS, Cheung R, Wright L. National multicenter study of HIV testing and HIV seropositivity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 732-739
19. Bräu N. Chronic hepatitis C in patients with HIV/AIDS: a new challenge in antiviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 991-995
20. Braitstein P, Li K, Kerr T, Montaner JSG, Hogg RS, Wood E. Differences in access to care among injection drug users infected either with HIV and hepatitis C or hepatitis C alone. *AIDS Care* 2006; 18: 690-693
21. Brodt HR, Helm EB, Kamps BS. *AIDS 1997. Diagnostik und Therapie*. 7. Aufl. Köln: Steinhäuser Verlag, 1997
22. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731-1738

23. Brugal MT, Pulido J, Toro C, de la Fuente L, Bravo MJ, Ballesta R, Soriano V, Barrio G, Vallejo F, Domingo-Salvany A, Castellano Y. Injecting, sexual risk behaviors and HIV infection in young cocaine and heroin users in Spain. *Eur Addict Res* 2009; 15: 171-178
24. Bruno S, Facciotto C. The natural course of HCV infection and the need for treatment. *Ann Hepatol* 2008; 7: 114-119
25. Cacoub P, Rosenthal E, Halfon P, Sene D, Perronne C, Pol S. Treatment of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection: from large trials to real life. *J Viral Hepatitis* 2006; 13: 678-682
26. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath S, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351: 536-537
27. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Am Med Assoc* 23; 2839-2848
28. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362
29. Choo QL, Kuo G, Weiner A, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Identification of the major, parenteral non-A, non-B hepatitis agent (hepatitis C virus) using a recombinant cDNA approach. *Semin Liver Dis* 1992; 12: 279-288
30. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C. 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
31. Chung RT, Sherman KE. Clinical need and therapeutic targets for new HCV agents. *Clinical Care Options*, LLC, Roche, 2007
32. Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C. *Science* 1999; 285: 26-30
33. Concorde Coordinating Committee. MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV-infection. *Lancet* 1994; 343: 871-881

34. Conry-Cantilena C, van Raden M, Gobble J, Melpolder J, Shakila O, Viladomiu L, Cheung L, Dibisceglie A, Hoffnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-1696
35. Crespo M, Mira JA, Pineda JA, van den Eynde E, Rios-Villegas MJ, Collado A, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Cortes LF, Gonzalez-Serrano M, Rivero A, Merino D, Esteban JI. Efficacy of pegylated interferon and ribavirin for retreatment of chronic HCV infection in HIV co-infected patients failing a previous standard interferon-based regimen. *J Antimicrob Chemother* 2008 (Epub ahead of print)
36. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, Fisher M, Johnson AM, Dusheiko GM. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007; 21: 983-991
37. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 2002; 16: 201-207.
38. Delta Coordinating Committee. A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 2006; 348: 283-291
39. Department of Health and Human Services Diagnosis rates of HIV/AIDS among persons aged 13 and older by area of residence, 2006 - 33 states and 5 U.S. dependent areas with confidential name-based HIV-infection reporting. *HIV Surveillance Report* 2006; 18: 1-55, <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/2006report/pdf/2006SurveillanceReport.pdf> (Zugriffsdatum: 03.04.2009)
40. Deutsch-Österreichische Empfehlung. Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Verabschiedet auf der Mitgliederversammlung der Deutschen AIDS-Gesellschaft in Köln, 05.09.2008; [http://www.rki.de/cln\\_153/nn\\_753398/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Therapie/Leitlinien/D\\_A\\_antiretroviral\\_09\\_08.pdf](http://www.rki.de/cln_153/nn_753398/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Therapie/Leitlinien/D_A_antiretroviral_09_08.pdf) (Zugriffsdatum: 03.04.2009)
41. del Rio C. Current concepts in antiretroviral therapy failure. *Top HIV Med* 2006; 14: 102-106
42. de Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Raiteri R, Di Perri G. Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon alpha-2b treatment for acute hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 360-363
43. de Souza-Thomas L, Dougan S, Emmet L, James L. HIV and other sexually transmitted infections in the United Kingdom: an update 2005. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051222.asp> (Zugriffsdatum: 19.04.2007)

