

**Eine retrospektive Kohortenstudie zur Leberfibrose und -zirrhose
bei HIV-infizierten Patienten in Bonn:
Prävalenz, Ätiologie und klinischer Verlauf**

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

Kristina Lust geb. Waldfried

aus Köln

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Reichel

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.10.2015

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. C. P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis der Antiretroviralen Medikamente	10
1. Einleitung.....	12
1.1 HIV.....	12
1.1.1 Epidemiologie und Übertragungswege	12
1.1.2 Klinik und Verlauf	13
1.2 Kombinierte Antiretrovirale Therapie.....	17
1.2.1 Antiretrovirale Medikamente und ihre Charakteristika.....	19
1.2.2 Basiskombinationen der Antiretroviralen Therapie.....	24
1.2.3 Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente.....	25
1.3 Leberzirrhose	28
1.3.1 Diagnostik der Leberzirrhose	30
1.3.2 Leberzirrhose und HIV	35
1.4 Virushepatitiden	35
1.4.1 HIV/HCV-Koinfektion.....	35
1.4.2 HIV/HBV-Koinfektion.....	37
1.5 Fragestellung	39
2. Patienten und Methoden	40
2.1 Epidemiologische Daten	40
2.2 Klinische Parameter.....	40
2.3 Laborwerte.....	41

2.3.1	Lymphozytentypisierung.....	41
2.3.2	Bestimmung der HIV-RNA	41
2.3.3	Hepatitisserologie.....	41
2.3.4	Blutbild	42
2.3.5	Klinische Chemie	42
2.4	Nicht-invasive Bestimmung von Fibrose und Zirrhose	43
2.4.1	Transiente Elastographie	43
2.4.2	APRI-Score	43
2.5	Statistische Analyse.....	44
3.	Ergebnisse.....	45
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	45
3.1.1	Geschlecht, Alter und BMI.....	45
3.1.2	HIV-Status.....	45
3.1.3	HIV-Transmissionsweg	46
3.1.4	Virushepatitiden	46
3.1.5	Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus.....	47
3.1.6	Antiretrovirale Therapie	47
3.2	Nicht-invasive Diagnostik von Fibrose und Zirrhose	49
3.2.1	Ergebnisse der Transienten Elastographie	49
3.2.2	Fibroscanwerte und APRI-Score.....	49
3.3	Ätiologie der Leberfibrose und -zirrhose	50

3.4	Prävalenz von signifikanter Leberfibrose und -zirrhose in Abhängigkeit vom Risikoprofil	52
3.4.1	Transmissionsweg	54
3.4.2	Chronische Virushepatitiden und Fibrosegrad	57
3.4.3	Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus.....	60
3.4.4	HIV-Status.....	62
3.4.5	Antiretrovirale Therapie	65
3.5	Klinische Manifestationen der Leberfibrose bzw. –zirrhose und Leberstatus.....	72
3.6	Nicht-zirrhatische portale Hypertension	75
4.	Diskussion.....	76
4.1	Methodik	76
4.2	Überlegungen zum Patientenkollektiv.....	78
4.2.1	Alter, Geschlecht und Transmissionsweg	78
4.2.2	HIV-Status.....	79
4.3	Leberfibrose und Leberzirrhose	80
4.3.1	Ätiologie der Fibrose und Zirrhose	81
4.3.2	Klinische Manifestation der Leberzirrhose.....	89
4.4	Nicht-zirrhatische portale Hypertension (NCPH).....	90
4.5	Transiente Elastographie	91
4.5.1	Diagnostische Relevanz der Transienten Elastographie.....	91
4.5.2	Limitationen der Transienten Elastographie	94
4.5.3	Genauigkeit der TE	95

5.	Zusammenfassung	97
6.	Abbildungsverzeichnis.....	99
7.	Tabellenverzeichnis.....	100
8.	Anhang.....	102
9.	Literaturverzeichnis.....	104
10.	Danksagung	127

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
APRI	AST to Platelet Ratio Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
cART	Combined Antiretroviral Therapy
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalie-Virus
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DAA	Direct Acting Antivirals
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
ETV	Entecavir
FACS	Fluorescence-activated Cell Sorting
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
GdB	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Gp41	Glykoprotein 41

HAND	HIV-associated Neurocognitive Disorder
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex Virus
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
IVDA	Intravenous Drug Abuse
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MSM	Men who have sex with men
NCPH	Non-cirrhotic Portal Hypertension
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OR	Odds Ratio
PBC	Primäre Biliäre Zirrhose
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PY	Packyears

RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SIV	Simian Immundeficiency Virus
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STIKO	Ständige Impfkommission
TE	Transiente Elastographie
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
UNOS	United Network for Organ Sharing
WHO	World Health Organization

Antiretrovirale Medikamente

NRTI- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AZT	Zidovudin
CBV	Combivir (Kombination aus AZT und 3TC)
D4T	Stavudin
DDI	Didanosin
FTC	Emtricitabin
KVX	Kivexa (Kombination aus ABC und 3TC)
TDF	Tenofovir
TVD	Truvada (Kombination aus TDF und FTC)
TZV	Trizivir (Kombination aus AZT, 3TC und ABC)

NNRTI- Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

NVP	Nevirapin
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirin

PI- Proteaseinhibitoren

LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
DRV	Darunavir
ATV	Atazanavir
FPV	Fosamprenavir
SQV	Saquinavir
TPV	Tripranavir
RTV	Ritonavir
NFV	Nelfinavir

INI- Integrase-Inhibitoren

RAL	Raltegravir
DOL	Dolutegravir
ELV	Elvitegravir

Entry-Inhibitoren

MVC	Maraviroc
ENF (T-20)	Enfuvirtid

1. Einleitung

1.1 HIV

1.1.1 Epidemiologie und Übertragungswege

Der Erreger des erworbenen Immundefektsyndroms (Acquired Immune Deficiency Syndrome: AIDS) ist das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), das erstmals 1983 als Ursache von AIDS identifiziert wurde (Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1984). Die älteste bekannte HIV-positive Probe eines Menschen ist von 1959 und stammt aus Kinschasa (Worobey, 2008; Zhu et al., 1998). HIV ist ein lymphotropes Lentivirus aus der Familie der Retroviren. Es sind zwei Typen von HIV bekannt, die wiederum in Untergruppen unterteilt sind. Der häufigste Typ weltweit ist HIV-1 mit seinen vier Hauptgruppen M, N, O und P. HIV-2 wurde erstmals 1986 in Westafrika aus Patienten, die an AIDS erkrankt waren, isoliert (Clavel et al., 1987).

Laut Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) Global Report von 2012 liegt die HIV-Prävalenz für Erwachsene im Alter von 15 bis 49 Jahren weltweit bei 0,8 %, wobei es starke globale Unterschiede gibt. So beträgt die HIV-Prävalenz im subsaharischen Afrika 4,9 %, in Zentral- und Westeuropa dagegen 0,2 %. Ende 2011 wurde die Zahl der mit HIV lebenden Menschen auf 34,2 Millionen geschätzt. Es wurden 2,5 Millionen Neuinfektionen sowie 1,7 Millionen Todesfälle aufgrund von AIDS für das Jahr 2011 gemeldet (UNAIDS/World Health Organization (WHO), 2012). Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzte die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2013 auf 3.500 und die Zahl der mit HIV lebenden Personen Ende 2013 auf 80.000 (RKI, 2014).

HIV kann von Mensch zu Mensch über infektiöse Körperflüssigkeiten, vor allem Blut und Sperma, übertragen werden. Am Häufigsten wird das Virus über ungeschützten Geschlechtsverkehr übertragen. Die meisten Neuinfektionen in Deutschland sind auf homosexuellen Geschlechtsverkehr (Men who have Sex with Men: MSM) zurückzuführen. Von den laut RKI im Jahr 2013 rund 3.500 aufgetretenen Neuinfektionen infizierten sich Schätzungen zufolge 75 % über homosexuellen Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner. 15,7 % der Neuinfektionen waren auf heterosexuelle Kontakte zurückzuführen. Neben Geschlechtsverkehr war der intravenöse Drogengebrauch (Intravenous Drug Abuse: IVDA) die häufigste andere Infektionsursache. Das Risiko besteht hierbei im gemeinsamen Gebrauch der Injektionsutensilien. In Deutschland haben sich

im Jahr 2013 ungefähr 9,4 % durch IVDA infiziert (RKI, 2014). Außerdem kann durch intravenöse Gabe von kontaminierten Blutprodukten eine Übertragung des Virus erfolgen, sowie durch Stich- oder Schnittverletzungen mit kontaminierten medizinischen Instrumenten. Das Risiko einer vertikalen Übertragung von einer HIV-positiven Mutter auf das Kind beträgt ohne jegliche Prophylaxe bis zu 40 %. Durch Chemoprophylaxe, elektive Sectio caesarea und Stillverzicht kann das Risiko einer vertikalen Transmission auf unter 1 % gesenkt werden (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.v., 2014).

1.1.2 Klinik und Verlauf

Die Antikörperproduktion HIV-spezifischer Antikörper beginnt frühestens zwei Wochen nach HIV-Übertragung. Nach 12 Wochen sind in 95 % der Fälle HIV-spezifische Antikörper nachweisbar (Noah, 2009). Bei einem negativen HIV-Test 12 Wochen nach potentielltem Risikokontakt ist eine Infektion somit unwahrscheinlich. Der HIV-Test besteht zunächst aus einem Antikörper-Suchtest, zum Beispiel dem Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Im Falle eines positiven Testergebnisses wird zusätzlich ein Bestätigungstest durchgeführt, in der Regel ein Westernblot, um falsch positive Befunde auszuschließen (Noah, 2009).

Nach einer Inkubationszeit von circa ein bis sechs Wochen nach Ansteckung kommt es in etwa 40- 90 % der Fälle zu einem akuten Krankheitsbild mit den Symptomen Fieber, Hautausschlag, orale Ulzera und Lymphknotenschwellungen in verschiedenen Ausprägungen und Kombinationen (Streeck und Altfeld, 2010). Die akute HIV-Infektion wurde aufgrund der unspezifischen Symptome auch als Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild beschrieben (Cooper et al., 1985). In der Regel ist das akute Krankheitsbild auf ein bis zwei Wochen beschränkt. Die akute HIV-Infektion wird definiert durch das Vorliegen einer hohen HIV-Viruslast und gleichzeitiger Abwesenheit eines positiven anti-HIV-ELISA oder bei positivem HIV-Test, wenn der Westernblot in weniger als drei Banden positiv ist (Streeck und Altfeld, 2010). Die Viruslast steigt normalerweise in den ersten Wochen nach Infektion rapide bis auf über 100 Millionen Kopien HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) pro Milliliter an. Das Virus befällt Zellen des Immunsystems, die das CD4-Oberflächenantigen tragen. Durch Zerstörung dieser CD4-T-Lymphozyten kommt es während der akuten HIV-Infektion zu einem starken Abfall der Zellzahl. Nach der Primärinfektion steigt die CD4-Zellzahl zunächst wieder an und erreicht sogar fast die

Ausgangswerte (McMichael et al., 2010). In der Phase der akuten HIV-Infektion bildet sich vor allem in den T-Lymphozyten ein latentes Reservoir des Virus, das Immunsystem erleidet einen irreparablen Schaden und die Gefahr, andere Personen durch Geschlechtsverkehr oder Blutkontakt anzustecken, ist stark erhöht im Vergleich zur Latenzphase (Cohen et al., 2010; Powers et al., 2011). Mit der Bildung von HIV-Antikörpern kommt es zu einer Reduktion der Viruslast und zu einer asymptomatischen Latenzphase von durchschnittlich zehn Jahren.

Der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) -Klassifikation entsprechend wird die HIV-Infektion in die drei klinischen Kategorien A bis C sowie nach der Anzahl der T-Helferlymphozyten in die Stadien 1 bis 3 eingeteilt (s. Tab.1). Bei der individuellen Stadienzuordnung gilt die am weitesten fortgeschrittene Kategorie. Eine Rückklassifizierung wird nicht vorgenommen.

Tab. 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1993 (Rockstroh, 2012),
 CDC = Center for Disease Control and Prevention; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome

Klinik/ CD4-Zellen	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankungen
1 > 500	A1	B1	C1
2 200- 499	A2	B2	C2
3 < 200	A3	B3	C3

Das zur Kategorie A gehörende Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) wird von etwa 40 % der Patienten durchlaufen und bezeichnet eine länger als drei Monate andauernde Lymphknotenschwellung an mindestens zwei extralingualen Stellen. In Tabelle 2 sind die klinischen Kategorien mit den dazugehörigen Erkrankungen dargestellt.

Tab. 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Rockstroh, 2012),
CDC = Center for Disease Control and Prevention; HIV = Humanes Immundefizienz-
Virus

Kategorie A

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Lymphadenopathie-Syndrom

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Polyneuropathie

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- Cytomegalie-Virus- (CMV-) Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes Simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt, immunoblastisch oder primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

1.2 Kombinierte Antiretrovirale Therapie

Ziel der kombinierten antiretroviralen Therapie (combined Antiretroviral Therapy: cART) ist es, durch die Senkung der Plasmavirämie infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Progression der Erkrankung zu vermindern, eine Rekonstruktion der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung zu reduzieren (DAIG e.v., 2014; Palella et al., 1998).

Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich durch die cART deutlich verbessert (Egger et al., 2002). Eine Heilung ist mit derzeitig verfügbaren Medikamenten jedoch nicht möglich. Bereits eine Senkung der Virämie um 0,6 bis 2 log₁₀ vermindert Morbidität und Mortalität (Katzenstein et al., 1996). Um Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente zu verhindern, ist die Compliance von großer Bedeutung (Sethi et al., 2003). Nach Beginn der cART sollte die Therapie nach heutigem Wissensstand kontinuierlich fortgeführt werden, um die besten Therapieerfolge zu erzielen. Bei Patienten mit kontinuierlicher cART-Einnahme wurde eine bessere Erholung der CD4-Zellzahl und ein geringeres Risiko für opportunistische Infektionen beobachtet als bei Patienten mit diskontinuierlicher cART (Kaufmann et al., 2011). Außerdem senkt eine erfolgreiche cART die Infektiosität und somit das Transmissionsrisiko (Cohen et al., 2011).

Die Indikationen bzw. der Zeitpunkt für den Beginn mit einer cART richten sich nach Klinik, CD4-Zellzahl und Viruslast, wobei es je nach Land Unterschiede in den Leitlinien gibt. Bei Patienten mit einer symptomatischen HIV-Infektion, die also nach der CDC-Klassifikation der Kategorie B oder C angehören, sollte laut Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion eine cART unabhängig von der CD4-Zellzahl erfolgen (DAIG, e.v., 2014). Bei asymptomatischen Patienten hängt die Indikationsstellung vor allem von der CD4-Zellzahl ab. Dennoch ist unabhängig von den Leitlinien der richtige Zeitpunkt zum Therapiebeginn eine Einzelentscheidung, bei der Komorbiditäten, psychosozialer Hintergrund und nicht zuletzt der Wille des Patienten, mit der Therapie zu beginnen, eine wichtige Rolle spielen (Hoffmann, 2012). In Tabelle 3 sind die Therapieempfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zusammengefasst.

Tab. 3: Therapieindikationen und Beginn der antiretroviralen Therapie bei HIV-Infektion (DAIG e.v., 2014),
 HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HAND = HIV-associated Neurocognitive Disease; cART = combined Antiretroviral Therapy

Klinik	CD4-T-Lymphozyten	Zusatzkriterien*	cART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen, HIV-Nephropathie, HAND	Alle Werte		soll erfolgen
asymptomatische Patienten	< 200		soll erfolgen
	200- 350		soll erfolgen
	350- 500	gegeben	sollte erfolgen
		nicht gegeben	kann erfolgen
	> 500	gegeben	sollte erfolgen
		nicht gegeben	kann erfolgen

*Zusatzkriterien: Eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Schwangerschaft, Alter > 50 Jahre, Hepatitis C-Virus (HCV) -Koinfektion, therapiebedürftige Hepatitis B-Virus (HBV) -Koinfektion, hohes kardiovaskuläres Risiko, Absinken der CD4+-T-Zellzahl, Plasmavirämie > 100.000 Kopien/ml, Reduktion der Infektiosität

Durch Verlaufskontrollen wird der Erfolg der cART überprüft und die Therapie gegebenenfalls umgestellt, wenn nach drei bis spätestens sechs Monaten die Plasmavirämie nicht unterhalb der Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA-Kopien/ml liegt. Ebenso sollte bei einem Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log₁₀ nach vier Wochen oder einem erneuten Anstieg der Plasmavirämie auf > 50 HIV-RNA-Kopien/ml nach sechs Monaten die cART kritisch überdacht werden (DAIG e.v., 2014).

Zurzeit stehen fünf verschiedene Substanzklassen zur HIV-Therapie zur Verfügung. Dabei handelt es sich zum Einen um Inhibitoren viraler Enzyme, welche essentielle Funktionen innerhalb des Vermehrungszyklus des Virus einnehmen. Dazu zählen Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI) und Integrase-Inhibitoren

(INI). Zum Anderen gibt es Entry-Inhibitoren, die das Eindringen des Virus in die Zielzellen verhindern. Dazu zählen die CCR5-Rezeptorenblocker und die Fusionsinhibitoren.

1.2.1 Antiretrovirale Medikamente und ihre Charakteristika

1.2.1.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

NRTI waren die ersten Medikamente in der HIV-Therapie. Es handelt sich um Nukleosidanaloga, welche die Reverse Transkriptase inhibieren, indem sie mit physiologischen Nukleosiden um den Einbau in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) -Kette konkurrieren. Wird ein Nukleosidalogon eingebaut, kommt es zum Kettenabbruch, da den Analoga im Vergleich zu den physiologischen Nukleosiden eine 3'OH-Gruppe an der Ribose fehlt. Dadurch können keine Phosphordiesterbrücken und somit auch kein stabiler DNA-Doppelstrang gebildet werden. NRTI sind sogenannte Pro-Drugs. Sie werden erst intrazellulär durch dreifache Phosphorylierung aktiviert. NRTI haben ein breites Spektrum an Langzeitnebenwirkungen wie Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie und Pankreatitiden. Auch Lipoatrophie und andere metabolische Störungen können als Nebenwirkungen bei der Einnahme von NRTI auftreten (Galli et al., 2002; John und Mallal, 2002; Mallal et al., 2000) (s. Tab. 4). Tabelle 5 zeigt die verschiedenen aktuellen Kombinationen der NRTI.

Tab. 4: Übersicht über die aktuellen Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Einzelpräparate (Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Wirkstoff	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
ABC	Abacavir	Ziagen	Hypersensitivitätsreaktion, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitminderung, Schlafstörungen
TDF	Tenofovir	Viread	Übelkeit, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Selten: interstitielle Nephritis/Tubulopathie, Nierenversagen; Labor: Kreatinin ↑, Hypophosphatämie
3TC	Dideoxy-Thiacytidin, Lamivudin	Epivir	Selten: Übelkeit, abd. Schmerzen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Exantheme; Labor: Anämie, Neutropenie
FTC	Emtricitabin	Emtriva	Selten: Übelkeit, abd. Schmerzen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Pigmentierungsstörungen an Palmae/Plantae; Labor: CK-Erhöhung
AZT	Azidothymidin, Zidovudin	Retrovir	Übelkeit, Erbrechen, abd. Schmerzen, Myopathie (proximale Muskelschwäche; nach Monaten), Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Exantheme, (selten: EEM, Stevens Johnson-Syndrom) Labor: Anämie, Leukopenie
DDI	Dideoxyinosin, Didanosin	Videx	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Verwirrung, Unruhe, Schlafstörungen, periphere Neuropathie, Exantheme, Pankreatitis; Labor: Hyperlaktatämie, Laktatazidose
D4T	Stavudin	Zerit	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Exantheme, Pankreatitis, periphere Polyneuropathie (PNP); Labor: Hyperlaktatämie, Laktatazidose, Transaminasenerhöhung (Steatohepatitis)

Tab. 5: Übersicht über die aktuellen Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) -Kombinationen (Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Kombination	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
CBV	AZT/3TC	Combivir	siehe AZT und 3TC
KVX	ABC/3TC	Kivexa	siehe ABC und 3TC
TZV	AZT/3TC/ABC	Trizivir	siehe AZT, 3TC, ABC
TVD	TDF/FTC	Truvada	siehe TDF und FTC

1.2.1.2 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Die Substanzklasse der NNRTI wurde 1990 erstmals beschrieben. NNRTI hemmen wie NRTI die Reverse Transkriptase. Im Gegensatz zu der kompetitiven Hemmung durch die NRTI binden NNRTI direkt an das Enzym, nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Es kommt zu einer Blockade der katalytisch aktiven Bindungsstelle, so dass weniger Nukleoside binden können. NNRTI sind keine Pro-Drugs, das heißt, sie müssen nicht intrazellulär aktiviert werden. Besonders effektiv wirken NNRTI, wenn sie in Kombination mit NRTI eingenommen werden (Staszewski et al., 1999; Tashima et al., 2008). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die aktuellen NNRTI.

Tab. 6: Übersicht über die aktuellen Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) (Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Wirkstoff	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
NVP	Nevirapin	Viramune	Exantheme (auch Stevens Johnson-Syndrom); Labor: Transaminasenerhöhung
EFV	Efavirenz	Sustiva	Schwindel, Benommenheit, Exantheme, Konzentrationsstörung, Schlafstörungen, lebhaftere Träume, Depression, Psychosen, bis zu Suizidalität
ETV	Etravirin	Intelence	Exantheme, Übelkeit, Selten: Pankreatitis

1.2.1.3 Proteaseinhibitoren

PI hemmen die HIV-Protease. Dieses Enzym spaltet neu synthetisierte Polypeptidketten hydrolytisch und überführt so die Virusproteine in ihre funktionelle Form. Durch die Hemmung der Protease verbleiben die Polypeptidketten in ihrer inaktiven, ungespaltenen Form und es entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. Der Proteaseinhibitor Ritonavir ist

ein Inhibitor des Cytochrom P450-Enzymsystems, das für seine eigene Metabolisierung und für die Metabolisierung anderer Proteaseinhibitoren zuständig ist. Durch die zusätzliche Einnahme von niedrig dosiertem Ritonavir werden Maximalkonzentration, Plasmaspiegel und Halbwertszeit vieler Proteaseinhibitoren erhöht (Kempf et al., 1997). Diese Eigenschaft wird als "Boostern" bezeichnet. Die Boosterung durch Ritonavir wird durch ein „/r“ am Ende des Substanznamens gekennzeichnet. In Tabelle 7 sind die aktuellen PI aufgelistet.

Tab. 7: Übersicht über die aktuellen Proteaseinhibitoren (PI) (Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Wirkstoff	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra	Übelkeit, abd. Schmerzen, Diarrhoe; Labor: Hyperlipidämie
DRV	Darunavir	Prezista	Kopfschmerzen, Selten: Exanthem; Labor: Triglyceride ↑↑, Cholesterin ↑
ATV	Atazanavir	Reyataz	Übelkeit, abd. Schmerzen, Diarrhoe, Ikterus, selten: QT-Verlängerung; Labor: Hyperbilirubinämie (unkonjug. Bilirubin ↑), Hyperlipidämie
FPV	Fosamprenavir	Telzir	Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Exantheme; Labor: Hyperlipidämie
SQV	Saquinavir	Invirase 500	Diarrhoe, Übelkeit, abd. Schmerzen Kopfschmerzen, Asthenie, Glucosestoffwechselstörung; Labor: Hyperlipidämie, Transaminasen-, γ -GT-Erhöhung
TPV	Tipranavir	Aptivus	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abd. Schmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel; Labor: Triglyceride ↑↑, Cholesterin ↑, Transaminasen ↑↑
RTV	Ritonavir	Norvir	Übelkeit, Diarrhoe, Meteorismus, Kopfschmerzen, periorale Parästhesie; Labor: Triglyceride ↑↑, Cholesterin ↑, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie
NFV	Nelfinavir	Viracept	Diarrhoe, Übelkeit, Exantheme, Kopfschmerzen, Schwäche

1.2.1.4 Integrase-Inhibitoren

INI hemmen die virale Integrase. Die Integrase ist für den Einbau viraler DNA-Stränge in die Chromosomen der Wirtszelle zuständig. Mit Raltegravir wurde Ende 2007 der erste Integrase-Inhibitor zur HIV-Therapie zugelassen. Das neuere Elvitegravir ist Bestandteil des Kombinationspräparates Stribild, das außerdem FTC und TDF und den Booster Co-bicistat enthält und nur einmal täglich eingenommen werden muss (De Jesus et al., 2012; Gießen 2014). Das neueste Medikament dieser Substanzklasse ist Dolutegravir, das ebenfalls nur einmal täglich eingenommen wird (Miller et al., 2015) (s. Tab. 8).

Tab. 8: Übersicht über die aktuellen Integrase-Inhibitoren (INI) (European Medicines Agency (EMA), 2014; Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Wirkstoff	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
RAL	Raltegravir	Isentress	Selten: Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen
DOL	Dolutegravir	Tivicay	Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Erhöhung des Serumkreatinins, selten: Hautausschläge, Hypersensitivitätsreaktion, Hepatitis
ELV	Elvitegravir	Vitekta	Gastrointestinale Beschwerden, Hautausschlag

1.2.1.5 Entry-Inhibitoren

1.2.1.5.1 CCR5-Rezeptorenblocker

CCR5-Rezeptorenblocker sind Entry-Inhibitoren. Sie verhindern den Eintritt von HIV in die Wirtszelle. Um in die Wirtszelle zu gelangen, muss das Virus sowohl an einen CD4-Rezeptor, als auch an einen Korezeptor binden. Die beiden wichtigsten Korezeptoren sind CCR5 und CXCR4. Je nachdem, welchen Korezeptor die Viren benötigen, werden sie als R5- oder X4-Viren bezeichnet. Es kann aber auch zu einem spontanen Shift von R5- zu X4-Tropismus kommen. Dieser Shift kann mit einer Krankheitsprogression einhergehen (Westby et al., 2005). Der einzige zurzeit zugelassene CCR5-Rezeptorenblocker Maraviroc ist nur gegen R5-trope Viren wirksam (s. Tab. 9). Maraviroc wurde 2007 für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Der Wirkstoff bindet allosterisch an den CCR5-Rezeptor, was eine Veränderung der räumlichen Struktur des Rezeptors zur Folge hat. Dadurch wird die Bindung des Virus an den Rezeptor und das Eindringen in die Wirtszelle erschwert.

Tab. 9: Übersicht über den aktuellen CCR5-Inhibitor (Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Wirkstoff	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
MVC	Maraviroc	Celsentri	Erkrankungen der oberen Atemwege, Husten; Labor: Transaminasen ↑

1.2.1.5.2 Fusionsinhibitoren

Auch Fusionsinhibitoren erschweren das Eindringen des Virus in die Wirtszelle. Für die Fusion von Virus und Wirtszelle ist das Glykoprotein 41 (Gp41), das in die Lipoproteinhülle des Virus eingebettet ist, von Bedeutung. Nachdem das Virus an CD4- und Korezeptor gebunden hat, verändert sich die Konformation des Gp41 und es kann die Fusion steuern (Kilby et al., 1998). Subkutan injiziert bindet Enfuvirtid (T-20), der zurzeit einzige zugelassene Fusionsinhibitor, an das Glykoprotein 41 und verhindert so die Fusion von Virus und Zelle. In Tabelle 10 sind die Nebenwirkungen des Fusionsinhibitors dargestellt.

Tab. 10: Übersicht über den aktuellen Fusionsinhibitor (Lenz et al., 2010)

Abkürzung	Wirkstoff	Handelsname	Relevante Nebenwirkungen
ENF (T-20)	Enfuvirtid	Fuzeon	Lokalreaktion an Einstichstelle, systemische Hypersensitivitätsreaktion, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Diarrhoe, erhöhte Rate bakterieller Pneumonien

1.2.2 Basiskombinationen der Antiretroviralen Therapie

Die laut den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie empfohlenen Kombinationen der verschiedenen antiretroviralen Medikamente sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Kombination aus zwei NRTI mit einem NNRTI wird als NNRTI-basierte Therapie, die Kombination aus zwei NRTI und einem PI als PI-basierte Therapie, die Kombination aus zwei NRTI und einem INI als INI-basierte Therapie und die alleinige Kombination verschiedener NRTI als NRTI-basierte Therapie bezeichnet.

Tab. 11: Bevorzugte Kombinationen der cART (DAIG e.v., 2014),
 NNRTI = Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PI = Proteaseinhibitoren; INI = Integrase-Inhibitoren; TDF = Tenofovir; FTC = Emtricitabin

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen <i>empfohlen:</i> Tenofovir/Emtricitabin Abacavir/Lamivudin <i>Alternative:</i> Tenofovir/Lamivudin	+	<u>NNRTI</u> <i>empfohlen:</i> Efavirenz Nevirapin Rilpivirin <u>PI</u> <i>empfohlen:</i> Atazanavir/r Darunavir/r Lopinavir/r <i>Alternative:</i> Fosamprenavir/r <u>INI</u> <i>empfohlen:</i> Dolutegravir Raltegravir Elvitegravir/r (+TDF/FTC)

1.2.3 Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente

Viele Patienten leiden unter den Nebenwirkungen der cART. Die speziellen Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen sind in den Kapiteln zu den jeweiligen Substanzklassen aufgeführt (s. Tab. 4- 10). Einige unerwünschte Langzeitwirkungen der antiretroviralen Medikamente werden in diesem Kapitel behandelt.

1.2.3.1 Hepatotoxizität

Für alle Substanzklassen sind lebertoxische Nebenwirkungen bekannt. In den meisten Fällen sind milde Nebenwirkungen oder asymptomatische Erhöhungen der Leberwerte beschrieben, aber auch fulminant verlaufende akute Hepatitiden können durch Medikamente aller Substanzklassen ausgelöst werden (Clark et al., 2002). Im Falle der NNRTI sind akute Hepatitiden vor allem auf Hypersensitivitätsreaktionen zurückzuführen, bei den NRTI liegt die Ursache in der mitochondrialen Toxizität (Borrás-Blasco et al., 2008; Walker et al., 2007). Das Vorkommen von Lebertoxizität ist bei Patienten mit HIV/HCV- und HIV/HBV-Koinfektion sowie bei alkoholabhängigen Patienten erhöht

(Núñez et al., 2005). Unter den NRTI sind vor allem für AZT Fälle fulminanter Hepatitiden beschrieben (Chariot et al., 1999; Olano et al., 1995). Unter Therapie mit dem NNRTI Nevirapin kommt es am häufigsten zu hepatotoxischen Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem in der Frühphase der Therapie auf und sind abhängig von der CD4-Zahl (Sanne et al., 2005). Da bei CD4-Zellzahlen > 250 Zellen/mm³ für Frauen und > 400 Zellen/mm³ für Männer das Risiko hepatischer Nebenwirkungen erhöht ist, sollte der Einsatz von Nevirapin bei CD4-Zellzahlen oberhalb dieser Grenzen nur in Ausnahmen und nach genauer Bewertung der Relation von Risiko und Nutzen erfolgen (EMA, 2014).

1.2.3.2 Mitochondriale Toxizität

Viele der Nebenwirkungen, die durch NRTI hervorgerufen werden, können durch die mitochondriale Toxizität der NRTI erklärt werden (Walker et al., 2007). Die mitochondriale Toxizität der NRTI kommt dadurch zustande, dass die Substanzen neben der Reversen Transkriptase auch zelluläre Gamma-Polymerasen inhibieren (Kakuda et al., 2000). Dieser Mechanismus macht sich beim Menschen vor allem bei der mitochondrialen Gamma-Polymerase bemerkbar, da die Mitochondrien der Ort der Atmungskette sind. Bei der Atmungskette werden Substrate für verschiedene Stoffwechselprozesse synthetisiert. Fallen die Mitochondrien aus, sind daher wichtige Stoffwechselwege blockiert. Die mitochondriale Toxizität der NRTI ist abhängig von Dosis und Dauer der NRTI-Exposition. Außerdem interagieren die einzelnen Substanzen unterschiedlich stark mit der mitochondrialen Gamma-Polymerase. Es besteht folgende Hemmhierarchie: DDC $>$ DDI $>$ D4T $>$ 3TC \geq ABC \geq TDF \geq FTC (Walker et al., 2002). AZT inhibiert die Gamma-Polymerase nur sehr schwach, führt jedoch trotzdem zu einer Verminderung der mitochondrialen DNA. Der Mechanismus im Falle des AZT ist die Hemmung der Synthese von DNA-Bausteinen. Klinisch führt die mitochondriale Toxizität zu Manifestationen an verschiedenen Zielorganen. Lebertoxisch sind vor allem die heute selten eingesetzten Substanzen DDI, D4T und AZT. Es kommt zu einer Steatose der Leber, die schließlich zu einer Fibrose führen kann (McGovern et al., 2006). Desweiteren kann eine mitochondriale Myopathie auftreten, die erstmals unter der Einnahme von AZT beschrieben wurde (Arnaudo et al., 1991). Polyneuropathie tritt vor allem nach langjähriger Einnahme von DDI und D4T auf (Simpson et al., 1995).

1.2.3.3 Nicht-zirrhatische portale Hypertension

Die nicht-zirrhatische portale Hypertension (Non-cirrhotic Portal Hypertension: NCPH) ist eine Erhöhung des Drucks in der Pfortader der Leber in Abwesenheit von Leberzirrhose. Sie kann mit schweren Komplikationen wie Varizenblutungen und portaler Thrombose einhergehen (Maida et al., 2006).

Es gibt verschiedene Formen mit unterschiedlichen ätiologischen Ansätzen. Bei der japanischen idiopathischen Form wird eine autoimmune Ätiologie angenommen. Die idiopathische Form ist charakterisiert durch eine portale Hypertonie in Abwesenheit von Zirrhose und zu Zirrhose führenden Krankheiten, Vorkommen einer Splenomegalie mit Hypersplenismus, Rarefizierung der intrahepatischen Portalvenenäste in der Angiographie und normale Leberenzyme (Okudaira et al., 2002). Hillaire et al. konnten 2002 zeigen, dass die NCPH häufig mit einer Thrombophilie assoziiert ist. Die noduläre regenerative Hyperplasie als Folge wiederholter thrombotischer Ereignisse in der Leber wird ebenfalls als ätiologischer Faktor angesehen (Wanless et al., 1990).

In verschiedenen Studien wurde das Auftreten einer NCPH bei HIV-Patienten mit cART nachgewiesen und eine Assoziation mit der Einnahme von DDI festgestellt (Kovari et al., 2009; Suárez-Zarracina et al., 2012; Scourfield et al., 2011). Das Risiko für das Auftreten einer NCPH unter DDI-Einnahme wird durch genetische Faktoren wie Nukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms: SNPs) im 5' Nukleotidase- und Xanthinoxidase-Gen, erhöht (Vispo et al., 2013).

1.2.3.4 Lipodystrophie-Syndrom

Eine weitere mögliche Langzeitnebenwirkung der cART ist das Lipodystrophie-Syndrom, das klinische und metabolische Veränderungen umfasst. Klinisch steht eine Umverteilung des Unterhautfettgewebes im Vordergrund. Intraabdominal und im Nackenbereich kommt es zu einem Fettüberschuss, im Gesicht und an den Extremitäten kommt es subkutan zur Lipoatrophy. Im Durchschnitt treten diese Veränderungen über ein Jahr nach Beginn der jeweiligen cART auf (Feleke et al., 2012). Die metabolischen Veränderungen ähneln dem metabolischen Syndrom. Sie sind gekennzeichnet durch Hypertriglyceridämie und/ oder Hypercholesterinämie, eine gestörte Glucosetoleranz und Insulinresistenz bis zur möglichen Entwicklung eines Diabetes mellitus. Insgesamt ist ein

erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen für HIV-Patienten, die eine cART erhalten, beschrieben. Die metabolischen Veränderungen werden vor allem durch PI hervorgerufen. Sie scheinen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch die Hyperlipidämie, die sie induzieren können, zu beeinflussen (D'Arminio et al., 2004; Friis-Møller et al., 2007). Das durch die Einnahme von NRTI bedingte Lipodystrophie-Syndrom ist wahrscheinlich auf die mitochondriale Toxizität dieser Substanzklasse zurückzuführen. Bei der Einnahme einer Kombination von NRTI und PI kann es zu synergistischen Effekten der beiden Substanzklassen kommen (Mallal et al., 2000).

