

**Verlauf der Hepatitis-B-Marker unter Langzeit-
Nukleosid(t)-Behandlung am Beispiel der
Köln/Bonner HIV/HBV-Koinfektionskohorte**

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

Fabian Busch

aus Bonn

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Ganschow

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.12.2019

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Gewidmet meiner Frau und meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)	9
1.2 Hepatitis B (HBV).....	14
1.3 Epidemiologie und Übertragungswege der HIV/HBV-Koinfektion.....	18
1.4 Natürlicher Verlauf der HIV/HBV-Koinfektion	18
1.5 Therapiestrategien der HIV/HBV-Koinfektion	19
1.6 Wirkung und Nebenwirkungen der Tenofovir-Therapie	26
1.7 Fragestellung.....	27
2. Material und Methoden	28
2.1 Patientenpopulation und Studiendesign.....	28
2.2 Klinische Parameter.....	28
2.3 Laborwerte.....	28
2.3.1 Lymphozytentypisierung	29
2.3.2 Bestimmung der HIV-RNA	29
2.3.3 Hepatitisserologie	30
2.3.4 Klinische Chemie	30
2.4 Baseline.....	31
2.5 Studienendpunkte.....	31
2.6 Statistik.....	31
3. Ergebnisse.....	32
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und Baseline-Charakteristika.....	32
3.1.1 Alter, Geschlecht und ethnischer Hintergrund.....	32
3.1.2 HIV-Status und CDC-Stadium	32
3.1.3 HBV-Status.....	33
3.1.4 HIV/HBV-Transmissionsweg.....	34
3.1.5 Therapienaivität vor Beginn der TDF-haltigen Therapie.....	34
3.2 Therapieverlauf und Follow-up-Charakteristika.....	35
3.2.1 Klinische Parameter.....	35

3.2.2	Therapieschemata und verwendete Medikation	36
3.2.3	Kreatinin-Anstieg und Dosisanpassung	38
3.2.4	HIV-Viruslast und CD4-Zellzahl	38
3.2.5	HBV-Viruslast	39
3.2.6	Lebertransaminasen	39
3.2.7	HCV-/HDV-Koinfektion	40
3.3	Serokonversion (HBsAg-Verlust) und partielle Serokonversion (HBeAg-Verlust)	40
4.	Diskussion	43
4.1	Diskussion der Methodik	43
4.2	Bewertung der Serokonversionsrate unter Langzeit-TDF-Therapie	43
4.2.1	Einfluss des CDC-Stadiums	46
4.2.2	Einfluss von HDV-Superinfektion und/oder HCV-Koinfektion	47
4.2.3	Einfluss psychischer Erkrankungen	48
4.2.4	Diskussion der Einflussgrößen für fortgesetzte HBV-Replikation	48
4.2.5	Langzeitverträglichkeit der TDF-Therapie bei HBV/HIV-Koinfektion	49
4.3	Fazit	50
5.	Zusammenfassung	51
6.	Abbildungsverzeichnis	53
7.	Tabellenverzeichnis	54
8.	Literaturverzeichnis	55
9.	Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin (auch LAM)
AIDS	Erworbene Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
anti-HBe	Antikörper gegen das HBe-Antigen
anti-HBs	Antikörper gegen das HBs-Antigen
ART	Antiretrovirale Therapie
CDC	Center for Disease Control
CHB	Chronische Hepatitis B
CMV	Cytomegalie-Virus
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (auch DNS)
EACS	European AIDS Clinical Society
FTC	Emtricitabin
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase oder Alanin-Aminotransferase (ALT)
HBcAg	Hepatitis B Core-Antigen
HBeAg	Hepatitis B Envelope-Antigen
HBsAg	Hepatitis B Surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HDV	Hepatitis D-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INI	Integrase-Inhibitor
IQR	Konfidenzintervall
IU	International Units
IVDU	Intravenöser Drogenmissbrauch
LAM	Lamivudin, 3TC
LAS	Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
MACS	Multicentre AIDS Cohort Study
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben

NRTI	Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
OHL	Orale Haarleukoplakie
PI	Protease-Inhibitor
qHBeAg	quantitatives Hepatitis B Envelope-Antigen
qHBsAg	quantitative Hepatitis B Surface-Antigen
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
TAF	Tenofovir-Alafenamid
TDF	Tenofovir-Disoproxilfumarat
TVD	Truvada
UNAIDS	Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für AIDS/HIV

1. Einleitung

1.1 Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Im Jahre 1983 gelang es, das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) als Erreger der erstmals 1981 als klinische Entität beschriebenen erworbenen Immunschwäche (AIDS) zu identifizieren (Barre-Sinoussi 1983). Es handelt sich bei diesem Virus um ein Retrovirus aus der Gruppe der Lentiviren, welches durch seine spezielle Organisation primär CD4-Zellen befällt und sich in diesen vermehrt. Man unterscheidet heute zwischen HIV-1 und dem 1986 erstmals beschriebenen HIV-2 (Clavel 1986), welches jedoch weltweit unter 1 % der HIV-Infektionen ausmacht.

Im Jahr 2014 lebten nach Schätzungen des Gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen für AIDS/HIV (UNAIDS) weltweit ca. 36,9 Mio. Menschen mit HIV und 1,2 Mio. Menschen starben an der AIDS-Erkrankung und ihren Folgen (<http://aidsinfo.unaids.org/>). Die Anzahl der Menschen, die in Deutschland mit HIV/AIDS leben, betrug im Jahre 2015 geschätzt 87.400 (RKI 2015). Am stärksten betroffen von der HIV-Epidemie ist Subsahara-Afrika. Hier zeigte sich 2014 eine Prävalenz von 25,8 Mio. bei 1,4 Mio. Neuinfektionen, wie Tabelle 1 zeigt. AIDS ist in diesen Ländern heute die häufigste Todesursache (Rockstroh 2014).

Tab. 1: Die AIDS-Epidemie nach Daten von UNAIDS, 2014 (www.unaids.org)

	HIV-infizierte Erwachsene und Kinder	Neuinfektionen in 2014	Jährliche Todesfälle durch AIDS in 2014
Subsahara-Afrika	25.800.000	1.400.000	790.000
Naher Osten und Nordafrika	240.000	22.000	12.000
Asien und Pazifik	5.000.000	340.000	240.000
Lateinamerika	1.700.000	87.000	41.000
Karibik	280.000	13.000	8.800
West- und Zentraleuropa und Nordamerika	2.400.000	85.000	26.000
Osteuropa und Zentralasien	1.500.000	140.000	62.000
Gesamt	36.900.000	2.000.000	1.200.000

Die Übertragung von HIV erfolgt vor allem durch ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem HIV-positiven Partner, durch Spritzentausch bei intravenösem Drogenmissbrauch (IVDU) oder durch die Übertragung des Virus von einer HIV-positiven Mutter auf ihr Kind vor der Geburt, unter der Geburt oder durch den Stillvorgang. Weitere mögliche Übertragungswege sind die Transmission durch Blutprodukte oder die Ansteckung medizinischen Personals zum Beispiel durch Nadelstichverletzungen (Rockstroh 2014). Bezüglich der sexuellen Übertragung ist zu erwähnen, dass das Risiko einer Übertragung mit fortgeschrittener Immundefizienz des HIV-positiven Partners steigt und ebenfalls von zahlreichen anderen Faktoren wie z. B. den Sexualpraktiken abhängig ist. Das höchste Risiko für eine HIV-Infektion besteht bei ungeschütztem rezeptivem Analverkehr mit einem bekannt HIV-positiven Partner durch die dabei entstehenden Schleimhautläsionen (DAIG 2013).

Zu den sogenannten Hochrisikogruppen für eine HIV-Infektion gehören entsprechend i.v.-Drogenabhängige, Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), und Prostituierte. Während in Subsahara-Afrika HIV vor allem über ungeschützten heterosexuellen Geschlechtsverkehr übertragen wird, ist der hauptsächliche Transmissionsweg in westlichen Industrieländern der homosexuelle Geschlechtsverkehr. In den Staaten der ehemaligen Sowjetunion ist der häufigste Übertragungsweg der Austausch von Spritzen beim IVDU.

Der natürliche Verlauf der HIV-Erkrankung ohne Therapie lässt sich in mehrere Phasen unterteilen. In der akuten Phase, welche mehrere Wochen nach der Infektion umfasst, kann es zu einem sogenannten akuten retroviralen Syndrom kommen. Klinisch äußert sich dieses vor allem durch die Leitsymptome Fieber, Lymphadenopathie, Myalgien und ein makulopapulöses Exanthem, welches typischerweise 48 bis 72 Stunden nach Fieberbeginn auftritt. Diese unspezifischen Symptome werden im klinischen Alltag häufig als Grippe oder Mononukleose verkannt, sodass ohne konkreten anamnestischen Verdacht eine akute HIV-Infektion meist übersehen wird. Im Rahmen der akuten Infektion kommt es zu einer sehr starken Virusvermehrung. Das Virus beginnt mit der Zerstörung von CD4-T-Lymphozyten im Lymphgewebe und im lymphatischen Gewebe des Gastrointestinaltrakts (GIT). In dieser Phase ist ein deutlicher Abfall der CD4-Zellzahl bei hoher Viruslast zu beobachten (Streeck 2014).

Die Viruslast sinkt nach der akuten Phase deutlich ab und bleibt anschließend weitestgehend stabil, weiterhin treten HIV-Antikörper auf. Dies wird als viraler Setpoint bezeichnet. Die CD4-Zellzahl steigt an, erreicht jedoch nur selten den Ausgangswert. Die Normwerte für CD4-Zellen liegen zwischen 435 bis 1.600 / μ l absolut und relativ bei 31 bis 60 % der Lymphozyten. Im Verlauf dieser zunächst asymptomatischen, chronischen Phase, welche über Jahre andauernd kann, kommt es zu einem langsamen Abfall der CD4-Zellen und damit verbunden zu einer stetigen Schwächung des Immunsystems, sodass im Verlauf erste Erkrankungen auftreten können, die auf eine HIV-Infektion hinweisen. Dazu gehören beispielsweise Herpes Zoster, die orale Haarleukoplakie (OHL) oder oropharyngeale Candidosen und weitere häufig schlecht therapierbare Candidosen. Dabei gilt, dass je höher der virale Setpoint ist, desto schneller der Abfall der CD4-Zellen erfolgt.

Im Median nach etwa acht bis zehn Jahren treten sogenannte AIDS-definierende Erkrankungen auf (Rockstroh 2014). Dabei liegt die Zahl der CD4-Zellen meist < 200 / μ l und es kommt zu einem erneuten Anstieg der Viruslast. Zu den AIDS-definierenden Erkrankungen gehören zum Beispiel seltene Malignome wie das Kaposi-Sarkom oder das Burkitt-Lymphom sowie Erkrankungen wie die Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie, die cerebrale Toxoplasmose oder das Wasting-Syndrom. Ohne antiretrovirale Therapie sterben > 90 % der Patienten an AIDS wie Abbildung 1 zeigt.