44. de Vries MJ, te Rijdt B, van Nieuwkerk CMJ. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 109-113
45. DHSS. United States Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines>, 10. Okt. 2006
46. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl.1): 66-70
47. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow up of chronic post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969-974
48. Dimitrakopoulos A, Takou A, Haida A, Molangeli S, Gialeraki A, Kordossis T. The prevalence of hepatitis B and C in HIV-positive Greek patients: relationship to survival of deceased AIDS patients. *J Infect* 2000; 40: 127-131
49. DÖ. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. [http://www.diagnet.de/media/PDF\\_D\\_A\\_antiretroviral\\_06\\_05.pdf](http://www.diagnet.de/media/PDF_D_A_antiretroviral_06_05.pdf), Stand Juni 2005 (Zugriffsdatum: 03.04.2009)
50. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepria AC, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis* 1995; 172: 1503-1508
51. Endo T, Fujimoto K, Nishio M, Yamamoto S, Obara M, Sato N, Koike T. Case report: clearance of hepatitis C virus after changing the HAART regimen in a patient infected with hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 2009; 81: 979-982
52. European Medical Agency. Rebetol-Produktinformation. 2008, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/H-246-PI-de.pdf> (Zugriffsdatum: 02.02.2009)
53. Feldbaum H, Lee K, Patel P. The national security implications of HIV/AIDS. *PLoS Medicine* 2006; 3: e171
54. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, Thung SN, Fiel MI, Branch AD. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis* 2008, 198: 683-686
55. Fischer B, Powis J, Firestone-Cruz M, Rudzinski K, Rehm J. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 29-32

56. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, Wulfsohn M, Hirsch MS, Antoniskis D, Ho M, Richman DD, Fuchs E. A randomized controlled trial of a reduced dialy dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1009-1014
57. Fumaz CR, Munoz-Moreno JA, Ballesteros AL, Paredes R, Ferrer MJ, Salas A, Fuster D, Masmitja E, Perez-Alvarez N, Gomez G, Tural C, Clotet B. Influence of the type of pegylated interferon on the onset of depressive and neuropsychiatric symptoms in HIV-HCV coinfecting patients. *AIDS Care* 2007; 19: 138-145
58. Fuster D, Planas R, Gonzalez J, Force L, Cervantes M, Vilaro J, Roget M, Garcia I, Pedrol E, Tor J, Ballesteros AL, Salas A, Sirera G, Videla S, Clotet B, Tural C. Results of a study of prolonging treatment with pegylated interferon-a2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfecting patients with no early virological response. *Antiviral Ther* 2006; 11: 473-482
59. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desonclos JC, Dominguez S. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill* 2005; 10: 115-117
60. Gilleece Y, Browne R, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, Gazzard BG, Nelson MR. 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: 41-46
61. Giraudon I, Ruf M, Maguire H, Charlett A, Ncube F, Turner J. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002-2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect* 2008; 84: 111-115
62. Goodgame B, Shaheen NJ, Galanko J. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2535-2542
63. Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men - results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; 19: 969-974
64. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, Hirschel B, Janin P, Francioli P, Flepp M, Telenti A. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800-1805

65. Guzman R, Colfax GH, Wheeler S, Mansergh G, Marks G, Rader M, Buchbinder S. Negotiated safety relationships and sexual behavior among a diverse sample of HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 82-86
66. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335: 1081-1090
67. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 3. Aufl. Berlin: Springer Verlag, 1999
68. Hammelstein P, Regli D. Habituelles und sporadisches sexuelles Risikoverhalten bei Männern, die Sex mit Männern haben. 2005, <http://psylux.psych.tu-dresden.de/workshopkongress2005/forschungsreferate%20-1/hammelstein-foref.pdf>
69. Han JH, Shyamala V, Richman KH, Brauer MJ, Irvine B, Urdea MS, Tekamp-Olson P, Kuo G, Choo QL, Houghton M. Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly(A) tails at the 3' end. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1711-1715
70. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* 2000, 355: 2147-2152
71. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn JO. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 1119-1129
72. Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haagmans BL, Tilanus HW, van der Laan LJW. Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with Cyclosporin A and Interferon-alpha. *Gastroenterology* 2006; 131: 1452-1462
73. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333: 450-451
74. Hofmann-LaRoche. HIV/HCV-Koinfektion: 40% der Patienten können erfolgreich behandelt werden. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 911
75. Hoffmann C. ART 2008. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (Hrsg.). *HIV.NET 2008*. <http://www.hiv.net>, Steinhäuser Verlag, 2008; 97-100, 101-142, 170-184 (Zugriffsdatum: 20.12.2008)