1.3 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium verschiedener chronischer Lebererkrankungen. Durch den chronischen Ablauf von Schädigung und Regenerierung des Lebergewebes kommt es zu einem fortgeschrittenen Zelluntergang in der Leber. Kompensatorisch proliferieren die Hepatozyten zu sogenannten Regeneratknoten. Außerdem kommt es zu einer enormen Vermehrung des Bindegewebes zu breiten Septen und einer Zerstörung der Gefäß- und Läppchenstruktur (Kellner, 2010). Pathologisch unterscheidet man nach dem Durchmesser der Regeneratknoten die mikronoduläre, makronoduläre und gemischtknotige Leberzirrhose.

Die häufigsten Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose sind Alkoholabusus und die Virushepatitiden B und C. Es wird angenommen, dass circa 57 % der Fälle von Leberzirrhose auf eine chronische Infektion mit HBV oder HCV zurückzuführen sind (RKI, 2012). In Deutschland war die alkoholische Leberzirrhose mit 7.920 Sterbefällen und 9,7 Sterbefällen je 100.000 Einwohner im Jahr 2011 die am häufigsten zum Tode führende Lebererkrankung (Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GdB), 2011). Die Prävalenz einer chronischen Hepatitis B liegt in Deutschland bei 0,6 % und die Prävalenz einer chronischen Hepatitis C bei 0,4 % (RKI, 2012; Thierfelder et al., 2001). Bis es von einer akuten Hepatitis zum Vollbild der Zirrhose kommt, können über 30 Jahre vergehen (Kiyosawa et al., 1994; Leone und Rizzetto, 2005).

Funktionelle Folgen der Leberzirrhose sind Leberinsuffizienz, portale Hypertension und die Bildung intrahepatischer portosystemischer Shunts. Typische Symptome der Leberzirrhose sind Müdigkeit, Appetitsverlust, Abgeschlagenheit, Juckreiz, Druck- oder Völle-

gefühl im Oberbauch, Meteorismus und Übelkeit. Außerdem gibt es sogenannte Leberhautzeichen, die auf eine Leberzirrhose hinweisen. Dazu gehören Spider Naevi, Palmar- und Plantarerythem, Lackzunge und Weißnägel, bei denen die Lunulae nicht mehr abgrenzbar sind. Durch hormonelle Veränderungen kann es beim Mann zur Bauchglatze und Gynäkomastie sowie zu Potenzstörungen und Hodenatrophie kommen. Bei der Frau können Menstruationsstörungen auftreten. Zeichen der dekompensierten Leberzirrhose sind Ikterus, Blutungsneigung durch verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren und Mangel an Thrombozyten als Folge von Hypersplenismus, sowie die hepatische Enzephalopathie.

Als Spätfolge kann ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) entstehen (Herold et al., 2012). Das Risiko für die Entwicklung eines HCC hängt von der zugrunde liegenden Lebererkrankung ab. Bei einer Autoimmunhepatitis liegt das Risiko für ein HCC beispielsweise bei 2,95 % in zehn Jahren (Manns et al., 2010), bei einer chronischen Hepatitis B mit einer Viruslast von $> 10^7$ Kopien/ml liegt es nach 13 Jahren bei 19,8 % (Chen et al., 2011). Außerdem kann es im Rahmen der portalen Hypertension, einer Druckerhöhung in der Pfortader über 12 mmHg, zur Ausbildung von Ösophagusvarizen mit der Gefahr von gastrointestinalen Blutungen kommen. Weitere Folgen der portalen Hypertension sind Aszites, Ödeme und Splenomegalie mit Hypersplenismus.

Zur Stadieneinteilung und einheitlichen Beschreibung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome gibt es die Child-Pugh-Kriterien, die in Tabelle 12 dargestellt sind.

Tab. 12: Child-Pugh-Kriterien zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose, (Holstege et al., 2013), i.S. = im Serum

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8- 3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0- 3,0	> 3,0
Bilirubin i.S. (µmol/l)	< 35	35- 50	> 50
Quick (%)	> 70	40- 70	< 40
Aszites (Sonographie)	0	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	0	I- II	III- IV
Child A = 5- 6 Punkte			
Child B = 7- 9 Punkte			
Child C = 10- 15 Punkte			

Die Child-Pugh-Kriterien wurden vor allem in der Transplantationsmedizin durch den neueren Model for End-stage Liver Disease (MELD) -Score abgelöst. Der MELD-Score ist ein Kriterium, das individuell für den Patienten die Dringlichkeit einer Lebertransplantation in den nächsten drei Monaten abschätzt. Er wurde 2002 durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) eingeführt. Der individuelle Score wird mit folgender Formel, welche die Laborparameter Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und International Normalized Ratio (INR)-Wert enthält, berechnet (UNOS, 2013).

$$10 [0.957 \log(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \log(\text{Bilirubin gesamt}) + 1.12 \log(\text{INR}) + 0.643].$$

1.3.1 Diagnostik der Leberzirrhose

1.3.1.1 Leberbiopsie

Goldstandard in der Diagnostik der Leberfibrose bzw. -zirrhose ist nach wie vor die Leberbiopsie zur histologischen Evaluierung der Leber (Goodman, 2007; Wang und Hou, 2015). Sie wird als blinde oder Ultraschall kontrollierte Punktion durchgeführt. Die Komplikationsraten sind sehr gering. In einer kanadischen Studie mit 3.627 Patienten konnten 0,75 % signifikante, durch die Biopsie hervorgerufene Komplikationen festgestellt

werden (Myers et al., 2008). Die direkt mit dem Eingriff verbundene Mortalität wird mit 0,001 bis 0,003 % angegeben. Ein erhöhtes Risiko für bedrohliche Blutungen und mit dem Eingriff assoziiertem Tod besteht bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose, Zirrhose oder Tumoren der Leber (Piccinino et al., 1986).

Die Qualität des Fibrosetagings anhand der Leberbiopsie ist abhängig von der Probengröße und der Anzahl der in der Probe enthaltenen Portalfelder. Die Probe sollte mindestens 2,5 cm lang sein (Bedossa et al., 2003). Auch wenn diese Anforderungen eingehalten werden, kann mit der entnommenen Probe nur 1/50.000 der Leber beurteilt werden. Außerdem ist das Ergebnis stark von der Durchführung der Probenentnahme abhängig.

Es gibt verschiedene Scoring-Systeme, zum Beispiel den Ishak- (F0 bis F6) oder den Metavir-Score (F0 bis F4), die nach unterschiedlichen Kriterien die Einteilung von einer gesunden Leber über Leberfibrose bis hin zur Zirrhose und verschiedenen Zwischenstadien vorsehen (Standish et al, 2006).

1.3.1.2 Nicht-invasive Diagnostik der Leberzirrhose

Nicht-invasive Diagnostik der Leberzirrhose kann über serologische Marker und über Transiente Elastographie (TE) erfolgen. Wenn die Diagnose der Leberfibrose durch nicht-invasive Verfahren sicher gestellt wird, kann auf invasive Diagnostik mittels Leberbiopsie in vielen Fällen verzichtet werden. Somit können nicht-invasive Methoden die Anzahl der erforderlichen Leberbiopsien senken, was aufgrund des zwar geringen, aber dennoch vorhandenen Risikos für Komplikationen bei der invasiven Leberdiagnostik, erstrebenswert ist.

Vor allem für die Verlaufskontrolle einer bekannten Leberfibrose unter Therapie haben nicht-invasive Verfahren einen hohen Stellenwert. Um wegweisend für Entscheidungen bezüglich des weiteren Vorgehens und der Therapie bei Leberfibrose zu sein, sollten nicht-invasive Tests zwischen einer nicht signifikanten (F0- F1) und einer signifikanten Fibrose (\geq F2) unterscheiden können (Grünhage und Lammert, 2015).

Die nicht-invasiven Verfahren eignen sich besser zum Ausschluss als zum Vorhersagen einer Leberfibrose (Resino et al., 2012). Sie zeigen Limitationen bei der Bestimmung

des Fibrosegrades auf, so dass Algorithmen, welche verschiedene nicht-invasive Methoden kombinieren, zur besseren Differenzierung Anwendung finden (Boursier et al., 2011; Castera et al., 2005).

1.3.1.3 Marker für Leberfibrose

Serologische Fibrosemarker verändern sich kontinuierlich mit Ausmaß und Fortschreiten der Fibrose und können so auch zur Kontrolle der Progredienz der Leberfibrose dienen. Es gibt zahlreiche Tests, die unterschiedliche serologische Fibrosemarker zur Diagnostik der Fibrose kombinieren. Davon sind aber nur wenige im klinischen Alltag von Bedeutung (Grünhage und Lammert, 2013). Einer davon ist der einfach anzuwendende AST/Thrombozyten-Ratio-Index (AST to Platelet Ratio Index: APRI) -Score, der vor allem signifikante Fibrose und Zirrhose in Patienten mit chronischer Hepatitis C und nicht-alkoholischer Fettleber auszuschließen vermag (Yilmaz et al., 2011). Der Fibrotest ist ein weiterer serologischer Test auf Fibrose, der den fibrotischen Umbau der Leber anhand von Haptoglobin, α_2 -MC, apo-A1, γ -Glutamyltransferase (γ -GT), Bilirubin und γ -Globulin beurteilt. Die Diagnose der Fibrose anhand des Fibrotests ist für intermediäre Stadien ebenso aussagekräftig wie für extreme Ausprägungen der Fibrose. Allerdings lässt sich durch den Fibrotest keine Abstufung innerhalb der intermediären Stufen der Fibrose vornehmen (Poynard et al., 2007).

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie das Albumin sind weitere im Blut feststellbare Parameter, die mit der Funktion der Leber korrelieren. Eine Erhöhung der Leberenzyme AST und ALT spricht für eine Schädigung von Leberzellen. Albumin ist ein in der Leber gebildetes Protein. Eine Erniedrigung des Serum-Albumins ist ein Marker für einen Defekt der Leber wie zum Beispiel eine Leberzirrhose oder Hepatitis. Insgesamt verbessern diese Marker die Diagnostik und die Entscheidungsfindung bezüglich Vorgehen und Therapie, können jedoch alleine nicht die Leberbiopsie ersetzen (González-Guilabert et al., 2010).

1.3.1.4 Transiente Elastographie

Die TE ist eine nicht-invasive Methode zur Diagnostik von Leberfibrose. Bei diesem Verfahren wird die Lebersteifigkeit, angegeben in Kilopascal (kPa), ermittelt. Durch einen

direkt auf der Haut in Leberhöhe platzierten niedrigfrequenten Vibrator werden Scherwellen im Lebergewebe erzeugt, deren Geschwindigkeit, die mit dem Fibrosegrad der Leber korreliert, mittels Ultraschallsonde gemessen wird (Gebel, 2010; Sandrin et al., 2003).

Das Ergebnis kann durch Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) beeinflusst werden. Die ermittelten Werte sind bei Männern (im Durchschnitt $5,81 \pm 1,54$ kPa) in der Regel höher als bei Frauen (im Durchschnitt $5,23 \pm 1,59$ kPa). Außerdem sind die Werte häufig bei Personen mit einem BMI > 30 kg/m² erhöht ($6,26 \pm 1,89$ versus $5,37 \pm 1,51$ kPa) (Roulot et al., 2008; Wong et al., 2011). Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die sich für die Durchführung der TE eignen, korreliert die Lebersteifigkeit gut mit dem Fibrosegrad, unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung (Alvarez et al., 2012; Sanchez-Conde et al., 2010).

Bei der TE kann es sowohl zu einer Über- als auch Unterschätzung des Fibrosegrades kommen. Eine Unterschätzung kann erfolgen, da die Verlässlichkeit der TE in anfänglichen Stadien der Leberfibrose wesentlich niedriger als in fortgeschrittenen Stadien ist. Eine Überschätzung kann aus einer akuten Hepatitis mit deutlicher Transaminasenerhöhung zum Untersuchungszeitpunkt resultieren. Aus diesem Grund eignet sich die TE nicht für Patienten mit einer akuten Hepatitis (Arena et al., 2008; Sagir et al., 2008).

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Cut-off-Werte für die verschiedenen Fibrosegrade gewählt, die in Tabelle 13 zusammenfassend dargestellt sind.

Tab. 13: Cut-off Werte verschiedener Studien für die Transiente Elastographie (Castera 2012; Grünhage und Lammert, 2015),
 HBV = Hepatitis B-Virus; HCV = Hepatitis C-Virus; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

Studie	Population	Cut-off (kPa)				
		F = 0	F ≥ 1	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4
Castera 2005	HCV n = 183			7,1	9,5	12,5
Ziol 2005	HCV n = 327			8,8	9,6	14,6
Arena 2008	HCV n = 150			7,8	10,8	14,8
Lupsor 2008	HCV n = 324			7,4		11,9
Degos 2010	HCV n = 913			5,2		12,9
Zarski 2012	HCV n = 382			5,2		12,9
Coco 2007	HBV (HCV) n = 228			8,3		14
Oliveri 2008	HBV n = 188			7,5		11,8
Marcellin 2009	HBV			7,2		11
Chan 2009	HBV			12- 13,4 (abhängig von ALT)		
Degos 2010	HBV n = 284			5,2		12,9
Foucher 2006	HCV/HBV n = 711			7,2	12,5	17,6
Ogawa 2007	HCV/HBV n = 229	3,5	6,4	9,5	11,4	15,4
De Ledinghen 2006	HIV/HCV n = 72			4,5		11,8

1.3.2 Leberzirrhose und HIV

Lebererkrankungen durch HBV oder HCV sind bei HIV-positiven Patienten aufgrund der insgesamt längeren Lebensdauer durch die cART mittlerweile eine der Haupttodesursachen geworden (Belloso et al., 2010; Bica et al., 2001). Wenn es zu einer Dekompensation der Lebererkrankung kommt, ist die durchschnittliche Überlebenszeit bei HIV-positiven Patienten wesentlich geringer als bei HIV-negativen Patienten. In einer prospektiven Kohortenstudie betrug die 1-Jahres-Überlebensrate HIV-monoinfizierter Patienten nach der ersten Episode der Leberdekompensation 57 % und die 2-Jahres-Überlebensrate 41 % (Murillas et al., 2009). HIV-negative Patienten mit HBV, HCV oder alkoholinduzierter Leberzirrhose wiesen in verschiedenen Studien vergleichsweise bessere Überlebenschancen nach der ersten Leberdekompensation auf. Die Ein-Jahres-Überlebensrate für HIV-negative Patienten betrug 74- 90 % und die Zwei-Jahres-Überlebensrate 65- 80 % (Hui et al., 2002, Planas et al., 2004).

1.4 Virushepatitiden

1.4.1 HIV/HCV-Koinfektion

Lebererkrankungen im Endstadium, die durch eine HCV-Infektion hervorgerufen wurden, sind eine der häufigsten Todesursachen bei HIV-positiven Patienten (Lo Re et al., 2015; Pineda et al., 2007; Rosenthal et al., 2007).

Ein Drittel aller HIV-infizierten Patienten in Europa und den USA haben eine HCV-Koinfektion (Rockstroh und Spengler, 2004). Aufgrund gleicher Infektionswege ist die Prävalenz einer HCV-Infektion unter HIV-positiven Patienten deutlich gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz einer HCV-Koinfektion bei HIV-Patienten in Risikogruppen, die sich über Blutkontakte im Rahmen von IVDA oder Bluttransfusionen infiziert haben, mit bis zu 80 % deutlich höher ist als bei HIV-Infizierten, die sich über sexuelle Kontakte angesteckt haben (Rockstroh und Spengler, 2004; Victoria et al., 2010). Damit sind HIV/HCV-Koinfektionen in Ländern wie Weißrussland und Ukraine, in denen IVDA der häufigste Transmissionsweg ist, deutlich häufiger als in Ländern wie Belgien, Österreich und Deutschland, in denen HIV vor allem über sexuelle Kontakte übertragen wird (Rockstroh et al., 2005).

HCV gehört zu den Flaviviren und ist ein RNA-Virus. Es gibt sechs verschiedene Genotypen und mehr als 80 Subtypen. In den meisten Ländern liegt die Prävalenz einer HCV-Infektion unter 3 %, in einigen Ländern Afrikas und Asiens liegt sie bei bis zu 15 %. Etwa 2- 3 % der Weltbevölkerung haben eine chronische Hepatitis C. In Europa tritt eine Infektion mit dem Genotyp 1 am häufigsten auf. Eine Genotyp-1-Infektion spricht schlechter auf eine Interferon-basierte antivirale Therapie an als eine HCV-Infektion mit den Genotypen 2 und 3 (RKI, 2012; Fried et al., 2004). Bei den neueren, für viele Patienten besser verträglichen Interferon-freien Therapieregimen mit direkt wirksamen Wirkstoffen (Direct Acting Antivirals: DAA) hat hingegen die HCV-Infektion mit Genotyp 3 die niedrigsten Remissionsraten (Sadler und Lee, 2015).

In den meisten Fällen wird das Virus durch Kontakt zu kontaminiertem Blut übertragen. Eine sexuelle Übertragung ist eher selten. Ungefähr 25 % der Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis, die oftmals mild verläuft. 50- 85 % dieser Patienten entwickeln eine chronische Hepatitis C. 2- 35 % der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C entwickeln im Zeitraum von 25 Jahren eine Leberzirrhose (RKI, 2012).

Die Progression der HCV-Infektion erfolgt bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten schneller als bei HCV-Monoinfizierten aufgrund der herabgesetzten CD4-Zell-Immunantwort auf HCV (Danta et al., 2008). Die Prävalenz für eine ernste Lebererkrankung wie Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberversagen oder HCC ist bei HIV/HCV-koinfizierten gegenüber HCV-monoinfizierten Patienten erhöht (Benhamou et al., 1999; Soto et al., 1997). In einer spanischen Studie konnte gezeigt werden, dass die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Leberzirrhose bei Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion deutlich verkürzt war im Vergleich zu HCV-Monoinfizierten (Soto et al., 1997). Auch die aus der Lebererkrankung resultierende Mortalität ist bei HIV/HCV-Koinfizierten erhöht und tritt deutlich früher auf als bei HCV-Monoinfizierten (Darby et al., 1997). Neben den hepatischen spielen aber auch extrahepatischen Manifestationen der chronischen Hepatitis C, die das kardiovaskuläre, renale, metabolische und zentralnervöse System betreffen können, eine Rolle bezüglich Mortalität und Morbidität bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten (Soriano und Berenguer, 2015).

Durch die cART wird der ungünstige Verlauf der HCV-Infektion bei HIV-positiven Patienten gemildert. HIV/HCV-koinfizierte Patienten, die eine cART als einzige Therapie erhal-

ten, haben vergleichbare Leberbiopsie-Befunde wie HIV-negative Patienten mit einer HCV-Infektion (Verma et al., 2006). Deshalb wird für HIV/HCV-koinfizierte Patienten ein früher cART-Beginn empfohlen. Den Richtlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) zufolge sollte bei einer HIV/HCV-Koinfektion bereits ab einer CD4-Zellzahl von 350- 500 Zellen/ μ l bei asymptomatischen Patienten mit einer cART begonnen werden (EACS-Guidelines, 2014). Da das Risiko für hepatotoxische Nebenwirkungen und erhöhte Leberenzyme durch die cART bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten erhöht ist, ist es sinnvoll, die HCV-Infektion bei HIV/HCV-Koinfizierten möglichst vor dem Beginn der cART zu behandeln (Sulkowski et al., 2000). Bei einer CD4-Zellzahl unter 350 Zellen/ μ l sollte jedoch zuerst eine cART begonnen werden. Bezüglich der Entscheidung, ob eine HCV-Therapie eingeleitet werden soll, ist es erforderlich festzustellen, ob bereits ein fibrotisches Geschehen in der Leber vorliegt. Hierzu muss nicht zwingend eine Leberbiopsie durchgeführt werden, sondern es kann auf nicht-invasive Methoden wie die TE zurückgegriffen werden. Wenn keine oder eine F1-Fibrose vorliegt, kann die Therapie aufgeschoben werden (EACS-Guidelines, 2014). Im Falle einer fortschreitenden Fibrose sollte eine HCV-Therapie mit den neueren DAA in Betracht gezogen werden (Grint t al., 2015).

Umgekehrt konnte ein negativer Einfluss einer HCV-Infektion auf den Verlauf einer HIV-Infektion und das Ansprechen auf die cART nicht belegt werden (Rockstroh, 2005). In verschiedenen Studien mit HIV/HCV-Koinfizierten wurde jedoch nach der HCV-Eradikation mit einer Kombination aus Pegyliertem Interferon und Ribavirin neben einer niedrigeren Rate an Lebererkrankungen auch eine niedrigere Mortalität und HIV-Progression festgestellt (Berenguer et al., 2012).

1.4.2 HIV/HBV-Koinfektion

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit HBV infiziert und circa 3,4 % haben eine chronische Hepatitis B (Chisari 2000; WHO, 2013;). Es bestehen allerdings starke Unterschiede in der regionalen Verbreitung. In Deutschland haben circa 7 % der Bevölkerung eine akute oder durchgemachte HBV-Infektion und etwa 0,6 % eine chronische oder akute HBV-Infektion. Damit gehört Deutschland zu den Ländern mit einer eher niedrigen Prävalenz für Hepatitis B (RKI, 2012).

HBV ist ein hepatotropes DNA-Virus aus der Familie der Hepadnaviren. HBV wird wie HIV über Blut und sexuelle Kontakte übertragen, ist aber 50 bis 100 Mal infektiöser als HIV. Seit 1982 ist eine Impfung gegen HBV verfügbar, die in 95 % wirksam gegen eine HBV-Infektion schützt (WHO, 2013). Alle HIV-positiven Patienten mit negativer HBV-Serologie sollten gegen HBV geimpft werden. Der Impferfolg kann jedoch aufgrund der Immunsuppression eingeschränkt sein (EACS Guidelines, 2014).

Von allen HIV-infizierten Patienten weltweit haben circa 10- 15 % eine HBV-Koinfektion (Wasmuth und Rockstroh, 2013). Diese hohe Koinfektionsrate ist auf die gemeinsamen Infektionswege der beiden Erkrankungen zurückzuführen. Bei Patienten, die sich über homosexuellen Geschlechtsverkehr infizierten, scheint die HIV/HBV-Koinfektionsrate gegenüber anderen Risikogruppen erhöht zu sein (Alter, 2006; Prussing et al., 2015; Soriano et al., 2013). Bei immunkompetenten Erwachsenen beträgt das Risiko für eine Chronifizierung der HBV-Infektion 2- 5 %, wohingegen das Risiko einer Chronifizierung bei HIV-positiven Patienten fünfmal höher ist (Bodsworth et al., 1991; Wasmuth und Rockstroh, 2013). Außerdem kann es bei fortschreitender Immunsuppression zu einer Reaktivierung einer scheinbar ausgeheilten Hepatitis B kommen (Soriano et al., 2005). HIV/HBV-koinfizierte Patienten haben höhere HBV-DNA-Level als HBV-Monoinfizierte und weisen ein schnelleres Fortschreiten einer Leberfibrose bzw. Zirrhose auf (Bodsworth et al., 1989; Puoti et al., 2006).

Obwohl HBV zirkuläre DNA enthält, nutzt es wie HIV Reverse Transkriptasen, um aus RNA-Zwischenstufen Erbinformationen in das Genom der Leberzellen des Menschen zu überführen. Somit können in der Therapie der HBV-Infektion, wie in der Therapie der HIV-Infektion, Nukleosidanaloga und Nukleotidanaloga zur Hemmung der Replikation angewendet werden. Die Nukleosidanaloga 3TC, FTC und das Nukleotidanalogen TDF sind Substanzen, die simultan gegen HIV und HBV wirken. Auch für Entecavir (ETV), das in der Therapie der Hepatitis B Anwendung findet, konnte eine partielle Inhibition der Replikation des HI-Virus nachgewiesen werden (Martín-Carbanero und Poveda, 2012; McMahon et al., 2007). Das klinisch effektivste Medikament ist TDF (Wasmuth und Rockstroh, 2013). In Kombination mit Lamivudin oder Emcitritabin ist es das das Medikament der Wahl bei HIV/HCV-konifzierten Patienten (Thio et al., 2015). Gemäß den Richtlinien der EACS ist eine Therapie der Hepatitis B bei HIV-Infizierten sinnvoll,

wenn die HBV-DNA über 2.000 IU/ml liegt, eine Erhöhung der Transaminasen um mehr als das 2-fache des Normalwertes nachgewiesen wird sowie bei Patienten mit signifikanter Leberfibrose (F2- F3) bzw. Zirrhose.

Die Einleitung einer cART sollte unter den oben genannten Umständen auch dann eingeleitet werden, wenn die Helferzellzahl $> 500/\mu\text{l}$ ist, um einer beschleunigten Fibroseprogression bei der HIV/HBV-Koinfektion entgegenzuwirken (EACS-Guidelines, 2014; Wasmuth und Rockstroh, 2013).

1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nicht-invasiv mit dem Fibroscan die Prävalenz von Leberfibrose und -zirrhose in der Bonner Kohorte, bestehend aus 333 HIV-infizierten Patienten des Bonner Universitätsklinikums, bei denen zwischen August 2009 und Dezember 2011 eine Fibroscan-Untersuchung durchgeführt wurde, zu erfassen.

Das Patientenkollektiv wurde im Hinblick auf Erkrankungsstadium der HIV-Infektion, Transmissionswege, virale Koinfektion, Alkoholabusus, antiretrovirale Therapie und klinische Präsentation untersucht. Ein Schwerpunkt galt der Evaluierung möglicher cART-assoziiierter Lebertoxizität, insbesondere durch AZT, D4T und DDI.

Im Rahmen der Studie sollten außerdem der Stellenwert und die diagnostische Genauigkeit der routinemäßigen Fibroscan-Untersuchung für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose oder -zirrhose bei HIV-Patienten erprobt und beurteilt werden, vor allem in Hinblick auf die gewählten „Cut-off“-Werte zur Bestimmung des Fibrosegrades bei der Fibroscan-Untersuchung.

2. Patienten und Methoden

In der vorliegenden Querschnittkohortenstudie wurden HIV-infizierte Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von August 2009 bis Dezember 2011 zur regulären Kontrolluntersuchung in der Immunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn vorstellten und einer Fibroscan-Untersuchung zustimmten. Bei jedem Patienten wurden epidemiologische Daten, klinische und therapeutische Parameter sowie Laborwerte erfasst und die Prävalenz einer Leberfibrose bzw. -zirrhose bei verschiedenen vorliegenden Risikofaktoren bestimmt. Zudem wurden die Patienten mit unterschiedlichem Fibrosegrad untereinander im Hinblick auf die verschiedenen Parameter verglichen.

2.1 Epidemiologische Daten

Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden demographische Daten erfasst, die Geschlecht (männlich/weiblich), Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Datum der HIV-Erstdiagnose und Transmissionsweg der HIV-Infektion umfassten.

2.2 Klinische Parameter

Ebenfalls anhand des standardisierten Fragebogens sowie der computergestützten Patientenakte wurden klinische Parameter der Patienten dokumentiert. Hierbei wurde ein Schwerpunkt auf mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Leberfibrose und -zirrhose wie Alkohol-, Nikotin- oder Drogenabusus, Koinfektion mit HCV oder HBV und die Durchführung einer cART gelegt. Alkoholabusus wurde in der vorliegenden Studie auf mehr als zwei Flaschen Bier oder eine äquivalente Menge anderer alkoholischer Getränke pro Tag festgelegt. Es wurde zwischen aktuellem Alkoholabusus und Alkoholabusus in der Vergangenheit unterschieden. Bezüglich des Nikotinabusus wurde zwischen Nichtrauchern, Exrauchern und Rauchern mit null bis zehn, zehn bis 20, 20 bis 30, 30 bis 40 und mehr als 40 Packyears (PY) unterschieden. Die cART wurde im Hinblick auf Einnahmedauer, Therapieregime und Anzahl der bisher durchgeführten verschiedenen cART-Kombinationen genau untersucht. Drei oder mehr verschiedene Therapieregime wurden als multiple Therapien gezählt. Bei der Untersuchung antiretroviraler Substanzen wie AZT, DDI und D4T, die als besonders lebertoxisch gelten, wurden die aktuelle und die Einnahme in der Vergangenheit als positives Ereignis gewertet.

Für die verschiedenen Risikogruppen wurden die Prävalenzen für Fibrose bzw. Zirrhose gegenübergestellt. Außerdem wurde das Vorliegen der verschiedenen Risikofaktoren je nach Fibrosegrad ermittelt und dargestellt.

Weitere Daten wie CDC-Stadium der HIV-Erkrankung, klinische Manifestationen der Leberfibrose und -zirrhose wie Ösophagusvarizen, Aszites, Splenomegalie und hepatische Enzephalopathie, vorangegangene Untersuchungen wie Ultraschall der Leber oder Leberbiopsie sowie Vorerkrankungen neben der HIV-Infektion wurden retrospektiv aus den Patientenakten zusammengestellt.

2.3 Laborwerte

Die Patienten stellten sich in dreimonatigen Abständen in der Immunologischen Ambulanz Bonn vor. Im Rahmen dieser Vorstellung erfolgte neben Anamnese und körperlicher Untersuchung die Bestimmung der unter 2.3.1 bis 2.3.5 erläuterten Laborwerte.

2.3.1 Lymphozytentypisierung

Die Lymphozytentypisierung erfolgte anhand eines Fluorescence-activated Cell Sorting (FACS) -Calibur-Durchflusszytometers und monoklonaler Antisera im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Bonn (Leitung: Prof. Spengler). Die CD4-Zellen wurden in absoluter (μl) und relativer (%) Menge bestimmt.

2.3.2 Bestimmung der HIV-RNA

Die HIV-RNA (Kopien/ml) wurde im Institut für Virologie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dorsten) bestimmt. Die Viruslast wurde per Real-Time Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction: PCR) durch das Gerät Abbottm2000rt mittels Real-Time HIV-1 Amplification Reagent Kit bestimmt. Die Nachweisgrenze betrug 40 Kopien/ml.

2.3.3 Hepatitisserologie

Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die definitionsgemäß vorliegt, wenn HCV-RNA länger als sechs Monate in der PCR nachweisbar ist, wurden der zugrunde liegende Genotyp und die Viruslast anhand der im Serum nachweisbaren HCV-RNA bestimmt. Bei den Patienten mit einer HBV-Koinfektion, die vorliegt, wenn das Hbs-Anti-

gen länger als sechs Monate nachweisbar ist, wurde ebenfalls die Viruslast erhoben. Auch die Hepatitisserologie wurde im Institut für Virologie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Drosten) durchgeführt. Die Bestimmung der HCV-RNA und HBV-DNA erfolgte ebenfalls durch Abbottm200rt mit den Assays Abbott Real-Time HCV/HBV. Die HCV-Genotypisierung wurde mittels Sequenzierung durchgeführt.

2.3.4 Blutbild

Das Blutbild wurde im Institut für klinische Biochemie der Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Hartmann) bestimmt. Für die vorliegende Studie war hiervon die Thrombozytenzahl für die Berechnung des APRI-Scores von Bedeutung.

- Thrombozytenzahl: Referenzbereich: 150- 370 G/l

2.3.5 Klinische Chemie

Die folgenden Laborwerte wurden im Institut für klinische Biochemie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Hartmann) bestimmt.

- Alanin-Aminotransferase (ALT):
Referenzbereich Frauen: - 34 U/l, Männer: - 45 U/l
- Aspartat-Aminotransferase (AST):
Referenzbereich Frauen: - 31 U/l, Männer: - 35 U/l
- Albumin
Referenzbereich: 35- 52 g/l
- Bilirubin, gesamt
Referenzbereich: 0,2- 1,0 mg/dl
- Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT):
Referenzbereich Frauen: - 38 U/l, Männer: - 55 U/l

2.4 Nicht-invasive Bestimmung von Fibrose und Zirrhose

2.4.1 Transiente Elastographie

In der vorliegenden Studie wurde die Leber anhand des Fibroscan® (EchoSens), einer nicht-invasiven Messung der Leberdichte, beurteilt. Bei diesem Verfahren wird die Lebersteifigkeit, angegeben in Kilopascal, ermittelt. Durch einen direkt auf der Haut in Leberhöhe platzierten niedrigfrequenten Vibrator werden Scherwellen im Lebergewebe erzeugt, deren Geschwindigkeit mittels Ultraschallsonde gemessen wird. Der Patient sollte sich während der Untersuchung in Rückenlage befinden und den rechten Arm maximal bis über den Kopf abduzieren. Die Elektrodensonde wird auf Höhe eines Interkostalraums in der mittleren Axillarlinie auf Höhe des Xiphoids positioniert.

Analog einer durch Castera et al. 2006 durchgeführten Studie wurde ein Cut-off-Wert von $\geq 7,1$ kPa für signifikante Fibrose und ein Wert $\geq 12,5$ kPa für Zirrhose festgelegt.

Pro Patient wurden mindestens zehn Messungen durchgeführt. Dabei sollte eine Success-Rate > 60 % erzielt werden. Der Wert des Interquartilintervalls (Interquartile Range: IQR) umfasst 50 % der gültigen Messungen und sollte für aussagekräftige Ergebnisse nicht über einem Drittel der ermittelten Leberdichte liegen.

2.4.2 APRI-Score

Um die Ergebnisse der Transienten Elastographie zu evaluieren, wurde zum Vergleich der APRI-Score nach folgender Formel berechnet:

$$\left[\frac{\text{(gemessene AST (U/l))}}{\text{oberer Referenzwert AST (U/l)}} \cdot \frac{\text{Thrombozytenzahl (10}^9\text{/l)}}{100} \right] \times 100$$

Als oberer Referenzwert wurde der zum Studienzeitpunkt im Labor der klinischen Biochemie des Universitätsklinikums Bonn geltende Wert von 35 U/l gewählt. Analog einer Studie mit HCV-infizierten Patienten und einer Studie mit HIV/HCV-koinfizierten Patienten wurde ein Cut-off-Wert für signifikante Fibrose von $> 1,5$ und für Zirrhose von > 2 gewählt. Bei einem Score $< 0,5$ gilt eine signifikante Fibrose als ausgeschlossen (Cacoub et al., 2008; Lörke et al., 2007; Wai et al., 2003).

2.5 Statistische Analyse

Für alle Analysen wurde das SPSS-Programm (Versionen 20- 22) angewendet. Für kontinuierliche Variablen wurden Median und IQR angegeben. Die Unterschiede zwischen Patienten mit Fibrose und Zirrhose und Patienten ohne diese Erkrankungen wurden anhand des Kruskal-Wallis-Tests für unverbundene Stichproben kontinuierlicher Werte untersucht. Bei p-Werten $< 0,05$ wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Bestätigung durchgeführt. Kategorisierbare Werte wurden anhand des Chi-Quadrat- und des Trendtests analysiert. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden als signifikant gewertet, wenn der p-Wert $< 0,05$ war.