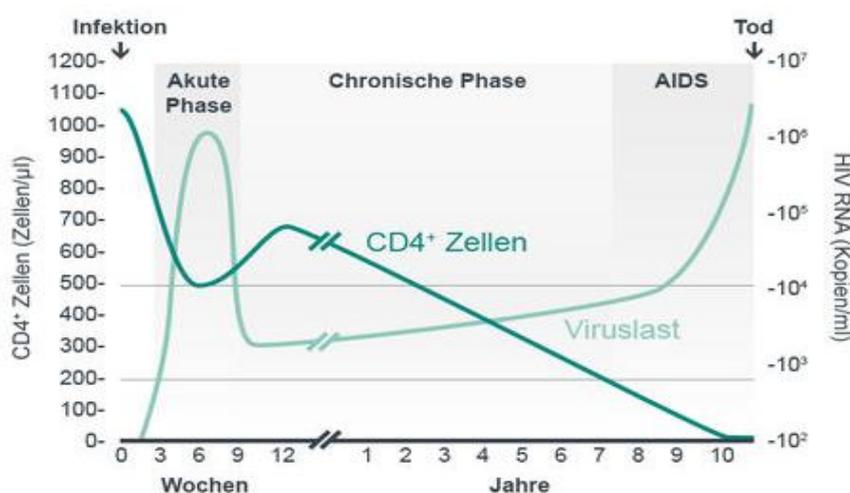


Abb. 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Rockstroh 2018)

Entsprechend der seit 1993 gültigen Klassifikation des Center for Disease Control (CDC 1993) wird die HIV-Erkrankung nach der Anzahl der CD4-Helferzellen in drei Stadien und entsprechend der Klinik in die Kategorien A bis C eingeteilt (siehe Tabelle 2 und 3). Bei dieser Klassifikation gilt, dass ein Patient entsprechend der bisher weitesten Progression seiner Erkrankung eingestuft wird. Eine Rückstufung findet nicht statt.

Tab. 2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 (Rockstroh 2014)

Klinik /CD4-Zellen	asymptomatische oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung
> 500 / μ l	A1	B1	C1
200 – 499 / μ l	A2	B2	C2
< 200 / μ l	A3	B3	C3

Tab. 3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (modifiziert, Rockstroh 2014)

<p>Kategorie A (Asymptomatische HIV-Infektion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
<p>Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • 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 • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, 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 Leukoencephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv

Die Therapie der HIV-Infektion hat seit den Anfängen der 1980er Jahre eine rasante Entwicklung genommen. Nach initialen Versuchen einer Monotherapie mittels Nukleosidanaloga stehen heute infolge erfolgreicher Forschungsarbeit und pharmakologischer Entwicklung fünf Substanzklassen sowie diverse Kombinationspräparate in der antiretroviralen Therapie (ART) zur Verfügung. Für weitere Details zur HIV-Therapie verweise ich auf das Kapitel 1.5 „Therapiestrategien der HIV/HBV-Koinfektion“. Eine ART ist vom Patienten lebenslang einzunehmen und bislang konnte eine Heilung der HIV-Infektion nicht erreicht werden. Bei ansonsten gesunder Lebensweise kann so eine nahezu normale Lebenserwartung eines HIV-Patienten erreicht werden (Obel 2011).

1.2 Hepatitis B (HBV)

Das Hepatitis B-Virus konnte erstmals 1965 durch Blumberg und Kollegen isoliert werden (Block 2016). Es handelt sich dabei um ein Virus aus der Gruppe der Hepatitis-DNA-(Hepadna-)Viren und es ist aus der Gruppe der Hepatitis-Viren das einzige DNA-haltige Virus (Herold 2014).

Weltweit sind etwa 350 bis 400 Mio. Menschen Träger (= Carrier) des HBV-Antigens (HBsAg) und jedes Jahr sterben etwa 1 Mio. Menschen an den Folgen einer HBV-Erkrankung. 240 Mio. Menschen weltweit sind chronisch mit HBV infiziert (RKI 2015). Während in West-Europa, den USA, Kanada, Australien und Neuseeland die Prävalenz < 2 % liegt, kommen Regionen wie Südost-Asien, China und Subsahara-Afrika auf ≥ 8 %. Bei Japan, Zentralasien, dem Nahen Osten, Latein und Südamerika handelt es sich um Regionen mit einer mittleren Prävalenz von > 2 % bis 7 % (Mohr 2016).

Hepatitis B wird in Regionen mit niedriger Prävalenz vornehmlich durch ungeschützten Geschlechtsverkehr und intravenösen Drogengebrauch übertragen. Zu den Risikogruppen zählen dabei heterosexuelle Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern, nicht geimpfte Männer, die Sex mit Männern haben, und Personen, die sexuellen Kontakt zu Prostituierten haben sowie i.v.-Drogenabhängige. In Regionen mit hoher Prävalenz ist der häufigste Transmissionsweg die horizontale Übertragung in der Kindheit oder die perinatale Transmission. Weitere Übertragungsmöglichkeiten sind die Ansteckung durch die Bluttransfusionen, nosokomiale Infektionen oder die Übertragung durch

Organtransplantationen. Vor allem in westlichen Ländern, zum Beispiel Deutschland, sind diese Transmissionswege durch routinemäßiges Screening von Blutspendern, Organspendern und die HBV-Impfung vor allem von Angestellten im Gesundheitssektor jedoch in den Hintergrund gerückt (Mohr 2016).

Der Verlauf einer Hepatitis-B-Infektion ist in 70 % der Fälle asymptomatisch und heilt folgenlos aus. In 30 % der Fälle kommt es zu einer symptomatischen akuten Hepatitis mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit und Arthralgien sowie gastrointestinalen Beschwerden ggf. mit Ikterus und Cholestase-Zeichen. Die Wahrscheinlichkeit für einen fulminanten Verlauf der Hepatitis B mit akutem Leberversagen liegt bei < 1 %. Bei immunkompetenten Erwachsenen kommt es in weniger als 5 % der Fälle zum Übergang in eine chronische Hepatitis B (CHB). Bei perinatal erworbener Infektion sind > 90 %, im Alter von ein bis fünf Jahren 20 % bis 50 % der Patienten von einer Chronifizierung betroffen (Ganem 2004, McMahon 1985). Die meisten chronischen Träger des HBsAg sind klinisch asymptomatisch und entwickeln erst bei fortgeschrittener Lebererkrankung Symptome wie Splenomegalie, Palmarerytheme, Spider naevi, Caput medusae und Anzeichen einer dekompensierten Leberzirrhose wie Aszites, Ikterus, Enzephalopathie und periphere Ödeme (Mohr 2016). Extrahepatische Manifestationen der CHB sind zum Beispiel die Panarteriitis nodosa sowie membranöse und membranoproliferative Glomerulonephritis. Im Falle einer hoch replikativen und immunreaktiven CHB sind das Risiko einer Leberzirrhose (20 % pro 10 Jahre) und das Risiko für ein HCC (um Faktor 60) deutlich erhöht (Herold 2014). Es wird angenommen, dass weltweit 30 % der Fälle einer Leberzirrhose und 53 % der Fälle eines HCC auf Hepatitis B zurückzuführen sind (RKI 2015).

Laborchemisch zeigen sich bei der chronischen Hepatitis B in der Regel moderate Erhöhungen von GOT und GPT sowie eine Erhöhung des Alpha-Fetoproteins, welches einen Marker für die Krankheitsaktivität darstellt.

Für den Verlauf einer im späten Kindesalter oder als Erwachsener erworbenen CHB zeigen sich mehrere typische Muster. Eine HBeAg-positive Verlaufsform zeigt sich bei Infektion mit einem HBV-Wildtyp. Laborchemisch sind in der hoch-replikativen Phase eine hohe HBV-DNA (> 10⁵ Kopien /ml) und erhöhte GPT auffällig. Es findet sich eine deutliche histologische Aktivität.

Die im Vergleich zum Wildtyp häufigere Infektion mit einer Pre-Core-Mutante (in Deutschland > 50 %) zeigt ähnliche laborchemische Auffälligkeiten bei negativem HBeAg und unterscheidet sich kaum in histologischer Aktivität und Prognose.

In der späten niedrig-replikativen Phase kommt es zur Normalisierung der Transaminasen und einem Absinken der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze. Weiterhin kann es zu Bildung von anti-HBe kommen. Man spricht in diesem Fall von einer partiellen Serokonversion.

Eine akute Hepatitis B-Infektion bedarf aufgrund der hohen Ausheilungsrate im Normalfall keiner Therapie. Trotzdem gibt es Beobachtungen und erste Studien, die zeigen, dass die Mortalität bei einem fulminanten Verlauf unter Lamivudin-Therapie signifikant geringer ist (van Bömmel 2016). Für die Therapie der chronischen Hepatitis B existieren je nach Gesellschaft und Land unterschiedliche Richtlinien. In Abbildung 2 findet sich eine Übersicht zur Therapie-Indikation in Deutschland nach aktuellen S3-Leitlinien. Kriterien für den Beginn einer HBV-Therapie sind dabei die Höhe der gemessenen HBV-DNA (> 2000 IU /ml), histologisch nachgewiesene Krankheitsaktivität, das Ausmaß der Leberschädigung sowie die Frage, ob extrahepatische Manifestationen oder ein zum Beispiel familiär erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vorliegen (Cornberg 2011).

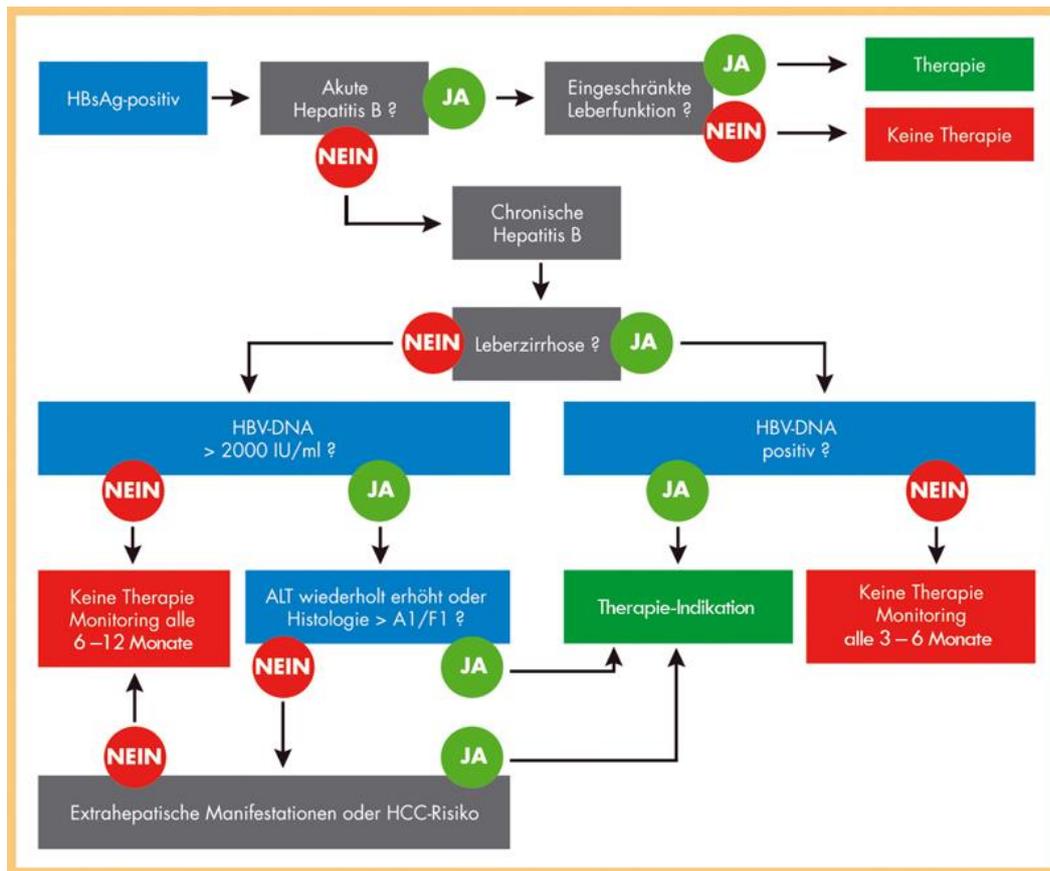


Abb. 2: Übersicht zur Therapie-Indikation bei einer Hepatitis B. Eingeschränkte Leberfunktion: Verlängerte Prothrombinzeit (Quick-Wert < 50 %). (Cornberg 2011)

Zur Therapie stehen Interferon-alpha und antiretrovirale Substanzen wie Nukleosid- und Nukleotidanaloga zur Verfügung. Für weitere Details zur Hepatitis B-Therapie verweise ich auf das Kapitel 1.5 „Therapiestrategien der HIV/HBV-Koinfektion“.