76. Hoffmann C. Wann mit der ART anfangen? In: Hoffmann C, Rockstroh JK (Hrsg.). HIV 2009. <http://www.hivbuch.de>, Medizin Fokus Verlag, 2009; 174-185 (Zugriffsdatum: 03.04.2009)
77. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Back DJ. Effects of drugs on 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehidrotimidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1231-1236
78. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444-2451
79. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 381-388
80. Hoyos-Orrego A, Massaro-Ceballos M, Ospina-Ospina M, Gomez-Builes C, Vane-gas-Arroyave N, Tobon-Pereira J, Jaramillo-Hurtado J, Gureles-Lopez MT. Serological markers and risk factors for hepatitis B and C viruses in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2006; 48: 321-326
81. Hultgren C, Milich DR, Weiland O. The antiviral compound Ribavirin modulates T helper Th1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J Gen Virol* 1998; 79: 2381-2392
82. Jerene D, Lindjorn B. Disease progression among untreated HIV-infected patients in South Ethopia: implications for patient care. *MedGenMed* 2005; 7: 66-69
83. Jin F, Prestage GP, Matthews G, Zablotska I, Rawstone P, Kippax SC, Kaldor JM, Grulich AE. Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: data from two cohorts of HIV negative and HIV positive men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect*, 2009; DOI: 10.1136/sti.2009.038182
84. Kamps BS. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (Hrsg.): HIV-Net 2007. Steinhäuser Verlag, Wuppertal-Beyenburg, 2007: 27-44
85. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233
86. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, Lazzarin A, Antunes F, Francioli P, Brettle RP, Parkin JM, Gonzales-Lahoz J, Lundgren JD. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. EuroSIDA Study Group. *AIDS* 1998; 12: 2031-2039
87. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. NANB post-transfusion hepatitis: looking back on the second decade. *Ann Intern Med* 1993; 119: 110-115

88. Kresge J. CROI covers advancements from start to finish. IAVI Report 2006: 10 <http://www.iavireport.org/Issues/Issue10-1/croi.asp> (Zugriffsdatum: 21.04.2007)
89. Kubitschke A., Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Verletzungen mit Hepatitis-C-Virus-kontaminierten Nadeln. Wie hoch ist das Risiko einer Serokonversion bei medizinischem Personal? *Internist* 2007; 48: 1165-1172
90. Laguno M, Larrousse M, Murillas J, Blanco JL, Leon A, Milinkovic A, Lonca M, Martinez E, Sanchez-Tapias JM, de Lazzari E, Gatell JM, Costa J, Mallolas J. Predictive value of early virologic response in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected patients treated with an Interferon-based regimen plus ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 174-178
91. Laskus T, Operskalski EA, Radkowski M, Wilkinson J, Mack WJ, de Giacomo M, Al-Harhi L, Chen Z, Xu J, Kovacs A. Negative-strand hepatitis C virus (HCV) RNA in peripheral blood mononuclear cells from anti-HCV-positive/HIV-infected women. *J Infect Dis* 2007; 195: 124-133
92. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of Ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35: 1002-1009
93. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, Bonet L, Veloso S, Gatell JM, Mallolas J. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008; 13: 953-957
94. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1254-1258
95. Leshel-Hauzeneder M. Effektive HCV-Therapie senkt Mortalität der HIV-Infektion. *Fortschr Med* 2003; 145: 53
96. Li C, Fu Y, Lu L, Ji W, Yu J, Hagedorn CH, Zhang L. Complete genomic sequences for hepatitis C virus subtypes 6e and 6g isolated from chinese patients with injection drug use and HIV-1 coinfection. *J Med Virol* 2006; 78: 1061-1069
97. Lissen E, Clumeck N, Sola R, Mendes-Correa M, Montaner J, Nelson M, DePamphilis J, Pessoa M, Buggisch P, Main J, Dieterich D. Histological response to pegIFN $\gamma$ -2a (40 KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2006; 20: 2175-2181
98. Lopez-Caleya JF, Martin V, Martin L, Perez-Simon R, Carro JA, Alcoba M. Prevalence of coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in the Leon Health Area: 1992-2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 365-369