Um den Stellenwert verschiedener Risikofaktoren für die Genese der Fibrose zu bewerten, wurde eine univariate Analyse verschiedener Risikofaktoren durchgeführt und alle Parameter mit einem p-Wert $< 0,1$ in einer multivariaten logistischen Regression untersucht. Hierbei galt wieder ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant. Außerdem wurden im Rahmen der logistischen Regression auch die Odds Ratio (OR) und das Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten von Fibroscanwerten und APRI-Score wurde der Spearman-Rank-Test angewendet.

Die Darstellung der Ergebnisse in Säulen-, Balken- und Kreisdiagrammen erfolgte mittels Microsoft Office Excel 2007.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In diesem Kapitel werden die Hauptcharakteristika des gesamten Patientenkollektivs beschrieben und in Tabelle 14 zusammengefasst. Unter 3.4 werden diese Hauptcharakteristika erneut auf Unterschiede in der Verteilung je nach Fibrosegrad der Patienten untersucht.

3.1.1 Geschlecht, Alter und BMI

Von den 333 Patienten waren 82,6 % (275/333) männlich. Das Alter (Median) lag bei 45 Jahren (IQR 38- 51). Der mediane BMI betrug 23,36 kg/m² (IQR 20,76- 25,62) (s. Tab. 14).

3.1.2 HIV-Status

Die mediane HIV-Infektionsdauer betrug zehn Jahre (IQR 4- 18). 49,8 % (166/333) waren in CDC-Stadium A, 27,3 % (91/333) in Stadium B und 22,2 % (74/333) in Stadium C der HIV-Infektion (s. Abb. 1 und Tab. 14). Bei 78,8 % (262/333) lag die HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml, der Median der HIV-RNA betrug ebenfalls < 40 Kopien/ml. Der Median der CD4-Zellzahl der 333 Patienten betrug 461/μl (IQR 323,5- 631/μl). 9,3 % (31/333) hatten eine CD4-Zellzahl < 200/μl.

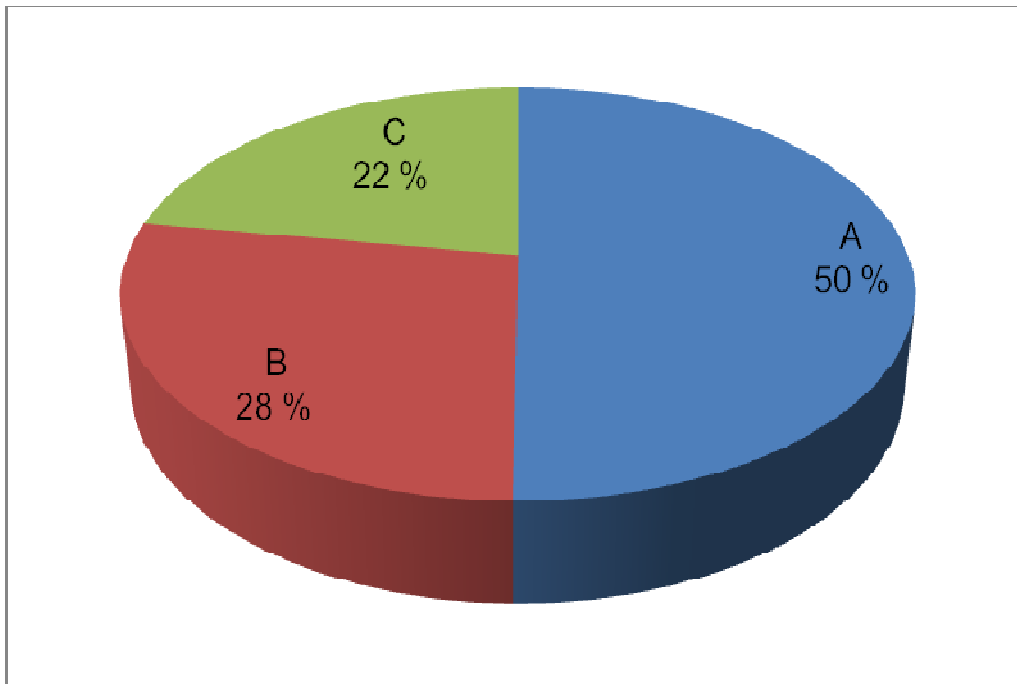


Abb. 1: Center for Disease Control and Prevention (CDC) -Stadieneinteilung der HIV-Infektion der Bonner Kohorte, n = 333

3.1.3 HIV-Transmissionsweg

38,4% (128/333) gaben homosexuellen Geschlechtsverkehr und 20,1 % (67/333) heterosexuellen Geschlechtsverkehr als Transmissionsrisiko für HIV an. 12,6 % (42/333) hatten sich über Blutprodukte infiziert, der Großteil dieser Patienten waren Hämophile. 15,6 % (52/333) der Patienten gaben intravenösen Drogenabusus als Transmissionsweg an. Bei 13,2 % (44/333) war der Transmissionsweg unbekannt (s. Tab. 14).

3.1.4 Virushepatitiden

39,3 % (131/333) hatten eine chronische Virushepatitis. 7,2 % (24/333) hatten eine chronische HBV-Infektion, fünf dieser 24 Patienten hatten zusätzlich auch eine HCV-Koinfektion. 33,6 % (112/333) hatten eine HCV-Koinfektion, die fünf Patienten mit einer HBV/HCV-Koinfektion eingeschlossen. Ein Patient (0,3 %) hatte neben der HIV-Infektion eine HBV-, HCV- und HDV-Infektion.

46,4 % (52/112) der HCV-Koinfizierten hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1. 4,5 % (5/112) hatten eine Genotyp-2-Infektion, 12,5 % (14/112) eine Genotyp-3-Infektion und 8 % (9/112) hatten eine HCV-Infektion, welcher der Genotyp 4 zugrunde lag. Bei 30,4 % (34/112) war der Genotyp unbekannt. Einer der 112 HIV/HCV-Koinfizierten hatte sowohl

eine Genotyp-1-Infektion als auch eine Genotyp-3-Infektion. Ein weiterer Patient war mit Genotyp 1 und 4 infiziert. Diese Patienten wurden somit bei der Genotyp-Verteilung doppelt gezählt (s. Tab. 14).

3.1.5 Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus

43,8 % (146/333) des gesamten Patientenkollektivs waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung Raucher. Davon hatten 11 % (16/146) null bis zehn Packyears (PY), 27,4 % (40/146) zehn bis 20 PY, 34,9 % (51/146) 20 bis 30 PY, 17,8 % (26/146) 30 bis 40 PY und 8,9% (13/146) mehr als 40 PY. 6 % (20/333) der Bonner Kohorte hatten in der Vergangenheit Nikotinabusus betrieben und bei 12 % (40/333) war der Raucherstatus unbekannt. Dementsprechend hatten 38,1 % (127/333) noch nie Nikotinabusus betrieben.

7,8 % (26/333) der Patienten der Bonner Kohorte waren alkoholabhängig, 5,4 % (18/333) zum Zeitpunkt der Datenerhebung, 2,4 % (8/333) in der Vergangenheit. Die Prävalenz für Drogenabusus lag bei 15 % (50/333) (s.Tab. 14).

3.1.6 Antiretrovirale Therapie

88,6 % (295/333) nahmen im Zeitraum der Datenerhebung eine cART ein. Die mediane Dauer der cART-Einnahme betrug fünf Jahre (IQR 2- 11) für die gesamte Kohorte. Mit 60 % (177/295) nahmen die meisten Patienten eine PI-basierte cART ein. 42,6 % (142/333) hatten bereits multiple (> zwei) HIV-Therapieregime eingenommen. 42,3 % (141/333) hatten jemals eine oder mehrere der als besonders lebertoxisch geltenden Substanzen AZT, DDI und D4T eingenommen (s. Tab. 14).

Tab. 14: Hauptcharakteristika des Patientenkollektivs,

BMI = Body-Mass-Index; IQR = Interquartile Range; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; CDC = Center for Disease Control and Prevention; RNA = Ribonukleinsäure; MSM = Men who have Sex with Men; IVDA = Intravenous Drug Abuse; HBV = Hepatitis B-Virus; HCV = Hepatitis C-Virus; HDV = Hepatitis D-Virus; cART = combined Antiretroviral Therapy; AZT = Azidothymidin; DDI = Didanosin; D4T = Stavudin

Geschlecht, Alter und BMI		
Anzahl der Patienten, n	333	
Männlich, n, (%)	275	(82,6 %)
Weiblich, n, (%)	58	(17,4 %)
Alter (Jahre), Median (IQR)	45,0	(38- 51)
BMI (kg/m²), Median (IQR)	23,36	(20,76- 25,62)
HIV-Status		
Infektionsdauer HIV (Jahre), Median (IQR)	10	(4- 18)
CDC-Stadium A, n, (%)	166	(49,8 %)
CDC-Stadium B, n, (%)	91	(27,3 %)
CDC-Stadium C, n, (%)	74	(22,2 %)
HIV-RNA (Kopien/ml), Median	< 40	
CD4-Zellzahl (Zellen/μl), Median (IQR)	461/μl	(323,5- 631/μl)
Transmissionsrisiko		
MSM, n, (%)	128	(38,4 %)
Heterosexueller Verkehr, n, (%)	67	(20,1 %)
Transfusion, n, (%)	42	(12,6 %)
IVDA, n, (%)	52	(15,6 %)
unbekannt/andere, n, (%)	44	(13,3 %)
Chronische Virushepatitiden		
HBV, n, (%)	24	(7,2 %)
HCV, n, (%)	112	(33,6 %)
HBV und HCV, n, (%)	5	(1,5 %)
HBV, HCV und HDV, n, (%)	1	(0,3 %)
HCV-Genotyp		
1, n, (%)	52	(46,4 %)
2, n, (%)	5	(4,5 %)
3, n, (%)	14	(12,5 %)
4, n, (%)	9	(8 %)
Unbekannt, n, (%)	34	(30,4 %)
Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus		
Nikotinabusus aktuell, n, (%)	146	(43,8 %)
Alkoholabusus aktuell, n, (%)	18	(5,4 %)
Drogenabusus jemals, n, (%)	50	(15 %)
cART		
cART-Einnahme aktuell, n, (%)	295	(88,6 %)
Dauer der cART (Jahre), Median (IQR)	5	(2- 11)
Multiple (> 2) cART-Regime, n, (%)	142	(42,6 %)
Einnahme von AZT/DDI/D4T jemals, n, (%)	141	(42,3 %)

3.2 Nicht-invasive Diagnostik von Fibrose und Zirrhose

3.2.1 Ergebnisse der Transienten Elastographie

Bei 18 % (60/333) der Patienten wurde eine signifikante Fibrose mittels Fibroscan festgestellt. 7,5 % (25/333) hatten mit einem Fibroscanwert von $\geq 12,5$ kPa eine Zirrhose und 74,5 % (248/333) hatten einen Fibroscanwert $< 7,1$ kPa und wiesen damit, den gewählten Cut-off-Werten zufolge, keine signifikante Fibrose oder Zirrhose auf (s. Abb. 2).

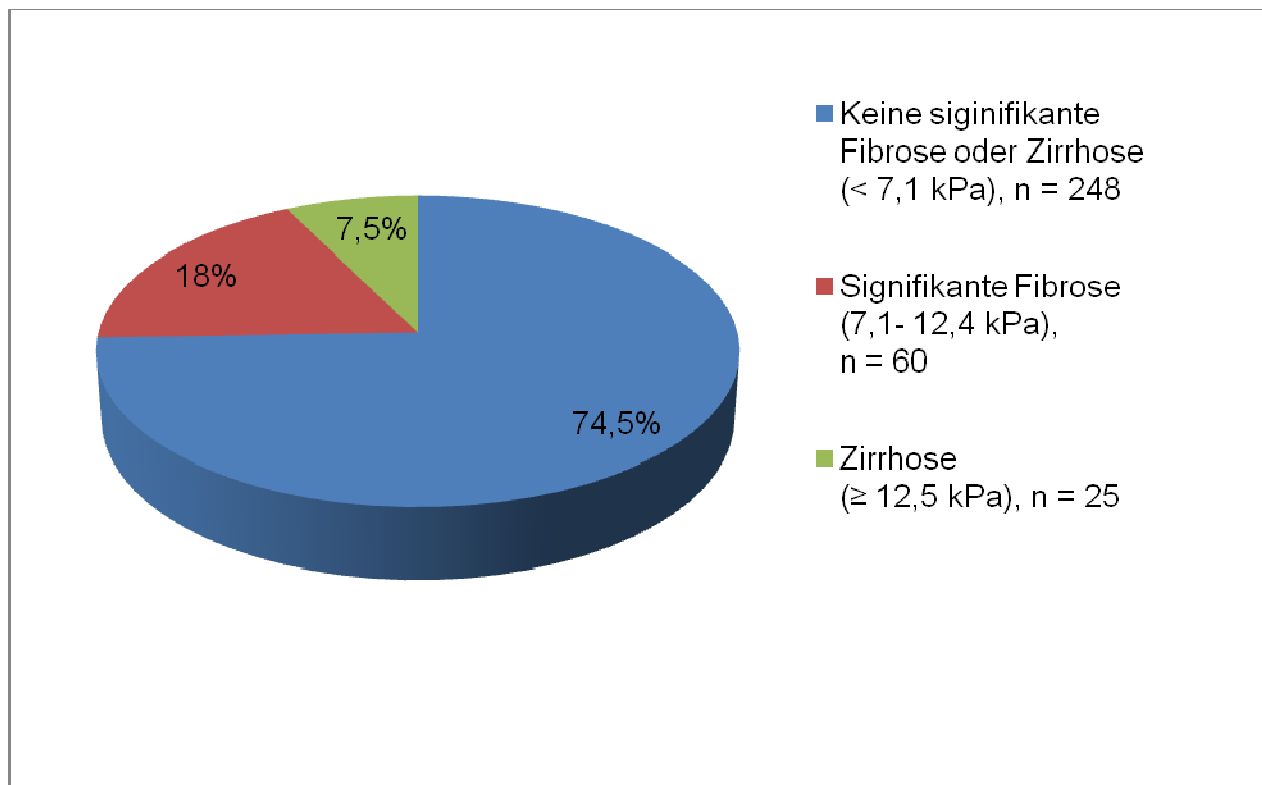


Abb. 2: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose im Gesamtkollektiv (n = 333) nach Fibroscanmessung

3.2.2 Fibroscanwerte und APRI-Score

Wie erwartet korrelierten Fibroscanwerte und APRI-Score mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,442 positiv miteinander ($p \leq 0,0001$). Auch die medianen Fibroscanwerte unterschieden sich in Abhängigkeit vom APRI-Score signifikant voneinander ($p \leq 0,0001$). So lag der mediane Fibroscanwert bei Patienten mit einem APRI-Score $< 0,5$, welcher eine signifikante Fibrose ausschließen soll, bei 5,1 kPa (IQR 4,3- 6,3 kPa). Bei Patienten mit einem APRI-Score $> 1,5$, was den gewählten Cut-Offs zufolge einer signifikanten Fibrose entspricht, lag ein medianer Fibroscanwert von 10,4 kPa (IQR 5,9- 15,85) vor und bei Patienten mit einem APRI-Score > 2 , entsprechend einer Zirrhose,

betrug der mediane Fibroscanwert ebenfalls 10,4 kPa (IQR 5,8- 28,8). Den Ergebnissen des APRI-Scores zufolge konnte man bei 60 % (200/333) der Patienten eine signifikante Fibrose ausschließen. Bei 2,7 % (9/333) lag dem APRI-Score zufolge eine signifikante Fibrose (entsprechend F3) und bei 5,1 % (17/333) eine Zirrhose (entsprechend F4) vor. 23,7 % (79/333) hatten einen APRI-Score von 0,5 bis 1,5. In diesem Bereich kann eine signifikante Fibrose weder ausgeschlossen noch diagnostiziert werden. Abbildung 3 zeigt die medianen Fibroscanwerte je nach APRI-Score.

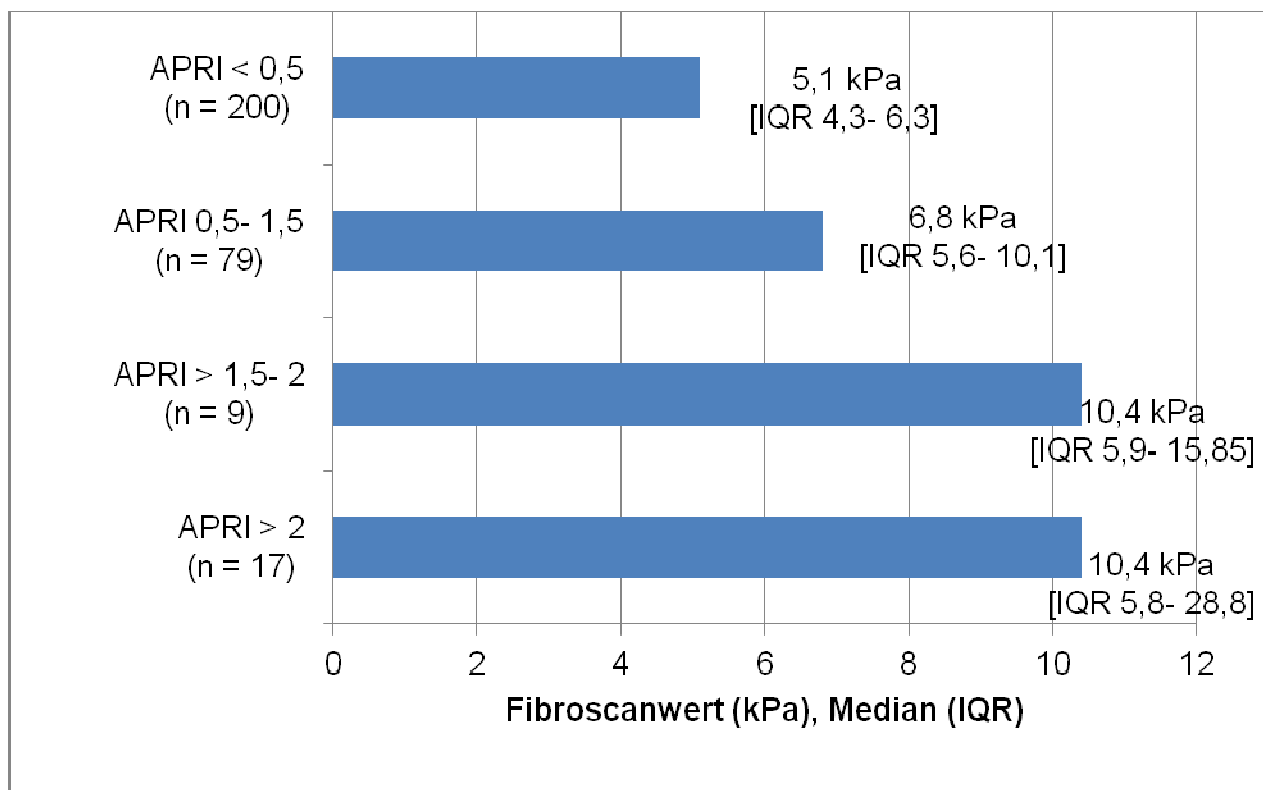


Abb. 3: Mediane Fibroscanwerte der gesamten Kohorte (n = 333) in Abhängigkeit vom APRI-Score (< 0,5: Keine signifikante Fibrose; 0,5- 1,5: Signifikante Fibrose nicht ausgeschlossen; > 1,5- 2: Signifikante Fibrose; > 2: Zirrhose), APRI = AST/ Thrombozyten-Ratio-Index; IQR = Interquartile Range

3.3 Ätiologie der Leberfibrose und -zirrhose

Bei 61,2 % (52/85) der Patienten mit signifikanter Fibrose oder Zirrhose war eine HCV-Koinfektion die Ursache für die Entstehung der Leberfibrose. Eine HBV-Koinfektion lag bei 5,8 % (5/85) und eine HBV/HCV-Koinfektion bei 2,4 % (2/85) vor. 11,8 % (10/85) der Patienten mit signifikanter Fibrose waren während der Studiendauer oder in der Vergangenheit alkoholabhängig. Bei 3,5 % (3/85) lag ausschließlich Alkoholabusus aktuell oder in der Vergangenheit als Risikofaktor vor. Abbildung 4 veranschaulicht die zugrun-

de liegende Ätiologie der signifikanten Fibrose oder Zirrhose der 85 betroffenen Patienten der Bonner Kohorte.

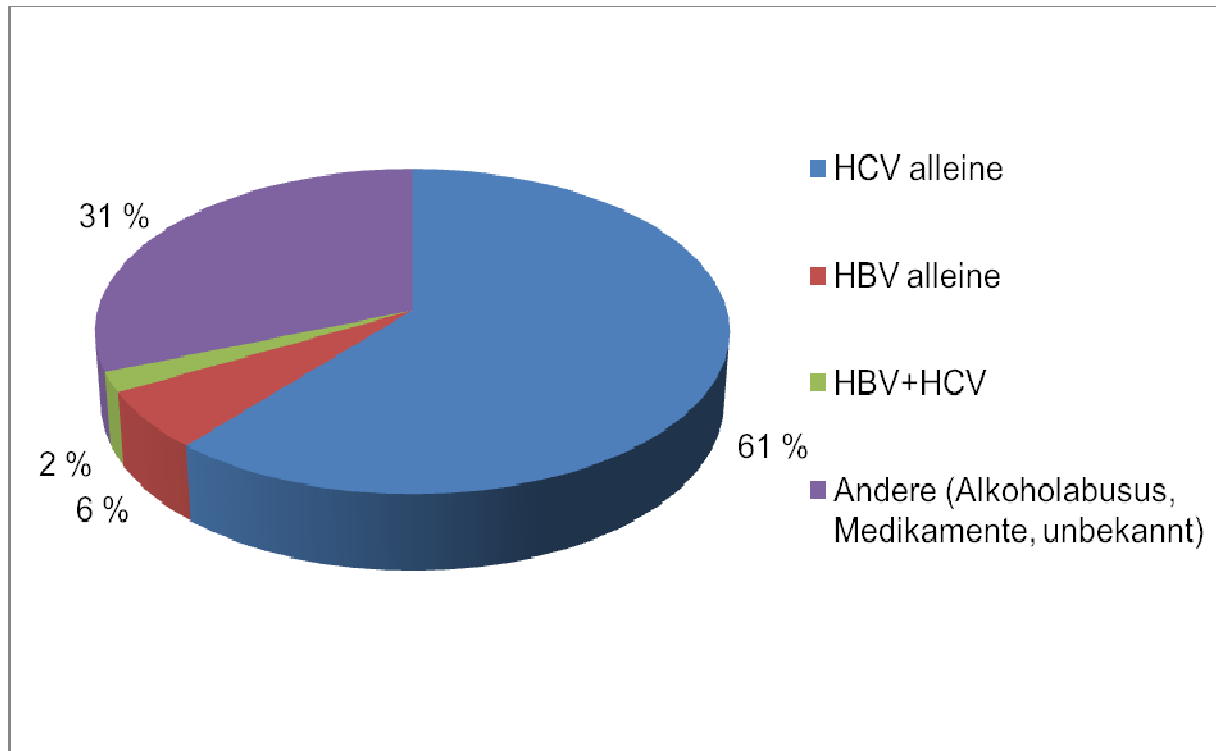


Abb. 4: Ätiologie der signifikanten Leberfibrose bzw. -zirrhose (Fibroscanwerte $\geq 7,1$ kPa), $n = 85$,
HCV = Hepatitis C Virus; HBV = Hepatitis B Virus

Die univariate Analyse möglicher Risikofaktoren zeigte, dass eine HCV-Koinfektion (OR: 5,7; KI: 3,4- 9,7), Nikotinabusus (OR: 2,1; KI: 1,2- 3,6), die Einnahme von AZT (OR: 2,1; KI: 1,2- 3,4) und DDI (OR: 3,3; KI: 1,7- 6,5), mehr als zwei verschiedene Therapie-regime (OR: 1,9; KI: 1,1- 3,1) und das Vorliegen einer Steatosis hepatis (OR: 1,8; KI: 1,1- 2,9) mit dem Auftreten einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose assoziiert waren. Die multivariate logistische Regression ergab jedoch, dass nur eine HCV-Koinfektion und die Einnahme von DDI einen selbstständigen Einfluss auf die Entstehung der Leberfibrose zu haben schienen. Die multivariate logistische Regression der Risikofaktoren für Zirrhose ergab ebenfalls einen eigenständigen Einfluss auf die Entstehung der Leberzirrhose für eine HCV-Koinfektion und die Einnahme von DDI. Außerdem zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Zirrhose bei Patienten, die jemals AZT eingenommen hatten. Für HIV-RNA < 40 Kopien/ml ergab die logistische Regression eine Odds Ratio von 0,410 (KI: 0,211- 0,797) für einen Fibroscanwert $\geq 7,1$ kPa. Diese Odds Ratio < 1 gibt

ein geringeres Risiko für die Entstehung von signifikanter Fibrose bzw. Zirrhose bei Vorliegen von HIV-RNA < 40 Kopien/ml an. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der multivariaten Analyse der verschiedenen Risikofaktoren.

Tab. 15: Multivariate Analyse der mit signifikanter Fibrose und Zirrhose assoziierten Risikofaktoren,

OR = Odds Ratio; KI = Konfidenzintervall; HCV = Hepatitis C-Virus; DDI = Didanosin; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; RNA = Ribonukleinsäure; AZT = Azidothymidin

	Risikofaktoren	p-Wert	OR	KI
Fibroscanwerte ≥ 7,1 kPa	HCV	≤ 0,0001	5,304	3,081- 9,131
	DDI	0,008	2,679	1,290- 5,561
	HIV-RNA < 40 Kopien/ml	0,024	0,491	0,265- 0,909
Fibroscanwerte ≥ 12,5 kPa	HCV	≤ 0,0001	5,793	2,175- 15,433
	DDI	0,049	2,906	1,062- 7,956
	AZT	0,038	2,838	1,004- 8,022

3.4 Prävalenz von signifikanter Leberfibrose und -zirrhose in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Das Vorliegen einer Lebererkrankung im Sinne einer Leberfibrose oder Leberzirrhose nach Ergebnis der Fibroscan-Untersuchung ($\geq 7,1$ kPa) betrug für die gesamte Bonner Kohorte 25,5 % (85/333). Wichtige Charakteristika der Patienten mit signifikanter Fibrose, Zirrhose und der Patienten ohne relevante Lebererkrankung sind in Tabelle 16 dargestellt. Es gab signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit signifikanter Fibrose, denen mit Zirrhose und den Patienten ohne signifikante Fibrose und Zirrhose bezüglich der Infektionsdauer ($p \leq 0,0001$) und den medianen Fibroscanwerten ($p \leq 0,0001$). So lagen die mediane Infektionsdauer und der mediane Fibroscanwert bei den Patienten mit Zirrhose mit 24 Jahren (IQR 12- 25) und 21,3 kPa (IQR 15,3- 39,35) mehr als doppelt so hoch wie bei den Patienten mit Fibrose oder ohne signifikante Fibrose (s. Tab. 16). Je nach zugrunde liegenden Risikofaktoren und Charakteristika, die in 3.4.1 bis 3.4.5 noch näher untersucht werden, war die Prävalenz einer signifikanten Fibrose

oder Zirrhose gegenüber der gesamten Kohorte in unterschiedlichem Maße erhöht (s. Abb. 5). Die höchste Prävalenz für eine signifikante Leberfibrose bzw. -zirrhose sah man mit 48,2 % (54/112) bei den HIV/HCV-Koinfizierten, gefolgt von den Patienten mit einer HIV/HBV/HCV-Koinfektion, die eine Prävalenz von 40 % (2/5) für Leberfibrose bzw. -zirrhose aufwiesen und von den Patienten, die Alkoholabusus betrieben und eine Prävalenz von 38,5 % (10/26) für Fibrose bzw. Zirrhose hatten. Bei den Patienten, die bereits multiple cART-Regime durchgeführt hatten, betrug die Prävalenz für eine relevante Leberschädigung 32,4 % (46/142). Die Patienten, die jemals AZT, DDI oder D4T eingenommen hatten, wiesen eine Prävalenz für signifikante Fibrose oder Zirrhose von 31,9 % (45/141) auf und waren damit häufiger betroffen als die Patienten mit einer HIV/HBV-Koinfektion, deren Prävalenz für signifikante Fibrose oder Zirrhose 29,1 % (7/24) betrug. Abbildung 5 zeigt die Prävalenz der Leberfibrose und Leberzirrhose bei HIV-infizierten Patienten je nach zugrunde liegenden Risikofaktoren.

Tab. 16: Hauptcharakteristika der Bonner Kohorte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, IQR = Interquartile Range; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

	Alle Patienten, n = 333	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa) n = 248	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa), n = 60	Zirrhose (≥ 12,5 kPa) n = 25	p-Wert
Anzahl der Patienten n, (%)	333	248 (74,5 %)	60 (18 %)	25 (7,5 %)	
Männlich n, (%)	275 (82,6 %)	199 (80,2 %)	54 (90 %)	22 (88 %)	0,09
Alter (Jahre), Median (IQR)	45,0 (38- 51)	45 (38- 50)	45,5 (41- 52)	50 (43,5- 53,5)	0,067
Infektionsdauer HIV (Jahre), Median (IQR)	10 (4- 18)	9 (4- 15)	11 (6- 19,75)	24 (12- 25)	≤ 0,0001
Fibroscan (kPa), Median (IQR)	5,6 (4,55- 7,1)	5,1 (4,3- 5,975)	8,65 (7,6- 10,1)	21,3 (15,3- 39,35)	≤ 0,0001

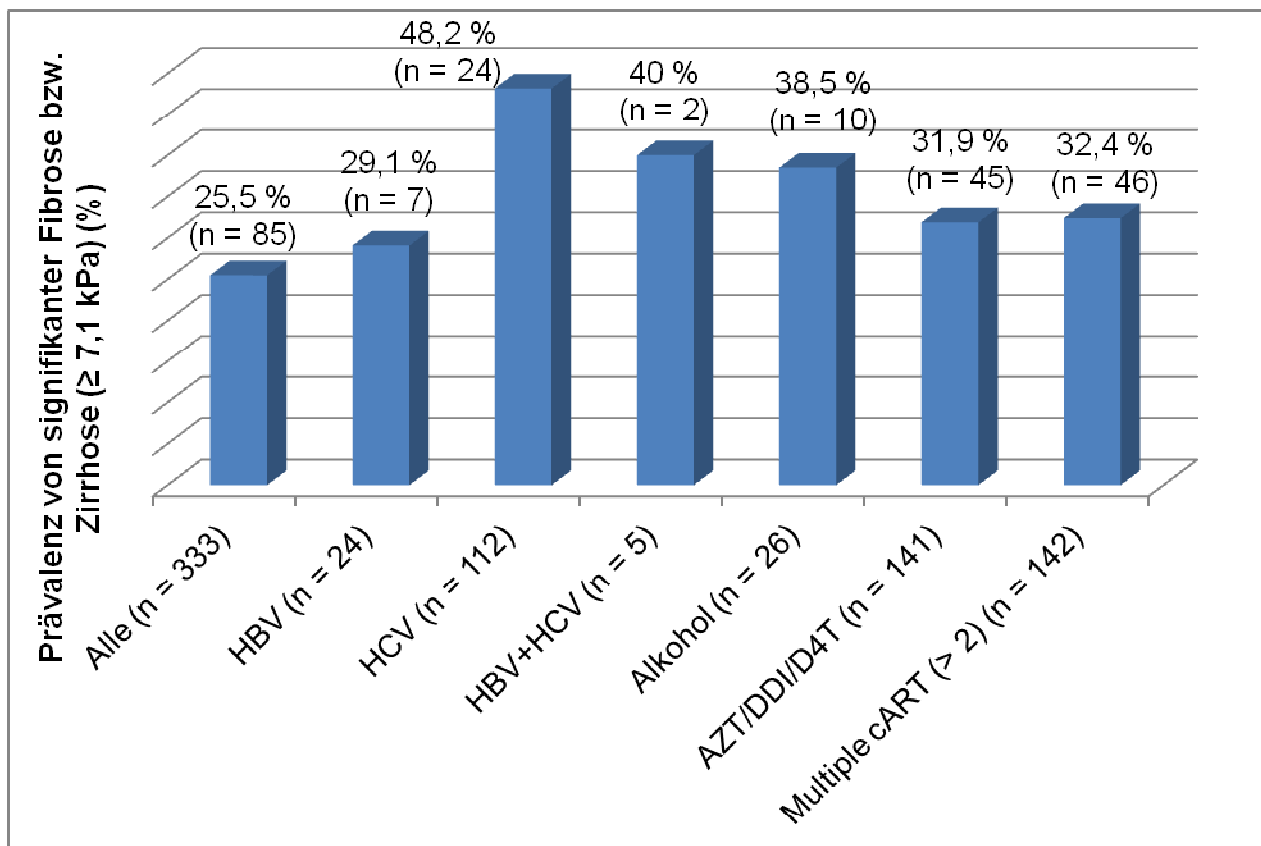


Abb. 5: Prävalenzen von Leberfibrose und Leberzirrhose bei den Patienten der Kohorte in Abhängigkeit von zugrundeliegenden Risikofaktoren, HBV = Hepatitis B-Virus; HCV = Hepatitis C-Virus; AZT = Azidothymidin; DDI = Didanosin; D4T = Stavudin, cART = combined Antiretroviral Therapy

3.4.1 Transmissionsweg

Wie erwartet wiesen die Patienten, die sich über Transfusionen infiziert und somit einen hohen Anteil an Hepatitis-Koinfizierten hatten, mit 25,6 % (11/43) die höchste Prävalenz für Leberzirrhose auf. Die Patienten, die sich über IVDA infiziert hatten, wiesen eine Prävalenz für Leberzirrhose von 9,6 % (5/52) auf und hatten mit 28,8 % (15/52) die höchste Prävalenz einer signifikanten Fibrose. Die zweithöchste Prävalenz einer signifikanten Fibrose zeigte sich mit 20,3 % (26/128) in der Gruppe von Patienten, die sich über MSM infiziert hatten und mit 19 % (8/42) wiesen die Patienten, die sich über Transfusionen mit HIV angesteckt hatten, die dritthöchste Prävalenz für eine signifikante Fibrose auf. In Abbildung 6 sind die Prävalenzen einer signifikanten Fibrose und Zirrhose für die verschiedenen Risikogruppen dargestellt (s. Tab. 27 im Anhang).