Die Prognose der chronischen Hepatitis B-Infektion ist einer großen Variabilität unterworfen. Der entscheidende Faktor ist hierbei das Ausmaß der Leberschädigung und die Entwicklung einer (dekompensierten) Leberzirrhose sowie die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Während das Risiko, im Verlaufe des Lebens an einer Lebererkrankung zu versterben, für Frauen bei ca. 15 % liegt, kommen männliche Patienten auf ein Risiko von 40 % bis 50 % (Mohr 2016). Negative Einflussfaktoren sind fortgesetzter Alkoholkonsum oder Koinfektionen mit anderen Hepatitiden.

1.3 Epidemiologie und Übertragungswege der HIV/HBV-Koinfektion

Das Hepatitis-B-Virus ist nicht zuletzt aufgrund seiner ähnlichen Übertragungswege eine häufig mit HIV vergesellschaftete Infektion (siehe Kapitel 1.1 und 1.2). Bis zu 95 % aller HIV-infizierten Patienten haben eine HBV-Infektion durchgemacht und etwa 10 % bis 15 % leiden an einer chronischen Hepatitis B (Wasmuth 2014). In den USA und Europa ist das Risiko für eine HBV-Infektion vor allem unter HIV-positiven homosexuellen Männern deutlich erhöht. Etwas geringer ist das Risiko innerhalb der Gruppe der i.v.-Drogenabhängigen und deutlich niedriger innerhalb der Gruppe der durch heterosexuellen Kontakt infizierten Patienten (Núñez 2005). Bei HIV-positiven Patienten kommt es häufiger zu einer Reaktivierung der HBV-Replikation trotz vorheriger Immunität (Soriano 2008). Auf den genaueren Verlauf einer HIV/HBV-Koinfektion wird im folgenden Kapitel eingegangen.

1.4 Natürlicher Verlauf der HIV/HBV-Koinfektion

Die Infektion mit HIV beeinflusst den Verlauf einer chronischen HBV-Infektion negativ und vice versa. Die EuroSIDA-Studie konnte zeigen, dass das Risiko an einer leberassoziierten Erkrankung zu sterben bei HIV-positiven Patienten mit dem HBsAg 3,6-fach erhöht ist gegenüber HIV-positiven Patienten ohne HBsAg (Konopnicki 2005). In der Multicentre AIDS Cohort Study (MACS) zeigte sich sogar ein 8-fach erhöhtes Risiko für die leberassoziierte Mortalität bei zusätzlich HBV-infizierten Patienten. Besonders betroffen waren dabei Patienten mit niedrigem CD4-Zellen-Status (Thio 2002). Der Progress der Hepatitis B ist bei einer HIV-Koinfektion deutlich schneller und das Risiko, eine chronische Infektion und im Verlauf der Erkrankung eine Zirrhose zu entwickeln, ist ebenfalls deutlich erhöht (Wasmuth 2014). Aufgrund der durch das HI-Virus verursachten herabgesetzten zellulären Immunität kann es jedoch zunächst zu einem milden klinischen Verlauf der CHB kommen. Trotz gesteigerter Virusreplikation und im Vergleich zu Immunkompetenten erhöhter HBV-DNA sind dabei die Transaminasen häufig nur geringfügig erhöht. In der Folge zeigen sich trotz niedriger Entzündungsaktivität gehäuft Fibrosen oder Zirrhosen, sodass ein regelmäßiges Screening zum Beispiel mittels Fibroscan ratsam ist. Die Serokonversion zu anti-HBe und anti-HBs sowie die Effektivität der HBV-wirksamen Therapie sind unter HIV herabgesetzt (Núñez 2005). Weiterhin sind bei

Verschlechterung des Immunstatus trotz augenscheinlich ausgeheilter Hepatitis B Reaktivierungen der HBV-Replikation möglich (Soriano 2005).

Auch Effekte von HBV auf HIV sind beschrieben. So erhöht eine gleichzeitige Hepatitis-B-Infektion die HIV-Replikation und die Hepatotoxizität der ART (Núñez 2005). Gleichsam wurden eine Zunahme der Gesamt-Mortalität und der AIDS-definierenden Erkrankungen beschrieben (Nikolopoulos 2009, Chun 2012), sodass eine Therapie der chronischen Hepatitis B auch bei HIV-Koinfektion gerechtfertigt erscheint.

1.5 Therapiestrategien der HIV/HBV-Koinfektion

In dem nun folgenden Kapitel soll auf die Therapieoptionen bei einer HIV/HBV-Koinfektion eingegangen werden. Dazu ist es notwendig, zunächst die Therapieschemata der jeweiligen Monoinfektion zu verstehen, welche hier einleitend dargestellt werden sollen.

Wie bereits erwähnt stehen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion mittlerweile fünf Substanzklassen und Kombinationspräparate zur Verfügung:

1. Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
3. Protease-Inhibitoren (PIs)
4. Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
5. Integrase-Inhibitoren

Diese greifen an verschiedenen Punkten des HIV-Replikationszyklus an und unterscheiden sich bisweilen deutlich in Wirksamkeit und Nebenwirkungen. In der Regel besteht eine ART aus zwei NRTIs und einem NNRTI oder einem „geboosterten“ PI. Eine Übersicht zu den Wirkstoffklassen und einzelnen Präparaten der ART zeigt die folgende Tabelle 4.

Tab. 4: Übersicht antiretroviraler Medikamente (modifiziert, Hoffmann 2016)

Handelsname	Substanzname	Abkürzung
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Emtriva®	Emtricitabin	FTC
EpiVir®	Lamivudin	3TC
Retrovir®	Zidovudin	AZT
Videx®	Didanosin	DDI
Viread®	Tenofovir	TDF
Zerit®	Stavudin	D4T
Ziagen®	Abacavir	ABC
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Edurant®	Rilpivirin	RPV
Intelence®	Etravirin	ETV
Rescriptor®	Delavirdin	DLV
Sustiva®	Efavirenz	EFV
Viramune®	Nevirapin	NVP
Protease-Inhibitoren (PIs)		
Aptivus®	Tipranavir	TPV
Crixivan®	Indinavir	IDV
Invirase®	Saquinavir	SQV
Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir	LPV
Prezista®	Darunavir	DRV
Reyataz®	Atazanavir	ATV
Telzir®	Fosamprenavir	FPV
Viracept®	Nelfinavir	NFV
Entryinhibitoren		
Celsentri®	Maraviroc	MVC
Fuzeon®	Enfuvirtide	T-20
Integraseinhibitoren		
Isentress®	Raltegravir	RAL
Tivicay®	Dolutegravir	DTG
Vitekta®	Elvitegravir	EVG
Kombinationspräparate		
Atripla®	TDF+FTC+EFV	ATP
Combivir®	AZT+3TC	CBV
Descovy®	TAF+FTC	
Eviplera®	TDF+FTC+RPV	
Genvoya®	TAF+FTC+EVG+COB	
Kivexa®	3TC+ABC	KVX
Odefsey®	TDF+FTC+RPV	
Stribild®	TDF+FTC+EVG+COB	STB
Triumeq®	DTG+3TC+ABC	
Trizivir®	AZT+3TC+ABC	TZV
Truvada®	TDF+FTC	TVD
Booster/Pharmakoenhancer		
Norvir®	Ritonavir	RTV
Tybost®	Cobicistat	COB

Die NRTIs waren die ersten HIV-wirksamen Medikamente und bilden auch aus historischen Gründen das Rückgrat (sog. Backbone) der ART. Der erste NRTI wurde in Form von AZT bereits 1987 zugelassen. Dessen Wirkungsansatz ist das Enzym Reverse Transkriptase, welches dem HI-Virus ermöglicht, sein eigenes Genom von RNA in DNA umzuschreiben, um es anschließend in die DNA der Wirtszelle zu integrieren. Als „fehlerhafte Bausteine“ konkurrieren die NRTIs mit den natürlichen Nukleosiden und sorgen im Falle eines Einbaus für den Abbruch der DNA-Kette. Als sogenannte „Pro-Drugs“ müssen NRTIs jedoch erst innerhalb der Zelle phosphoryliert und somit aktiviert werden. Insgesamt sind NRTIs gut verträglich, können jedoch zu Beginn der Therapie Müdigkeit und Kopfschmerzen sowie gastrointestinale Beschwerden verursachen. Zu den Nebenwirkungen einer Langzeittherapie gehören Laktatazidosen, Myelotoxizität, Pankreatitiden, metabolische Störungen oder das für die Betroffenen sehr stigmatisierende Lipodystrophie-Syndrom.

Die wichtigsten NRTI-Backbones der ART sind heute TAF/TDF+FTC und ABC+3TC (Hoffmann 2016).

Die erste Generation der NNRTIs erschien 1997-1999. Diese Wirkstoffgruppe hat als primäres Wirkungsziel ebenfalls die Reverse Transkriptase, bindet aber im Gegensatz zu den NRTIs nicht als kompetitiver Hemmstoff an die Nukleosid-Bindungsstelle, sondern an einen Bereich nahe der eigentlichen Substratbindungsstelle. Dies führt zur Bildung eines Komplexes, welcher die katalytisch aktive Region der Reversen Transkriptase und somit die Virusreplikation hemmt (Hoffmann 2016). NNRTIs zeigen sich relativ anfällig für Resistenzen (Hofstra 2016) und werden vor allem beim therapienaiven Patienten eingesetzt. Vor Therapiebeginn ist eine Resistenztestung zu empfehlen und bei der Entwicklung einer Resistenz sollte das entsprechende Medikament sofort abgesetzt werden. Trotzdem sind NNRTIs in Kombination mit NRTIs sehr effektiv und gut verträglich.

Die Protease-Inhibitoren (PI) führten Mitte der 1990er Jahre zu einer Revolution der ART. Sie hemmen die virale Protease, welche am Ende der Virusreplikation das gag-pol-Polypeptid in seine Untereinheiten spaltet. Ohne diesen Schritt werden keine infektiösen Viruspartikel gebildet. Problematisch in der täglichen Anwendung zeigen sich jedoch die hohe Tablettenanzahl und eine Vielzahl von Nebenwirkungen wie zum Beispiel gastrointestinale Nebenwirkungen, Lipodystrophie und Dislipidämie (Hoffmann 2016). Weiterhin werden Herzrhythmusstörungen (Anson 2005) und

erektile Dysfunktion (Schooten 2001) beschrieben, wobei letztere Nebenwirkung kontrovers diskutiert wird (Lallemand 2002). Zur Reduktion der Pillenzahl können PI aufgrund der gleichzeitigen Hemmung und gemeinsamen Verstoffwechslung über die CYP3A4-Untereinheit des Cytochrom-P450-Enzymsystems „geboostert“ werden. In der praktischen Anwendung bedeutet dies, dass beispielsweise Ritonavir als stärkster Hemmer von CYP3A4 zusätzlich zu einem anderen PI gegeben werden kann, um dessen Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit deutlich zu erhöhen (Kempf 1997) und somit die Anzahl der einzunehmenden Tabletten deutlich zu senken. Als „Booster“ zugelassen sind Norvir/Ritonavir und seit 2014 Cobicistat.