99. Low E, Vogel M, Rockstroh J, Nelson M. Acute Hepatitis C in HIV-positive individuals. *AIDS Rev* 2008; 10: 245-253
100. Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 31-36
101. Maag D, Castro C, Hong Z, Cameron CE. Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of Ribavirin. *J Biol Chem* 2001; 276: 46094-46098
102. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS* 2000; 25: 36-43
103. Matthews GV, Hellard M, Kaldor J, Lloyd A, Dore GJ. Further evidence of HCV sexual transmission among HIV-positive men who have sex with man: response to Danta et al. *AIDS* 2007; 21: 2112-2113
104. McMahon JM, Simm M, Milano D, Clatts M. Detection of hepatitis C virus in the nasal secretions of an intranasal drug-user. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 6-10
105. Martin-Carbonero L, Nunez M, Marino A, Marino AB, Alcover B. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2008; 22: 15-21
106. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-1005
107. Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari S. Rapide virological response at week 4 is the best predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: a multivariate analysis. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2007). Boston, MA. November 2-6, 2007. Abstract 303.
108. Mauss S. Chronische Hepatitis C und HIV. Aktuelle therapeutische Optionen. *Fortschr Med* 2001; 143: 46-49
109. Mauss S. Virale Hepatitis B/C und HIV. Therapie der Doppelinfektionen. *Forschr Med* 2003; 145: 21-25
110. Mayor AM, Gomez MA, Fernandez DM. Morbidity and mortality profile of human immunodeficiency virus-infected patients with and without hepatitis C co-infection. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74: 239-245

111. Melendez-Morales L, Konkle BA, Preiss L, Liliana D, Zhang M, Mathew P, Eyster ME. Chronic hepatitis B and other correlates of spontaneous clearance of hepatitis C virus among HIV-infected people with hemophilia. *AIDS* 2007; 21: 1631-1636
112. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, Munoz A. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *J Am Med Assoc* 2007; 297: 2340-2350
113. Mocroft A, Katlama C, Johnson Am, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A, Philips AN, Kirk O, Lundgren JD. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-296
114. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, Reiss P, Katlama C, Phillips A, Lundgren JD, EuroSIDA Study Group. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther* 2005; 10: 770-790
115. Naoumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europe. *J Hepatol* 1999; 31: 84-87
116. Nelson M. Meeting the clinical challenges of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection. New data on advances in treatment: an expert interview with Mark Nelson, M.D. *Medscape Infectious Diseases* 2006, [http://www.medscape.com/viewarticle/520519\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/520519_print) (Zugriffsdatum: 07.08.2008)
117. Niederau C, Kapagiannidis C. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland. *Med Klin* 2006; 101: 448-457
118. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W, Häussinger D. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-1695
119. Minosse C, Calcaterra S, Abbate I, Selleri M, Zaniratti MS, Capobianchi MR. Possible compartmentalization of hepatitis C viral replication in the genital tract of HIV-1-coinfected women. *J Infect Dis* 2006; 194: 1529-1536
120. Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *J Hepatol* 1999; 31: 65-70
121. Monto A, Kakar S, Dove LM, Bostrom A, Miller EL, Wright TL. Contributions to hepatic fibrosis in HIV-HCV coinfecting and HCV monoinfected patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1509-1515