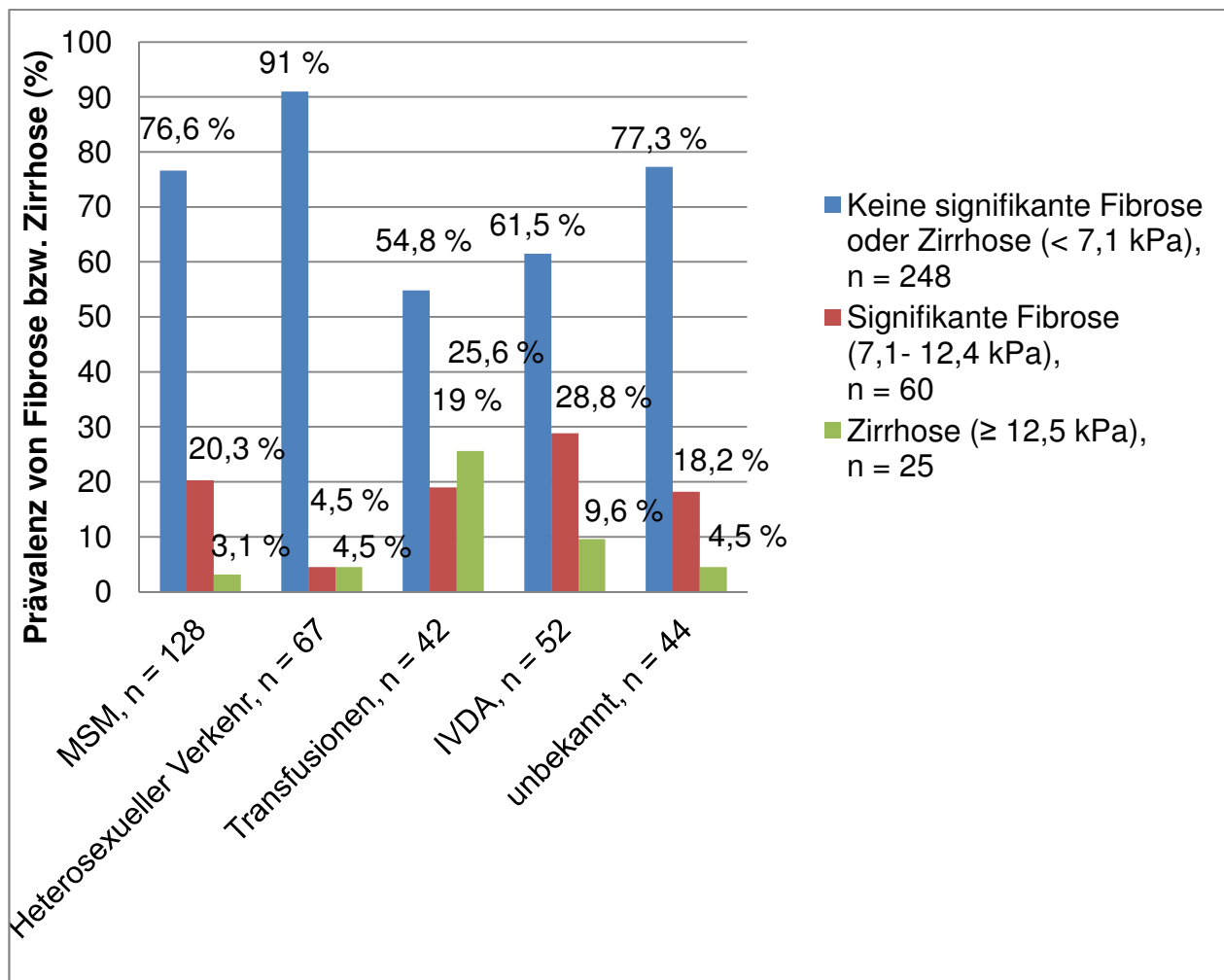


Abb. 6: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose bei den Patienten der Bonner Kohorte (n = 333) innerhalb der Risikogruppen, MSM = Men who have Sex with Men; IVDA = Intravenous Drug Abuse

Während in der gesamten Kohorte MSM mit 38,4 % (128/333) der wichtigste Transmissionsweg für eine HIV-Infektion war, fiel auf, dass wie erwartet bei den HIV/HCV-Koinfizierten IVDA mit 38,4 % (43/112) der Haupttransmissionsweg der Infektionen war. Bei den HIV-Monoinfizierten hingegen hatten sich mit 46,5 % (94/202) die meisten Patienten über MSM mit HIV infiziert. In der Gegenüberstellung von Patienten mit Virushepatitis und HIV-Monoinfizierten bezüglich der Prävalenz von Fibrose und Zirrhose zeigte sich, dass ebenso wie im Gesamtkollektiv die Prävalenz einer Zirrhose unter den Patienten, die sich über Transfusionen infiziert hatten, deutlich erhöht war (11,1 %). Bei den Patienten mit HBV- oder HCV-Koinfektion zeigte sich die höchste Prävalenz für Zirrhose bei den Patienten, die sich über heterosexuellen Geschlechtsverkehr infiziert hatten (37,5 %). Von den HIV-Monoinfizierten, die sich über heterosexuellen Verkehr mit HIV

angesteckt hatten, wies hingegen kein Patient eine Zirrhose auf und die Prävalenz für signifikante Fibrose betrug 5,1 % (3/59). Die meisten HIV-Monoinfizierten dieser Risikogruppe wiesen keine relevante Leberschädigung auf (94,9 %) (s. Abb. 7 und 8).

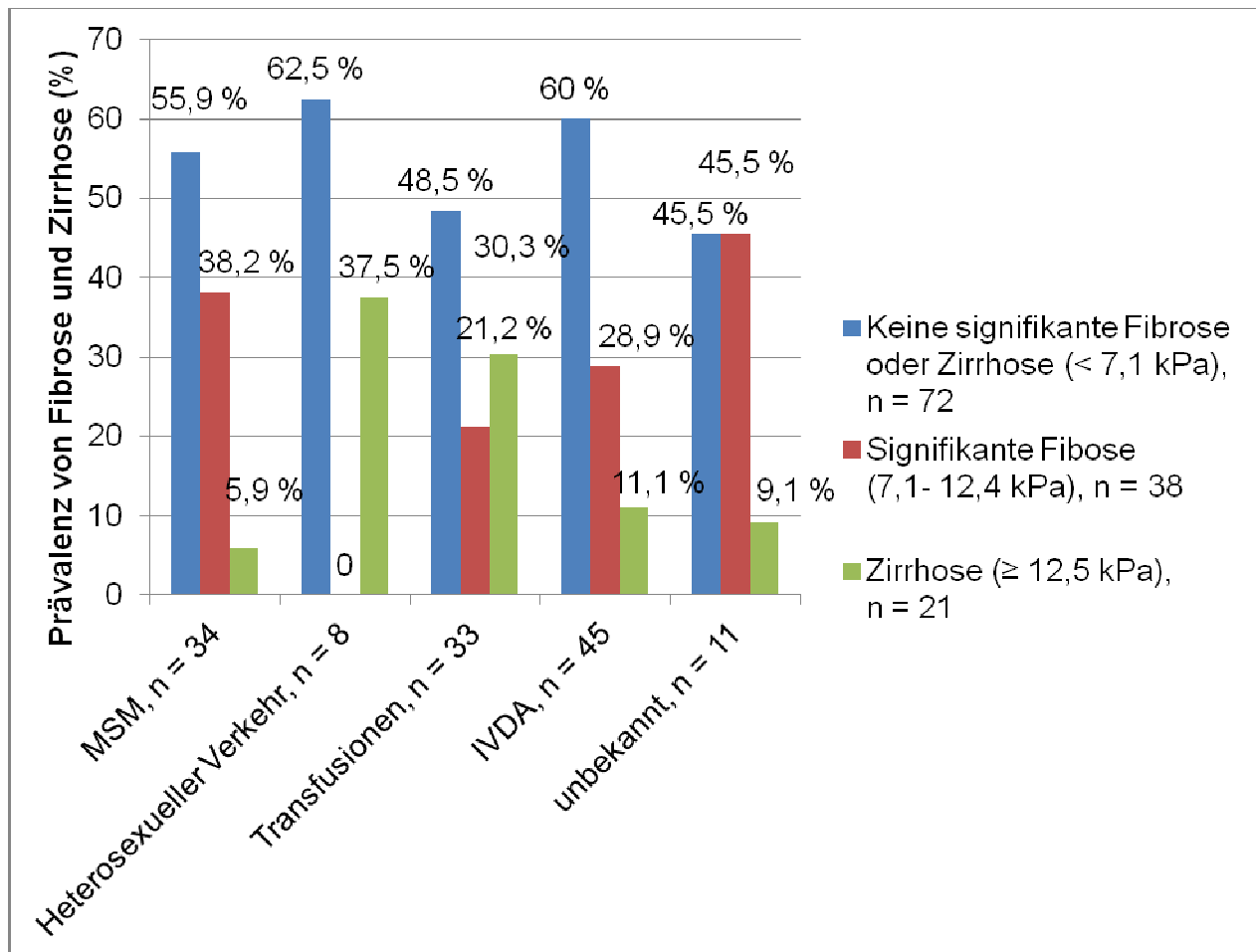


Abb. 7: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose bei den HBV- oder HCV-Koinfizierten innerhalb der Risikogruppen (n = 131),
MSM = Men who have Sex with Men; IVDA = Intravenous Drug Abuse

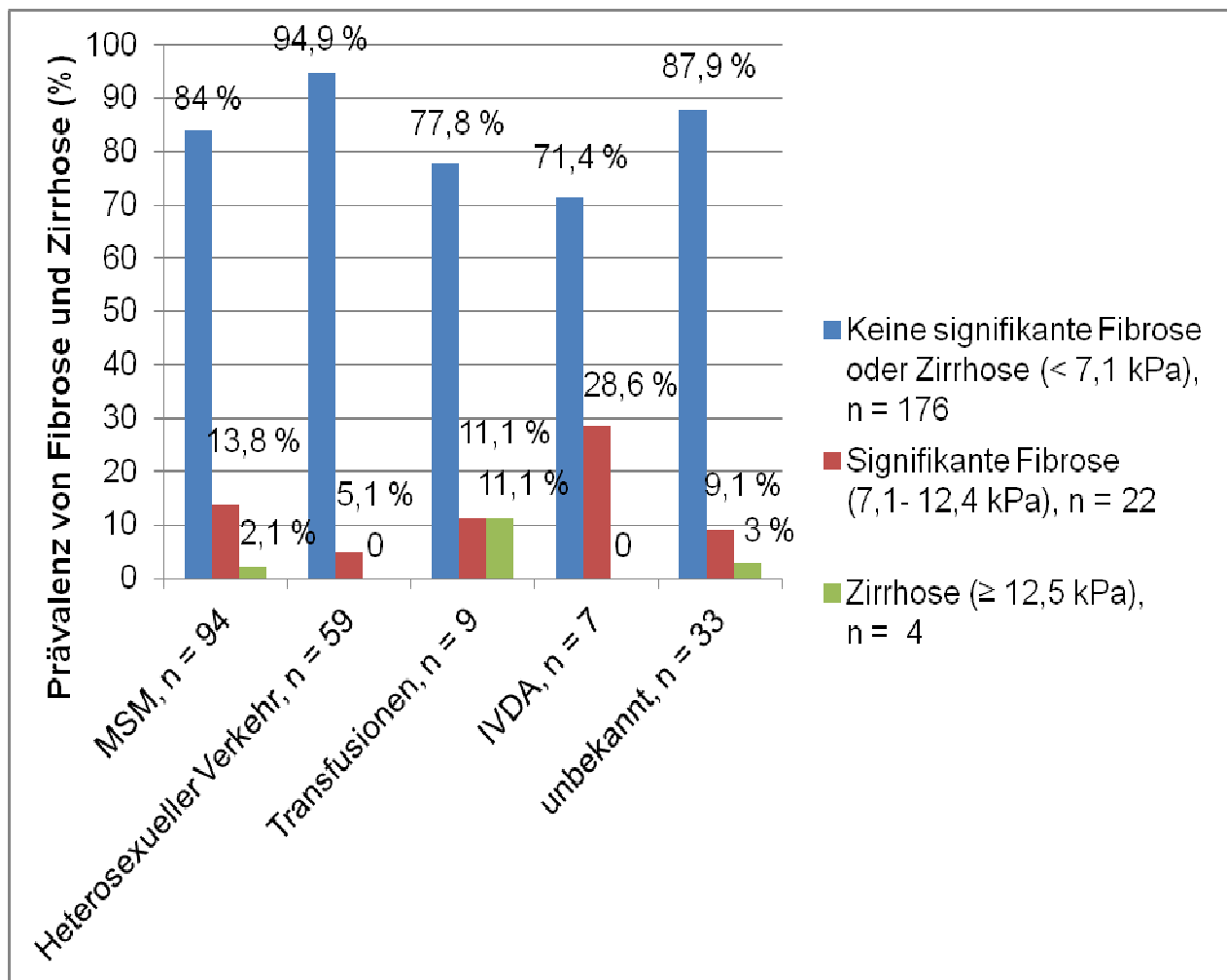


Abb. 8: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose bei den HIV-Monoinfizierten (n = 202) innerhalb der Risikogruppen, MSM = Men who have Sex with Men; IVDA = Intravenous Drug Abuse

3.4.2 Chronische Virushepatitiden und Fibrosegrad

Auf den Stellenwert der chronischen Virushepatitiden für die Entstehung von signifikanter Fibrose und Zirrhose bei HIV-positiven Patienten wurde bereits in Kapitel 3.3 eingegangen. In diesem Kapitel liegt der Schwerpunkt auf der Prävalenz der Virushepatitiden in Abhängigkeit vom Fibrosegrad. In der Bonner Kohorte lag bei Patienten mit einem Fibroscanwert zwischen 7,1 und 12,4 kPa signifikant häufiger eine HCV-Koinfektion vor als in der Vergleichsgruppe mit Fibroscanwerten < 7,1 kPa ($P \leq 0,0001$). 56,7 % (34/60) der Patienten mit signifikanter Fibrose hatten eine HCV-Koinfektion und ein weiterer Patient hatte eine HBV- und HCV-Koinfektion. Die höchste Prävalenz einer HCV-Koinfektion wiesen mit 72 % (18/25) die Zirrhotiker auf. Auch von diesen Patienten hatte einer eine HCV- und HBV-Koinfektion.

Bezüglich des Vorliegens einer HBV-Koinfektion gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Fibrosegrad ($p = 0,472$). So hatten von dem gesamten Patientenkollektiv 5,7 % (19/333) eine HBV-Koinfektion und von den Patienten mit signifikanter Fibrose waren 5 % (3/60) betroffen, zuzüglich des Patienten mit einer HBV- und HCV-Koinfektion. Von den Patienten mit Zirrhose hatten 8 % (2/25) eine HBV-Koinfektion und ein Patient eine HBV- und HCV-Koinfektion. Die Prävalenz der Virushepatitiden je nach Fibrosegrad ist in Abbildung 9 dargestellt.

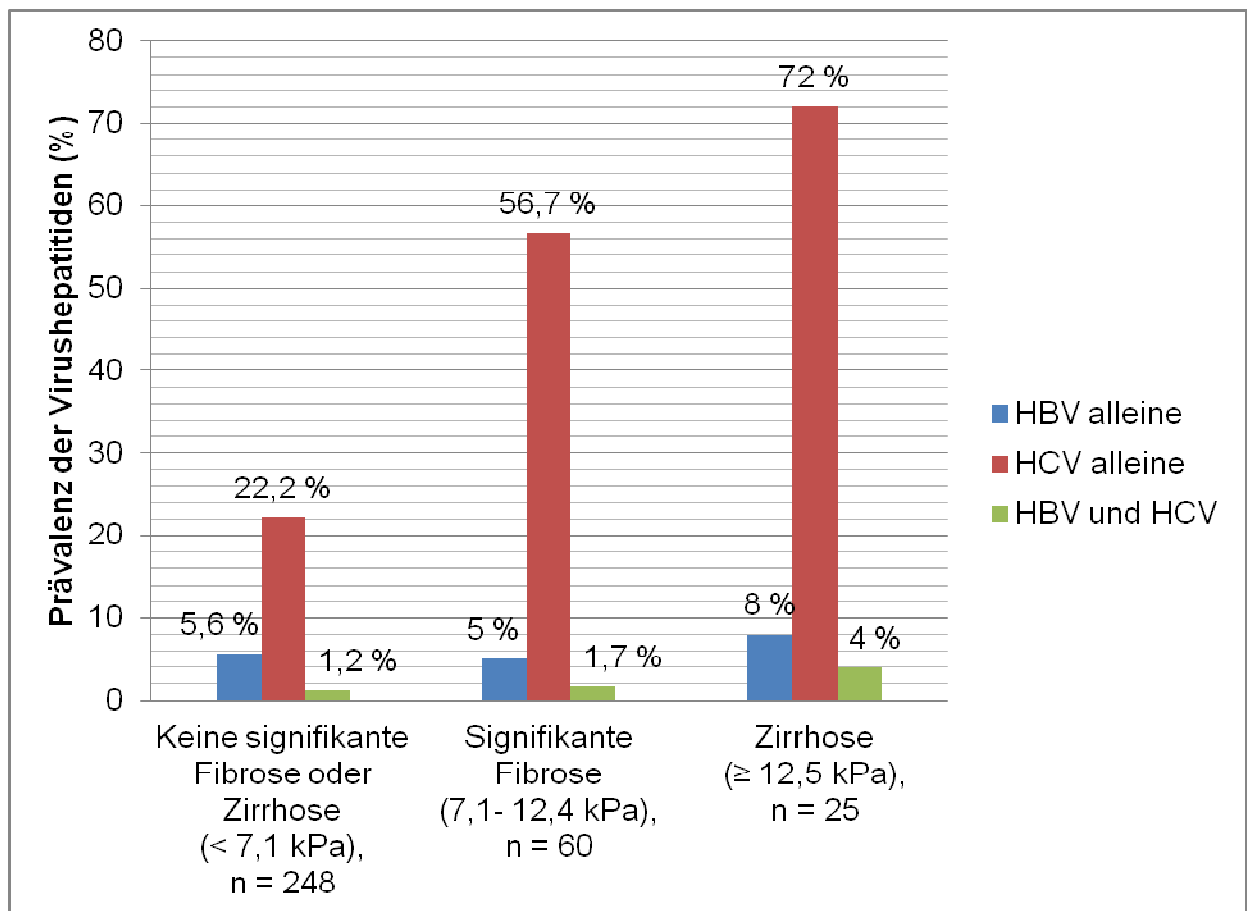


Abb. 9: Prävalenz der Virushepatitiden in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, HBV = Hepatitis B-Virus; HCV = Hepatitis C-Virus

3.4.2.1 HBV-Viruslast bei Koinfektion

Bei 66,7 % (16/24) der HIV/HBV-koinfizierten Patienten lag die HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze von 34 Kopien/ml. Der Median der HBV-DNA lag ebenfalls unterhalb der Nachweisgrenze. Auch bei den Patienten mit HBV-Koinfektion und signifikanter Fibrose lag der Median der HBV-RNA unterhalb von 34 Kopien/ml (IQR < 34-598.466.337,75). Von den drei HIV/HBV-Koinfizierten mit Zirrhose hatte ein Patient eine

HBV-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze, einer eine Viruslast von 95 Kopien/ml und beim dritten Patienten betrug die Viruslast 2.023 Kopien/ml. Bei den HBV-koinfizierten Patienten ohne signifikante Fibrose und Zirrhose lag der Median der HBV-RNA ebenfalls unterhalb der Nachweisgrenze von 34 Kopien/ml (IQR < 34- 141,85).

3.4.2.2 Genotypverteilung bei HCV-Koinfektion

Bei den 112 HIV/HCV-koinfizierten Patienten war der Genotyp 1 unabhängig vom Fibrosegrad der häufigste Genotyp. Es zeigten sich signifikante Unterschiede je nach Fibrosegrad bezüglich des Genotyps 3 ($p = 0,026$). Mit 31,3 % (6/19) der HIV/HCV-koinfizierten Patienten lag der Genotyp 3 bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion und Zirrhose signifikant häufiger vor als bei den Patienten mit signifikanter Fibrose und denen ohne Zeichen der Fibrose oder Zirrhose ($p = 0,006$). So hatten von den 35 Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion und signifikanter Fibrose nur 8,6 % (3/35) eine HCV-Koinfektion vom Genotyp 3 und von den 58 Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose hatten ebenfalls 8,6 % (5/58) eine Genotyp-3-Infektion. Die Verteilung der Genotypen der HCV-Infektion je nach Fibrosegrad ist in Tabelle 17 dargestellt.

3.4.2.3 HCV-Viruslast bei Koinfektion

Der Median der HCV-RNA der 112 HIV/HCV-koinfizierten Patienten betrug 1.044.172 Kopien/ml (IQR 3.098,75- 3.796.899,25). Bei den Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion und signifikanter Fibrose lag der Median der HCV-RNA bei 771.772 Kopien/ml (IQR 12.140- 3.113.700), bei den Patienten mit Zirrhose lag er mit 785.319 Kopien/ml (IQR 85- 2.487.124) leicht darüber. Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose wiesen eine mediane HCV-RNA von 1.077.556,5 Kopien/ml (IQR 39,75- 3.914.082,75) auf. Die mediane HCV-Viruslast je nach Fibrosegrad ist in Tabelle 17 dargestellt.

3.4.2.4 HCV-Koinfektion und Interferonbehandlung

46,4 % (52/112) der HIV/HCV-koinfizierten Patienten wurden aktuell oder in der Vergangenheit mit Interferon behandelt. Die Patienten mit signifikanter Fibrose oder Zirrhose hatten entsprechend der höheren Prävalenz für HCV bei diesen Patienten signifikant häufiger eine Interferontherapie durchgeführt als die Patienten ohne signifikante Fibrose

oder Zirrhose ($p = 0,003$). So hatten von den 58 HIV/HCV-koinfizierten Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose 32,8 % (19/58), von den Patienten mit Zirrhose 57,9 % (11/25) und von den 35 Patienten mit signifikanter Fibrose 62,8 % (22/35) jemals eine Interferonbehandlung durchgeführt. In Tabelle 17 sind die in den vorangegangenen Kapiteln behandelten Charakteristika der HIV/HCV-Koinfizierten sowie der Status bezüglich der Interferonbehandlung in Abhängigkeit vom Fibrosegrad aufgeführt.

Tab. 17: Charakteristika der HIV/HCV-Koinfizierten je nach Fibrosegrad, HCV = Hepatitis C-Virus; RNA = Ribonukleinsäure; IQR = Interquartile Range

	Alle Patienten n = 112	Keine Fibrose oder Zirrhose ($< 7,1$ kPa), n = 58	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa), n = 35	Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa), n = 19	p-Wert
HCV-RNA (Kopien/ml), Median (IQR)	1044172 (3.098,75-379.689.925)	1077556,5 (39,75-3.914.082,75)	771772 (12.140-3.113.700)	785319 (85-2.487.124)	0,911
Interferonbehandlung* n, (%)	52 (46,4 %)	19 (32,8 %)	22 (62,8 %)	11 (57,9 %)	0,007
Fibroscan (kPa), Median (IQR)	6,95 (5,3- 10,625)	5,3 (4,475- 6,1)	9 (8,4- 10,7)	21,3 (15,1- 39,6)	$\leq 0,0001$
Genotyp					
1, n, (%)	52 (46,4 %)	27 (46,6 %)	17 (48,6 %)	8 (42,1 %)	0,823
2, n, (%)	5 (4,5 %)	2 (3,4 %)	1 (2,9 %)	2 (10,5 %)	0,292
3, n, (%)	14 (12,5 %)	5 (8,6 %)	3 (8,6 %)	6 (31,6 %)	0,026
4, n, (%)	9 (8 %)	4 (6,9 %)	4 (11,4 %)	1 (5,3 %)	0,951
Unbekannt, n, (%)	34 (30,4 %)	21 (36,2 %)	11 (31,4 %)	2 (10,5 %)	0,052

*aktuell oder in der Vergangenheit

3.4.3 Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus

Von den insgesamt 333 Patienten waren 38,1 % (127/333) Nichtraucher. Unter den Nichtrauchern war sowohl die Prävalenz einer signifikanten Fibrose mit 13,4 % (17/127) als auch die Prävalenz einer Zirrhose mit 3,9 % (5/127) deutlich niedriger als in der gesamten Kohorte. Mit 82,7 % (105/127) war der Anteil von Patienten ohne relevante Leberschädigung unter den Nichtrauchern dementsprechend hoch ($p = 0,006$). Umgekehrt

war bei den Rauchern die Prävalenz einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose mit insgesamt 30,6 % (63/206) signifikant höher als bei den Nichtrauchern ($p = 0,007$). Bezüglich der Prävalenz von signifikanter Fibrose bzw. Zirrhose in Abhängigkeit von den Packyears gab es keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 28 im Anhang). Bei 11,7 % (39/333) war der Raucherstatus unbekannt. Die Prävalenz von signifikanter Fibrose oder Zirrhose in Abhängigkeit vom Raucherstatus ist in Abbildung 10 dargestellt.

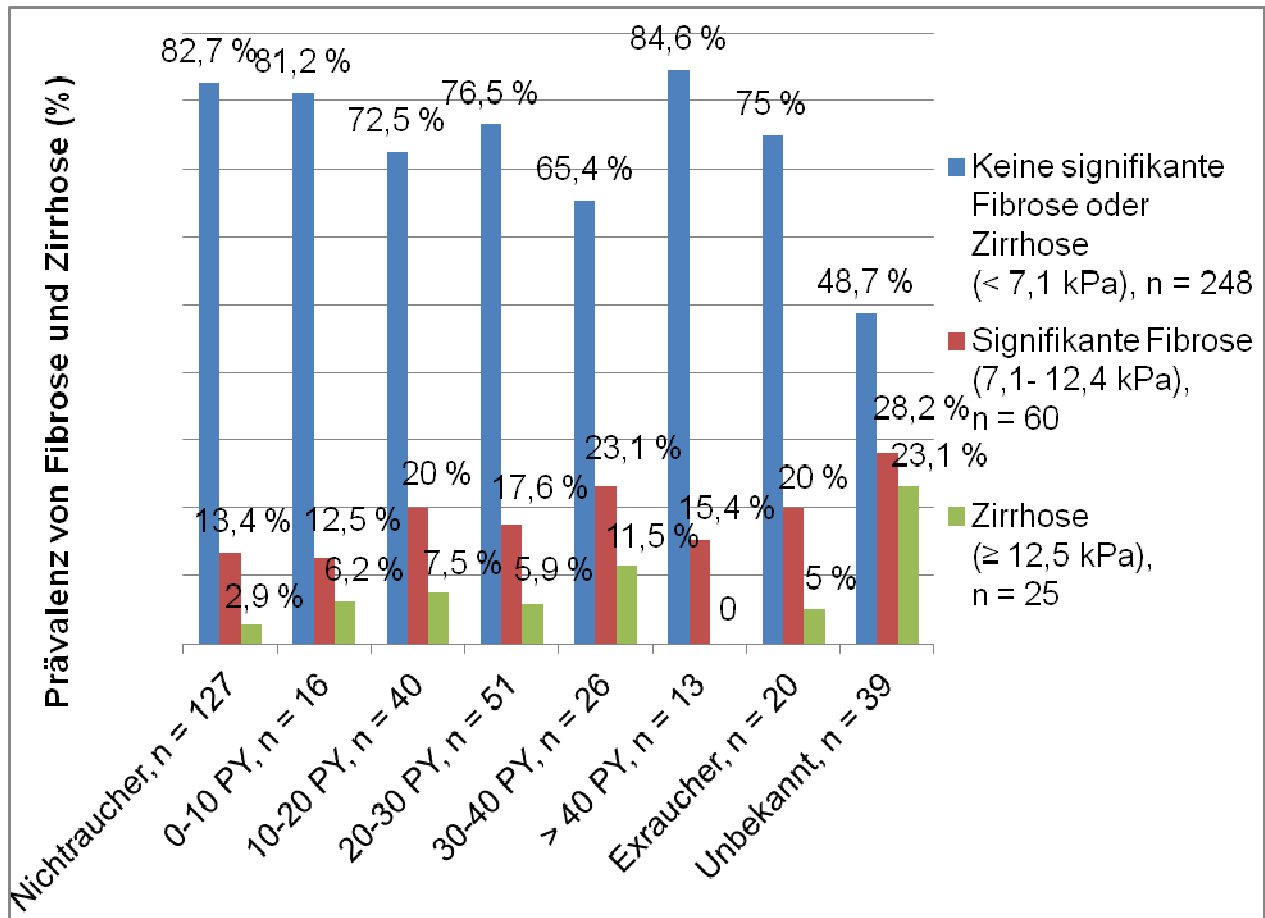


Abb. 10: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose in Abhängigkeit vom Raucherstatus, PY = Packyears

Auch bei den Alkohol- und Drogenabhängigen waren die Prävalenzen für signifikante Fibrose (30,8 % und 22 % versus 18 %) und Zirrhose (7,7 % und 12 % versus 7,5 %) gegenüber der Prävalenzen für diese Leberschädigungen der gesamten Bonner Kohorte erhöht (s. Tab.18).

Tab. 18: Prävalenz von signifikanter Fibrose und Zirrhose bei den Alkohol- und Drogenabhängigen der Bonner Kohorte

	Keine Fibrose oder Zirrhose ($< 7,1$ kPa), n, (%)	Signifikante Fibrose ($7,1- 12,4$ kPa), n, (%)	Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa), n, (%)	p-Wert
Alkoholabusus n = 26	16 (61,5 %)	8 (30,8 %)	2 (7,7 %)	0,254
Drogenabusus n = 50	33 (66 %)	11 (18,3 %)	6 (12 %)	0,103

3.4.4 HIV-Status

3.4.4.1 CDC-Stadium der HIV-Infektion

Insgesamt 49,9 % (166/333) der Patienten waren in Stadium A, 27,3 % (91/333) in Stadium B und 22,2 % (74/333) in Stadium C der HIV-Infektion (s. 3.1.2, Abb.1). Den geringsten Anteil an Patienten in Stadium A wiesen mit 32 % (8/25) die Patienten mit Zirrhose auf, wohingegen sich mit 40 % (10/25) der größte Anteil der Patienten mit Zirrhose in Stadium B der HIV-Infektion befand. Der Anteil an Patienten in Stadium C lag bei den Patienten mit signifikanter Fibrose mit 23,3 % (14/60) und bei denen ohne Fibrose oder Zirrhose mit 21,4 % (53/248) nur etwas niedriger als bei den Zirrhosepatienten, von denen 28 % (7/25) in diesem Erkrankungsstadium waren. Die Unterschiede der Stadienverteilung in Abhängigkeit vom Fibrosegrad waren insgesamt nicht signifikant (s. Tab. 19). Bei 0,6 % (2/333) war das Stadium der HIV-Infektion noch unbekannt. Tabelle 19 zeigt die verschiedenen CDC-Stadien in Abhängigkeit vom Fibrosegrad.

Tab. 19: CDC-Stadium der HIV-Infektion in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, CDC = Center for Disease Control and Prevention; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

	Alle Patienten, n = 333		Keine Fibrose oder Zirrhose ($< 7,1$ kPa), n = 248		Signifikante Fibrose ($7,1$ - $12,4$ kPa), n = 60		Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa), n = 25		p-Wert
CDC-Stadium Anzahl (%)									
A	166	(49,8 %)	126	(50,8 %)	32	(53,3 %)	8	(32 %)	0,22
A1	19	(5,7 %)	16	(6,5 %)	3	(5 %)	0		0,205
A2	89	(26,7 %)	66	(26,6 %)	19	(31,7 %)	4	(16 %)	0,626
A3	58	(17,4 %)	44	(17,7 %)	10	(16,7 %)	4	(16 %)	0,784
B	91	(27,3 %)	68	(27,4 %)	13	(21,7 %)	10	(40 %)	0,554
B1	4	(1,2 %)	4	(1,6 %)	0		0		0,276
B2	34	(10,2 %)	24	(9,7 %)	5	(8,3 %)	5	(20 %)	0,264
B3	53	(15,9 %)	40	(16,1 %)	8	(13,3 %)	5	(20 %)	0,904
C	74	(22,2 %)	53	(21,4 %)	14	(23,3 %)	7	(28 %)	0,443
C1	0		0		0		0		
C2	6	(1,8 %)	5	(2 %)	0		1	(4 %)	0,99
C3	68	(20,4 %)	48	(19,4 %)	14	(23,3 %)	6	(24 %)	0,431
unbe- kannt	2	(0,6 %)	1	(0,4 %)	1	(1,7 %)	0		0,693

3.4.4.2 HIV-RNA und CD4-Zellzahl

Der Median der HIV-RNA lag bei allen untersuchten Patienten unabhängig vom Fibrosegrad unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml. Jedoch war der Anteil an Patienten mit HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze bei den Patienten mit signifikanter Fibrose und Zirrhose niedriger als bei den Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose ($p = 0,016$). Von den 248 Patienten ohne signifikante Fibrose bzw. Zirrhose hatten 81,9 % (203/248) nicht nachweisbare HIV-RNA, dahingegen nur 64 % (16/25) der Zirrhotiker und 71,7 % (43/60) der Patienten mit signifikanter Fibrose.

Mit 20 % (5/25) hatten die Patienten mit einer Zirrhose den größten Anteil an Patienten mit einer CD4-Zellzahl kleiner 200/ μ l. Von den Patienten mit signifikanter Fibrose hatten 19 % (6/60) eine CD4-Zellzahl kleiner 200/ μ l, in der Vergleichsgruppe mit Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose waren es nur 8,1 % (20/248). Die Zirrhotiker hatten mit Abstand die niedrigste mediane CD4-Zellzahl [340/ μ l (IQR 222- 635)] gefolgt von den Patienten mit signifikanter Fibrose, deren mediane CD4-Zellzahl mit 454,5/ μ l (IQR 360,5- 658,5) nur knapp unter der des gesamten Kollektivs [461 (IQR 323,5- 631)] lag (s. Abb.11).

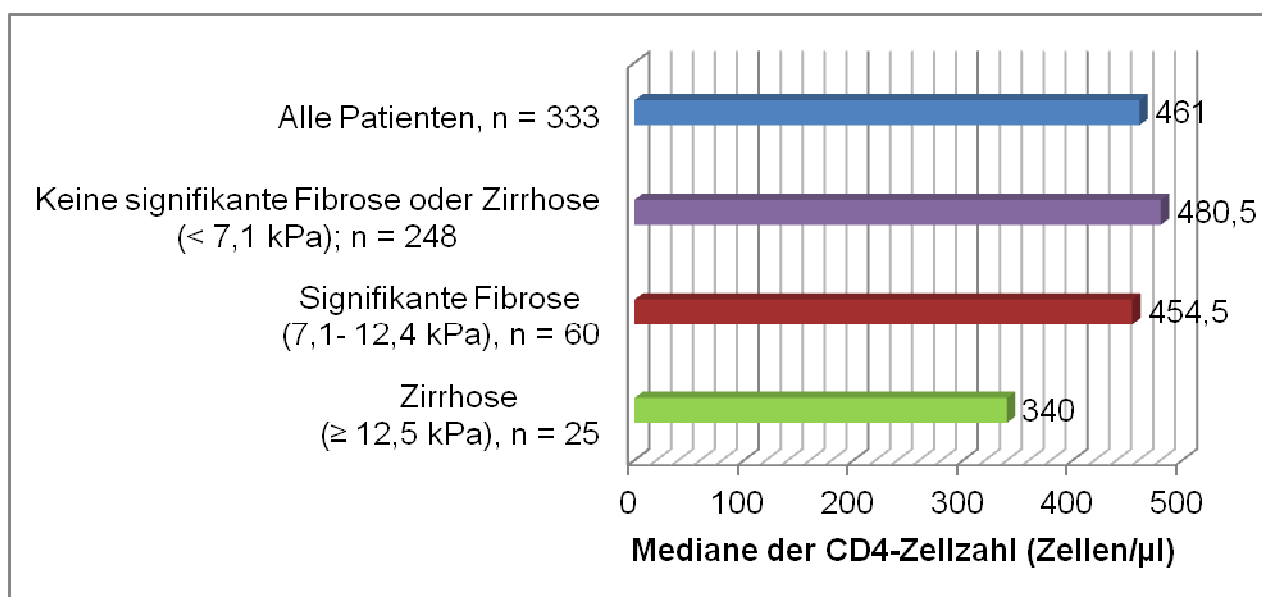


Abb. 11: Mediane der CD4-Zellzahlen je nach Fibrosegrad

3.4.4.3 Infektionsdauer

Je nach Fibrosegrad zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Infektionsdauer ($p \leq 0,0001$). Die mediane Infektionsdauer war mit 24 Jahren (IQR 12- 25) bei den Zirrhotikern am höchsten. Bei den Patienten mit signifikanter Fibrose betrug der Median der Infektionsdauer 11 Jahre (IQR 6- 19,8). Die Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose hatten mit 9 Jahren (IQR 4- 15) die kürzeste mediane Infektionsdauer. In Abbildung 12 sind die Mediane der Infektionsdauer in Abhängigkeit vom Fibrosegrad dargestellt.