Im Jahr 2007 wurde mit Raltegravir der erste Integrase-Hemmstoff (INI) auf den Markt gebracht. Dieses Enzym dient der Integration der viralen DNA in die DNA der Wirtszelle und scheint im menschlichen Organismus nicht vorzukommen, was sie als Ziel der ART besonders reizvoll macht (Nair 2002). Es folgten weitere Substanzen und die Verträglichkeit sowie Wirksamkeit dieser bisher recht neuen Wirkstoffgruppe scheinen bisher hervorragend zu sein. Langzeitergebnisse stehen jedoch noch aus. Ein mögliches Problem könnte die Entwicklung von Resistenzen sein, sodass Integrase-Hemmer ebenso wie NNRTIs abgesetzt werden sollten, sobald eine Resistenz besteht (Hoffmann 2016).

Die Entry-Inhibitoren sind eine Wirkstoffklasse, welche das HI-Virus-Partikel am Eintritt in eine CD4-Zelle hindern soll. Auch dieser Vorgang wird in mehrere Schritte unterteilt. Bisher sind in Deutschland mit Maraviroc und T-20 zwei Präparate zugelassen, welche an unterschiedlichen Schritten den Eintritt verhindern sollen.

T-20 ist ein Wirkstoff, der den letzten Schritt dieses Vorgangs, die Fusion mit der Wirtszelle, verhindert. Da keine orale Bioverfügbarkeit besteht, muss die Substanz jedoch subkutan injiziert werden und kann dabei schmerzhaft lokale Hautreizungen verursachen. Weiterhin ist der Wirkstoff aufgrund des sehr aufwendigen Herstellungsprozesses sehr teuer. Insgesamt spielt T-20 nur noch im Salvage-Bereich eine Rolle. Mit Maraviroc wurde 2007 ein Wirkstoff auf den Markt gebracht, der durch allosterische Bindung an den Korezeptor CCR5 die Bindung des HI-Virus an die Zelle erschwert. Dabei ist zu beachten, dass HIV über zwei unterschiedliche Korezeptoren, CCR5 und CXCR4, an die Zelle binden kann. Beim Großteil der HI-Viren handelt es sich aber um CCR5-Viren. Maraviroc ist sehr gut verträglich und auch bei hoher Viruslast und vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen mit CCR5-Viren wirksam (Fätkenheuer 2005, Hoffmann 2016).

Für die Einleitung einer ART gibt es verschiedene Kriterien. Unterhalb einer CD4-Zellzahl von 500 / μ l soll laut DAIG die Einleitung einer Therapie erfolgen. Auch bei Patienten mit CD4-Zellen > 500 / μ l hat die START-Studie zeigen können, dass die frühe Einleitung einer ART signifikante bezüglich AIDS- und Non-AIDS-Ereignissen bringt. Zusatzkriterien, bei denen eine ART eingeleitet werden sollte sind:

- a) Schwangerschaft
- b) Therapiebedürftige Hepatitis B
- c) Chronische Hepatitis C
- d) Lebensalter > 50 Jahre
- e) Rasches Absinken der CD4-Zellzahl
- f) Immunsuppression im Rahmen einer systemischen Chemotherapie, Radiotherapie oder von Autoimmunerkrankungen bzw. im Rahmen von Transplantationen (DAIG 2015)

Die Indikation zur Therapie der Hepatitis B besteht vor allem im chronischen Stadium und bei nachgewiesener Leberschädigung (siehe Kapitel 1.2). Zur Verfügung stehen Standard-Interferon-alpha und pegyliertes (PEG)-Interferon-alpha sowie Nukleos(t)id-Analoga. Es gilt bei der Wahl der richtigen Therapiestrategie, dass zunächst bei jedem Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Monoinfektion der Einsatz von (PEG)-Interferon-alpha zu prüfen ist. Dieses ist ein natürlich vorkommendes Zytokin mit immunmodulatorischer, antproliferativer und antiviraler Aktivität (van Bömmel 2016). Es ist sowohl wirksam bei HBeAg-positiven als auch bei HBeAg-negativen Patienten und kann bei kompensierter Lebererkrankung (bis Child-Pugh A) eingesetzt werden. Absolute Kontraindikationen sind eine dekompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh B/C) und Schwangerschaft oder Stillzeit. PEG-Interferon und Standard-Interferon zeigen laut Studien äquivalente Ansprechraten, PEG-Interferon ist jedoch aufgrund der nur einmal pro Woche notwendigen Applikation patientenfreundlicher. Die Behandlungsdauer liegt in der Regel bei 48 Wochen (Cornberg 2011).

Da das Hepatitis-B-Virus sich während des Replikationszyklus ebenfalls der Reversen Transkriptase bedient, sind auch hier einige der Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wirksam, die bereits in der ART vorgestellt wurden. Als „falsche Bausteine“ werden die Substanzen in die HBV-DNA eingebaut und bewirken einen Abbruch der

DNA-Kette. Der früheste Vertreter dieser Wirkstoffgruppe ist Lamivudin (LAM), welches bereits 1988 auf den Markt kam. Aufgrund vermehrter Resistenzbildung gehört es heute nicht mehr zu den first-line Medikamenten. Neuere Wirkstoffe sind Adefovir dipivoxil (ADV), Telbivudine (LdT), Entecavir (ETV) und Tenofovir (TDF). Auf die Wirkungen und Nebenwirkungen des letzteren wird im anschließenden Kapitel ausführlicher eingegangen. Die Therapiedauer mit Nukleod(t)id-Analoga ist nicht eindeutig definiert. Sie liegt aber über der Dauer einer Interferon-Therapie (Van Bömmel 2016). Eine Übersicht über den Therapiealgorithmus der CHB und die Dauer einer Nukleos(t)id-Therapie findet sich in den beiden folgenden Abbildungen 3 und 4.

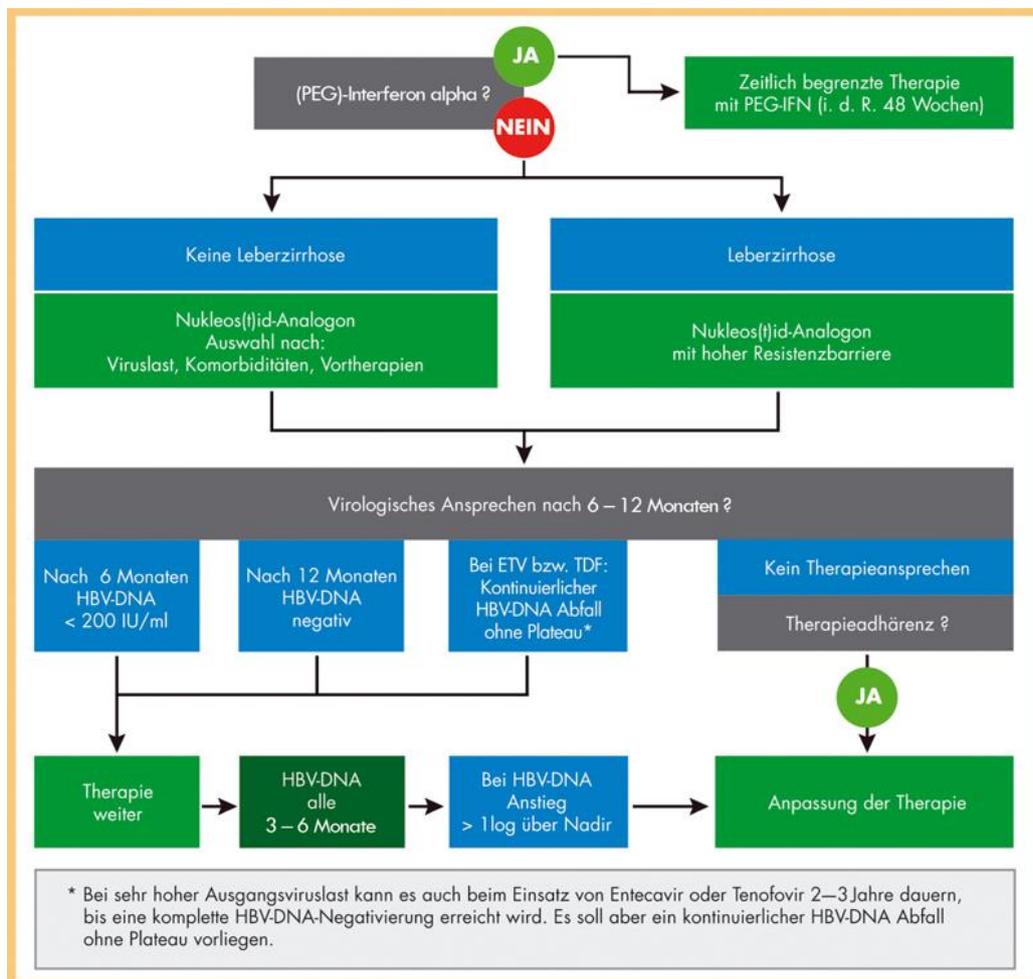


Abb. 3: Behandlungsalgorithmus der chronischen Hepatitis B (Cornberg 2011)

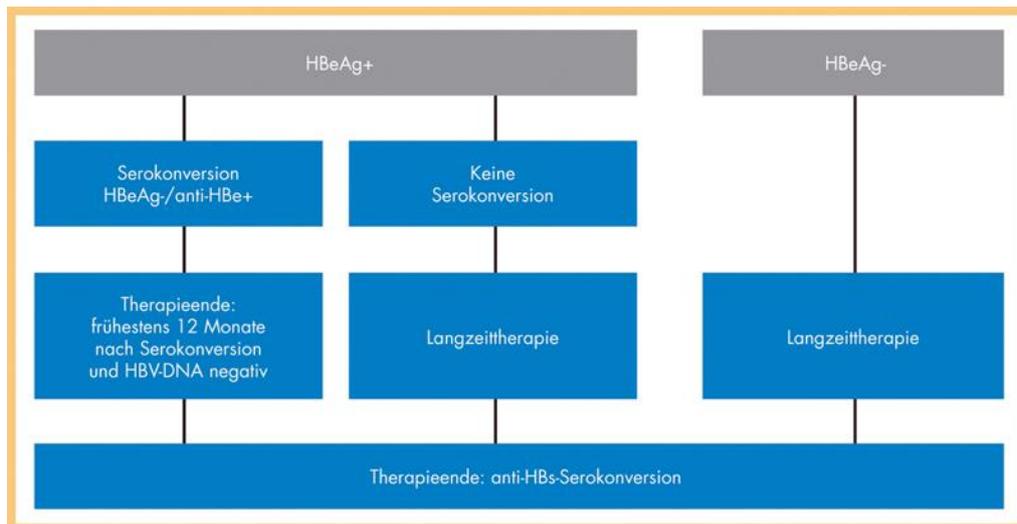


Abb. 4: Wann kann die Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga beendet werden? (Cornberg 2011)

Bei einer HIV/HBV-Koinfektion sollte laut den aktuellen EACS-Guidelines (Version 8.2 Januar 2017) aufgrund der deutlich schlechteren Prognose, unabhängig von der CD4-Helferzahl und Grad der Leberfibrose, eine ART begonnen werden. HIV- und HBV-wirksam sind dabei Tenofovir, 3TC, FTC und zumindest teilweise Entecavir. Ausschließlich gegen HBV wirksam sind weiterhin Telbivudin und Adefovir (Wasmuth et al. 2016). Die größte Rolle in der Therapie der HIV/HBV-Koinfektion spielt dabei Tenofovir. Bislang existieren im Gegensatz den anderen erwähnten Präparaten keine eindeutigen Resistenzen gegen dieses Medikament. Nach fünf Jahren besteht bei über 95 % der Patienten noch eine erfolgreiche virologische Kontrolle. Bei Patienten, die mit Lamivudin vorbehandelt wurden, sollte Tenofovir Bestandteil der ART sein. Bei Patienten, die LAM-naiv sind, sollten TDF + FTC oder TDF + 3TC eingesetzt werden (EACS 2017). Durch dieses Therapie-Regime kann in vielen Fällen die ansonsten rasche Progression zur Leberzirrhose aufgehalten werden. Weiterführende Diagnostik zur Beurteilung der bereits bestehenden Leberschädigung (z.B. Fibroscan etc.) sind zur Indikationsstellung einer HIV/HBV-wirksamen Therapie nicht notwendig. Ein Absetzen der Therapie wird, außer bei TDF-Unverträglichkeit, nicht empfohlen. Jede Therapiepause kann aufgrund einer Reaktivierung der HBV-Infektion zu einer Dekompensation der Leberzirrhose und zu fatalem Leberversagen führen. Da eine vollständige Serokonversion in der Regel nicht erreicht werden kann, ist eine kontinuierliche Suppression der HBV-Replikation erforderlich (Wasmuth et al 2016).