122. Ning Q, Brown D, Parodo J. Ribavirin inhibits viral induced macrophage production of tumor necrosis factor, interleukin 1 and procoagulant activity and preserves Th1 cytokine production, but inhibits Th2 cytokine response. *J Immunol* 1998; 160: 3487-3493
123. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Lopez A. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon alfa-2a plus weight-based ribavirin dose in 389 HCV/HIV co-infected patients. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2006; PL13.1
124. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aquirrebengoa K, Ocampo A, Arazo P, Cervantes M, de Los Santos I, San Joaquin I, Echeverria S, Galindo MJ, Asensi V, Barreiro P, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, Guardiola JM, Romero M, Garcia-Samaniego J, Soriano V, PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: The PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retrovir* 2007; 23: 972-982
125. Nunez M, Marino A, Miralles C, Berdun MA. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 439-444
126. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Eurosurveillance* 2005; 10: 8-11
127. Opravil M, Torriani F, Sasadeusz J. Treatment exposure and sustained virologic response (SVR) in genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEG INF alpha2a) + ribavirin (RBV) in APRICOT (AIDS PEGASYS Ribavirin International Co-Infection Trial). Program and abstracts of the 45th Annual Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington D.C., USA, 16.-19.12.2005, Abstract-No. V-1179
128. Palepu A, Cheng DM, Kim T, Nunes D, Vidaver J, Alperen J, Saitz R, Samet JH. Substance abuse treatment and receipt of liver specialty care among persons coinfected with HIV/HCV who have alcohol problems. *J Substance Abuse Treat* 2006; 31: 411-417
129. Parsons TD, Tucker KA, Hall CD, Robertson WT, Eron JJ, Fried MW, Robertson KR. Neurocognitive functioning and HAART in HIV and hepatitis C virus coinfection. *AIDS* 2006; 20: 1591-1595
130. Peersico M, Persico E, Suozzo R. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760-764

131. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-1586
132. Perz G, Armstrong L, Farrington L, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538
133. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Aldins P, Losso M, Valerio L, Reiss P, Ledergerber B, Lundgren JD. HCV Co-infection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression: EuroSIDA Cohort. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. February 3-6, 2008. Abstract 1069.
134. Pistello M, Maggi F, Vatteroni L, Cecconi N, Panicucci F, Bresci GP, Cambar-della L, Taddei M, Bionda A, Tuoni M, Bendinelli M. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Italy. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 232-234
135. Piper W. *Innere Medizin*. Springer Verlag, Stuttgart, 2007; 405-406
136. Poynard T, Marcellin P, Lee SS. Randomized trial of interferon alpha 2 b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2 b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432 (Ib)
137. Poynard T, McHutchinson J, Gopodmann Z. Is an "A la carte" combination interferon alpha 2 b regime possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 211-217 (III)
138. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-2100
139. Puoti M, Zanini B, Bruno R, Airoidi M, Rossi S, Roldan EQ, El Hamad I, Moretti F, Castelli F, Sacchi P, Filice G, Carosi G. Clinical experiences with Interferon as monotherapy or in combination with Ribavirin in patients co-infected with HIV and HCV. *HIV Clin Trials* 2002; 3: 324-332
140. Robert Koch Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* 2006. <http://hiv.net/link.php?id=172>
141. Robert Koch Institut. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2006. *Epidemiol Bull* Nr. 49, 7. Dezember 2007

142. Robert Koch Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Aktuelle epidemiologische Daten (Stand vom 01.03.2008). Halbjahresbericht II/2007 aus dem Robert Koch-Institut. Epidemiol Bull Sonderausgabe A, 2. Mai 2008
143. Robert Koch Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. Epidemiol Bull Nr. 20, 18. Mai 2009
144. Rockstroh JK. Doppelinfektion mit HIV und HCV. Antivirale Therapie im Blickpunkt. Pressegespräch im Rahmen des 8. Deutschen AIDS-Kongresses, 6.7.2001 in Berlin. Fortschr Med 2001; 143: 54
145. Rockstroh JK. Hepatitis C- und HIV-Koinfektion. Aktuelle Aspekte in der Therapie. Fortschr Med 2002; 144 (Suppl. 1): 30-32
146. Rockstroh JK. APRICOT-Studie ausgewertet. Überraschend hohe virologische Response bei HIV-HCV-Koinfektion. Fortschr Med 2004; 146: 74-75
147. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J. 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
148. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou , Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. HIV Med 2008; 9: 82-88
149. Rockstroh JK, Mauss S. Management of HCV/HIV coinfection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology 2009. www.HepatologyTextbook.com, Flying Publisher 2009; 285-296 (Zugriffsdatum: 02.03.2009)
150. Rockstroh J, Peter L, Soriano V (2009) High hepatitis C viremia is associated with an increased risk for mortality in HIV/HCV-coinfected individuals. Abstract 101, 16th CROI 2009, Montreal, Kanada, Originaltext unter <http://media.capitalreach.com/media1204/r/retro/pod.mp3?mp3info=hn=app2~e=10661~sn=feb09~cn=retro~rid=-10~sess=4886315.mp3>
151. Rodriguez-Perez F, Suarez-Perez E, Alvarez-Rohena A. Prevalence of chronic hepatitis C virus genotypes among patients between 21 to 65 years old in Puerto Rico. PFHSJ 2004; 23: 49-56
152. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: Shift in the predominance of hepatitis C subtypes. J Med Virol 2000; 60: 122-125

153. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175: 164-168
154. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42:799-805
155. Santana JL, Rodriguez-Medina JR, Rodriguez-Orengo JF. Clinical challenge and controversies in the management of HIV/HCV-coinfected individuals. *PRHSJ* 2004; 23: 35-40
156. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Zerbi P, Duca PG, Gubertini G, Vago L, Fociani P, Giorgi R, Cargenel A. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002. *HIV Medicine* 2006; 7: 331-337
157. Schmidt AJ, Vogel M, Rockstroh JK, Radun D. Risk factors for hepatitis C in HIV positive MSM. A preliminary analysis of a case control study. Robert Koch Institut, Universitätsklinikum Bonn, Poster, 2008
158. Schooley RT. Perspective: HIV and hepatitis C virus coinfection: bad bedfellows. *Int AIDS Soc* 2005; 13: 112-116
159. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-111
160. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: a National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001; 33: 455-463
161. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institute of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl.1): 1-2
162. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl.1): 35-46
163. Shea DO, Tuite H, Farrell G, Codd M, Mulcahy F, Norris S, Bergin C. Role of rapid virological response in prediction of sustained virological response to PEG-IFN plus ribavirin in HCV/HIV coinfected individuals. *J Viral Hepat* 2008; 15: 483-489
164. Siafakis F, Flynn CP, Metsch L, LaLota M, Koblin BA, Bingham T, McFarland W, Raymond H, Behel S, Byers B, MacKellar D, Drake A, Gallagher K. HIV prevalence, unrecognized infection and HIV testing among men who have sex with men. Five U.S. cities, June 2004 - April 2005. *MMWR* 2005; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5424a2.htm> (Zugriffdatum: 19.04.2007)

165. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12
166. Soriano V, Pouti M, Sulkowski M. Care of patients with HIV and hepatitis C C visus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-1089
167. Spengler U, Rockstroh JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 1998; 29: 1023-1030
168. Stebbing J, Nelson M, Orkin C, Mandalia S, Bower M, Pozniak A, Gazzard B. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 501-505
169. Stiefelhagen P. Virushepatitiden. Eine diagnostische Herausforderung. *Fortschr Med* 2001; 143: 107-116
170. Strader DB, Seef LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 324-328
171. Strader DB, Wright T, Thomas DL. Diagnosis management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171
172. Streek H, Altfeld M. Die akute HIV-1-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (Hrsg.). *HIV.NET* 2008. <http://www.hiv.net>, Steinhäuser Verlag, 2008; 87-94 (Zugriffsdatum: 20.12.2008)
173. Takada N, Takase S, Enomoto N, Takada A, Date T. Clinical backgrounds of the patients having different types of hepatitis C virus genomes. *J Hepatol* 1992; 14: 35-40
174. Thakral B, Marwaha N, Chawla YK, Saluja K, Sharma A, Sharma PR, Minz RW, Agnihotri SK. Prevalence and significance of hepatitis C virus (HCV) seropositivity in blood donors. *Indian J Med Res* 2006; 124: 431-438
175. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 429-435
176. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466
177. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450

178. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol* 1999; 31: 80-83
179. Turner JM, Rider AT, Imrie J, Copas AJ, Edwards SG, Dodds JP, Stephenson JM. Behavioural predictors of subsequent hepatitis C diagnosis in a UK clinic sample of HIV positive men who have sex with men. *Sex Transm Inf* 2006; 82: 298-300
180. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, Prins M. Hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS* 2009; 23: F1-F7
181. van Soest H, Boland GJ, van Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. *Neth J Med* 2006; 64: 96-99
182. Vlahakis SR. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection. *J Med Liba* 2006; 54: 106-110
183. Vogel M, Voigt E, Schafer N. Orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients: outcome of 7 patients from the Bonn cohort. *Liver Transpl* 2005a; 11: 1515-1521
184. Vogel M, Bieniek B, Jessen H, Schewe CK, Hoffmann C, Baumgarten A, Kroidl A, Bogner JR, Spengler U, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005b; 12: 207-211
185. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987; 235: 1376-1379
186. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, Balfour HH, Reichman RC, Bartlett JA, Hirsch MS. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-949
187. Wasmuth JC, Rockstroh J. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (Hrsg.): *HIV.NET 2007*. Steinhäuser Verlag, Wuppertal-Beyenburg, [www.hiv.net](http://www.hiv.net), 2007; 519-538 (Zugriffsdatum: 20.12.2008)
188. Wasmuth JC, Rockstroh J. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS (Hrsg.): *HIV.NET 2008*. Steinhäuser Verlag, Wuppertal-Beyenburg, [www.hiv.net](http://www.hiv.net), 2008; 549-558



189. Wasmuth JC, Rockstroh J. HIV und HBV/HCV-Koinfektion. In: Hoffmann C, Rockstroh J: HIV 2009. Das Buch zu HIV und AIDS. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2009; 554-565 (<http://www.hivbuch.de>)
190. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology 2009. [www.HepatologyTextbook.com](http://www.HepatologyTextbook.com), Flying Publisher 2009; 37-47
191. Wang XP, Goodwin L, Kahn P, Gawel C, Cunha CB, Laser B, Sahn B, Kaplan MH. Influence of increased CD4 cell counts on the genetic variability of hepatitis C virus in patients co-infected with human immunodeficiency virus I. J Biomol Tech 2006; 17: 228-239
192. WHO. World Health Organization staging system for HIV infection and disease: preliminary testing by an international collaborative cross-sectional study. The WHO International Collaborating Group for the Study of the WHO Staging System. AIDS 1993; 7: 711-718
193. WHO UNAIDS. AIDS epidemic update. Stand: November 2009. [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_update\\_2009\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_update_2009_en.pdf) (Zugriffsdatum: 25.01.2010)
194. Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany - a 25-year multicenter study. J Hepatol 2005; 43: 590-598.
195. Wu L, Kottlil S, Lempicki R. Hepatic histologic response (HR) to combination therapy among HCV/HIV-coinfected individuals: Interferon induces HR independent of sustained virologic response (SVR). AIDS Res Hum Retrovirus 2006; 22: 1091-1098
196. Zeuzem S. Therapie von Problemfällen mit chronischer Hepatitis C. Praxis 2006; 95: 1459-1464
197. Zhu WM, Lin HJ, Zhang YF, Qiu DH, Feng JF, Gao MY, He N. Human immunodeficiency virus/sexually transmitted infection, risk behaviour and sexual networks among men who have sex with men in Taizhou City, Zhejiang province. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2009; 29: 994-998

## **7. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Jürgen K. Rockstroh für die Überlassung der Themenstellung, die aufmunternde Unterstützung, die stets gute und konstruktive Kritik und besonders für seine Geduld.

Ein Dank geht ebenfalls an meine Kollegen Stephan Dupke, Andreas Carganico und Axel Baumgarten sowie dem gesamten Team der Driesenerstrasse, die mir immer hilfreich zur Seite stehen. Ohne sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Desweiteren möchte ich mich für die Zusammenarbeit bei Axel J. Schmidt bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die es mir ermöglicht hat, mein Medizinstudium durchzuführen und mir immer zur Seite steht.