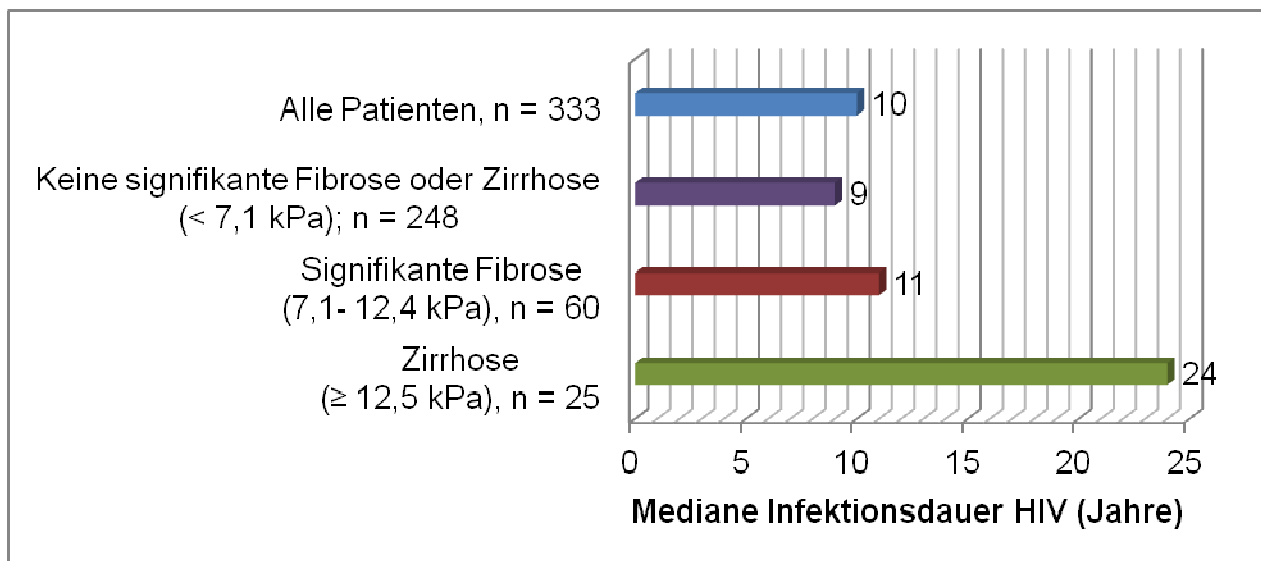


Abb. 12: Mediane HIV-Infektionsdauer in Abhängigkeit vom Fibrosegrad

3.4.5 Antiretrovirale Therapie

Von den 333 Patienten der Bonner Kohorte nahmen 88,6 % (295/333) zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine cART ein, hiervon hatten 17,6 % (52/295) eine Fibrose und 8,5 % (25/295) eine Zirrhose. Die große Mehrheit von 73,9 % (218/295) zeigte keine Leberparenchymschädigung mittels Fibroscan auf. Die mediane Dauer der cART-Einnahme betrug fünf Jahre (IQR 2- 11) für die gesamte Kohorte. Bei den Zirrhotikern lag der Median mit 10 Jahren (IQR 4,25- 15,5) doppelt so hoch (s. Abb.13).

60 % (177/295) der Patienten nahmen eine PI-basierte cART ein. 31,2 % (92/295) nahmen eine NNRTI- und 6,4 % (19/295) eine rein NRTI-basierte Therapie ein. Nur 2 % (6/295) führten eine Kombinationstherapie bestehend aus einem PI und einem NNRTI durch. Signifikante Unterschiede bezüglich des Fibrosegrades zeigten sich innerhalb der Gruppe an Patienten, die ein PI-basiertes Therapieregime einnahmen ($p = 0,035$) und innerhalb der Gruppe an Patienten, die ein NNRTI-basiertes Therapieregime einnahmen ($p = 0,002$). So nahmen 88 % (22/25) der Zirrhotiker und 61,5 % (32/52) der Patienten mit signifikanter Fibrose, die eine cART durchführten, eine PI-basierte cART ein. Von den 218 Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose, die eine cART durchführten, nahmen hingegen mit 56,4 % (123/218) signifikant weniger Patienten ein PI-basiertes Therapieregime ein. Ein NNRTI-basiertes Regime nahm nur ein Zirrhotiker (4 %) ein. In den Vergleichsgruppen nahmen mit 26,9 % (14/52) der Patienten mit signifikanter Fibrose und 35,3 % (77/218) der Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose deut-

lich mehr Patienten ein NNRTI-basiertes Regime ein (s. Tab.20). Umgekehrt waren auch die Prävalenzen einer relevanten Leberschädigung bei den Patienten mit PI-basierten und PI- und NNRTI- basierten Therapieregimen im Vergleich zur Prävalenz, die für die gesamte Kohorte erhoben wurde, erhöht (30,5 % (54/177) und 50 % (3/6) versus 25,5 % (85/333)). Die Patienten mit NNRTI-basierten cART-Regimen wiesen dagegen mit 16,3 % (15/92) eine deutlich niedrigere Prävalenz für signifikante Fibrose bzw. Zirrhose auf (s.Abb.14).

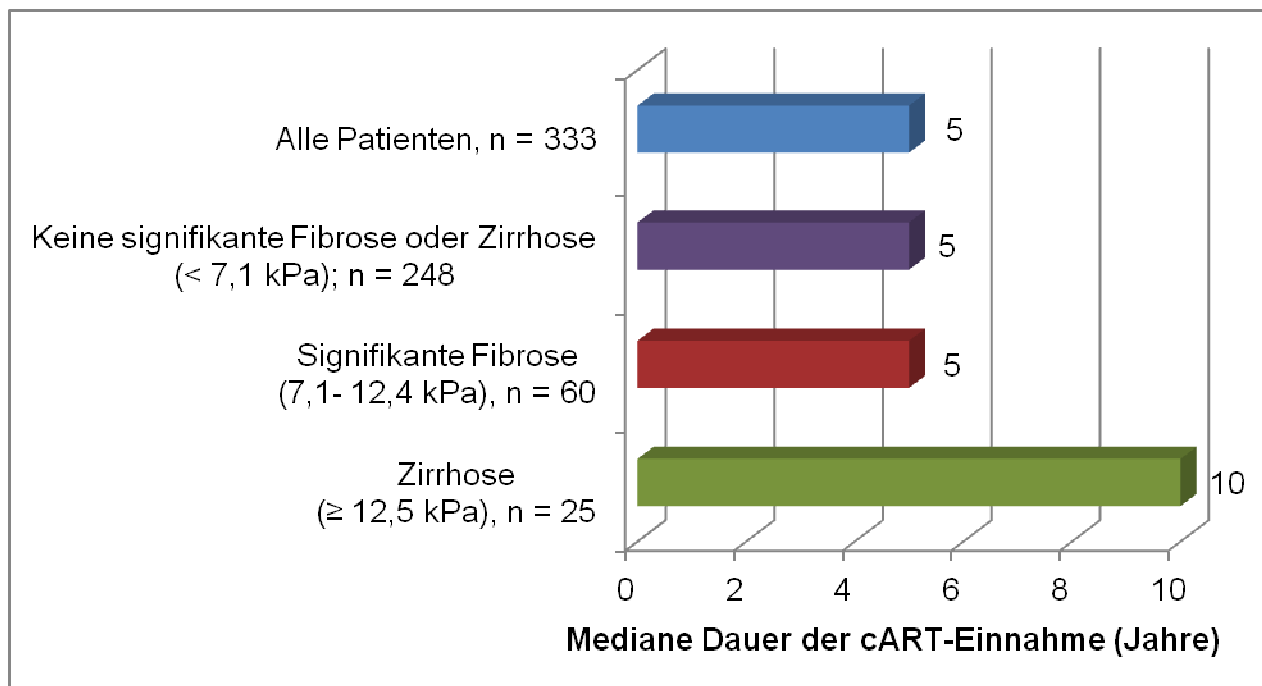


Abb. 13: Mediane Dauer der cART-Einnahme in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, cART = combined Antiretroviral Therapy

Tab. 20: cART-Regime in Abhängigkeit vom Fibrosegrad,
 cART = combined Antiretroviral Therapy; PI = Proteaseinhibitoren; NNRTI = Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NRTI = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

	Alle Patienten, n = 295	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa) n = 218	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa) n = 52	Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa); n = 25	p-Wert
PI-basiert n, (%)	177 (60 %)	123 (56,4 %)	32 (61,5 %)	22 (88 %)	0,035
NNRTI-basiert n, (%)	92 (31,2 %)	77 (35,3 %)	14 (26,9 %)	1 (4 %)	0,002
NRTI-basiert n, (%)	19 (6,4 %)	15 (6,9 %)	2 (3,8 %)	2 (8 %)	0,83
PI-und NNRTI-basiert n, (%)	6 (2 %)	3 (1,4 %)	3 (5,8 %)	0	0,545

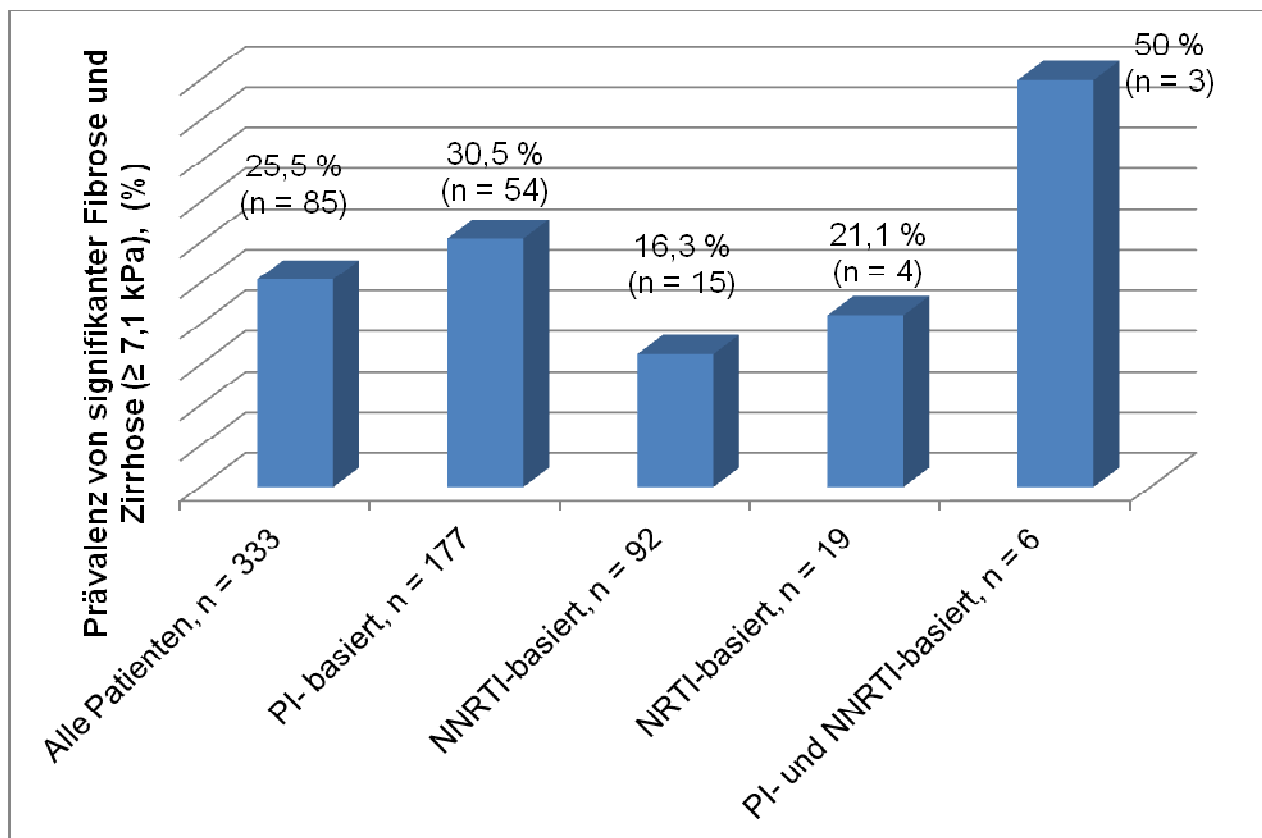


Abb. 14: Prävalenz von signifikanter Fibrose bzw. Zirrhose in Abhängigkeit vom cART-Regimen,
 PI = Proteaseinhibitoren; NNRTI = Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NRTI = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

76 % (19/25) der Zirrhotiker und 45 % (27/60) der Patienten mit signifikanter Fibrose hatten bereits multiple Therapien (> zwei) durchgeführt, von den Patienten ohne signifikante Leberschädigung hingegen nur 38,7 % (96/248) ($p = 0,001$). Im Gegensatz dazu führten zu einem hohen Anteil sowohl Patienten ohne signifikante Leberschädigung als auch solche mit signifikanter Fibrose mit 30,6 % (76/248) und 30 % (18/60) ihre erste cART durch, wohingegen alle Patienten mit Zirrhose unter Therapie waren und nur 20 % (5/25) die erste cART durchführten ($p = 0,356$) (s. Tab. 21).

Analog war auch die Prävalenz einer relevanten Leberschädigung bei den Patienten, die bereits multiple Therapien durchgeführt hatten, mit 32,4 % (46/142) signifikant erhöht ($p = 0,010$). Die Prävalenzen für signifikante Fibrose bzw. Zirrhose in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Therapien sind Abbildung 15 zu entnehmen.

Tab. 21: Therapieanzahl in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, cART = combined Antiretroviral Therapy

	Alle Patienten, n = 333	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n = 248	Signifikante Fibrose (7,1- 12,4 kPa), n = 60	Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa), n = 25	p-Wert
1. Therapie, n, (%)	99 (29,7%)	76 (30,6 %)	18 (30 %)	5 (20 %)	0,356
2. Therapie, n, (%)	68 (20,4 %)	56 (22,6 %)	11 (18,3 %)	1 (4 %)	0,035
Multiple Therapien (> 2), n, (%)	142 (42,6 %)	96 (38,7 %)	27 (45 %)	19 (76 %)	0,001
Keine cART, n, (%)	24 (7,2 %)	20 (8,1 %)	4 (6,7 %)	0	0,173

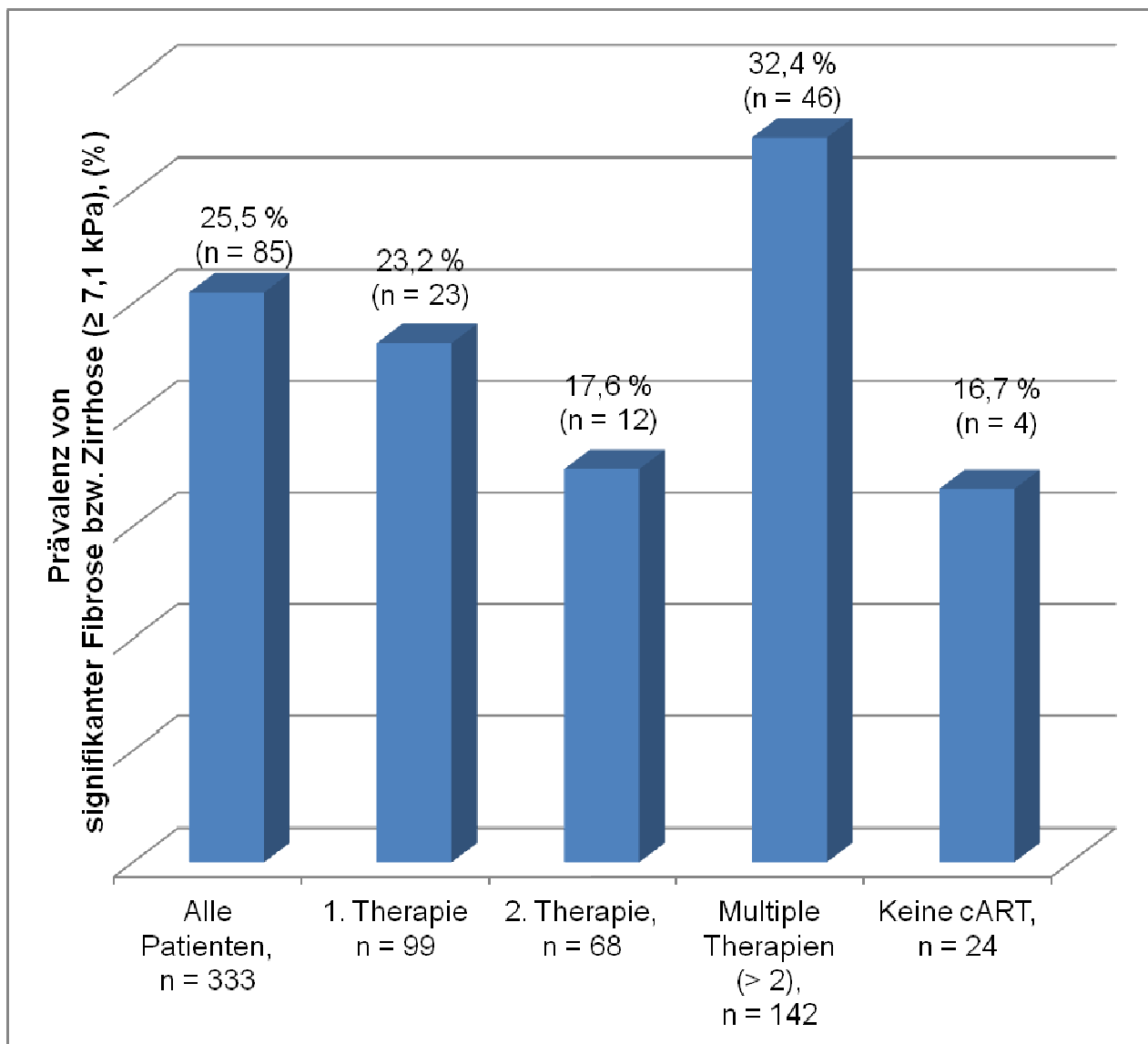


Abb. 15: Prävalenz von Fibrose bzw. Zirrhose in Abhängigkeit von der Therapieanzahl, cART = combined Antiretroviral Therapy

Es hatten aus der Studienpopulation 32,4 % (108/333) jemals AZT, 25,8 % (86/333) D4T und 12,3 % (41/333) DDI eingenommen. Insgesamt hatten 42,3 % (141/333) jemals eine oder mehrere dieser Substanzen eingenommen. Bei den 25 Zirrhosepatienten der Kohorte lag im Vergleich zu den Patienten mit signifikanter Fibrose oder denen ohne relevante Leberschädigung der Anteil an Patienten, die jemals AZT eingenommen hatten, signifikant höher (68 % (17/25) versus 35 % (21/60) versus 28,2 % (70/248), $p \leq 0,0001$). Auch Therapien mit D4T und DDI wurden signifikant häufiger bei den Patienten mit Zirrhose als in den Vergleichsgruppen durchgeführt ($p = 0,009$ und $p \leq 0,0001$) (s. Tab. 22).

Von den 202 HIV-monoinfizierten Patienten der Bonner Kohorte hatten 39 % (72/202) jemals eine oder mehrere der Substanzen AZT, D4T und DDI eingenommen. 18 % (13/72) dieser Patienten wiesen im Fibroscan eine Leberparenchymschädigung in Form einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose auf. Auch unter den HIV-Monoinfizierten hatten die Patienten mit Zirrhose signifikant häufiger D4T und DDI gegenüber den Vergleichsgruppen eingenommen ($p = 0,028$ und $p = 0,002$). So hatten 75 % (3/4) der Zirrhotiker jemals D4T und 50 % (2/4) jemals DDI eingenommen. Von den Patienten ohne relevante Leberschädigung, aber auch von denen mit signifikanter Fibrose, hatte jeweils ein deutlich geringerer Anteil an Patienten eine dieser Substanzen eingenommen. Bezüglich der Einnahme von AZT gab es bei den HIV-Monoinfizierten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Fibrosegrad ($p = 0,264$) (s.Tab.23).

Bei 20 HIV-infizierten Patienten mit signifikanter Leberschädigung in Form von Fibrose bzw. Zirrhose wurden keine Risikofaktoren für eine Leberschädigung wie Alkoholabusus oder Virushepatitis erhoben. 45 % (9/20) dieser HIV-monoinfizierten Patienten hatten aktuell oder vormals eine oder mehrere der Substanzen AZT, D4T oder DDI eingenommen (s.Tab.24). Bei diesen Patienten muss die Einnahme der genannten Substanzen mit als Ursache für die Leberschädigung diskutiert werden.

Tab. 22: Einnahme von AZT, D4T und DDI in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, AZT = Azidothymidin; D4T = Stavudin, DDI = Didanosin, cART = combined Antiretroviral Therapy

	Alle Patienten, n = 333	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n = 248	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa), n = 60	Zirrhose ($\geq 12,5$ kPa), n = 25	p-Wert
AZT* , n, (%)	108 (32,4 %)	70 (28,2 %)	21 (35 %)	17 (68 %)	$\leq 0,0001$
D4T* , n, (%)	86 (25,8 %)	59 (23,8 %)	15 (25 %)	12 (48 %)	0,03
DDI* , n, (%)	41 (12,3 %)	21 (8,5 %)	10 (16,7 %)	10 (40 %)	$\leq 0,0001$

*aktuell oder in der Vergangenheit

Tab. 23: Einnahme von AZT, D4T und DDI unter den HIV-monoinfizierten Patienten in Abhängigkeit vom Fibrosegrad,
AZT = Azidothymidin; D4T = Stavudin, DDI = Didanosin

	Alle HIV-monoinfizierten Patienten, n = 202	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n = 176	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa), n = 22	Zirrhose (≥ 12,5 kPa), n = 4	p-Wert
AZT* , n, (%)	54 (26,7 %)	46 (25,6 %)	7 (31,8 %)	2 (50 %)	0,246
D4T* , n, (%)	45 (22,3 %)	36 (20,5 %)	6 (27,3 %)	3 (75 %)	0,028
DDI* , n, (%)	15 (7,4 %)	10 (5,7 %)	3 (13,6 %)	2 (50 %)	0,002

*aktuell oder in der Vergangenheit

Tab. 24: Einnahme von AZT, D4T und DDI bei HIV-positiven Patienten ohne Virushepatitis und Alkoholabusus in Abhängigkeit vom Fibrosegrad,
AZT = Azidothymidin; D4T = Stavudin, DDI = Didanosin

	HIV-monoinfizierte Patienten ohne Haupttrisikofaktoren, n = 177	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n = 157	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa), n = 18	Zirrhose (≥ 12,5 kPa), n = 2	p-Wert
AZT/D4T/DDI* n, (%)	58 (32,8 %)	49 (31,2 %)	8 (44,4 %)	1 (50 %)	0,219

*aktuell oder in der Vergangenheit

Die Prävalenzen für eine relevante Leberschädigung waren bei den Patienten, die jemals DDI eingenommen hatten, mit 48,8 % (20/41) am höchsten. Aber auch bei den Patienten, die jemals AZT oder D4T eingenommen hatten, wurde eine erhöhte Prävalenz für signifikante Fibrose und Zirrhose ermittelt (s. Abb.16).

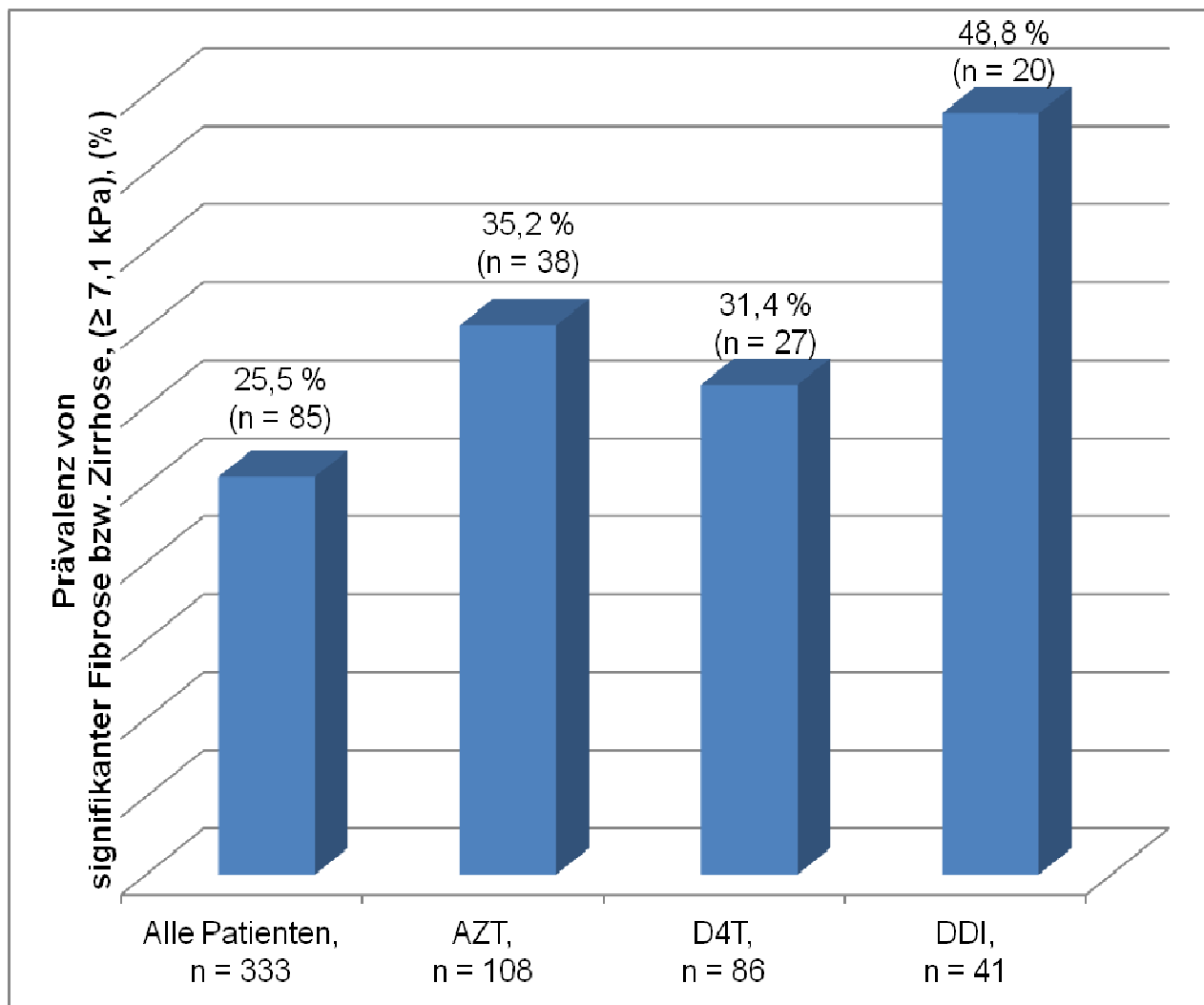


Abb. 16: Prävalenz von signifikanter Fibrose und Zirrhose in Abhängigkeit von der Einnahme von AZT, D4T und DDI, AZT = Azidothymidin; D4T = Stavudin, DDI = Didanosin

3.5 Klinische Manifestationen der Leberfibrose bzw. -zirrhose und Leberstatus

Die 85 Patienten der Bonner Kohorte, bei denen mittels Fibroscan eine Leberfibrose oder Zirrhose diagnostiziert wurde, wiesen erwartungsgemäß signifikant häufiger Ösophagusvarizen ($p \leq 0,0001$) und Aszites ($p = 0,004$) als Komplikationen des Leberschadens im Vergleich zu den Patienten ohne signifikante Fibrose bzw. Zirrhose auf.

Bei 2,4 % (8/333) der Bonner Kohorte waren Ösophagusvarizen bekannt. Von den Zirrhotikern waren 24 % (6/25) und von den Patienten mit signifikanter Fibrose 3,3 % (2/60) betroffen. Eine hepatische Enzephalopathie war bei keinem der 333 Patienten bekannt.

Bei insgesamt 204 der 333 Patienten lag ein Ergebnis einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens vor. Bei den Übrigen konnte dementsprechend das Vorliegen von Splenomegalie und Aszites nicht ausgeschlossen werden. Diese Patienten gingen somit nicht in die Statistiken der Prävalenzen von Aszites und Splenomegalie ein. Bei 2,5 % (5/204) lag Aszites vor. Von den Zirrhotikern hatten 10,5 % (2/19) und von den Patienten mit signifikanter Leberfibrose 5,4 % (2/37) Aszites. Von den Patienten ohne relevante Leberschädigung hatte nur einer (0,7 %) Aszites. Eine Splenomegalie war bei 27 % (55/204) festzustellen. Den größten Anteil an Patienten mit Splenomegalie hatten mit 78,9 % (15/19) die Zirrhotiker. Von den Patienten mit signifikanter Fibrose hatten 43,2 % (16/37) und von den Patienten ohne erkennbare Leberschädigung nur 16,2 % (24/148) eine Splenomegalie (s. Tab. 25).

Die medianen Fibroscanwerte der Patienten mit Ösophagusvarizen und Aszites lagen mit 27 kPa (IQR 11,875- 42,825) und 10,4 kPa (IQR 6,4- 26,95) deutlich über dem medianen Fibroscanwert der gesamten Kohorte, der 5,6 kPa (IQR 4,55- 7,1) betrug (s. Abb. 17).

Tab. 25: Prävalenz von Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie in Abhängigkeit vom Fibrosegrad

	Alle Patienten, n=333*/204**	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n=248*/148**	Signifikante Fibrose (7,1- 12,4 kPa), n=60*/37**	Zirrhose (≥ 12,5 kPa), n = 25*/19**	p-Wert
Ösophagusvarizen n, (%)	8 (2,4 %)	0	2 (3,3 %)	6 (24 %)	p ≤ 0,0001
Aszites n, (%)	5 (2,5 %)	1 (0,7 %)	2 (5,4 %)	2 (10,5 %)	0,004
Splenomegalie n, (%)	55 (27 %)	24 (16,2 %)	16 (43,2 %)	15 (78,9 %)	p ≤ 0,0001

* gilt für Ösophagusvarizen

** gilt für Aszites und Splenomegalie

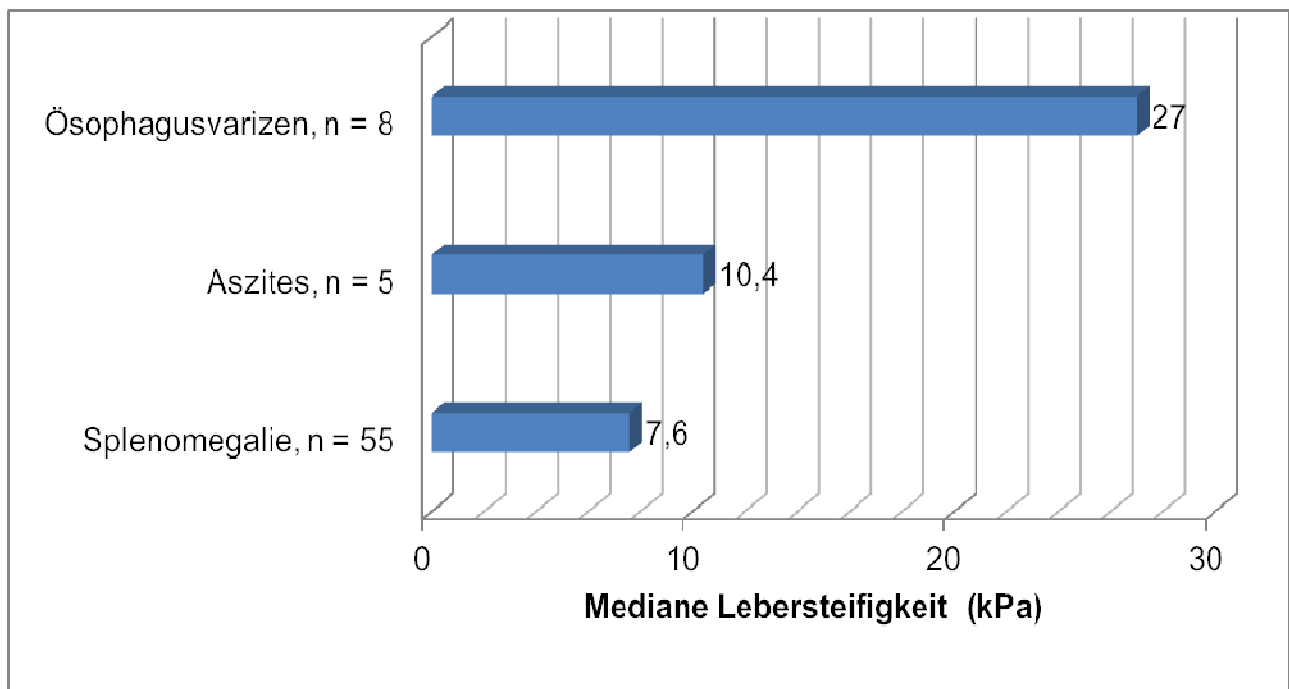


Abb. 17: Mediane Lebersteifigkeit nach Fibroscanmessung bei Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie

Erhöhte Leberwerte (AST, ALT, γ -GT und Gesamtbilirubin) waren mit dem Vorhandensein von signifikanter Fibrose und Zirrhose assoziiert (s. Tab. 26). Vor allem bezüglich AST und γ -GT zeigte sich eine hohe Signifikanz ($p \leq 0,0001$) beim Vergleich der Patienten ohne relevante Leberschädigung und denen mit signifikanter Fibrose oder Zirrhose. Die Mediane der ALT lagen sowohl bei den Patienten mit signifikanter Fibrose als auch bei denen mit Zirrhose mit 44 U/l (IQR 20- 83) und 44,5 U/l (IQR 26,75- 53,5) höher als bei den Patienten ohne relevante Leberschädigung [28 U/l (IQR 20- 43)], jedoch jeweils noch innerhalb des Referenzbereiches für Männer (bis 50 U/l). Das Albumin war bei den Patienten mit Fibrose oder Zirrhose hingegen signifikant niedriger als bei den Patienten ohne Leberschädigung ($p = 0,009$), jedoch lag der Median des Albumins sowohl bei den Patienten mit signifikanter Fibrose als auch bei denen mit Zirrhose innerhalb des Referenzbereichs von 35 bis 52 g/l.

Tab. 26: Median der Leberwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad, AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase; γ -GT = Gamma-Glutamyltransferase; IQR = Interquartile Range

	Alle Patienten, n = 333	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n = 248	Signifikante Fibrose (7,1- 12,4 kPa), n = 60	Zirrhose (\geq 12,5 kPa), n = 25	p-Wert
AST (U/l), Median, (IQR)	26 (20- 40)	24 (19- 33)	33 (23,5- 55)	53,5 (32- 67,25)	\leq 0,0001
ALT (U/l), Median, (IQR)	30 (20- 47,25)	28 (20- 43)	44 (20- 83)	44,5 (26,75- 53,5)	0,002
γ-GT (U/l), Median, (IQR)	53,3 (35- 95)	47 (33- 81)	71 (44,5- 161,81)	99,5 (62,88- 182,75)	\leq 0,0001
Gesamt-bilirubin (mg/dl), Median, (IQR)	0,48 (0,35- 0,78)	0,46 (0,33- 1,87)	0,51 (0,39- 1,03)	0,7050 (0,56- 2,01)	\leq 0,0001
Albumin (g/l), Median, (IQR)	43,2 (39,58- 46)	43,5 (40,5- 46,4)	42,6 (39,05- 44,55)	39,15 (33,63- 42,83)	0,001

3.6 Nicht-zirrhatische portale Hypertension

Bei drei HIV-monoinfizierten Patienten dieser Kohortenstudie wurde die Diagnose einer NCPH nach Auftreten von Ösophagusvarizenblutungen gestellt. Einer der Patienten hatte zusätzlich eine Pfortaderthrombose ohne erkennbare Ursache, eine Blutgerinnungsstörung konnte ausgeschlossen werden.