1.6 Wirkung und Nebenwirkungen der Tenofovir-Therapie

Tenofovir bildet als Vertreter der NRTI seit der Erstzulassung 2001 einen festen Bestandteil der ART und ist das wirksamste Medikament in der Behandlung der HIV/HBV-Koinfektion. Die Prodrugs Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und Tenofovir-Alafenamid (TAF) finden sich sowohl als Einzelsubstanzen als auch in zahlreichen Kombinationspräparaten (siehe Tabelle unten). 2008 wurde zunächst nur TDF auch zur Behandlung der Hepatitis B zugelassen. Die Zulassung für TAF folgte im Januar 2017.

Der Wirkstoff ist allgemein sehr gut verträglich, kann jedoch in eher seltenen Fällen zu Nierenversagen, Tubulopathien oder nephrogenem Diabetes insipidus, Knochendichteminderung und Osteoporose führen. Im Vergleich treten diese Nebenwirkungen weniger häufig bei TAF auf. Selten kann es außerdem zu einer Erhöhung der Leberenzyme kommen. Bei Beginn einer TDF-haltigen Therapie sollten eingangs die Kreatinin-Werte in engmaschigen Abständen kontrolliert werden. Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis entsprechend anzupassen. Weiterhin kommt es bei der Therapie der HIV/HBV-Koinfektion häufig zu Beginn zu einem Anstieg der Transaminasen. Dies ist jedoch als Verstärkung der entzündlichen Aktivität im Rahmen der Immunrekonstruktion zu werten. Im Verlauf kommt es in der Regel zur Normalisierung der Leberenzyme und zu einer signifikanten Reduktion der HBV-DNA (Hoffmann 2016).

Tab. 5: Übersicht TAF-/TDF-Kombinationspräparate (modifiziert, Hoffmann 2016)

TDF-haltige Kombinationspräparate	
Atripla®	300 mg TDF + 200 mg FTC + 600 mg Efavirenz
Eviplera®	300 mg TDF + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin
Stribild®	300 mg TDF + 200 mg FTC + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicistat
Truvada®	300 mg TDF + 200 mg FTC
TAF-haltige Kombinationspräparate	
Descovy®	10 mg TAF oder 25 mg TAF + 200 mg FTC
Genvoya®	10 mg TAF + 200 mg FTC + 150 mg Elvitegravir + 150 mg Cobicista
Odefsey®	25 mg TAF + 200 mg FTC + 25 mg Rilpivirin

1.7 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll nun das Langzeitansprechen auf eine HBV-wirksame Therapie bei HIV/HBV koinfizierten Patienten aus den Universitätskliniken Bonn und Köln untersucht werden. Hierzu soll zunächst einmal geschaut werden wie sicher und effektiv eine Tenofovir-haltige HBV-Therapie bei HIV/HBV-doppelinfizierten Patienten ist. Ein weiteres Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Frage, wie viele Patienten auch nach einem sehr langen Zeitintervall, zum Beispiel nach fünf oder sogar zehn Jahren, unter TDF-haltiger Therapie noch eine HBV-Serokonversion erreichen oder zumindest eine HBV-Replikation unterhalb der Nachweisgrenze aufweisen. Einbezogen werden außerdem mögliche Nebenwirkungen und potenziell negativ wirkende Kontextfaktoren, die sich auf die Compliance des Patienten auswirken können oder möglicherweise eine Umstellung der ART erforderlich gemacht haben könnten.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation und Studiendesign

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden zwei Patientengruppen der Universitätskliniken Bonn und Köln untersucht. Einschlusskriterien waren eine chronische Hepatitis B-Infektion (definiert als > 6 Monate Nachweis von HBs-Ag) und eine HIV-Koinfektion sowie der Therapie-Beginn mit einem Tenofovir-haltigen ART-Schema. Die Patienten wurden im weiteren Verlauf meist ambulant an den jeweiligen Kliniken weiter betreut und therapiert. Therapienaivität gegenüber anderen ART-Schemata oder HBV-wirksamer Medikation wurde erfasst, war jedoch kein zwingendes Einschlusskriterium. Angegeben wurden weiterhin Alter, Geschlecht, Herkunft und mögliche Transmissionsrisiken.

2.2 Klinische Parameter

Anhand der Verlaufsdokumentation und Anamnesebögen der Patientenakten sowie auswärtiger Arztberichte wurden Alter, Geschlecht, ethnischer Hintergrund, Risikofaktoren für HIV und HBV sowie HIV-Status und CDC-Stadium der Patienten bei Therapie-Beginn dokumentiert. Weiterhin wurde erfasst, ob die Patienten bereits vor Beginn der TDF-haltigen Therapie eine HBV-wirksame Therapie erhalten hatten. Im Verlauf wurde anhand der Aktenlage erfasst, ob Patienten ihre Medikation nicht einnahmen oder unter einer psychischen Erkrankung wie beispielsweise einer Depression oder Sucht litten, die einen negativen Einfluss auf die Therapie-Adhärenz gehabt haben könnte. Außerdem wurde die Erkrankung Diabetes mellitus dokumentiert ebenso, ob diese bereits vor Beginn der ART bestand oder erst in deren Verlauf eintrat, sodass hier Rückschlüsse auf eine eventuelle Leber- oder Nierenschädigung unabhängig von HBV oder der TDF-Therapie möglich waren.

2.3 Laborwerte

Unter der begonnenen oder umgestellten, nun Tenofovir-haltigen, Therapie wurden die Patienten zunächst in engmaschigen und im Verlauf in größer werdenden

Abständen klinischen und laborchemischen Kontrollen zugeführt. Erfasst wurden in dieser Studie der Zeitpunkt des Therapiebeginns (= Baseline) und im Verlauf Intervalle nach 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 und 120 Monaten. Jede Serokonversion im Rahmen einer Kontrolle zwischen den in dieser Studie verwendeten Kontrollpunkten wurde gesondert erfasst, um eine möglichst hohe Messgenauigkeit zu erreichen.

2.3.1 Lymphozytentypisierung

An der Uniklinik Bonn wurden die peripheren monoklonalen Zellen im Labor des Instituts für Klinische Chemie und Pharmakologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Gunther Hartmann mittels Durchflusszytometrie der Sysmex XN-Serie mit Flourocell WDF typisiert, wobei bis 2007 das Advia 120 Hämatologie-System verwendet wurde. An der Uniklinik Köln wurde die Lymphozytentypisierung durch das Institut für Klinische Chemie unter der Leitung von PD Dr. Thomas Streichert durchgeführt. Auch hier wurde die Methode der Durchflusszytometrie verwendet, in diesem Fall mit dem Analysesystem FACSCalibur und Reagenzien der Firma Becton-Dickinson. Auf diese Weise konnten die absolute (Anzahl / μ l) und relative (%) Anzahl der CD4- und CD8-Zellen bestimmt und ein Rückschluss auf den Immunstatus sowie auf das CDC-Stadium der Patienten gezogen werden.

2.3.2 Bestimmung der HIV-RNA

An der Universitätsklinik in Bonn wurde die HIV-Viruslast (RNA-Kopien /ml Blut) am Institut für Virologie unter der kommissarischen Leitung von Prof. Dr. Achim Hörauf bestimmt. Dies geschah ab dem 19.03.2008 mittels des Real-Time HIV-1 PCR durch das Gerät Abbottm2000rt mit einer unteren Nachweisgrenze von 40 RNA-Kopien /ml Blut. Zuvor lag diese bei 50 RNA-Kopien /ml Blut, da in dem Zeitraum von Anfang 2000 bis März 2008 die Testung mittels Versant TM HIV-1-RNA 3.0 Assay der Firma Bayer Diagnostics durch Bestimmung der HIV-b-DNA erfolgte. An der Universitätsklinik Köln wurde die Bestimmung der HIV-Viruslast am Institut für Virologie unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Florian Klein durchgeführt. Die HIV-PCR wurde 2002 bis 2008 mittels Siemens bDNA (untere Nachweisgrenze 50 RNA-Kopien /ml) durchgeführt. Von 2009 bis Juni 2015 wurde das Gerät Abbott m2000

(untere Nachweisgrenze < 40 RNA-Kopien /ml) und seit Juli 2015 bis heute das Gerät Roche Cobas 6800 (untere Nachweisgrenze < 20 RNA-Kopien /ml) verwendet. Durch die Kontrolle der HIV-RNA konnten die Effektivität der ART und eventuelles virologisches Versagen dokumentiert werden.

2.3.3 Hepatitisserologie

Die Bestimmung der Hepatitisserologie erfolgte an der Universitätsklinik Bonn durch das Institut für Virologie unter kommissarischer Leitung von Prof. Dr. Achim Hörauf. Dazu gehörten HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, ant-HBs und anti-HBe. Weiterhin wurden HCV- und HDV-Antikörper bestimmt. Die Bestimmung der HBV-DNA erfolgte durch den Abbottm2000rt mit dem Assay Real Time HBV.

An der Universitätsklinik Köln wurde die Hepatitisserologie am Institut für Virologie unter Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. Florian Klein untersucht. Bis 2002 verwendete man zur Bestimmung der HBV-DNA den Roche TagMan (untere Nachweisgrenze < 6 IU /ml), von 2002 bis Juni 2015 den Abbott m2000 (untere Nachweisgrenze < 10 IU /ml) und seit Juli 2015 das Gerät Roche Cobas 6800 (untere Nachweisgrenze < 10 IU /ml).

Durch die Bestimmung dieser Parameter konnten die Aktivität der Hepatitis-B-Infektion sowie ein eventueller Verlust von HBeAg oder HBsAg, gegebenenfalls mit Bildung der entsprechenden Antikörper, unter Tenofovir-haltiger Therapie dokumentiert werden. Weiterhin konnten eventuelle Koinfektionen mit HCV oder HDV beschrieben werden, die Aufschluss über eine Änderung des Therapieregimes oder eine von HBV unabhängige Leberschädigung oder Mortalität gaben.

2.3.4 Klinische Chemie

Die in dieser Studie erfassten Parameter der Klinischen Chemie waren: Glutamatoxalacetat-Transaminase (GOT, Normbereich: W 15 - 35 U/l, M 15 - 50 U/l), Glutamatpyruvat-Transaminase (GPT, Normbereich: W 8 - 35 U/l, M 8 - 50 U/l) und Kreatinin (Normbereich: W 0,5 - 0,9 mg /dL, M 0,7 - 1,2 mg /dL). Die Untersuchungen wurden an der Uniklinik Bonn im Labor des Instituts für Klinische Chemie und Pharmakologie unter der Leitung von Herrn Prof. Gunther Hartmann und an der

Uniklinik Köln im Labor des Instituts für Klinische Chemie unter der Leitung von PD Dr. Thomas Streichert durchgeführt.