Sonographisch wurde bei allen drei Patienten eine Splenomegalie und bei zwei der drei Patienten zusätzlich Aszites diagnostiziert. Bei dem dritten Patienten zeigte sich eine Hepatomegalie zusätzlich zur Splenomegalie. Es wurden aber bei keinem der drei Patienten Zeichen der Leberzirrhose in der bildgebenden Diagnostik gefunden. Das Vorhandensein einer Virushepatitis, Autoimmunhepatitis oder Hämochromatose als Ursache der Leberschädigung wurde labordiagnostisch ausgeschlossen.

Der einzige Risikofaktor, der bei den drei Patienten übereinstimmend zu erfassen war, war die Langzeitexposition gegenüber DDI. Der Median der DDI-Einnahme betrug sechs Jahre (IQR 6- 7,5). Der mediane Fibroscanwert der drei Patienten lag bei 11 kPa (IQR 10,5- 12).

4. Diskussion

Die Einführung der cART führte zu einer erhöhten Überlebenserwartung bei HIV-infizierten Patienten, wodurch leberassoziierte Morbidität und Mortalität, vor allem bei HBV- und HCV-Koinfektion, an Bedeutung gewonnen haben (Kim und Chung, 2009; Joshi et al., 2011; Thio, 2009). Aber auch die cART selbst kann zu Nebenwirkungen wie der cART-assoziierten Lebertoxizität und Steatosis hepatis führen, welche neben HBV- und HCV-Koinfektionen, Alkoholabusus, nichtalkoholischer Fettleber und der HIV-Infektion selbst auch zur chronischen Leberschädigung beitragen können. Während einerseits in verschiedenen Studien der protektive Nutzen der cART auf die Progression einer Fibrose, insbesondere bei HCV-koinfizierten Patienten, beschrieben wird (Macías et al., 2009), wird andererseits über Fälle schwer verlaufender NCPH unter DDI-Einnahme (Gouvêa et al., 2015; Kovari et al., 2009; Merchante et al., 2010; Yajima et al., 2014) sowie Erhöhungen der ALT unter cART berichtet (Mulu et al., 2013; Vermehren et al., 2012).

Um der Entstehung und Progression von Leberfibrose und -zirrhose entgegenzuwirken, ist es von großer Bedeutung, die Risikofaktoren für Leberfibrose und Zirrhose zu identifizieren und nach Möglichkeit zu reduzieren sowie Anfangsstadien der Fibrose zu erkennen, um den potentiell reversiblen Prozess der Fibrosierung aufzuhalten. Für die Diagnostik der Leberfibrose stehen neben der invasiven Leberbiopsie, die nach wie vor Goldstandard ist, auch nicht-invasive Verfahren wie die Transiente Elastographie zur Verfügung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Risikofaktoren für signifikante Fibrose und Zirrhose zu erkennen und ihren Stellenwert zu evaluieren. Hierzu wurde die Prävalenz von signifikanter Fibrose und Zirrhose für Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil mittels Fibroscan erhoben und die Patienten in Abhängigkeit von dem im Fibroscan ermittelten Fibrosegrad bezüglich verschiedener Merkmale, wie zum Beispiel klinischer Manifestation der Leberfibrose, verglichen.

4.1 Methodik

Im Rahmen der Querschnittkohortenstudie wurde knapp ein Drittel der Bonner HIV-Kohorte des Universitätsklinikums mit 333 eingeschlossenen Patienten mittels Transien-

ter Elastographie untersucht. Die Validität dieser Untersuchung ist für HIV-Patienten bestätigt, der Goldstandard in der Diagnostik der Leberzirrhose ist aber die Leberbiopsie (Goodman, 2007; Wang und Hou, 2015). Um die mittels Fibroscan gestellte Diagnose einer Leberfibrose oder Zirrhose zu bestätigen, ist das Heranziehen einer Leberbiopsie oder einer Ultraschalluntersuchung der Leber nützlich. Jedoch wurde nur bei einer geringen Anzahl von Patienten der Bonner Kohorte eine Leberbiopsie durchgeführt. Von Vorteil ist jedoch, dass für fast alle Patienten der APRI-Score berechnet und mit den Fibroscanwerten verglichen werden konnte. Außerdem lagen bei 204 Patienten, inklusive fast aller HIV/HCV-koinfizierter Patienten, Ergebnisse einer Ultraschalluntersuchung vor, die vor allem Hinweise auf klinische Manifestationen der Zirrhose lieferten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nicht bei allen Patienten Untersuchungen durchgeführt wurden, die zur Diagnose von Ösophagusvarizen oder HCC dienen. So werden bei HIV-Monoinfizierten Gastroskopien oder ein HCC-Screening mittels Abdomenultraschall nicht routinemäßig veranlasst.

Eine NCPH wurde in drei Fällen bei symptomatischer portaler Hypertension in Form von Ösophagusvarizenblutungen diagnostiziert. Die Kohorte wurde jedoch nicht speziell auf NCPH hin untersucht. Möglicherweise gab es also mehr Fälle einer NCPH, die nicht erkannt wurden. Die Daten zur NCPH konnten nur exemplarisch anhand der einzelnen Patientenbeispiele einbezogen werden, da die geringe Anzahl von drei Patienten keine repräsentativen Statistiken zum Vorliegen einer NCPH zuließ.

Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurde die Durchführung einer Fibroscan-Untersuchung in regelmäßigen Abständen dringend angeraten, wohingegen Patienten ohne HCV-Koinfektion die Untersuchung als freiwilliges Screening durchführen lassen konnten. Auch diese Tatsache muss bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden, da sie Einfluss auf den Anteil HIV/HCV-Koinfizierter an der gesamten Kohorte hatte.

Einige klinische Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv gesammelt. Daraus ergaben sich Limitationen im Hinblick auf die Vollständigkeit der Daten, insbesondere in Bezug auf Angaben zu Drogen- oder Alkoholabusus. Das Verschweigen von Alkoholkonsum, der bezüglich der Ätiologie der Leberzirrhose eine bedeutende Rolle spielt,

könnte zur Folge gehabt haben, dass die Leberzirrhose in diesen Fällen fälschlicherweise auf HIV oder die cART selbst zurückgeführt wurde.

Die Erstdiagnose der HIV-Infektion lag im Median zehn Jahre zurück. Somit war bei dem Großteil der Patienten eine sinnvolle Aussage über den Einfluss der Infektionsdauer auf die Leberfibrose möglich. Bei einer kleinen Gruppe von 16 Patienten (4,8 %) lag die Erstdiagnose jedoch weniger als zwei Jahre zurück. Bei diesen Patienten sind auch bei HBV- oder HCV-Koinfektionen und anderen Risikofaktoren für Fibrose aufgrund der kurzen Infektionsdauer noch keine erhöhten Fibroscanwerte zu erwarten gewesen.

Als positiv zu werten ist, dass durch die regelmäßige Vorstellung der Patienten in der immunologischen Ambulanz HIV-Status, Leberwerte, die verschiedenen cART-Regime und Dauer der Einnahme bei allen Patienten vollständig vorlagen und erhoben werden konnten. Lediglich bei Patienten, die in der Vorgeschichte in einem anderen Krankenhaus, im Ausland oder in einer anderen Praxis angebunden waren, wurden die Vortherapien nicht immer komplett erfasst.

Bezüglich der Dauer der cART-Einnahme wurden alle Therapieregime zusammengefasst und somit die Dauer der Einnahme von AZT, DDI und D4T nicht gesondert erfasst. Dadurch konnte lediglich der generelle Einfluss der Einnahme dieser Substanzen auf die Entstehung einer Fibrose oder Zirrhose untersucht werden, nicht jedoch die Korrelation zwischen der Dauer der Einnahme von AZT, DDI und D4T und der Entstehung einer Fibrose oder Zirrhose bzw. dem Fibrosegrad.

4.2 Überlegungen zum Patientenkollektiv

4.2.1 Alter, Geschlecht und Transmissionsweg

Von den 333 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, waren 82,6 % männlich. Damit lag der Anteil männlicher Patienten in der Kohorte dieser Arbeit leicht über dem Anteil männlicher HIV-Infizierter, die das RKI Ende 2014 für Deutschland und NRW meldete. Von den ungefähr 80.000 HIV-Infizierten in Deutschland waren 81,3 % männlichen Geschlechts.

Das mediane Alter der 333 Patienten der Bonner Kohorte lag bei 45 Jahren und entsprach damit ungefähr dem medianen Alter einer spanischen Kohortenstudie zur

Fibrose (Castellares et al., 2008). Die jüngsten Patienten der Bonner Kohorte waren 24, der älteste Patient 73 Jahre alt. Damit wurde eine breite Altersspanne in dieser Studie berücksichtigt.

Die vom RKI Ende 2014 gemeldeten Zahlen für die Verteilung des Infektionsrisikos unterschieden sich deutlich von denen in der vorliegenden Studie. 66,3 % der 80.000 HIV-Infizierten in Deutschland steckten sich über homosexuellen Geschlechtsverkehr an, wohingegen sich in der Bonner Kohorte nur 38,4 % auf diesem Wege infiziert hatten. Über heterosexuellen Geschlechtsverkehr infizierten sich in Deutschland 22,5 %, was in etwa den 20,1 % der Patienten der vorliegenden Studie entspricht, die sich über heterosexuellen Verkehr angesteckt hatten. Über IVDA infizierten sich in Deutschland laut RKI 9,8 %, was unter den Zahlen der vorliegenden Studie liegt (15,5 %). Der Transmissionsweg über Bluttransfusionen lag laut RKI für Deutschland bei 0,6 %. Da Bonn ein deutschlandweites Hämophilie-Zentrum ist, lag der Anteil an Patienten, die sich über kontaminierte Bluttransfusionen angesteckt hatten, in der Bonner Kohorte erwartungsgemäß mit 12,6 % deutlich über den vom RKI veröffentlichten Zahlen.

4.2.2 HIV-Status

Während in der Bonner Kohorte 50 % der 333 Patienten in CDC-Stadium A der HIV-Infektion waren, verzeichnete das RKI für 2012 einen Anteil an Patienten in Stadium A an der Gesamtzahl der Neuinfizierten von 39 %. 13 % der Neuinfizierten 2012 in Deutschland waren in Stadium B der Erkrankung, während sich in der Bonner Kohorte mit 28 % ein deutlich größerer Anteil in diesem Krankheitsstadium befand. Stadium C lag in der Bonner Kohorte bei 20 % der Patienten vor, in Deutschland waren von den Neuinfizierten im Jahre 2012 laut RKI nur 11 % in diesem fortgeschrittenen Stadium. Dass in der Bonner Kohorte zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein größerer Anteil der Patienten in den fortgeschrittenen Stadien B und C war, ist darauf zurückzuführen, dass bei den meisten Patienten keine neu diagnostizierte, sondern eine über Jahre verlaufende Infektion vorlag. Bei den vom RKI gemeldeten Zahlen handelt es sich nur um die in 2012 gemeldeten Neuinfizierten, bei denen beim Großteil der Fälle die Krankheit noch nicht so weit vorangeschritten war. Es liegen vom RKI keine Zahlen zum CDC-Stadium aller HIV-infizierten Patienten vor, so dass ein direkter Vergleich mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht möglich war.

4.3 Leberfibrose und Leberzirrhose

Von den insgesamt 333 Patienten wiesen 74,5 % mit einem Fibroscanwert $< 7,1$ kPa keine signifikante Fibrose oder Zirrhose in der TE auf. 25,5 % hatten Fibroscanwerte $\geq 7,1$ kPa. Bei 18 % lag mit Fibroscanwerten zwischen 7,1 und 12,4 kPa eine signifikante Fibrose vor und 7,5 % der Patienten hatten dem gewählten Cut-off-Wert von 12,5 kPa zufolge eine Leberzirrhose. Die Prävalenz einer Leberzirrhose in der Bonner Kohorte stimmte annähernd mit dem Wert der in Madrid durch Castellares et al. 2008 durchgeführten Studie überein. In der spanischen Studie mit einem Patientenkollektiv von 2.168 Patienten betrug die Prävalenz einer Leberzirrhose (Fibroscanwerte $\geq 12,5$ kPa) 8,3 %. In einer weiteren Studie hatten 32 % der Patienten anormale Fibroscanwerte ($> 9,5$ kPa) (Blanco et al., 2011), demgegenüber lagen nur bei 25,5 % der Patienten der vorliegenden Studie trotz des niedrigeren Cut-Offs von 7,1 kPa anormale Fibroscanwerte vor.

In der vorliegenden Studie lag bei 61 % eine HCV-Infektion der Entstehung einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose ätiologisch zugrunde. Analog dazu hatten mit 25,5 % deutlich mehr Patienten der Bonner Kohorte anormale Fibroscanwerte ($\geq 7,1$ kPa) im Vergleich zu Studien an HIV-Monoinfizierten, bei denen nur in 11,2 % und 10,6 % der Fälle anormale Fibroscanwerte, definiert als Werte $> 7,2$ kPa, vorlagen (Merchant et al., 2010; Rivero-Juárez et al., 2013). Dahingegen war in einer weiteren Studie mit HIV-monoinfizierten Patienten, in welcher die Diagnose einer signifikanten Fibrose anhand des APRI-Scores gestellt wurde, die Prävalenz für signifikante Fibrose mit 8 % etwas höher als der Anteil an Patienten der Bonner Kohorte mit einem APRI-Score $> 1,5$ (7,8 %) (DallaPiazza et al., 2010).

Je nach Fibrosegrad gab es bezüglich der Verteilung des HIV-Transmissionsweges zum Teil signifikante Unterschiede innerhalb der Bonner Kohorte, die vor allem die Transmissionswege des heterosexuellen Verkehrs und Transfusionen betrafen. So war der Anteil an Patienten, die sich über heterosexuellen Verkehr mit HIV infiziert hatten bei den Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose deutlich höher als bei den Patienten mit Fibrose oder Zirrhose.

Außerdem fiel auf, dass während bei den Patienten ohne relevante Leberschädigung und bei denen mit signifikanter Fibrose MSM der deutlich am häufigsten zugrunde liegende Transmissionsweg war, bei den Patienten mit Zirrhose die Infektion über konta-

minierte Blutprodukte dominierte. Der Transmissionsweg des IVDA war ebenfalls prozentual vermehrt bei den Patienten mit signifikanter Fibrose oder Zirrhose ursächlich für die HIV-Infektion.

Diese unterschiedliche Verteilung des Transmissionsrisikos je nach Fibrosegrad lässt sich dadurch erklären, dass eine HCV-Koinfektion eine der Hauptursachen für die Entstehung einer Leberfibrose oder -zirrhose bei HIV-positiven Patienten ist. Da HCV vor allem parenteral übertragen wird, sind kontaminierte Blutprodukte und IVDA wesentlich häufigere Transmissionswege dieses Virus als Geschlechtsverkehr. Aus diesem Grund war zu erwarten, dass der Anteil an Patienten mit HCV und damit auch die parenteralen Transmissionswege der HIV-Infektion wie IVDA und kontaminierte Blutprodukte bei den Patienten mit Fibrose und Zirrhose im Vergleich zu den Patienten ohne nachweisbare Leberschädigung erhöht sind. Innerhalb der Gruppe von HBV- oder HCV-Koinfizierten war hingegen die Prävalenz für Zirrhose bei den Patienten, die sich über heterosexuellen Verkehr infiziert hatten mit 37,5 % am höchsten, gefolgt von den Patienten, die sich über kontaminierte Transfusionen infiziert hatten (30,3 %). Von den HIV-Monoinfizierten hatten nur 4 Patienten eine Zirrhose und die Prävalenz für eine signifikante Fibrose war bei den Patienten, die IVDA als Transmissionsweg angaben, am höchsten (28,6 %).

In der spanischen Studie war sowohl bei den Zirrhotikern als auch bei den Patienten ohne relevante Leberschädigung IVDA der hauptsächliche Transmissionsweg des HI-Virus. 82 % der Zirrhotiker hatten sich über IVDA angesteckt. Ursächlich ist die deutlich höhere Prävalenz von IVDA in Spanien gegenüber Deutschland.

4.3.1 Ätiologie der Fibrose und Zirrhose

4.3.1.1 Virushepatitiden

In der vorliegenden Studie war eine HIV/HCV-Koinfektion der Hauptrisikofaktor für die Entstehung der signifikanten Fibrose und Zirrhose, wie auch die multivariate Analyse der Risikofaktoren bestätigte ($p \leq 0,0001$; OR: 5,304; KI: 3,081- 9,131).

112 (33,6 %) der 333 Patienten waren HIV/HCV-koinfiziert und 24 (7,2 %) HIV/HBV-koinfiziert. Darunter gab es fünf Patienten (1,5 %), die sowohl eine HBV- als auch eine HCV-Koinfektion hatten. Die Prävalenz einer HCV-Koinfektion in der vorliegenden Arbeit war vergleichbar mit Daten von 2004, die für HIV-positive Patienten in den USA und Eu-

ropa eine HCV-Prävalenz von einem Drittel beschrieben (Rockstroh und Spengler, 2004). Die Prävalenz einer HBV-Koinfektion in der Bonner Kohorte lag etwas über der in einer aktuellen Studie beschriebenen Prävalenz für eine HBV-Koinfektion von 5,5 % in einer kanadischen Kohorte (Pittmann et al., 2014). In einer weiteren aktuellen, in New York City mit einem Kollektiv von 140.606 Patienten durchgeführten Studie, lag die Prävalenz einer HIV/HBV-Koinfektion bei 4 % und 15 % hatten eine HIV/HCV-Koinfektion. Mit 1 % war die Prävalenz einer HIV/HBV/HCV-Triple-Infektion vergleichbar mit der Prävalenz in der Bonner Kohorte (Prussing et al., 2015). Es ist zu erwarten, dass sich die Zahlen einer HBV-Koinfektion in den nächsten Jahren weiter rückläufig zeigen werden durch den wachsenden Anteil an Patienten, die nach 1995 geboren wurden, dem Jahr in dem die Hepatitis B-Impfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) des RKI für alle Säuglinge, Kinder und Jugendliche in die Empfehlungen aufgenommen wurde.

Bei den HCV-Koinfizierten der Bonner Kohorte betrug die Prävalenz einer signifikanten Fibrose 31,8 % und die Prävalenz einer Zirrhose 16,8 %. In einer durch Kirk et al. durchgeführten Studie lag mit 12,9 % eine deutlich niedrigere Prävalenz einer signifikanten Fibrose und mit 19,5 % eine etwas höhere Prävalenz für eine Zirrhose bei HCV-Koinfizierten im Vergleich zur Bonner Kohorte vor (Kirk et al., 2013). Eine ebenfalls höhere Prävalenz für eine Zirrhose wurde in der spanischen Studie von Castellares et al. ermittelt. Dort lag die Prävalenz einer Zirrhose bei 19,2 % für HIV/HCV-Koinfizierte.

Sowohl in der durch Castellares et al. durchgeführten als auch in der vorliegenden Studie waren die Genotypen 1 und 3 der HCV-Infektion am häufigsten vertreten. In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Typen und IVDA beschrieben (Alonso et al., 1998; Pena et al., 1998). Dadurch lässt sich die Genotypenverteilung auch in der vorliegenden Studie erklären, da bei 45,5 % der HIV/HCV-Koinfizierten IVDA den Infektionen ursächlich zugrunde lag.

Der Einfluss der HIV-Infektion auf den Verlauf einer HCV-Koinfektion wurde ebenfalls in zahlreichen Studien untersucht. In der bereits erwähnten Studie von Kirk et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion vergleichbare Fibroscanwerte aufwiesen wie HCV-Monoinfizierte, die im Durchschnitt 9,2 Jahre älter waren. HIV selbst und hohes Lebensalter waren die Hauptrisikofaktoren für eine Leberfibrose (Kirk et al., 2013). Dahingegen hatten in einer durch Grünhage et al. durchgeführten

Studie HIV/HCV-Koinfizierte unter effektiver cART vergleichbare Fibroscanwerte wie HCV-monoinfizierte Patienten (Grünhage et al., 2010). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass CD4-Zellen in der Lage sind, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Lymphozyten mit einer antifibrotischen Wirkung, zu aktivieren und damit die Progression der Fibrose zu regulieren. Dieser Regulationsmechanismus ist bei Patienten mit schlechtem Immunstatus nur eingeschränkt gegeben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen die Überlegung zu, dass eine verminderte CD4-Zell-Aktivität durch HIV eine mögliche Ursache der schnelleren Progression der Fibrose bei HIV/HCV-Koinfizierten gegenüber HCV-Monoinfizierten ist (Glässner et al., 2013). Aus diesem Grund sollte bei HIV/HCV-Koinfizierten eine cART mit dem Ziel, niedrige CD4-Zellzahlen zu vermeiden, früh initiiert werden. Ab dem Vorliegen einer F2-Fibrose sollte die Therapie der HCV-Infektion mit einer modernen Interferon-freien DAA-Kombination diskutiert werden (Grint et al., 2015).

In einer 2002 veröffentlichten Arbeit wurde herausgearbeitet, dass die leberassoziierte Mortalität bei HIV/HBV-Koinfizierten gegenüber HIV-Monoinfizierten um das achtfache erhöht sei (Thio, 2002). Auch die Gesamtmortalität HIV/HBV-Koinfizierter ist gegenüber HIV-Monoinfizierten erhöht und korreliert mit dem HBV-DNA-Level (Nikolopoulos et al., 2015). Außerdem wird der Verlauf einer Hepatitis B-Infektion durch eine HIV-Infektion negativ beeinflusst (Soriano et al., 2013). In der vorliegenden Studie ergab sich für HIV/HBV-Koinfizierte lediglich eine leicht erhöhte Prävalenz für Leberfibrose und Zirrhose, die jedoch nicht signifikant höher war als die Prävalenz für Fibrose oder Zirrhose innerhalb der gesamten Kohorte (29,9 % versus 25,5 %). Analoge Erkenntnisse wurden auch aus der durch Castellares et al. durchgeführten Studie gezogen. Dort war die Prävalenz einer Zirrhose unter den HBV-Koinfizierten mit 6,1 % sogar niedriger als die Prävalenz einer Zirrhose in der gesamten Kohorte, die 8,3 % betrug. Auch in einer weiteren aktuellen Studie, in der anhand einer multivariaten linearen Regression der Einfluss verschiedener potentieller Risikofaktoren auf die Entstehung und Progression einer Fibrose und Zirrhose untersucht wurde, konnte kein unabhängiger Einfluss einer HBV-Koinfektion auf die Fibrogenese gefunden werden (Vermehren et al., 2012).

Diese Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass HBV-koinfizierte Patienten in der Regel cART-Regime mit anti-HBV wirksamen NRTI erhalten, die sowohl den ungünsti-

gen Einfluss von HIV auf die HBV-Infektion durch Suppression der Viruslast als auch die Therapie der Hepatitis B selbst bewirken.

Núñez et al. haben 2006 das Outcome HIV/HBV-Koinfizierter unter anti-HBV wirksamer cART untersucht. Die multivariate Analyse ergab für HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze und hohe CD4-Zellzahlen eine Assoziation mit nicht nachweisbarer HBV-RNA. Außerdem konnte gezeigt werden, dass vor allem bei Patienten mit gutem Immunstatus durch eine cART mit anti-HBV wirksamen Substanzen eine Suppression der HBV-Replikation erzielt werden kann, was auch in weiteren Studien belegt wurde (Martín-Carbonero et al., 2011). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass HIV/HBV-koinfizierte Patienten von einem früheren Beginn der cART profitieren können und das Monitoring in Abhängigkeit vom HBV-DNA-Level gestaltet werden sollte (Nikolopoulos et al., 2015). Die Daten von Thio hingegen, die eine achtfach erhöhte Mortalität für HIV/HBV-Koinfizierte gegenüber HIV-Monoinfizierten angeben, stammen aus der Zeit, in der anti-HBV wirksame cART-Regime noch nicht in dem Maße wie heute genutzt wurden. So wurde Tenofovir, das heute aufgrund seiner guten Wirksamkeit und dem im Vergleich zu anderen Substanzen geringen Risiko der Resistenzentwicklung in der cART HIV/HBV-Koinfizierter in aller Regel enthalten ist und einer nennenswerten Fibrose durch Kontrolle der HBV-Replikation entgegenwirkt, erst 2002 in Deutschland zugelassen (Dore et al., 2004; Nelson et al., 2003; Price et al., 2013).

Die höchste leberassoziierte Mortalität ist in der Literatur für HIV/HBV/HCV-Triple-Infizierte beschrieben. Im Falle einer zusätzlichen Infektion mit HDV liegen die Prävalenzen für Zirrhose sogar noch höher (Arribas et al., 2005). In einer prospektiven Kohortenstudie von 2004 lag die leberassoziierte Mortalität für Triple-Infizierte bei 28 % gegenüber 15 % bei HIV/HBV-Koinfizierten, 13 % bei HIV/HCV-Koinfizierten und 6 % bei HIV-Monoinfizierten (Bonacini et al., 2004; Zhang et al., 2014). Auch die Prävalenzen von Zirrhose und hepatischer Dekompensation sind bei Triple-Infizierten höher als bei HIV/HCV-Koinfizierten, wenn keine anti-HBV wirksame Therapie durchgeführt wird (Lo et al., 2014).

In der vorliegenden Studie wiesen die fünf Patienten mit einer solchen Triple-Infektion mit 40 % die zweithöchste Prävalenz für signifikante Fibrose bzw. Zirrhose nach den HCV-Koinfizierten auf (48,2 %). Bei den Patienten der Bonner Kohorte wurden aber in

den meisten Fällen bei Vorliegen einer HBV-Koinfektion anti-HBV wirksame Substanzen angewendet. Für Patienten mit Triple-Infektion und anti-HBV wirksamer Therapie sind in der Literatur analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie keine erhöhten Prävalenzen für Zirrhose beschrieben (Lo et al., 2014).

Eine HIV/HBV/HCV/HDV-Infektion hatte in der Bonner Kohorte nur ein Patient, dessen Fibroscanwert jedoch keinen Hinweis auf eine relevante Leberschädigung gab. Bei Castellares et al. hingegen wiesen die Patienten mit HIV/HBV/HCV/HDV-Infektion mit 66,7 % die höchste Prävalenz für Zirrhose auf.

4.3.1.2 Alkoholabusus

Alkoholabusus aktuell oder in der Vergangenheit ging erwartungsgemäß mit einer erhöhten Prävalenz für signifikante Fibrose und Zirrhose von 35,5 % einher. Bei drei Patienten gab es neben Alkoholabusus keinen weiteren Risikofaktor für die Entstehung der Fibrose, bei den übrigen lagen Virushepatitiden oder die Einnahme von AZT, DDI oder D4T als zusätzliche Risikofaktoren vor. In der multivariaten Analyse zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein eigenständiger Zusammenhang zwischen Alkoholabusus und dem Auftreten einer Fibrose oder Zirrhose. Es ist jedoch anzunehmen, dass Alkoholkonsum die Fibrogenese bei den betroffenen Patienten begünstigt hat. So war Alkoholabusus bei Patienten mit Zirrhose oder signifikanter Fibrose häufiger dokumentiert als bei Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose (11,8 % versus 6,4 %). Diese Unterschiede in der Prävalenz von Alkoholabusus je nach Fibrosegrad waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,254$).

Einer aktuellen Studie zufolge ist der Einfluss von Alkoholabusus auf die Entwicklung einer Fibrose bei HIV-infizierten Patienten, insbesondere bei Vorliegen einer HCV-Koinfektion, gegenüber Patienten ohne HIV/HCV-Koinfektion erhöht. Auch bei geringem Ausmaß des Alkoholabusus war in der beschriebenen Studie eine erhöhte Prävalenz von Fibrose zu erkennen (Lim et al., 2014).

4.3.1.3 Kombinierte Antiretrovirale Therapie

Bei 20 Patienten mit einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose lag weder eine Virushepatitis noch Alkoholabusus als potentieller Risikofaktor vor. Bei neun dieser 20 Patienten kamen aber aktuell oder vormals AZT, DDI oder D4T, die mit mitochondrialer Toxizität

assoziiert sind, als antiretrovirale Medikamente zum Einsatz. Bei den übrigen 11 Patienten konnte keine der genannten möglichen Ursachen außer HIV selbst erhoben werden.

In einer 2011 durchgeführten Studie wurde in einer multivariaten logistischen Regression der unabhängige Einfluss von DDI und/oder D4T auf die Entstehung einer fortgeschrittenen Leberfibrose, die als ein Fibroscanwert $\geq 9,5$ kPa definiert wurde, ermittelt (Blanco et al., 2011). Auch Suárez-Zarracina et al. stellten in der multivariaten Regression einen eigenständigen Einfluss der DDI-Exposition auf die Entstehung der Leberfibrose fest. Neben DDI zeigten HCV-Viruslast, hohes Alter und männliches Geschlecht unabhängig von anderen Risikofaktoren eine Assoziation mit erhöhten Fibroscanwerten (Suárez-Zarracina et al., 2012). In der hier vorliegenden Studie konnte in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von AZT und DDI und der Entstehung sowohl einer signifikanten Fibrose als auch einer Zirrhose festgestellt werden. Die multivariate logistische Regression ergab jedoch wie auch in den genannten Studien nur einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von DDI und dem Auftreten von Fibroscanwerten $\geq 7,1$ kPa ($p = 0,008$; OR: 2,679; KI: 1,290- 5,561). In Bezug auf Zirrhose erwies sich jedoch auch AZT als eigenständiger Risikofaktor ($p = 0,038$; OR: 2,906; KI: 1,062- 7,956). Die Prävalenz einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose (Fibroscanwerte $\geq 7,1$ kPa) war bei Patienten, die jemals AZT, DDI oder D4T eingenommen hatten, mit 31,9 % versus 25,5 % deutlich höher als im gesamten Patientenkollektiv.

Die mediane Dauer der cART-Einnahme, unabhängig vom cART-Regimen, lag mit zehn Jahren (IQR 4,25- 15,5) in der Zirrhosegruppe deutlich über der medianen Dauer der cART-Einnahme der gesamten Kohorte von fünf Jahren (IQR 2- 11). Die multivariate Analyse der Risikofaktoren für Fibrose und Zirrhose ergab jedoch keinen eigenständigen Einfluss der Dauer der cART-Einnahme auf das Vorhandensein einer Fibrose oder Zirrhose. Dieses Ergebnis ist mit den Erkenntnissen einer Studie durch Towner et al. vereinbar, bei der kein eigenständiger Einfluss einer Langzeit-cART auf Leberschädigungen nachgewiesen wurde (Towner et al., 2012).

Desweiteren fiel auf, dass die Patienten mit Zirrhose mit 76 % der 25 Patienten signifikant häufiger bereits multiple verschiedene Therapieregime eingenommen hatten als Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose, von denen 30,6 % das erste cART-Regime einnahmen. Außerdem nahmen die Patienten der vorliegenden Studie, die eine

Zirrhose hatten, zu 88 % eine PI-basierte Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein. Bei einem großen Anteil der Zirrhotiker der Bonner Kohorte lag eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung vor, die sich vor allem in Form einer längeren medianen Infektionsdauer (siehe 3.4.4.3) sowie niedrigeren CD4-Zellzahlen (siehe 3.4.4.2) im Vergleich zu Patienten ohne relevante Lebererkrankung äußerte. Bei Patienten mit entsprechend fortgeschrittener HIV-Erkrankung werden in den meisten Fällen PI-basierte Therapieregime eingesetzt, was den hohen Anteil an PI-basierten cART-Regimen unter den Zirrhotikern der Bonner Kohorte erklärt. Nur ein Patient führte eine NNRTI-basierte Therapie durch. Zur Beurteilung der Lebertoxizität aktuell empfohlener Therapieregime führten Vispo et al. eine Studie durch, mit dem Ergebnis, dass neuere Substanzen, wie zum Beispiel der Integrase-Inhibitor Raltegravir oder der NNRTI Etravirin, eine insgesamt geringe Lebertoxizität aufwiesen. Außerdem zeigte die Studie allerdings, dass die an sich geringe Hepatotoxizität der aktuell empfohlenen antiretroviralen Medikamente bei Vorliegen einer HIV/HCV-Koinfektion verstärkt werden kann. Bei HIV/HCV-Koinfizierten neigt man daher dazu, zuerst die HCV-Infektion zu therapieren, sofern noch keine fortgeschrittene Leberfibrosierung vorliegt und es auch von Seiten des Immunstatus zulässig ist. Es zeigte sich auch, dass mit Ritonavir geboostertes Darunavir und Atazanavir häufiger mit einer Erhöhung der Leberenzyme einhergehen als die Therapie mit Raltegravir und Etravirin (Vispo et al., 2013).

In einer durch Rockstroh et al. durchgeführten Studie wurde ebenfalls eine gute Effizienz und Verträglichkeit einer cART mit Raltegravir bei HIV-Patienten mit einer HCV- oder HBV-Koinfektion gezeigt (Rockstroh et al., 2012). Dahingegen wurde in einer koreanischen Studie eine negative Korrelation zwischen Langzeiteinnahme von PI und Progression der Leberfibrose festgestellt (Han et al., 2013).

Der in den genannten Studien und auch der in der vorliegenden Arbeit dargestellte Einfluss verschiedener cART-Regime und einzelner Substanzen wie AZT, DDI und D4T auf die Entwicklung einer Leberfibrose bzw. Zirrhose lassen den Schluss ziehen, dass vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren für Zirrhose wie einer HCV-Koinfektion oder Einnahme von AZT, DDI oder D4T in der Anamnese eine engmaschige Kontrolle der Leber und die Wahl der cART kritisch im Hinblick auf Lebertoxizität erfolgen sollte. In dem Update der S3-Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion wird

von einer gleichzeitigen Einnahme von Interferon alpha und Ribavirin zur Therapie der Hepatitis-C-Infektion und AZT, DDI sowie D4T aufgrund der erhöhten Toxizität abgeraten (Sarrazin et al., 2010). Mittlerweile kommen diese Medikamente aber auch generell nur noch selten zum Einsatz, zum einen dank neuer HCV-Medikamente und zum anderen aufgrund der unter 1.2.3.2 eingehend beschriebenen Toxizität.

4.3.1.4 Einfluss von HIV selbst und Immunstatus auf Fibrose

HIV-infizierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für hepatische Dysfunktion und leberassoziierte Mortalität im Vergleich zu HIV-negativen Patienten mit ansonsten ähnlichem Risikoprofil für Lebererkrankungen, wobei das Ausmaß vor allem von der CD4-Zellzahl abhängig ist (Towner et al., 2012).

Wie zu erwarten war und sich auch mit den Ergebnissen von Castellares et al. deckt, lag bei einem großen Anteil der Zirrhotiker der Bonner Kohorte ein fortgeschrittenes CDC-Stadium vor, was unter anderem auch darauf zurückzuführen ist, dass diese Patienten im Median 14 Jahre länger mit HIV infiziert waren als die gesamte Kohorte. Auch die CD4-Zellzahl lag bei den Patienten mit Fibrose oder Zirrhose signifikant häufiger im Bereich unter 200/ μ l als bei den Patienten ohne erkennbare Leberschädigung. Außerdem war bei den Patienten mit Zirrhose bei einem deutlich geringeren Anteil die HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml als bei den Patienten mit signifikanter Fibrose und denen ohne relevante Leberschädigung (64 % vs. 71,7 % vs. 81,9 %). Die multivariate Analyse ergab sogar einen protektiven Einfluss (Odds-Ratio < 1) von HIV-RNA < 40 Kopien/ml auf die Entstehung von signifikanter Fibrose bzw. Zirrhose (Fibroscanwerte $\geq 7,1$ kPa) ($p = 0,024$; OR: 0,491; KI: 0,265- 0,909).

Es ist anzunehmen, dass neben der in den meisten Fällen zugrunde liegenden Virus-Koinfektion die deutlich längere Infektionszeit und die fortgeschrittene Immunsuppression der Patienten mit Zirrhose die Progression der Zirrhose begünstigt haben. Aber auch eine fortgeschrittene HIV-Infektion selbst hat durch direkte Infektion der Hepatozyten einen Einfluss auf die Entstehung und Progression von Leberfibrose (Housset et al., 1990; Jiang et al., 2005; Kong et al., 2014). Dieser Einfluss von HIV selbst ist Gegenstand aktueller Studien, in denen bei HIV-Monoinfizierten eine Assoziation zwischen Plasma-HIV-RNA auf der einen und Fibroscanwerten, APRI- und Fib4-Score auf der

anderen Seite gezeigt werden konnte (Blackard et al., 2011; Labarga et al., 2014; Matthews et al., 2015, Price et al., 2012).

4.3.2 Klinische Manifestation der Leberzirrhose

Als Zeichen der dekompensierten Leberzirrhose wurden in dieser Studie die Patienten auf Ösophagusvarizen, Aszites, Splenomegalie und hepatische Enzephalopathie untersucht. Eine hepatische Enzephalopathie wurde bei keinem der 333 Patienten festgestellt. Die Splenomegalie bei den 24 Patienten (16,2 %) ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose ist im Rahmen der HIV-Infektion zu werten. Bei den Zirrhotikern und den Patienten mit signifikanter Fibrose lag die Prävalenz einer Splenomegalie jedoch signifikant höher (78,9 % und 43,2 %; $p \leq 0,0001$).

Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie gingen erwartungsgemäß mit erhöhten medianen Fibroscanwerten gegenüber der gesamten Kohorte einher (27 kPa, 10,4 kPa und 7,6 kPa versus 5,6 kPa). In der spanischen Fibroscan-Kohortenstudie wiesen mit 59,8 % versus 24 % deutlich mehr Patienten mit Zirrhose Ösophagusvarizen auf als in der vorliegenden Studie. Insgesamt war dort aber auch der Anteil an Patienten mit Zirrhose höher (8,3 % versus 7,5 %). Die Prävalenz einer Splenomegalie in der Bonner Kohorte entsprach mit circa 60 % betroffener Zirrhotiker der Prävalenz für Splenomegalie bei Castellares et al. Durch Foucher et al. 2006 im Hinblick auf Leberzirrhose untersuchte HIV-negative leberkranke Patienten zeigten vergleichbare Prävalenzen für Ösophagusvarizen (29 %) und Aszites (13 %) wie die HIV-positiven chronisch leberkranken Patienten der Bonner Kohorte (24 % und 8 %). Die leberkranken HIV-infizierten Patienten werden in der Regel mit einer cART behandelt (92 % in der vorliegenden Studie) und weisen daher in den meisten Fällen einen relativ guten Immunstatus auf, wie sich auch in der Bonner Kohorte zeigte. So wiesen nur 20 % der 25 Patienten mit Zirrhose eine CD4-Zellzahl unter $200/\mu\text{l}$ auf. Dieser gute Immunstatus relativiert den Einfluss der Immunsuppression durch HIV auf die Fibroseprogression, wodurch sich erklären lässt, dass die leberkranken Patienten in der vorliegenden Studie keine erhöhten Prävalenzen für klinische Manifestationen der Zirrhose gegenüber den von Foucher et al. untersuchten, leberkranken aber HIV-negativen Patienten aufwiesen.

In einer anderen Studie wurden HIV/HCV-koinfizierte Patienten auf das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Lebererkrankung und klinischer Manifestationen untersucht. Hier zeigte sich eine Prävalenz von 10 % für Ösophagusvarizen, Aszites, hepatische Enzephalopathie oder HCC unter den Patienten (Fernández-Montero et al., 2013). Betrachtet man auch in der vorliegenden Kohorte nur die HIV/HCV-Koinfizierten, die ein deutlich höheres Risiko für Leberzirrhose haben als die HIV-Monoinfizierten, zeigten sich bei 5,35 % der 112 Patienten die genannten Komplikationen.

Insgesamt erschwert die geringe Anzahl an Zirrhotikern in der Bonner Kohorte die Vergleichbarkeit mit vielen anderen Studien, die höhere Patientenzahlen aufweisen. Es ist jedoch der gemeinsame Trend zu erkennen, dass erhöhte Fibroscanwerte mit Komplikationen der Leberzirrhose korrelieren und diese in gewissem Maße vorhersagen. Dieses Erkenntnis betont die Notwendigkeit gezielter Screenings auf Ösophagusvarizen und HCC bei Vorliegen erhöhter Fibroscanwerte.

4.4 Nicht-zirrhatische portale Hypertension (NCPH)

In mehreren Studien zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen DDI-Einnahme und Leberschädigung mit Entwicklung einer NCPH (Cachay et al., 2011; Cesari et al., 2010; Gouvêa et al., 2015; Saifee et al., 2008; Scourfield et al. 2011; Vispo et al., 2011; Yajima et al., 2014). In einer Kohortenstudie von 2011 wurde bei 17 Patienten mit NCPH eine signifikante DDI-Exposition festgestellt (Scourfield et al., 2011). Wie auch in der Bonner Kohorte war bei den meisten Patienten die obere Gastrointestinalblutung die erste klinische Manifestation der NCPH.

Cesari et al. wiesen in einer zur NCPH durchgeführten Studie mediane Fibroscanwert der 11 Patienten mit NCPH von 8,1 kPa nach (Cesari et al., 2010). Nur zwei der 11 Patienten hatten Ösophagusvarizen und bei weiteren zwei Patienten lagen Aszites und eine portale Thrombose vor. Bei allen 11 Patienten wurden sonographisch und endoskopisch Zeichen der portalen Hypertension gefunden. In der Bonner Kohorte lag der mediane Fibroscanwert der drei Patienten, bei denen eine NCPH diagnostiziert wurde, mit 11 kPa (IQR 10- 12,5) höher als in der von Cesari et al. durchgeführten Studie. Es lagen aber auch bei allen drei Patienten der Bonner Kohorte bereits klinische Manifestationen der NCPH in Form von Ösophagusvarizenblutungen vor und es muss die geringe

Fallzahl und die daraus resultierende geringe Aussagekraft der Zahlen in der vorliegenden Studie berücksichtigt werden.

In einer nordamerikanischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf nach Diagnose der NCPH und Zeitpunkt des Absetzens der DDI-enthaltenen cART untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten, die DDI schon vor Diagnose der NCPH abgesetzt hatten, einen günstigeren Krankheitsverlauf hatten, als Patienten, die DDI erst nach Diagnosestellung absetzten oder gar weiter einnahmen (Cachay et al., 2011).

Um den schweren Komplikationen der NCPH vorzubeugen, ist bei HIV-positiven Patienten mit DDI-Einnahme in der Anamnese, bei denen durch Sonographie, Fibroscan oder andere Untersuchungen der Verdacht auf eine NCPH gestellt wurde, die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) unbedingt zu empfehlen. Außerdem sollte die cART umgestellt werden, falls DDI noch in dem Therapieregime enthalten ist.

4.5 Transiente Elastographie

4.5.1 Diagnostische Relevanz der Transienten Elastographie

Leberfibrose kann Folge verschiedener chronischer Erkrankungen sein. Als nicht-invasive, einfach durchzuführende Untersuchung eignet sich die Transiente Elastographie zum Screening auf Leberfibrose bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (Chen et al., 2015). Die Zahl der notwendigen Leberbiopsien kann durch den Einsatz dieses Verfahrens reduziert werden (Carrion et al., 2006; Viganò et al., 2011).

In zahlreichen Studien wurde der Nutzen der Transienten Elastographie für die Diagnostik der Fibrose und Zirrhose bei Patienten mit akuter oder chronischer Virushepatitis, nicht-alkoholischer und alkoholtoxischer Fettleberhepatitis, HIV/HCV-Koinfektion, Primär Biliärer Zirrhose (PBC) und Primär Sklerosierender Cholangitis (PSC) positiv bewertet (Corpechot et al., 2006; de Ledinghen et al., 2010; Macías et al., 2013; Maida et al., 2007).

Auch zur TE bei Patienten mit HIV-Infektion gibt es zahlreiche Studien. Insbesondere bei Vorliegen einer HCV- oder HBV-Koinfektion erreichte die TE als einfach durchzuführendes Verfahren eine hohe Akzeptanz und Compliance bei den Patienten und stellt daher ein wichtiges Mittel zur Diagnose und Überwachung einer relevanten Fibrose

und zum Treffen von Therapieentscheidungen bezüglich viraler Hepatitiden dar (Fernandez-Montero et al., 2013; Macías et al., 2013). Die Diagnose und kontinuierliche Kontrolle der Leberfibrose sind vor allem bei Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion essentiell, da die HCV-Koinfektion bei HIV-positiven Patienten einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung und Progression einer Leberfibrose bzw. -zirrhose ist, wie auch in der vorliegenden Studie gezeigt wurde. Bei HIV-infizierten Patienten ohne Virushepatitis kann die TE zur Überwachung der Leberfunktion und Diagnostik leberassoziierter Komplikationen unter cART dienen (Han et al., 2011).

In einer von Macías et al. 2013 durchgeführten Studie wurde die Vorhersagekraft der Leberbiopsie und der Transienten Elastographie im Hinblick auf Mortalität und Leberdekomensation bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten miteinander verglichen. Dabei konnten bezüglich der Vorhersage der Mortalität gleichwertige Ergebnisse durch beide Verfahren erzielt werden. Bezüglich der Vorhersage der Leberdekomensation war die TE mit einer Area Under the Curve (AUC) von 0,870 versus 0,713 der Leberbiopsie sogar überlegen. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der hier vorgelegten Studie wider. So gingen erhöhte Fibroscanwerte ($\geq 7,1$ kPa) signifikant mit einer erhöhten Prävalenz für Zeichen der Dekompensation wie Ösophagusvarizen ($p \leq 0,0001$) und Aszites ($p = 0,009$) und erhöhten Leberwerten wie AST ($p \leq 0,0001$), ALT ($p = 0,002$), γ -GT ($p \leq 0,0001$), Gesamtbilirubin ($p \leq 0,0001$) bzw. erniedrigtem Albumin ($p = 0,001$) einher.

Montes-Ramirez et al. schlussfolgerten aufgrund eines negativen prädiktiven Werts für Ösophagusvarizen, dass bei Patienten mit einem Fibroscanwert < 20 kPa und Thrombozyten $> 120.000/\mu\text{l}$ auf eine Endoskopie verzichtet werden könne (Montes-Ramirez et al., 2012). In der vorliegenden Studie wiesen insgesamt acht Patienten Ösophagusvarizen auf. Der mediane Fibroscanwert dieser acht Patienten lag mit 27 kPa über dem durch Montes-Ramirez et al. ermittelten negativen prädiktiven Wert für Ösophagusvarizen. Die Thrombozytenwerte lagen bei sechs der acht Patienten deutlich unter $120.000/\mu\text{l}$. Allerdings hatten drei der acht Patienten Fibroscanwerte unter 20 kPa, und einer dieser Patienten hatte zusätzlich eine Thrombozytenzahl von $> 120.000/\mu$. Dieser Patient wäre dem durch Montes-Ramirez et al. aufgestellten Algorithmus zufolge nicht auf Ösophagusvarizen gescreent worden. Bei diesen Überlegungen muss allerdings berücksichtigt werden, dass nicht alle Patienten der Bonner Kohorte auf Ösopha-

gusvarizen gescreent wurden und somit nicht sicher davon ausgegangen werden kann, dass bei den Patienten mit Fibroscanwerten < 20 kPa und Thrombozytenwerten $> 120.000/\mu\text{l}$ keine asymptomatischen Ösophagusvarizen vorlagen. Einen eigenen negativen prädiktiven Wert für Ösophagusvarizen anhand der Bonner Kohorte zu ermitteln, ist aufgrund dessen und aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Zirrhose nicht sinnvoll.

In einer durch Roulot et al. durchgeführten Studie wurde außerdem der Nutzen der TE an Patienten über 45 Jahren ohne bekannte Vorerkrankung im Rahmen eines Gesundheitschecks getestet. Auch hier wurden einige Patienten mit alkoholischer und nicht-alkoholischer Fettleber, zuvor nicht bekannter chronischer Virushepatitis und ein Patient mit PBC identifiziert und so der Nutzen der TE für die Allgemeinbevölkerung belegt (Roulot et al., 2011).

Auch der Stellenwert der TE für die Diagnostik der NCPH wurde in verschiedenen Studien evaluiert (Castera et al., 2012; Sánchez-Conde et al., 2011). Goldstandard in der Diagnostik der portalen Hypertension ist die Messung des Druckgradienten mittels indirekter Pfortaderdruckmessung per Lebervenenkatheter. Sánchez-Conde et al. wiesen 2011 eine Korrelation zwischen Fibroscanwert und Pfortaderdruck nach und ermittelten einen Cut-off-Wert von 23 kPa für das Vorhandensein einer klinisch relevanten und schweren portalen Hypertension. In einer weiteren Studie waren Fibroscanwerte $> 21,1$ kPa mit portaler Hypertension und damit verbundenen Komplikationen assoziiert (Castera et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nicht systematisch auf das Vorliegen von portaler Hypertension untersucht. Bei drei Patienten lagen jedoch sichere Zeichen einer NCPH vor. Diese HIV-monoinfizierten Patienten hatten ebenfalls gegenüber der gesamten Kohorte erhöhte mediane Fibroscanwerte [11 kPa (IQR 10- 12,5)], die aber deutlich unter den von Sánchez-Conde et al. und Castera et al. ermittelten optimalen Cut-off-Werten für die Vorhersage der portalen Hypertension lagen, so dass sich auch hier die Frage stellt, ob der Fibroscan-Cut-off-Wert zur Vorhersage klinischer Manifestationen bei einer NCPH bei Vorliegen verschiedener Risikofaktoren niedriger gewählt werden sollte. Einen besonderen Stellenwert sollte hierbei die Anamnese bezüglich hepatotoxischer Medikamente, vor allem DDI, erhalten. Es ist zu überlegen, ob schwere klinische Folgen der NCPH, wie sie bei den Patienten der vorlie-

genden Arbeit auftraten, verhindert werden könnten, wenn durch regelmäßige Fibroscan-Kontrollen auch HIV-Monoinfizierte mit erhöhten Fibroscanwerten und langjähriger DDI-Einnahme identifiziert und weitere Diagnostik und Therapie zur Prävention von Ösophagusvarizenblutungen und anderen Komplikationen der portalen Hypertension eingeleitet würden.

4.5.2 Limitationen der Transienten Elastographie

Die Leberbiopsie ist nach wie vor Goldstandard in der Diagnostik der Leberzirrhose, auch wenn mittlerweile in vielen Fällen auf eine Biopsie verzichtet werden kann. Im Rahmen dieser Kohortenstudie konnten die Vorteile und Limitationen der TE veranschaulicht werden. Ein Vorteil der TE zeigte sich schon an der Anzahl der Patienten dieser Studie, bei denen Ergebnisse einer Leberbiopsie vorlagen, im Verhältnis zu der Anzahl an Patienten, bei denen eine TE durchgeführt wurde. Da die TE eines der Einschlusskriterien dieser Studie war, war bei allen 333 Patienten mindestens eine TE durchgeführt worden. Nur bei vier der 333 Patienten lagen Ergebnisse einer Leberbiopsie vor. Die Indikationen für dieses invasive Verfahren der Leberdiagnostik werden aufgrund der zwar seltenen, aber dennoch vorhandenen Komplikationen eng gestellt. Die TE hingegen ist eine einfach durchzuführende Untersuchung, die auch für die Patienten mit sehr geringem Aufwand und Komplikationen verbunden ist. Daher eignet sie sich als Screening-Untersuchung bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberzirrhose. So wurde bei 25,5 % der Patienten der vorliegenden Studie durch die TE eine signifikante Fibrose oder Zirrhose diagnostiziert. Von dem Ergebnis dieser Untersuchung können die Patienten profitieren, indem bei erhöhten Fibroscanwerten adäquate Screenings auf HCC und Ösophagusvarizen angeboten werden, die Prophylaxe der Ösophagusvarizenblutung initiiert und bei der cART auf Substanzen mit möglichst geringer Hepatotoxizität zurückgegriffen werden kann.

Limitationen der TE bestehen darin, dass das Ergebnis durch Geschlecht und BMI beeinflusst wird und sich nur für Patienten mit einem BMI $< 28 \text{ kg/m}^2$ eignet (Roulot et al., 2008; Wong et al., 2011). Eine weitere Limitation dieses nicht-invasiven Verfahrens ist, dass es bei Patienten mit akuter viraler und alkoholischer Hepatitis zu falsch hohen Werten kommen kann. Grund dafür ist, dass neben der Fibrose auch Entzündungen und durch direkte Schädigung der Gefäße durch Scherkräfte, Ödembildung oder Nekrosen

zu einer Erhöhung der Lebersteifigkeit führen können (Arena et al., 2008; Coco et al., 2007; Sagir et al., 2008).

Auch eine NCPH kann, wie unter 4.5.1 bereits diskutiert, erhöhte Fibroscanwerte verursachen. So war bei den drei Patienten mit NCPH in der vorliegenden Studie der Fibroscanwert ebenfalls erhöht, mit durchschnittlich 11 kPa sogar knapp unter dem gewählten Cut-off-Wert für eine Zirrhose. Aufgrund von Medikamentenanamnese und gastrokopischem Nachweis von Ösophagusvarizen konnte jedoch das Vorhandensein einer NCPH aufgedeckt werden. Deswegen ist es wichtig, bei der Interpretation der Fibroscanwerte immer die klinischen Symptome und weitere vorliegende Untersuchungsergebnisse mit einzubeziehen (deLédinghen und Vergniol; 2010).

4.5.3 Genauigkeit der TE

Viele ältere und aktuelle Studien zeigen, dass die TE bei der Diagnostik milder Formen der Fibrose wesentlich ungenauer als in fortgeschrittenen Stadien ist (Boursier et al., 2011; González Guilabert et al., 2010; Neukam et al., 2010) und sich besser zum Ausschluss als zur Vorhersage einer geringgradigen Leberfibrose eignet (Resino et al., 2012).

Ein hoher BMI, geringe Erfahrung des Untersuchers oder eine akute Virushepatitis können die Ergebnisse der TE beeinflussen (Arena et al., 2008; Roulot et al., 2008; Sagir et al., 2008).

Zum Vergleich der mittels Fibroscan gewonnenen Daten wurde bei den Patienten der vorliegenden Studie der APRI-Score bestimmt, dem zufolge nur bei 2,7 % eine signifikante Fibrose und bei 5,1 % der 333 Patienten eine Zirrhose vorlag. Dagegen hatten den Fibroscanwerten zufolge 18 % eine signifikante Fibrose und 7,5 % eine Zirrhose. Diese Diskrepanz, vor allem in Bezug auf den Anteil an Patienten mit signifikanter Fibrose, liegt am ehesten darin begründet, dass anhand des APRI-Scores die Diagnose einer signifikanten Fibrose ab einem Score $> 1,5$ gestellt wird, was einem Metavir-Stadium von F3 entspricht. Bei einem Score zwischen 0,5 und 1,5 kann eine Fibrose weder sicher ausgeschlossen, noch diagnostiziert werden. Bei den in der vorliegenden Arbeit gewählten Cut-Offs für die TE entspricht eine signifikante Fibrose, diagnostiziert bei Fibroscanwerten $\geq 7,1$ kPa, einem Fibrose-Stadium \geq F2 und schließt damit auch Pati-

enten ein, deren APRI-Score unterhalb von 1,5 liegt. Insgesamt aber korrelierten ermittelte Fibroscanwerte und APRI-Score positiv und signifikant miteinander (Korrelationskoeffizient: 0,442; $p \leq 0,0001$).

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit war es, zu untersuchen, ob bei den Patienten, bei denen anhand der gewählten Cut-off-Werte eine signifikante Fibrose oder Zirrhose diagnostiziert wurde, diese Diagnose mit weiteren erhobenen Daten, wie zum Beispiel klinischen Zeichen der Leberzirrhose oder den erhobenen Leberwerten, korrelierte. Die Leberwerte bei Patienten mit Fibroscanwerten $\geq 7,1$ kPa waren erwartungsgemäß signifikant höher als bei Patienten mit Fibroscanwerten $< 7,1$ kPa und auch klinische Manifestationen der Leberfibrose wie Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie lagen signifikant häufiger bei Patienten mit Fibroscanwerten $\geq 7,1$ kPa vor (siehe 4.3.2).

In einer Studie von Han et al. wurden HIV-positive Patienten ohne HCV- oder HBV-Koinfektion einer TE unterzogen und analog einer weiteren, an gesunden koreanischen Patienten durchgeführten Studie ein Cut-off von 5,3 kPa gewählt. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass keine Unterschätzung des Zustandes der Leber bei den HIV-monoinfizierten Patienten erfolgte. 41,9 % dieser Studie hatten, bei dem gewählten Cut-off-Wert von 5,3 kPa, eine anormale Lebersteifigkeit (Han et al., 2013). In der vorliegenden Studie hatten bei dem gewählten Cut-off-Wert von 7,1 kPa 12,9 % (26/202) der HIV-Monoinfizierten eine signifikante Fibrose oder Zirrhose. Dem durch Han et al. gewählten Cut-off-Wert von 5,3 kPa zufolge wäre bei 45 % (91/202) der HIV-monoinfizierten Patienten der Bonner Kohorte eine signifikante Fibrose oder Zirrhose diagnostiziert worden. Dieser Wert stimmt annähernd mit den Zahlen von Han et al. überein. Bei Verwendung unterschiedlicher Cut-Off-Werte für die Diagnose einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose je nach vorliegenden Risikofaktoren, zum Beispiel entsprechend Han et al. 5,3 kPa bei HIV-Monoinfizierten und entsprechend Castera et al. $\geq 7,1$ kPa bei HIV/HCV-Koinfizierten, könnte man dem Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose gerecht werden. Es ist zu überlegen, ob bei HIV-Monoinfizierten schon ab Fibroscanwerten $> 5,3$ kPa eine regelmäßige Kontrolle der Lebersteifigkeit empfehlenswert ist, um bei asymptomatischen Patienten mit normalen Leberwerten eine Unterschätzung des Fibroscanwertes zu vermeiden, eine klinisch stumme Progression einer Leberfibrose zu erkennen und rechtzeitig Maßnahmen zu ergreifen.

5. Zusammenfassung

Durch die in den letzten Jahren nach Einführung der cART deutlich angestiegene Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten haben leberassoziierte Morbidität und Mortalität einen zunehmend höheren Stellenwert in dieser Patientengruppe erlangt. Ziel dieser Kohortenstudie war es, anhand von 333 Patienten aus der Bonner HIV-Ambulanz mittels Transienter Elastographie das Vorhandensein einer signifikanten Fibrose und Zirrhose zu untersuchen, sowie die zugrundeliegenden Ursachen einer Lebererkrankung zu erfassen. Hierbei sollte die Transiente Elastographie als nicht-invasive Methode der Leberdiagnostik erprobt und evaluiert werden.

Hauptursache für die Entwicklung einer signifikanten Fibrose war in dieser Studie, wie auch bereits in vielen anderen Studien beschrieben, das Vorliegen einer HIV/HCV-Koinfektion. Für die Gruppe von Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion konnte nur eine geringe, nicht signifikant erhöhte Prävalenz für Leberfibrose festgestellt werden, was die gute Therapierbarkeit der HBV-Infektion bei HIV/HBV-Koinfektion wiedergibt. Bei knapp einem Drittel der HIV-monoinfizierten Patienten konnte keine Ursache für die Fibrose außer HIV selbst oder cART gefunden werden. Bei 11 dieser 26 Patienten wurde die langzeitige Einnahme von AZT, DDI oder D4T, die als besonders lebertoxisch gelten, als gemeinsamer Risikofaktor erhoben.

Bei drei Patienten der vorliegenden Studie wurde eine NCPH diagnostiziert. Gemeinsamer Risikofaktor dieser drei Patienten war die langjährige Einnahme von DDI. Die führenden klinischen Manifestationen der NCPH waren Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie. Die Leberwerte und das Auftreten der genannten klinischen Manifestationen waren bei den Patienten mit Fibrose oder Zirrhose signifikant erhöht im Vergleich zu den Patienten ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose

Die in dieser Studie zur Diagnostik der Leberfibrose verwendete Transiente Elastographie ist eine einfach durchzuführende Methode zur Beurteilung der Lebersteifigkeit, die sich für das Fibrosescreening bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren eignet. Auch wenn die Leberbiopsie vorerst Goldstandard in der Diagnostik der Leberzirrhose bleiben wird, kann durch nicht-invasive Verfahren die Anzahl der notwendigen Leberbiopsien gesenkt werden.

Da die Leberfibrose ein potentiell reversibler Prozess ist, ist die frühzeitige Diagnose wichtig, um die Progression aufzuhalten, unter anderem durch Umstellung der cART auf Substanzen mit möglichst geringer Hepatotoxizität, wie zum Beispiel Integrasehemmerbasierte cART-Regime. Aus diesem Grund ist vor allem bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten die regelmäßige Kontrolle der Lebersteifigkeit zu empfehlen, wobei bei fortschreitender Fibrose an eine HCV-Behandlung mit einer modernen Interferon-freien DAA-Kombination gedacht werden sollte. Aber auch bei asymptomatischen Patienten ohne Koinfektion sollte eine Untersuchung der Lebersteifigkeit angeboten und bei erhöhten Werten eine regelmäßige Kontrolle empfohlen werden.

In der vorliegenden Studie wurde ein Cut-off-Wert von 7,1 kPa für signifikante Fibrose und ein Cut-off-Wert von 12,5 kPa für Zirrhose festgelegt. Da dieser Wert analog einer Studie an HIV/HCV-koinfizierten Patienten gewählt wurde, besteht die Gefahr, dass das Vorliegen einer Fibrose bei HIV-monoinfizierten Patienten bei Anwendung dieses Cut-off-Wertes unterschätzt wird. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, auch bei asymptomatischen HIV-monoinfizierten Patienten, deren Fibroscanwerte leicht unter dem Cut-off-Wert von 7,1 kPa liegen, regelmäßige Kontrollen der Lebersteifigkeit anzubieten, um eine stumm verlaufende Progression der Leberfibrose zu verhindern.

Die Interpretation der Fibroscanwerte sollte stets unter Einbeziehung der vorliegenden Risikofaktoren, anamnestischer Angaben und klinischem Erscheinungsbild erfolgen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion der Bonner Kohorte, n = 333	46
Abb. 2: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose im Gesamtkollektiv (n = 333) nach Fibroscanmessung	49
Abb. 3: Mediane Fibroscanwerte der gesamten Kohorte (n = 333) in Abhängigkeit vom APRI-Score	50
Abb. 4: Ätiologie der signifikanten Leberfibrose bzw. -zirrhose (Fibroscanwerte $\geq 7,1$ kPa), n = 85	51
Abb. 5: Prävalenzen von Leberfibrose und Leberzirrhose bei den Patienten der Kohorte in Abhängigkeit von zugrundeliegenden Risikofaktoren	54
Abb. 6: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose bei den Patienten der Bonner Kohorte (n = 333) innerhalb der Risikogruppen	55
Abb. 7: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose bei den HBV- oder HCV-Koinfizierten innerhalb der Risikogruppen (n = 131)	56
Abb. 8: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose bei den HIV-Monoinfizierten (n = 202) innerhalb der Risikogruppen	57
Abb. 9: Prävalenz der Virushepatitiden in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	58
Abb. 10: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose in Abhängigkeit vom Raucherstatus	61
Abb. 11: Mediane der CD4-Zellzahlen je nach Fibrosegrad	64
Abb. 12: Mediane HIV-Infektionsdauer in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	65
Abb. 13: Mediane Dauer der cART-Einnahme in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	66
Abb. 14: Prävalenz von signifikanter Fibrose bzw. Zirrhose in Abhängigkeit vom cART-Regimen	67
Abb. 15: Prävalenz von Fibrose bzw. Zirrhose in Abhängigkeit von der Therapieanzahl... ..	69
Abb. 16: Prävalenz von signifikanter Fibrose und Zirrhose in Abhängigkeit von der Einnahme von AZT, D4T und DDI	72
Abb. 17: Mediane Lebersteifigkeit nach Fibroscanmessung bei Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie	74

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1993 (Rockstroh, 2012),	14
Tab. 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Rockstroh, 2012),	15
Tab. 3: Therapieindikationen und Beginn der antiretroviralen Therapie bei HIV-Infektion (DAIG e.v., 2014)	18
Tab. 4: Übersicht über die aktuellen Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Einzelpräparate (Lenz et al., 2010).....	20
Tab. 5: Übersicht über die aktuellen Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) –Kombinationen (Lenz et al., 2010).....	21
Tab. 6: Übersicht über die aktuellen Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Lenz et al., 2010).....	21
Tab. 7: Übersicht über die aktuellen Proteaseinhibitoren (PI) (Lenz et al., 2010)	22
Tab. 8: Übersicht über die aktuellen Integrase-Inhibitoren (INI) (EMA, 2014; Lenz et al., 2010).....	23
Tab. 9: Übersicht über den aktuellen CCR5-Inhibitor (Lenz et al., 2010).....	24
Tab. 10: Übersicht über den aktuellen Fusionsinhibitor (Lenz et al., 2010).....	24
Tab. 11: Bevorzugte Kombinationen der cART (DAIG e.v., 2014)	25
Tab. 12: Child-Pugh-Kriterien (Holstege et al., 2012).....	30
Tab. 13: Cut-off Werte verschiedener Studien für die Transiente Elastographie (Castera, 2012; Grünhage und Lammert, 2015)	34
Tab. 14: Hauptcharakteristika des Patientenkollektivs	48
Tab. 15: Multivariate Analyse der mit signifikanter Fibrose und Zirrhose assoziierten Risikofaktoren	52
Tab. 16: Hauptcharakteristika der Bonner Kohorte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad ...	53
Tab. 17: Charakteristika der HIV/HCV-Koinfizierten je nach Fibrosegrad	60
Tab. 18: Prävalenz von signifikanter Fibrose und Zirrhose bei den Alkohol- und Drogenabhängigen der Bonner Kohorte	62
Tab. 19: CDC-Stadium der HIV-Infektion in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	63
Tab. 20: cART-Regime in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	67
Tab. 21: Therapieanzahl in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	68
Tab. 22: Einnahme von AZT, D4T und DDI in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	70

Tab. 23: Einnahme von AZT, D4T und DDI unter den HIV-monoinfizierten Patienten in Abhängigkeit vom Fibrosegrad.....	71
Tab. 24: Einnahme von AZT, D4T und DDI bei HIV-positiven Patienten ohne Virushepatitis und Alkoholabusus in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	71
Tab. 25: Prävalenz von Ösophagusvarizen, Aszites und Splenomegalie in Abhängigkeit vom Fibrosegrad	73
Tab. 26: Median der Leberwerte in Abhängigkeit vom Fibrosegrad.....	75
Tab. 27: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose innerhalb der Risikogruppen.....	102
Tab. 28: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose je nach Raucherstatus.....	102

8. Anhang

Tab. 27: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose innerhalb der Risikogruppen, MSM = Men who have Sex with Men; IVDA = Intravenous Drug Abuse

	Alle Patienten n = 333	Keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa), n = 248	Signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa), n = 60	Zirrhose (≥ 12,5 kPa), n = 25	p-Wert
MSM, n, (%)	128 (38,4 %)	98 (76,6 %)	26 (20,3 %)	4 (3,1 %)	0,126
Heterosexueller Verkehr, n, (%)	67 (20,1 %)	61 (91 %)	3 (4,5 %)	3 (4,5 %)	0,003
Transfusionen, n, (%)	42 (12,6 %)	23 (54,8 %)	8 (19 %)	11 (26,2 %)	≤ 0,0001
IVDA, n, (%)	52 (15,6 %)	32 (61,5 %)	15 (28,8 %)	5 (9,6 %)	0,053
Unbekannt, n, (%)	44 (13,2 %)	34 (77,3 %)	8 (18,2 %)	2 (4,5 %)	0,502

Tab. 28: Prävalenz von Fibrose und Zirrhose je nach Raucherstatus, PY = Packyears


	Alle Patienten n = 333	keine Fibrose oder Zirrhose (< 7,1 kPa) n = 248	signifikante Fibrose (7,1-12,4 kPa) n = 60	Zirrhose (≥ 12,5 kPa), n = 25	p-Wert
Nichtraucher, n, (%)	127 (38,1 %)	105 (82,7 %)	17 (13,4 %)	5 (3,9 %)	0,006
0-10 PY, n, (%)	16 (4,8 %)	13 (81,2 %)	2 (12,5 %)	1 (6,2 %)	0,589
10-20 PY, n, (%)	40 (12 %)	29 (72,5 %)	8 (20 %)	3 (7,5 %)	0,828
20-30 PY, n, (%)	51 (15,3 %)	39 (76,5 %)	9 (17,6 %)	3 (5,9 %)	0,645
30-40 PY, n, (%)	26 (7,8 %)	17 (65,4 %)	6 (23,1 %)	3 (11,5 %)	0,254
> 40PY, n, (%)	13 (3,9 %)	11 (84,6 %)	2 (15,4 %)	0	0,288
Exraucher, n, (%)	20 (6 %)	15 (75 %)	4 (20 %)	1 (5 %)	0,819
Unbekannt, n, (%)	39 (11,7 %)	19 (48,7 %)	11 (28,2 %)	9 (23,1 %)	≤0,0001

14th European AIDS Conference/EACS

Experience of routine assessment of liver fibrosis by transient elastography in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients in the Bonn cohort

K. Waldfried, E. Anadol, C.Boesecke, C. Schwarze-Zander, J.C. Wasmuth, J.K. Rockstroh
Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Germany

PE 11/9



Progressive liver injury is a concern in HIV-infected patients due to coinfection with hepatitis B (HBV) or C (HCV) viruses, alcohol abuse and long-term exposure to antiretroviral drugs beside the direct cytopathic effect of HIV. Newly described cases of life-threatening "Noncirrhotic Portal Hypertension" (NCPH) have been found to be associated with didanosine (ddl) exposure. However, the impact of antiretroviral therapy (cART) on liver fibrosis progression is still not clear. The aims of this study were to non-invasively assess the prevalence and aetiology of (early) liver fibrosis.

This is an observational, cross-sectional, study conducted between August 2009 and Dezember 2011 in 333 HIV-infected patients of the HIV outpatient clinic of the University hospital Bonn assessing liver fibrosis with transient elastography (FibroScan). A standardized questionnaire captured standard demographic factors, risk factors for liver fibrosis such as viral hepatitis, alcohol abuse and cART exposure. A cut-off of ≥ 7.1 in liver stiffness measurement (LSM) was defined as significant fibrosis and ≥ 12.5 kPa as severe fibrosis/cirrhosis. For categorical variables, the chi-square test or the trend test was performed. For continuous variables, the Kruskal-Wallis-test and the Mann-Whitney U-test were used. A p-value $<0,05$ was judged to be statistically significant.

Median age was 45 years (range 38-51), 82,6 % males. Mean CD4 count was 461 cells/ μ l and 88 % were under HAART (mean time 5 years, range 2-11). Main characteristics of the study population are presented in table 1. Mean elastography velocity for all patients was 5,6 kPa and for all HIV/HCV-coinfected patients (n= 112) 6,95 kPa (see table 2). According to transient elastography: 18% had significant fibrosis and 7,5 % had severe fibrosis.