Durch die Beobachtung dieser Parameter waren Rückschlüsse auf das Ausmaß der Leberschädigung im Rahmen der chronischen Hepatitis B möglich. Weiterhin konnten durch die Beobachtung des Kreatinin-Wertes mögliche nephrotoxische Nebenwirkungen der ART und eine gegebenenfalls hierdurch begründete Therapieumstellung oder Non-Adhärenz dokumentiert werden.

2.4 Baseline

Als Baseline wurde der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einer Tenofovir-haltigen Therapie gewählt, an dem eine gesicherte Koinfektion mit HIV und chronischer Hepatitis B bestand.

2.5 Studienendpunkte

Als primärer Studienendpunkt galt die Serokonversion, definiert als Verlust von HBsAg, welche im Idealfall mit der Ausbildung von anti-HBs einherging. Ein weiterer Endpunkt war die partielle Serokonversion, also der Verlust von HBeAg mit der Ausbildung von anti-HBe.

2.6 Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Excel 2007 für Windows erfasst und verwaltet. Die anonymisierten Patientendaten wurden anschließend mittels SPSS Statistics Version 25.0 ausgewertet. Dabei wurden für den Bereich der deskriptiven Statistik die Berechnung der Summe, des Mittelwertes, des Medians sowie Standardabweichung, Minimum und Maximum angewendet. Zur Überprüfung von Korrelationen und Unterschieden zweier Variablen und deren Signifikanz wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der Exakte Test nach Fischer und der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und Baseline-Charakteristika

3.1.1 Alter, Geschlecht und ethnischer Hintergrund

Insgesamt wurden in dieser Studie 95 Patienten untersucht, von denen 78 % männlich und 22 % weiblich waren. Der mediane Beobachtungszeitraum (mediane Follow-up) betrug 107 Monate (IQA 76 - 144 Monate). Das mediane Alter bei Therapiebeginn lag bei 40 Jahren (IQA 34 - 45). 57 % der Patienten waren zentraleuropäischer, 27 % waren afrikanischer, 9 % osteuropäischer und 5 % südeuropäischer Abstammung. Die Verteilung der Abstammung wird in der nachfolgenden Abbildung 5 verdeutlicht.

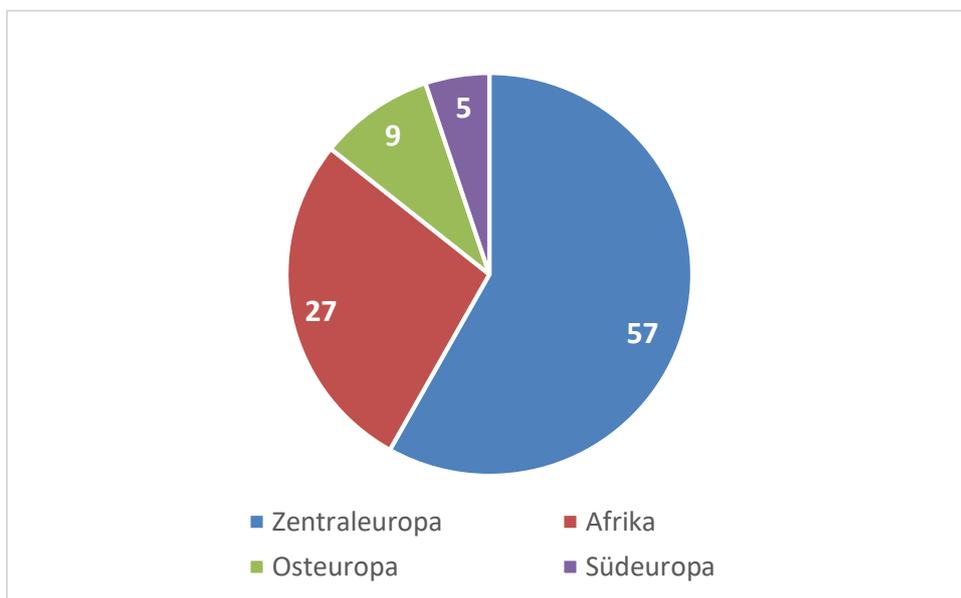


Abb. 5: Ethnischer Hintergrund der Patienten in Prozent (modifiziert, Boesecke et al. 2017)

3.1.2 HIV-Status und CDC-Stadium

Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Baseline lag bei 270 / μ l (IQA 140 - 480 / μ l). 68 % der Patienten zeigten bei Baseline HIV-RNA-Kopien oberhalb der Nachweisgrenze. Dabei war bei 39 % der Patienten der Zeitpunkt der Baseline

nahezu gleichbedeutend mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose einer HIV-HBV-Koinfektion, weshalb hier davon ausgegangen werden kann, dass zuvor keine ART durchgeführt wurde. Der Chi-Quadrat-Test zeigte hier eine signifikante Korrelation zwischen einer PCR-positiven HIV-RNA bei Baseline und der Erstdiagnose einer HIV/HBV-Koinfektion bei Baseline ($p = 0,002$).

Das häufigste CDC-Stadium zu Beginn der Therapie war C3 (25 %), gefolgt von A2 (19 %), A3 (15 %) und B3 (15 %). In einem Fall war zu Therapiebeginn keine Einstufung in das CDC-Stadium erfolgt, bzw. dies den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen. Die Häufigkeit der unterschiedlichen CDC-Stadien zu Beginn der TDF-haltigen Therapie wird in der folgenden Tabelle 6 beschrieben.

Tab. 6: Häufigkeit der unterschiedlichen CDC-Stadien

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nicht erfasst	2	2,2	2,2	2,2
	A1	7	7,4	7,4	9,5
	A2	18	18,9	18,9	28,4
	A3	14	14,7	14,7	43,2
	B2	9	9,5	9,5	52,6
	B3	14	14,7	14,7	67,4
	C2	7	7,4	7,4	74,7
	C3	24	25,3	25,3	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

3.1.3 HBV-Status

Bei Baseline waren 95 % der Patienten HBV-PCR-positiv, wiesen also eine nachweisbare Konzentration an HBV-DNA in der PCR auf. Weiterhin zeigte sich bei 54 % ein HBeAg-Nachweis, also die Infektion mit einem Hepatitis B-Wildtyp.

3.1.4 HIV/HBV-Transmissionsweg

Der häufigste Transmissionsweg für HIV und HBV war MSM (43 %), gefolgt von der Abstammung aus einem Endemiegebiet mit hoher HIV- und HBV-Prävalenz (24 %) und der Übertragung durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr (12 %). Seltener erfolgte die Übertragung durch Blutprodukte (6 %) und intravenösen Drogenabusus (4 %). In den übrigen Fällen war aus der Aktenlage kein Transmissionsweg ersichtlich. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Transmissionswege ist in der folgenden Tabelle 7 aufgeführt.

Tab. 7: Häufigkeit der unterschiedlichen HIV/HBV-Transmissionswege

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	unbekannt	8	8,4	8,4	8,4
	Abstammung aus Endemiegebiet	23	24,2	24,2	32,6
	MSM	41	43,2	43,2	75,8
	heterosexueller Kontakt	11	11,6	11,6	87,4
	Übertragung durch Blutprodukte	5	5,3	5,3	92,6
	i.v.-Drogenabusus	7	7,4	7,4	100,0
	Gesamt	95	100,0	100,0	

3.1.5 Therapienaivität vor Beginn der TDF-haltigen Therapie

Vor Beginn der TDF-haltigen Therapie hatten 57 % der Patienten bereits eine HBV-wirksame ART oder eine von der ART unabhängige Therapie der chronischen Hepatitis B erhalten. Gänzlich HBV-therapienaiv waren 43 % der Patienten. Diese erhielten somit TDF als First Line-Medikation.

Eine Zusammenfassung der Baseline-Charakteristika findet sich in der folgenden Tabelle 8.

Tab. 8: Baseline-Charakteristika (modifiziert, Boesecke et al. 2017)

	n=95
Medianes Alter in Jahren (IQA)	40 (34-45)
Männliches Geschlecht [%]	78
Haupttransmissionsrisiken [MSM/HP/Het; %]	43/24/12
CDC C3 [%]	25
TDF mit/ohne 3TC als 1st line ART [%]	43
Mediane CD4 T-Zellen [/ul] (IQA)	270 (140-480)
HBeAg-positiv [%]	54
HBV-DNA positiv [%]	95

3.2 Therapieverlauf und Follow-up-Charakteristika

3.2.1 Klinische Parameter

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 107 Monate (IQA 76 - 144). Während dieses Zeitraums wurde bei 17 % der Patienten zumindest einmalig eine Non-Adhärenz im Sinne einer Nicht-Einnahme der Medikation dokumentiert.

Psychische Erkrankungen z.B. eine Depression oder Polytoxikomanie waren bei 17 % der Patienten bereits vor Beginn der Therapie bekannt und wurden bei 19 % der Patienten erst im Therapieverlauf augenscheinlich, wie Tabelle 9 zeigt. Insgesamt zeigten also etwa 36 % der Patienten eine psychische Erkrankung.

Tab. 9: Häufigkeit und Erstdokumentationszeitraum psychischer Erkrankungen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
vor Therapiebeginn	16	16,8	16,8	16,8
im Therapieverlauf	18	18,9	18,9	35,8
nicht bekannt	61	64,2	64,2	100,0
Gesamt	95	100,0	100,0	

Die Erkrankung Diabetes mellitus trat bei einem Großteil der Patienten nicht auf oder war aus der Aktenlage nicht ersichtlich. Bei 1 % der Patienten war die Erkrankung bereits vor Therapiebeginn bekannt und bei 7 % der Patienten trat sie im Verlauf auf.

Insgesamt lag diese Erkrankung also bei circa 8 % der Patienten vor. Dies ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tab. 10: Häufigkeit und Erstdokumentationszeitraum Diabetes mellitus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
vor Therapiebeginn	1	1,1	1,1	1,1
im Therapieverlauf	7	7,4	7,4	8,4
nicht bekannt	87	91,6	91,6	100,0
Gesamt	95	100,0	100,0	

Wie in Kapitel 2.2 erläutert, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer psychischen Erkrankung und einer Therapie-Non-Adhärenz untersucht.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich eine marginale Signifikanz in der Korrelation zwischen einer psychischen Erkrankung und einer Non-Adhärenz im Therapieverlauf ($p = 0,104$).

3.2.2 Therapieschemata und verwendete Medikation

Aus den unterschiedlichen Gruppen antiretroviraler Medikamente wurden die folgenden Präparate verwendet:

1. NRTI:

- Abacavir (ABC)
- Didanosin (DDI)
- Emtricitabin (FTC)
- Lamivudin (3TC)
- Stavudin (D4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudin (AZT)

2. NNRTI:

- Efavirenz (EFV)
- Nevirapin (NVP)

3. PI:

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Saquinavir (SQR)

4. Integrase-Inhibitoren:

- Dolutegravir (DTG)
- Raltegravir (RAL)

5. Kombinationspräparate:

- Atripla (ATP = TDF+FTC+EFV)
- Combivir (CBV = AZT+3TC)
- Kivexa (KVX = 3TC+ABC)
- Truvada (TVD = TDF+FTC)

84 % der Patienten erhielten TVD, also eine Kombination aus TDF und FTC, welches ebenfalls HBV-wirksam ist, während 16 % mit TDF und 3TC therapiert wurden. In 55 % der Fälle wurde außerdem ein „geboosterter“ Protease-Inhibitor eingesetzt, in 40 % NNRTI und in 5 % der Fälle ein Integrase-Inhibitor. Diese Aufteilung wird in der folgenden Abbildung 6 verdeutlicht. Eine Patientin setzte im Rahmen einer Studienteilnahme Tenofovir für ein Jahr ab, wurde im Verlauf aber erneut mit einem Tenofovir-haltigen Kombinationspräparat behandelt.