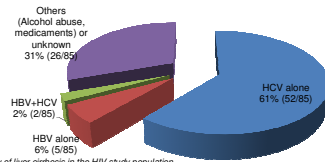


Fig. 1: Aetiology of liver fibrosis in the HIV study population

Main aetiologies for fibrosis or cirrhosis were: HCV (33 %), HBV (6%), HBV/HCV (1,5 %) and HBV/HCV/hepatitis delta virus (HDV) infection (0,3%) (See figure 1). 22/202 patients (11%) without hepatitis coinfection had significant fibrosis and 2% (4/202) had severe fibrosis. The prevalence of significant fibrosis or cirrhosis was highest in HIV/HCV-coinfected patients with 48% (see figure 2).

Variables	All HIV-positive patients, n=333	Patients with Fibroscan < 7,1 kPa n=248	Patients with Fibroscan 7,1- 12,4 kPa n=60	Patients with Fibroscan $\geq 12,5$ kPa n=25	P-Value
Number of patients	100%	74,5%	18%	7,5%	
Male gender	82,6% (275/333)	80,2% (199/248)	90% (54/60)	88% (22/25)	0,09
Median (IQR) age (years)	45,0 (38-51)	45 (38-50)	45,5 (41-52)	50 (43,5-53,5)	0,067
Median (IQR) time since diagnosis (years)	10 (4-18)	9 (4-15)	11 (6-19,75)	24 (12-25)	$\leq 0,0001$
Risk Group					
MSM	38,4% (128/333)	39,5% (98/248)	43,3% (26/60)	16% (4/25)	0,126
Heterosexual	20,1% (67/333)	24,6% (61/248)	5% (3/60)	12% (3/25)	0,003
Transfusion	12,6 (42/333)	9,3% (23/248)	13,3% (8/60)	44% (11/25)	$\leq 0,0001$
Intravenous drug abuse (IVDA)	15,6% (52/333)	12,9% (32/248)	25% (15/60)	20% (5/25)	0,053
Unknown/other	13,2% (44/333)	13,7% (34/248)	13,3% (8/60)	8% (2/25)	0,502
Chronic viral hepatitis					
HBV alone	5,7% (19/333)	5,6% (14/248)	5% (3/60)	8% (2/25)	0,779
HCV alone	32,13% (107/333)	22,2% (55/248)	56,7% (34/60)	72% (18/25)	$\leq 0,0001$
HBV and HCV	1,5% (5/333)	1,2% (3/248)	1,7% (1/60)	4% (1/25)	0,319
HBV, HCV and HDV	0,3% (1/333)	0,4% (1/248)	0	0	0,588
Alcohol abuse (current or in the past)	7,8% (26/333)	6,5% (16/248)	13,3% (18/60)	8% (2/25)	0,254
HIV-Status					
HIV-RNA < 40 copies/ml	78,7% (262/333)	81,9 (203/248)	71,7% (43/60)	64% (16/25)	0,011
CD4 count < 200 μ l	9,3% (31/333)	8,1% (20/248)	10% (6/60)	20% (5/25)	0,144
Median (IQR) CD4 count (cells/ μ l)	461 (323,5; 631)	480,5 (326; 630)	454,5 (360,5; 658,5)	340 (222; 635)	0,108
cART	88,6% (195/333)	87,9% (218/248)	86,7% (52/60)	100% (25/25)	0,199
Median (IQR) liver stiffness (kPa)	5,6 (4,55-7,1)	5,1 (4,3; 5,975)	8,65 (7,6-10,1)	21,3 (15,3; 39,35)	$\leq 0,0001$

Table 1: Main characteristics of the study population

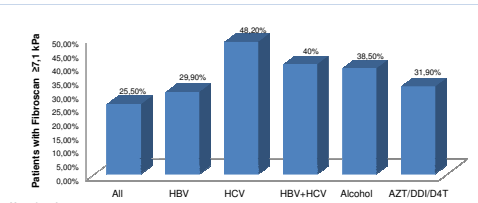


Fig. 2: Prevalence of significant fibrosis and cirrhosis in HIV-infected patient with different underlying liver conditions

In 36 % (72/202) of HIV-monoinfected patients had exposure to zidovudine (AZT), didanosine (ddl) or stavudine (d4T) at the time of the study or in the past; of these 18 % (13/72) had at least a significant fibrosis (see table 3).

Variables	All HIV/HCV-coinfected patients n= 112	HIV/HCV-coinfected patients with Fibroscan < 7,1 kPa n=58	HIV/HCV-coinfected patients with Fibroscan 7,1- 12,4 kPa n= 35	HIV/HCV-coinfected patients with Fibroscan $\geq 12,5$ kPa n=19	P-Value
HCV genotype					
1	46,4% (52/112)	46,6% (27/58)	46,6% (17/35)	42,1% (8/19)	0,823
2	4,5% (5/112)	3,4% (2/58)	2,9% (1/35)	10,5% (2/19)	0,292
3	12,5% (14/112)	8,6% (5/58)	8,6% (3/35)	31,6% (6/19)	0,026
4	8% (9/112)	6,9% (4/58)	11,4% (4/35)	5,3% (1/19)	0,951
Unknown	30,4% (34/112)	36,2% (21/58)	31,4% (11/35)	10,5% (2/19)	0,052
Median (IQR) HCV-RNA (copies/ml)	1044,172 (3098,75; 3786898,25)	1077556,5 (39,75; 3914082,75)	771772 (12140; 3113700)	785319 (85; 2487124)	0,911
Any prior or current FN-based therapy	46,4% (52/112)	32,8% (19/58)	62,8% (22/35)	57,9% (11/19)	0,007
Median (IQR) liver stiffness (kPa)	6,95 (5,3; 10,625)	5,3 (4,475; 6,1)	9 (8,4; 10,7)	21,3 (15,1; 39,6)	$\leq 0,0001$

Table 2: Main characteristics of HIV/HCV-coinfected patients

In 3 patients NCPH was diagnosed due to variceal bleeding, the median LSM was 11 kPa (range 10,5 - 12), one had a portal vein thrombosis without obvious reasons e.g. thrombophilia. The only common risk factor in these 3 patients was a long-term exposure to ddl (mean exposure 6 years, range 6-7,5).

Variable/c	All HIV-monoinfected patients n=202	HIV-monoinfected patients with Fibroscan < 7,1 kPa n=176	HIV-monoinfected patients with Fibroscan 7,1- 12,4 kPa n=22	HIV-monoinfected patients with Fibroscan $\geq 12,5$ kPa n=4	P-Value
Azidothymidin (AZT)*	26,7% (54/202)	25,6% (45/176)	31,8% (7/22)	50% (2/4)	0,246
Stavudin (d4T)*	22,3% (45/202)	20,5% (36/176)	27,3% (6/22)	75% (3/4)	0,028
Didanosin (ddl)*	7,4% (15/202)	5,7% (10/176)	13,6% (3/22)	50% (2/4)	0,002

Table 3: cART containing AZT, d4T or ddl in HIV-monoinfected patients

Clinical manifestations of liver cirrhosis were: Splenomegaly (16,5 %), oesophageal varices (2,4 %), ascites (1,5%) (see figure 3).

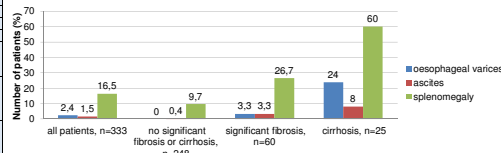


Fig. 3: Clinical manifestations of end-stage liver disease

In the Bonn cohort prevalence of fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients versus HIV-monoinfected is higher, which is in line with other publications. Alcohol abuse and cART combinations containing AZT, d4T and especially ddl, which are associated with high liver toxicity, seem to have an influence on fibrogenesis. Fibrosis values have to be interpreted carefully according to anamnestic, clinical and morphological data (e.g. HCV-Coinfektion, drugs) for early identification of HIV-positive individuals with asymptomatic liver cirrhosis (Fibroscan-value $>12,5$) but also significant Fibrosis. In case of fibrosis, patients benefit from screening for complications like variceal bleeding.

9. Literaturverzeichnis

Alonso P, Orduña A, San Miguel A, Gutiérrez MP, Lorenzo B, Eiros JM, Bratos MA, Cuervo M, Rodríguez Torres A. Variantes del virus de la hepatitis C en diferentes grupos de riesgo. Estudio comparativo de un método de genotipificación y otro de serotipificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 111-117

Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: 6-9

Alvarez D, Anders M, Mella J, Amante M, Orozco F, Mastai R. Utilidad de la elastografía de transición (Fibroscan®) en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatopatía crónica. *Medicina* 2012; 72: 10-14

Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47: 380-384

Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337: 508-510

Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, Montero D, Ladrón de Guevara, C, Montes M, Hernández S; Pacheco R; Peña JM, Vázquez J. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19: 1361-1365

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871

Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457

Belloso WH, Orellana LC, Grinsztejn B, Madero JS, La Rosa A, Veloso VG, Sanchez J, Ismerio Moreira R, Crabtree-Ramirez B, Garcia Messina O, Lasala MB, Peinado J, Losso MH. Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. *HIV Med* 2010; 11: 554-564

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058

Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, Wichmann MA von, López-Aldeguer J, Mallolas J, Galindo MJ, van Den Eynde E, Téllez MJ, Quereda C, Jou A, Sanz J, Barros C, Santos I, Pulido F, Guardiola JM, Ortega E, Rubio R, Jurdado JJ, Montes ML, Gaspar G, Esteban H, Bellón JM, González-García, J. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 728-736

Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492-497

Blackard JT, Sherman KE. HCV/ HIV co-infection: time to re-evaluate the role of HIV in the liver? *J Viral Hepat* 2008; 15: 323-330

Blackard JT, Welge JA, Taylor LE, Mayer KH, Klein RS, Celentano DD, Jamieson DJ, Gardner L, Sherman KE. HIV mono-infection is associated with FIB-4 - A noninvasive index of liver fibrosis - in women. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 674-680

Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martín-Carbonero L, Tuma P, Labarga P, Merdrano J, González-Lahoz J, Soriano V.. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat* 2011; 18: 11-16

Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163: 1138-1140

Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989; 160: 577-582

Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18: 2039-2045

Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 879-888

Boursier J, Bertrais S, Oberti F, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Rousselet M, Sturm N, Lebail B, Fouchard-Hubert I, Gallois, Y, Oberti F, Bertrais S, Calès P. Comparison of accuracy of fibrosis degree classifications by liver biopsy and non-invasive tests in chronic hepatitis C. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 132

Boursier J, Zarski J, Ledinghen V de, Rousselet M, Sturm N, Lebail B, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, Bertrais S, Calès P. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57: 1182-1191

Cachay ER, Peterson MR, Goicoechea M, Mathews WC. Didanosine Exposure and Noncirrhotic Portal Hypertension in a HIV Clinic in North America: a Follow-up Study. *Br J Med Med Res* 2011; 1: 346-355

Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, Pol S, Halfon P. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibroic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008; 48: 765-773

Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1791-1798

Castellares C, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, Galindo L, García-Gascó, P, García-Samaniego J, Soriano V. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15: 165-172

Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.e4

Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, Ledinghen V de. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006; 43: 373-4; author reply 375-376

Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012; 56: 696-703

Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, Lédighen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350

Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2012: Hepatitis B Information for Health Professionals. <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/hepatitis.htm> (Zugriffsdatum: 22.06.2013)

Cesari M, Schiavini M, Marchetti G, Caramma I, Ortu M, Franzetti F, Galli M, Antinori S, Milazzo L. Noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients: a case control evaluation and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: 697-703

Chariot P, Drogou I, Lacroix-Szmania I de, Eliezer-Vanerot MC, Chazaud B, Lombès A, Schaeffer A, Zafrani ES. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. *J Hepatol* 1999; 30: 156-160

Chen C, Lee W, Yang H, Chang H, Jen C, Iloeje UH, Su J, Hsiao CK, Wang L, You S, Lu S, Chen C. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 1240-1248, 1248.e1-2

Chen T, Wong R, Wong P, Rollet-Kurhajec KC, Alshaalan R, Deschenes M, Ghali P, Sebastiani G. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int.* 2015.

Chisari FV. Rous-Whipple Award Lecture. Viruses, immunity, and cancer: lessons from hepatitis B. *Am. J Pathol* 2000; 156: 1117-1132

Clark SJ, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon JA, Cramp ME. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol* 2002; 36: 295-301

Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, Guetard D, Favier V, Nina J, Santos-Ferreira MO, Champalimaud JL, Montagnier L. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 1987; 316: 1180-1185

Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360-369

Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 202 Suppl 2: 270-277

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JHS, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, Bruyn G de, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaldo H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505

Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1: 537-540

Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, Lédizinghen V, Dhumeaux D, Marcellin P, Beaugrand M, Poupon R. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118-1124

DallaPiazza M, Amorosa VK, Localio R, Kostman JR, Lo Re V. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients. *BMC infectious diseases* 2010; 10: 116

Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, Bhagani S, Emery VC, Dusheiko GM, Klenerman P. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008; 197: 1558-1566

Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350: 1425-1431

d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, Wit S de, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Møller N. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-1817

DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina J, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 2429-2438

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.v., 2014: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf (Zugriffsdatum: 12.03.2015)

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.v., 2014: Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-002I_S2k_HIV-Therapie_Schwangerschaft_Neugeborenen_2014-05.pdf (Zugriffsdatum: 20.02.2015)

Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, Lu B, Cheng AK. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189: 1185-1192

Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, Wolf F de, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JAC. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-129

European Medicines Agency (EMA), 2014: Fachinformation Nevirapine, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001119/WC500041898.pdf (Zugriffsdatum: 20.02.2015)

European Medicines Agency (EMA), 2014: Fachinformation Vitekta, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002577/WC500155576.pdf (Zugriffsdatum: 20.02.2015)

European Medicines Agency (EMA), 2014: Fachinformation Tivicay, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf (Zugriffsdatum 20.02.2015)

European AIDS Clinical Society (EACS), 2014: EACS Guidelines 2014, Version 7.1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf (Zugriffstdatum: 20.02.2015)

Feleke Y, Fekade D, Mezegebu Y. Prevalence of highly active antiretroviral therapy associated metabolic abnormalities and lipodystrophy in HIV infected patients. *Ethiop Med J* 2012; 50: 221-230

Fernández-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sánchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27: 1129-1134

Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzi-gou P, Lédighen V de. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408

Fried MW, Hadziyannis SJ. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 2: 47-54

Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte Ad, El-Sadr W, Thiébaud R, Wit S de, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-1735

Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, Gianelli E, Piazza M, Vaccarezza M, D'Arminio Monforte A, Moroni M. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 21-31

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-503

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-503

Gebel MJ. Sonographie der Leber. In: Adam B, Riemann JF, Hrsg. Leber, Galle, Pankreas. Kart. Sonderausg. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010: 1254-1265

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GdB), 1999: Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Fibrose und Zirrhose der Leber 2011. http://www.gbe-bund.de/oowa92-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=42175045&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=98516509 (Zugriffsdatum: 06.07.2013)

Gießen H. HIV-Therapie: Lebenslänglich. In: Wickeln und Kleben, Das PTA-Magazin 06/2014. Springer- Gesundheits- und Pharmazieverlag GmbH, 2014: 46- 48

Glässner A, Eisenhardt M, Kokordelis P, Krämer B, Wolter F, Nischalke HD, Boesecke C, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U, Nattermann J. Impaired CD4(+) T cell stimulation of NK cell anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients. *J Hepatol* 2013

González Guilabert MI, Hinojosa Mena-Bernal C, del Pozo González J, del Pozo Pérez MA. Estudio retrospectivo de la capacidad de evaluación de fibrosis hepática del FibroScan, APRI, FIB-4 y FORNS con referencia a la biopsia hepática de pacientes con hepatitis crónica C, mono y coinfectados con VIH. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33:425-432

Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47: 598-607

Gouvêa AFTB, Machado DM, Beltrão SCV, Carmo FB, Mattar RHGM, Succi RCM. Hipertensão portal não cirrótica em adolescente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Revista paulista de pediatria : órgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo* 2015; 33:246-250.

Grint D, Peters L, Rockstroh JK, Rakmanova A, Trofimova T, Lacombe K, Karpov I, Galli M, Domingo P, Kirk O, Lundgren JD, Mocroft A. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals. *AIDS* 2015; 29:1205–1215

Grünhage F, Lammert F. Assessment of Hepatic Fibrosis and Steatosis. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, Hrsg. *Hepatology: A clinical textbook*. 4th ed. Düsseldorf: Flying Publisher; 2013: 336-349

Grünhage F, Lammert F. Assessment of Hepatic Fibrosis and Steatosis. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, Hrsg. *Hepatology: A clinical textbook*. 6th ed. Düsseldorf: Flying Publisher; 2015: 383-398

Grünhage F, Wasmuth J, Herkenrath S, Vidovic N, Goldmann G, Rockstroh J, Lammert F, Oldenburg J, Sauerbruch T, Spengler U. Transient elastography discloses identical distribution of liver fibrosis in chronic hepatitis C between HIV-negative and HIV-positive patients on HAART. *Eur J Med Res* 2010; 15: 139-144

Han SH, Kim SU, Kim CO, Jeong SJ, Park JY, Choi JY, Kim DY, Ahn SH, Song YG, Han K, Kim JM. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan®) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment. *PLoS ONE* 2013; 8: e52720

Herold G. *Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold; 2012: 538-540

Hillaire S, Bonte E, Denninger M, Casadevall N, Cadranel J, Lebec D, Valla D, Degott C. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-280

Hoffmann C. Antiretrovirale Therapie. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. *HIV 2012*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012: 158-170

Holstege A, Pausch J, Rösch W. Leberzirrhose. In: Arastéh K, Baenkler H, Hrsg. *Innere Medizin*. 3rd. Stuttgart: Thieme; 2013: 621-632

Housset C, Lamas E, Bréchet C. Detection of HIV1 RNA and p24 antigen in HIV1-infected human liver. *Research in virology* 1990; 141: 153-159

Hui AY, Chan HL, Leung NW, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 569-572

Jiang T, Zhao M, Zhao J, Zhou G, Pan D, Wang J, Zhang Y, Zhou Z. [Immunohistochemical evidence for HIV-1 infection in the liver of HIV-infected patients]. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi = Zhonghua shiyan he linchuang bingduxue zazhi = Chinese journal of experimental and clinical virology* 2005; 19: 152-154

John M, Mallal S. Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 23-29

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2012: Unaid Report On The Global AIDS Epidemic 2012. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf (Zugriffsdatum: 20.06.2013)

Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011;377: 1198-209

Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22: 685-708

Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, Rasheed S, Elbeik T, Reichman R, Japour A, Merigan TC, Hirsch MS. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *N Engl J Med* 1996; 335: 1091-1098

Kaufmann GR, Elzi L, Weber R, Furrer H, Giulieri S, Vernazza P, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 2011; 25: 441-451

Kellner U. Erkrankungen der Leber. In: Krams M, Hrsg. *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2010: 267-287

Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, Kukulka MJ, Hsu A, Granneman GR, Baroldi PA, Sun E, Pizzuti D, Plattner JJ, Norbeck DW, Leonard J. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 654-660

Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, Alldredge L, Hunter E, Lambert D, Bolognesi D, Matthews T, Johnson MR, Nowak MA, Shaw GM, Saag MS. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature medicine* 1998; 4: 1302-1307

Kim AY, Chung RT. Coinfection with HIV-1 and HCV-a one-two punch. *Gastroenterology* 2009; 137: 795-814

Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, Balagopal A, Thomas DL. HIV, Age, and the Severity of Hepatitis C Virus-Related Liver Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2013; 158: 658-666

Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Furuta S. Natural history of hepatitis C. *Intervirology* 1994; 37: 101-107

Kong L, Welge JA, Powell EA, Blackard JT. HIV infection of hepatocytes results in a modest increase in hepatitis C virus expression in vitro. *PLoS ONE* 2014; 9: e83728

Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, Calmy A, Mueller NJ, Muellhaupt B, Weber R. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 626-635

Labarga P, Fernandez-Montero JV, Mendoza C de, Barreiro P, Pinilla J, Soriano V. Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther (Lond)* 2014

Lédinghen V de, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 811-823

Lenz J, Emmelkamp JM, Rockstroh JK. Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie (ART). In: Brossart P, Nickenig G, Sauerbruch. Hrsg. Diagnostische und therapeutische Standards. Universitätsklinikum Bonn, 2010: 371-375

Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 31-46

Lim JK, Tate JP, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, Gordon AJ, Gibert C, Rimland D, Goetz MB, Klein MB, Fiellin DA, Justice AC, Lo Re V. Relationship Between Alcohol Use Categories and Noninvasive Markers of Advanced Hepatic Fibrosis in HIV-Infected, Chronic Hepatitis C Virus-Infected, and Uninfected Patients. *Clin Infect Dis* 2014

Lo Re V, Kallan MJ, Tate JP, Lim JK, Goetz MB, Klein MB, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Butt AA, Gibert CL, Brown ST, Park LS, Dubrow R, Reddy KR, Kostman JR, Justice AC, Localio AR. Predicting Risk of End-Stage Liver Disease in Antiretroviral-Treated Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Open forum infectious diseases* 2015; 2: ofv109

Lo Re V, Wang L, Devine S, Baser O, Olufade T. Hepatic decompensation in patients with HIV/Hepatitis B Virus (HBV)/Hepatitis C Virus (HCV) triple infection versus HIV/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t)ide therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1027-1031

Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Deutsches Aerzteblatt* 2007; 104: A 1752-1757

Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, Moreno A, González-Serrano M, Iribarren JA, Ortega E, Miralles P, Mira JA, Pineda JA. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 1056-1063

Macías J, Camacho A, Wichmann MA von, López-Cortés LF, Ortega E, Tural C, Ríos M, Merino D, Téllez F, Márquez M, Mancebo M, Pineda JA. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/HCV-coinfecting patients. *AIDS* 2013

Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, Rivas P, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Garcia-Samaniego J, González-Lahoz J, Soriano V. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 177-182

Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-1316

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213

Martín-Carbonero L, Poveda E. Hepatitis B virus and HIV infection. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 114-119

Martín-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, González-Lahoz J, Soriano V. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS* 2011; 25: 73-79

Matthews G, Neuhaus J, Bhagani S, Mehta S, Vlahakis E, Doroana M, Naggie S, Arenas-Pinto A, Peters L, Rockstroh JK. Baseline prevalence and predictors of liver fibrosis among HIV-positive individuals: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015; 16 Suppl 1: 129-136

McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, Schwartzapfel B, Rindler E, Fiorino A, Zaman MT, Sax PE, Graeme-Cook F, Hibberd PL. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365-372

McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, Bhat S, Hale B, Hegarty R, Chong CR, Liu JO, Siliciano RF, Thio CL. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356: 2614-2621

McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 11-23

Merchante N, Pérez-Camacho I, Mira JA, Rivero A, Macías J, Camacho A, Gómez-Mateos J, García-Lázaro M, Torre-Cisneros J, Pineda JA. Prevalence and risk factors for abnormal liver stiffness in HIV-infected patients without viral hepatitis coinfection: role of didanosine. *Antivir Ther (Lond)* 2010; 15: 753-763

Merchante N, Rivero-Juárez A, Téllez F, Merino D, José Ríos-Villegas M, Márquez-Solero M, Omar M, Macías J, Camacho A, Pérez-Pérez M, Gómez-Mateos J, Rivero A, Antonio Pineda J. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 228-238

Miller MM, Liedtke MD, Lockhart SM, Rathbun RC. The role of dolutegravir in the management of HIV infection. *Infection and drug resistance* 2015; 8: 19-29

Montes Ramirez ML, Pascual-Pareja JF, Sánchez-Conde M, La Bernardino De Serna JI, Zamora Vargas FX, Miralles P, Castro JM, Ramírez M, Gutierrez I, Gonzalez-García J, Berenguer J, Arribas López JR. Transient elastography to rule out esophageal varices and portal hypertensive gastropathy in HIV-infected individuals with liver cirrhosis. *AIDS* 2012; 26: 1807-1812

Mulu W, Gidey B, Chernet A, Alem G, Abera B. Hepatotoxicity and associated risk factors in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy at Felege Hiwot Referral Hospital, Bahirdar, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci* 2013; 23: 217-226

Murillas J, Rimola A, Laguno M, Lazzari E de, Rascón J, Agüero F, Blanco JL, Moitinho E, Moreno A, Miró JM. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl* 2009; 15: 1133-1141

Myers RP, Fong A, Shaheen AAM. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 2008; 28: 705-712

Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, Atkins M, Barr A, Matthews G, Pillay D, Fisher M, Bower M, Gazzard B. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003; 17: F7-10

Neukam K, Recio E, Camacho A, Macías J, Rivero A, Mira JA, López C, Almeida C, La Torre J de, Pineda JA. Interobserver concordance in the assessment of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using transient elastometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 801-807

Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Psichogiou M, Hatzakis A. HBV-DNA levels predict overall mortality in HIV/HBV coinfecting individuals. *J Med Virol* 2015

Noah C. Der HIV-Test. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2009. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2009: 41-48

Núñez M, Ramos B, Díaz-Pollán B, Camino N, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Lahoz J, Soriano V. Virological outcome of chronic hepatitis B virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-HBV active antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum Retroviruses* 2006; 22: 842-848

Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005; 28: 53-66

Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 59-72

Olano JP, Borucki MJ, Wen JW, Haque AK. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. *Clin Infect Dis* 1995;21 :973-976

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J. Med* 1998; 338: 853-860

Pena MJ, Mosquera MM, Pérez MC, Rodríguez San Román JL, Martín JM, Avalos O, Lafarga B. Prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C: epidemiología y características histológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 456-460

Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-173

Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, del Valle J, Luque R, Rodríguez-Baño J, González-Serrano M, Camacho A, Macías J, Grilo I, Gómez-Mateos JM. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 622-630

Pittman C, Plitt S, Birse T, Doucette K, Romanowski B, Cooper R, Houston S, Shafran S, Singh AE. Prevalence and correlates of HIV and hepatitis B virus coinfection in Northern Alberta. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: e8-e13

Planas R, Ballesté B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, Santos J, Coll S, Morillas RM, Solà R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823-830

Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, Martinson FE, Cohen MS. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet* 2011; 378: 256-268

Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrech D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, Ledinghen V de. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40

Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, Vries-Sluijs T de, Jain MK, Kuzushita N, Mauss S, Núñez M, Nüesch R, Peters M, Reiberger T, Stephan C, Tan L, Gilson R. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e68152

Price JC, Seaberg EC, Badri S, Witt MD, D'Acunto K, Thio CL. HIV mono-infection is associated with increased aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, a surrogate marker for hepatic fibrosis. *J Infect Dis* 2012; 205: 1005-1013

Prussing C, Chan C, Pinchoff J, Kersanske L, Bornschlegel K, Balter S, Drobnik A, Fuld J. HIV and viral hepatitis co-infection in New York City, 2000-2010: prevalence and case characteristics. *Epidemiology and Infection* 2015; 143:1408-1416

Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44 (1 Suppl): 65-70

Resino S, Sánchez-Conde M, Berenguer J. Coinfection by human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: noninvasive assessment and staging of fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 564-569

Rivero-Juárez A, Camacho A, Merchante N, Pérez-Camacho I, Macias J, Ortiz-Garcia C, Cifuentes C, Torre-Cisneros J, Peña J, Pineda JA, Rivero A. Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co-infected with HCV/HBV. *PLoS ONE* 2013; 8: e68953

Robert Koch-Institut (RKI), 2011: Epidemiologisches Bulletin 38/2012; Virushepatitis B,C und D im Jahr 2011. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38_12.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 21.11.2013)

Robert Koch-Institut (RKI), 2012: Epidemiologisches Bulletin 4/2012; RKI-Ratgeber für Ärzte, Hepatitis C. http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPK-QKsH01g.pdf (Zugriffsdatum: 06.07.2013)

Robert-Koch-Institut (RKI), 2013: RKI-Ratgeber für Ärzte, HIV/AIDS. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html?nn=2374512#doc2374480bodyText1 (Zugriffsdatum: 06.07.2013)

Robert-Koch-Institut (RKI), 2014: Epidemiologisches Bulletin 44/2014, Schätzungen der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland (Stand: Ende 2013): http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 20.02.2015)

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

Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 437-444

Rockstroh J. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2012. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012: 2-14

Rockstroh J, Tepler H, Zhao J, Sklar P, Harvey C, Strohmaier K, Leavitt R, Nguyen B. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012; 13: 127-131

Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, Michelet C, Pol S, Perronne C, Cacoub P. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat* 2007; 14: 183-188

Roulot D, Costes J, Buyck J, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2011; 60: 977-984

Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J, Vergnaud A, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48: 606-613

Sadler MD, Lee SS. Revolution in hepatitis C antiviral therapy. *British medical bulletin* 2015

Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008; 47: 592-595

Saifee S, Joelson D, Braude J, Shrestha R, Johnson M, Sellers M, Galambos MR, Rubin RA. Noncirrhotic portal hypertension in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1167-1169

Sánchez-Conde M, Miralles P, Bellón JM, Rincón D, Ramírez M, Gutiérrez I, Ripoll C, López JC, Cosín J, Clemente G, Lo Iacono O, Bañares R, Berenguer J. Use of transient elastography (FibroScan[®]) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011; 18: 685-691

Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez, J M Castro, Bellón JM, Ramírez M, Arribas JR, Gutiérrez I, López JC, Cosín J, Alvarez E, González J, Berenguer J. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010; 17: 280-286

- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713
- Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191: 825-829
- Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Gastroenterol* 2010; 48: 289-351
- Scourfield A, Waters L, Holmes P, Panos G, Randell P, Jackson A, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 324-328
- Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112-1118
- Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 153-161
- Soriano V, Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10:309-315
- Soriano V, Barreiro P, Sherman KE. The Changing Epidemiology of Liver Disease in HIV Patients. *AIDS Rev* 2013; 15: 25-31
- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, Thio C, Benhamou Y. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 2005; 19: 221-240

Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5

Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569-578

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford JR, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873

Streeck H, Altfeld M. Die akute HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2012. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012: 50-58

Suárez-Zarracina T, Valle-Garay E, Collazos J, Montes AH, Cárcaba V, Carton JA, Asensi V. Didanosine (ddI) associates with increased liver fibrosis in adult HIV-HCV coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2012; 19: 685-693

Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80

Tashima K, Staszewski S, Nelson M, Rachlis A, Skiest D, Stryker R, Bessen L, Overfield S, Ruiz N, Wirtz V. Efficacy and tolerability of long-term efavirenz plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *AIDS* 2008; 22: 275-279

Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. 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

Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2009; 49: 138-145

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921-1926

Thio CL, Smeaton L, Hollabaugh K, Saulynas M, Hwang H, Saravanan S, Kulkarni S, Hakim J, Nyirenda M, Iqbal HS, Laloo UG, Campbell TB, Lockman S, Currier JS. Comparison of HBV-active HAART regimens in an HIV-HBV multinational cohort: outcomes through 144 weeks. *AIDS* 2015; 29:1173-1182

Towner WJ, Xu L, Leyden WA, Horberg MA, Chao CR, Tang B, Klein DB, Hurley LB, Quesenberry CP, Silverberg MJ. The effect of HIV infection, immunodeficiency, and antiretroviral therapy on the risk of hepatic dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60: 321-327

United Network For Organ Sharing, 2013: Questions and Answers for Trnasplant Candidates about Liver Allocation Pollicy. http://www.unos.org/docs/Liver_patient.pdf (Zugriffsdatum: 19.11.2013)

Verma S, Wang C, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 262-270

Vermehren J, Vermehren A, Mueller A, Carlebach A, Lutz T, Gute P, Knecht G, Sarrazin C, Friedrich-Rust M, Forestier N, Poynard T, Zeuzem S, Herrmann E, Hofmann WP. Assessment of liver fibrosis and associated risk factors in HIV-infected individuals using transient elastography and serum biomarkers. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 27

Victoria MB, Victoria FdS, Torres KL, Kashima S, Covas DT, Malheiro A. Epidemiology of HIV/HCV coinfection in patients cared for at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 135-140

Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, Rigamonti C, Conte D, Colombo M. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 353-362

Vispo E, Cevik M, Rockstroh JK, Barreiro P, Nelson M, Scourfield A, Boesecke C, Wasmuth JC, Soriano V. Genetic determinants of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1117-1122

Vispo E, Fernández-Montero JV, Labarga P, Barreiro P, Soriano V. Low risk of liver toxicity using the most recently approved antiretroviral agents but still increased in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2013; 27: 1187-1188

Vispo E, Morello J, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 12-18

Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526

Walker UA. Antiretroviral therapy-induced liver alterations. *Curr Opin HIV AIDS* 2007; 2: 293-298

Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787-797

Wang Y, Hou J. Current strategies for quantitating fibrosis in liver biopsy. *Chinese medical journal* 2015; 128: 252-258

Wasmuth JC, Rockstroh JK. HIV und HBV/HCV-Koinfektion. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. *HIV 2012*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2013: 540-55

Westby M, van der Ryst E. CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. *Antivir Chem Chemother* 2005; 16: 339-354

Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, Chan, Henry L. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 300-305

World Health Organization (WHO), 2012: HIV/AIDS Data and Statistics. <http://www.who.int/hiv/data/en/> (Zugriffsdatum: 15.06.2013)

World Health Organization (WHO), 2013: Hepatitis B Fact Sheet no.204. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (Zugriffsdatum: 22.11.2013)

Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, Muyembe J, Kabongo JM, Kalengayi RM, van Marck E, Gilbert MTP, Wolinsky SM. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008; 455: 661-664

Yajima K, Uehira T, Otera H, Koizumi Y, Watanabe D, Kodama Y, Kuzushita N, Nishida Y, Mita E, Mano M, Shirasaka T. A case of non-cirrhotic portal hypertension associated with anti-retroviral therapy in a Japanese patient with human immunodeficiency virus infection. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2014; 20:582-585

Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. *Hepat Mon* 2011; 11: 103-106

Zhang F, Zhu H, Wu Y, Dou Z, Zhang Y, Kleinman N, Bulterys M, Wu Z, Ma Y, Zhao D, Liu X, Fang H, Liu J, Cai W, Shang H. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010-12: a retrospective observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases* 2014; 14: 1065-1072

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391: 594-597

10. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung, schnelle Korrekturen, konstruktive Kritik und wertvollen Verbesserungsvorschläge bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Evrim Anadol. Ich danke dir für die unzähligen Stunden, die du dir genommen hast, um zum Gelingen dieser Arbeit beizutragen! Vom ersten bis zum letzten Tag konnte ich mit jeder Frage zu dir kommen und du hast mit guter Laune, Fachwissen, konstruktiver Kritik und einem unglaublichen Engagement bei der Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt! Vielen, vielen Dank dafür!

Danke Mama und Papa, dass ihr mir das alles ermöglicht habt, indem ihr mich neben der großartigen finanziellen Unterstützung vor allem auch mit eurer bedingungslosen Liebe und eurem Vertrauen auf allen Wegen begleitet habt! Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin. Ihr seid die Besten!

Ich danke auch dem Rest meiner Familie, vor allem meinen Geschwistern Sonja, Henrik, Aggy und Johanna und natürlich auch den „Kleinen“. Lisa-Marie, Muain, Hanaa und Noah! Es ist unersetzlich, Teil einer so tollen Familie zu sein!

Meinen Freunden danke ich für eure offenen Ohren, für entspannte Kochabende, tiefgehende Gespräche und einfach dafür, dass es euch gibt und ihr meine Weggefährten ward und hoffentlich immer bleibt!

Zu guter Letzt möchte ich Johann danken. Danke für deine grenzenlose Geduld, Rücksicht und Unterstützung in den vergangenen Jahren. Danke für deine Hilfe, wenn Excel oder Word mich in den Wahnsinn getrieben haben. Vor allem aber danke ich dir für deine Liebe, die mich in jeder Lebenslage trägt! Ich liebe dich von ganzem Herzen!