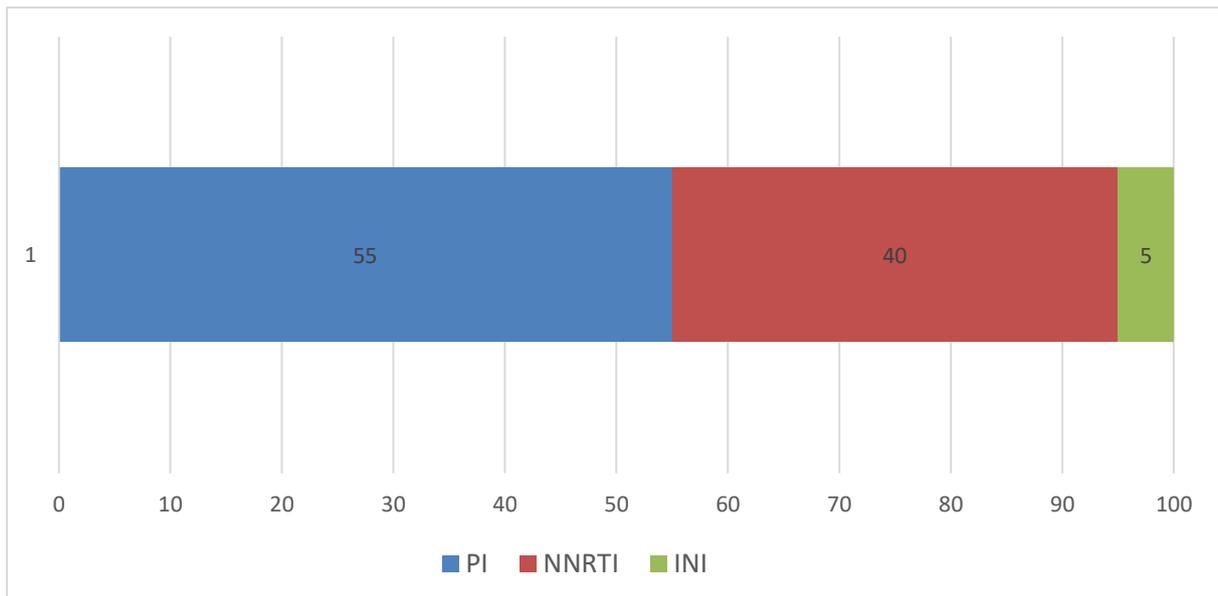


Abb. 6: Angewendete antiretrovirale Medikamente in Prozent (Boesecke et al. 2017)

3.2.3 Kreatinin-Anstieg und Dosisanpassung

Im Verlauf der Therapie zeigten 23 % der Patienten zumindest vorübergehend einen Anstieg des Kreatinins auf Werte oberhalb des oberen Grenzwertes des Normbereiches. In zwei Fällen (circa 2 %) war eine Dosisreduktion der TDF-haltigen Therapie notwendig, was zu einem Abfall des Kreatinin-Wertes führte. In den übrigen Fällen normalisierten sich die Kreatinin-Werte unabhängig von der verabreichten TDF-Dosis.

3.2.4 HIV-Viruslast und CD4-Zellzahl

Im Verlauf der Therapie zeigte sich eine mediane Zunahme der eingangs beschriebenen medianen CD4-Zellzahl von 270 / μ l um 165 / μ l (IQA 3 – 315 μ l) in einem medianen Beobachtungszeitraum von 107 Monaten (IQA 76 - 144 Monate). Dabei war im Therapieverlauf eine Reduktion von initial 68 % Patienten mit positiver HIV-PCR auf 15 % der Patienten mit HIV-RNA oberhalb der Nachweisgrenze am Ende des Follow-up-Zeitraumes zu beobachten.

3.2.5 HBV-Viruslast

Bei Baseline waren 95 % der Patienten HBV-PCR positiv. Im Verlauf der TDF-Therapie wurde dieser Anteil auf 16 % gesenkt. Dabei dauerte es im Mittelwert 23,5 Monate (SD = 22,5) bis die HBV-PCR erstmals negativ wurde, wenn man die Patienten nicht einbezieht, die bereits zu TDF-Therapiebeginn eine negative HBV-PCR aufwiesen. Zieht man diese hinzu, liegt der Mittelwert bei 20,2 Monaten (SD = 22,4). Dabei ist zu beachten, dass Patienten mit einer negativen HBV-DNA bei Baseline allesamt bereits mit einer HBV-wirksamen Medikation vorbehandelt waren, bevor die Tenofovir-haltige Therapie begonnen wurde.

Im Verlauf kam es bei vier Patienten (4,21 %) zu transienten Low-Level-Virämien (< 2000 IU/ml), ohne dass anhand der Aktenlage ein Grund dafür hätte gefunden werden können. In 3 Fällen (3,16 %) kam es zu Virämien im Rahmen von dokumentierter Therapie-Non-Adherence, wobei es sich hier in zwei Fällen um High-Level-Virämien (> 2000 IU/ml) handelte. Ein Patient (1,05 %) zeigte eine transiente Low-Level-Virämie im Rahmen einer Umstellung des ART-Schemas aufgrund von Nebenwirkungen. Die übrigen Patienten (72/95, 75,8 %) zeigten ein stabiles virologisches Ansprechen.

Eine Patientin (1,05 %) musste aufgrund virologischen Versagens die TDF-Therapie beenden. Hier wurde die Therapie auf ein 3TC-haltiges Schema umgestellt.

3.2.6 Lebertransaminasen

Bei den Transaminasen der Leber bestand bei Baseline ein Mittelwert von 47 U/l für die GOT (SD = 38 U/l) und 56 U/l für die GPT (SD = 48 U/l). Bei 41 % der Patienten zeigte sich im Rahmen der ersten dokumentierten laborchemischen Untersuchung zumindest eines dieser beiden Parameter oberhalb der Normgrenze. Unter TDF-haltiger Therapie kam es hier zu einem Rückgang der Patienten mit erhöhten Transaminasen auf 27 %.

Wie in Kapitel 2.2 beschrieben wurde die Erkrankung Diabetes als möglicher Einflussfaktor für eine Leberschädigung untersucht. Es zeigte sich hier keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankung mit Diabetes und der Erhöhung der Transaminasen bei Therapieende ($p = 0,529$).

3.2.7 HCV-/HDV-Koinfektion

Während des Behandlungszeitraums wiesen 7,4 % (n = 7) zusätzlich eine Hepatitis-C-Koinfektion und 6,3 % (n = 6) Patienten eine Hepatitis-D-Superinfektion auf. In zwei dieser Fälle waren die Patienten dabei sowohl mit HCV als auch mit HDV infiziert, wobei einer der beiden Patienten die genannten Infektionen nacheinander durchlitt. Eine chronische HCV-Infektion war in diesem Fall erfolgreich therapiert worden, bevor eine Infektion mit HDV auftrat. Auf einen möglichen Zusammenhang bzw. möglichen Einfluss einer HCV- und/oder HDV-Infektion auf die Serokonversionsrate bezüglich HBV-Infektion wird im folgenden Kapitel 3.3 genauer eingegangen.

3.3 Serokonversion (HBsAg-Verlust) und partielle Serokonversion (HBeAg-Verlust)

Eine Serokonversion im Sinne eines HBsAg-Verlustes trat in 15/95 Fällen (16 %) auf, wobei die mediane Dauer bis zum Verlust des HBsAg 35 Monate (IQA 18 - 49) betrug, wie in Abbildung 7 dargestellt. In 12/15 Fällen (80 %) kam es außerdem zur Bildung von anti-HBs. Bei Therapiebeginn waren 54 % der Patienten HBeAg-positiv gewesen. Eine partielle Serokonversion (Ausbildung von anti-HBe) konnte bei 26/95 Patienten (27 %) beobachtet werden.

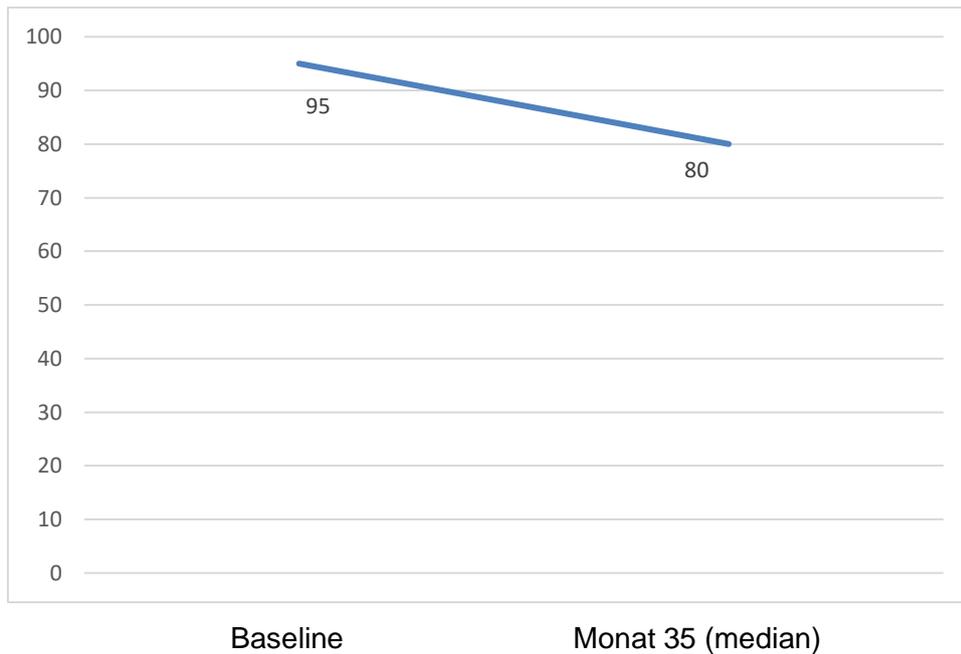


Abb. 7: Absolute Anzahl der Patienten mit Nachweis von HBsAg zum Zeitpunkt der Baseline und nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten (modifiziert, Boesecke et al. 2017)

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen HBsAg-Verlust und dem Geschlecht der Patienten ($p = 0.562$), deren Alter ($p = 0.677$), ethnischer Herkunft ($p = 0.274$), CDC-Stadium ($p = 0.585$), CD4-Tellzahl ($p = 0.249$), CD4-Zell-Gewinn im Verlauf der Therapie ($p = 0.7$) oder dem Vorhandensein von HBeAg ($p = 0.712$). Auch eine Korrelation zwischen HBsAg-Verlust und einer Infektion mit HCV oder HDV konnte nicht nachgewiesen werden (in beiden Fällen $p = 0,257$). Das Vorliegen einer psychischen Erkrankung vorliegt zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Serokonversion ($p = 0,325$).

Betreffend des ART-Schemas ist festzuhalten, dass es bezüglich der Serokonversionsrate keine signifikanten Unterschiede zwischen einer TVD-Therapie und einem klassischen TDF-haltigen ART-Schema ($p=0.582$) oder einem Therapieschema mit TDF/3TC ($p=0.576$) gab. Eine signifikante Korrelation zwischen Serokonversion und im Vorfeld bereits erfolgter HBV-wirksamer Therapie konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,775$) und auch bei Patienten, die aufgrund vorheriger Therapie bereits bei Baseline eine negative HBV-PRC aufwiesen, konnte keine signifikant höhere Serokonversionsrate beobachtet werden ($p=0,325$).

Eine Zusammenfassung der Follow-up-Charakteristika findet sich folgend in Tabelle 11.

Tab. 11: Follow-up-Charakteristika (modifiziert, Boesecke et al. 2017)

	n=95
Medianer Follow-up [Monate] (IQA)	107 (76-144)
Medianer CD4 T-Zell-Gewinn [/ul] (IQA)	165 (3-315)
Mediane Zeit bis HBsAg-Verlust [Monate] (IQA)	35 (18-49)

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv Patientendaten anhand von Krankenakten und Datenbankeinträgen der immunologischen Ambulanz der Uniklinik Bonn und der Uniklinik Köln ausgewertet. Nach den eingangs genannten Kriterien wurden insgesamt 95 Patienten in diese Studie aufgenommen und deren Behandlungsverlauf bis zu 120 Monate lang beobachtet. Die Kontrolle der Untersuchungsparameter in den festgelegten Intervallen war dabei nicht immer lückenlos dokumentierbar, da Patienten Termine ausließen, verschoben oder aufgrund mangelnder Compliance oder eines Wohnortwechsels nicht mehr erschienen. Der exakte Zeitpunkt des HBsAg-Verlustes oder der Serokonversion war aufgrund der festgelegten Untersuchungsintervalle nicht immer eindeutig zu bestimmen und nicht bei jeder Kontrolluntersuchung wurden alle der gewünschten Parameter erfasst.

Die Homogenität der Patientenkohorten ist außerdem aufgrund einiger in dieser Studie nicht erfasster klinischer Parameter fraglich. So wurden nicht alle Begleiterkrankungen erfasst, die möglicherweise aufgrund von Krankenhausaufenthalten oder Operationen massiven Einfluss auf die Therapie und weitere Betreuung des Patienten genommen haben.

4.2 Bewertung der Serokonversionsrate unter Langzeit-TDF-Therapie

Chronische Hepatitis B ist aufgrund der ähnlichen Übertragungswege eine häufige Koinfektion bei HIV-Patienten. Durch die Einführung und stetige Weiterentwicklung der ART konnte die Mortalität durch AIDS im Verlauf der letzten Jahrzehnte gesenkt werden, was nun jedoch Hepatitis-assoziierte Mortalität weiter in den Vordergrund rücken lässt.

Der Verlauf einer chronischen Hepatitis B ist bei einer HIV/HBV-Koinfektion häufiger schwerwiegend als bei einer HBV-Monoinfektion, was besonders auf den herabgesetzten Immunstatus der Patienten zurückzuführen ist (Thio 2002). Entsprechend wichtig ist eine suffiziente ART, die sowohl den Immunstatus der

Patienten verbessert, also die CD4-Zellzahl erhöht, als auch die Aktivität des HBV-Virus hemmt und dadurch im Idealfall zur Ausbildung einer körpereigenen Immunität gegen HBV führt. So kann bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten mit guter Immunrekonstruktion eine deutlich höhere Serokonversionsrate als bei HBV-monoinfizierten Patienten erreicht werden. Bei HBV-monoinfizierten Patienten zeigten Studien unter Langzeittherapie mit TDF lediglich bei 8,5 % einen Verlust von HBsAg (Heathcote et al. 2011). Im Gegensatz dazu lag der Anteil in der hier durchgeführten Studie an HIV/HBV-koinfizierten Patienten mit 16% nahezu doppelt so hoch. Dieser Effekt ist am ehesten auf die gute Immunrekonstruktion unter TDF-haltiger ART zurückzuführen, durch die Patienten, welche ohne den immunsupprimierenden Einfluss von HIV möglicherweise selbstständig eine Immunität gegen HBV entwickelt hätten, eine Serokonversion erreichen können.

Price et al. konnten in einer Metaanalyse von 23 Studien mit 550 HIV/HBV-koinfizierten Patienten zeigen, dass nach drei Jahren Therapie 85,6 % der Patienten, die Tenofovir erhielten, unterhalb der HBV-DNA-Nachweisgrenze lagen und, dass im weiteren Follow-up deren Rate sogar auf 100 % stieg. Partielle Serokonversion oder Serokonversion als therapeutische Endpunkte wurden als wünschenswert, jedoch weitaus weniger wahrscheinlich beschrieben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer TDF-Monotherapie und Patienten mit einer Kombination aus TDF und/oder 3TC/FTC (Price 2013). Analog dazu konnten auch in der hier durchgeführten Studie innerhalb des TDF-haltigen Therapieregimes keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Serokonversionsrate nachgewiesen werden. Dies scheint insofern überraschend, als dass FTC (verwendet in TVD=TDF+FTC) eigentlich als HBV-aktiver gilt als 3TC. Der Anteil der Patienten mit HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze lag in dieser Studie bei 84% und bewegt sich somit in einem ähnlichen Rahmen wie die Werte in der von Price durchgeführten Metaanalyse.

Eine niederländische prospektive Kohorten-Studie mit 102 HIV/HBV-koinfizierten Patienten aus dem Jahr 2010 beschrieb eine Serokonversionsrate (HBsAg-Verlust) von 12 % und eine partielle Serokonversionsrate (HBeAg-Verlust) von 46 % unter TDF-haltiger Therapie in Kombination mit 3TC oder FTC bei einem medianen Follow-up von 52 Monaten (De Vries–Sluijs 2010). Ein weiterer Aspekt dieser Studie war die renale Toxizität von TDF. Auf diesen Aspekt wird im Kapitel 4.2.5 weiter eingegangen.

Eine retrospektive französische Studie mit (n = 33) koinfizierten Patienten, deren HBV-DNA-Level bei Beginn der TDF-Therapie bereits > 1 Jahr unterhalb der Nachweisgrenze lag, konnte nach bis zu maximal vier Jahren keinen Fall eines HBsAg-Verlustes zeigen (Thibault 2011). Die mediane Dauer der TDF-Therapie betrug hier 2,6 Jahre und TDF wurde immer in Kombination mit 3TC (24 %) oder FTC (76%) verabreicht. Im Jahr 2013 wurde eine prospektive Studie mit (n = 47) ART-naiven thailändischen Patienten mit einem medianen Follow-up von 108 Wochen veröffentlicht. Diese wurden zunächst über einen Zeitraum von 48 Wochen mit einer HBV-aktiven ART behandelt, die entweder 3TC oder FTC oder TDF enthielt. Anschließend erfolgte die Weiterbehandlung mit einer TDF-haltigen ART. Es konnten eine Serokonversionsrate von 13 % und eine partielle Serokonversionsrate von 44 % beobachtet werden (Matthews 2013).

Boyd et al. veröffentlichten 2014 eine prospektive Studie über die Bestimmung von quantitativem HBsAg und HBeAg bei (n = 111) HIV/HBV-koinfizierten Patienten unter Langzeit-TDF-Therapie. Der mediane Follow-up betrug 74,2 Monate. Keiner der Patienten war dabei ART-naiv. Nach spätestens 60 Monaten zeigten 90,7 % eine HBV-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. In 4/111 Patienten zeigte sich ein Verlust von HBsAg. Dabei ließ sich bei allen Patienten zuvor ein starker Abfall des quantitativen HBsAg nachweisen. Im Gegensatz dazu wurden in der in dieser Arbeit beschriebenen Studie qHBeAg und qHBsAg nicht flächendeckend erfasst. In einer 2017 veröffentlichten prospektiven Studie an (n = 308) HIV/HBV-koinfizierten Patienten untersuchten Boyd et al. außerdem die Entwicklung von anti-HBs nach dem Verlust von HBsAg. 4,6 % (14/308) der Patienten zeigten unter antiretroviraler Therapie einen dauerhaften Verlust von HBsAg nach einem medianen Follow-up von 4,6 Jahren. Von diesen 14 Patienten entwickelten weitere neun (64 %) einen nachweisbaren anti-HBs-Titer > 10 IU /mL nach einem medianen Zeitraum von drei Jahren nach HBsAg-Verlust.

In jüngster Vergangenheit beschrieben Audsley et al. in einer Untersuchung an 92 thailändischen und australischen Patienten die Wirkung der Langzeittherapie von Tenofovir. Die Rate der HBsAg-Clearance betrug in der untersuchten Kohorte nach bis zu fünf Jahren 8,7 %, wobei es in insgesamt 4,3 % der Fälle zu einer Serokonversion mit Ausbildung von anti-HBs kam. Nach fünf Jahren zeigte lediglich ein Patient noch eine HBV-DNA oberhalb der Nachweisgrenze (Audsley et al 2018).

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie wurde eine Serokonversionsrate (definiert als HBsAg-Verlust) von 16 % nachgewiesen, wobei in 80 % der Fälle (12/15 absolut) außerdem die Ausbildung von anti-HBs, also die Entwicklung einer Immunität gegenüber Hepatitis B, zu beobachten war. Dies entspricht fast 13 % der Gesamtkohorte. Eine partielle Serokonversion mit Ausbildung von anti-HBe trat in 27 % der Fälle ein. Im Vergleich zu vielen anderen Studien der Vergangenheit, von denen einige oben genannt werden, zeigt sich also eine höhere Serokonversionsrate. Mit 107 Monaten war der mediane Follow-up außerdem im Vergleich zu den meisten bisherigen Studien deutlich länger, was in Zusammenschau mit der medianen Therapiedauer von 35 Monaten bis zum Eintritt eines HBsAg-Verlustes den Schluss zulässt, dass HIV/HBV-koinfizierte Patienten auch nach Jahren der TDF-haltigen Therapie noch von einer solchen profitieren können.

Positive Voraussetzungen, abgesehen von einer guten Compliance, können anhand dieser Studie nicht eindeutig benannt werden. Eine suffiziente ART und Verbesserung des Immunstatus scheinen sich jedoch positiv auf die Kontrolle der HBV-Aktivität auszuwirken. Dies zeigten auch Gantner et al. in einer retrospektiven Studie mit 1.419 Patienten. Hier konnte nachgewiesen werden, dass sowohl eine hohe CD4-Zellzahl als auch rascher Therapiebeginn vor allem mit einem TDF-haltigen Therapieregime eine deutliche Verbesserung der HBsAg-Clearance bewirken (Gantner 2018).

4.2.1 Einfluss des CDC-Stadiums

In dieser Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem CDC-Stadium bei HIV-Infektion und der Serokonversionsrate bei chronischer Hepatitis-B-Koinfektion nachgewiesen werden. Dies mag auf den ersten Blick verwunderlich erscheinen, sollte man doch glauben, dass ein guter Immunstatus eine Serokonversion begünstigt. Dieser Umstand lässt sich jedoch durch die Eigenschaften der CDC-Klassifikation erklären:

Die CDC-Klassifikation orientiert sich in ihrer Anwendung einerseits an der Anzahl der CD4-Zellen und andererseits am Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen. Sie gibt einen raschen Aufschluss darüber, wie der bisher schlechteste Zustand eines HIV-Patienten war, kann jedoch keine Informationen über den aktuellen Immunstatus

des Patienten liefern, da keine Rückstufung stattfindet. Somit ist es ohne weiteres möglich, dass unter suffizienter ART ein Patient eine deutliche Steigerung der CD4-Zellzahl erfährt, was im Umkehrschluss eine Verbesserung seines Immunstatus zur Folge hat. Dies führt aber zu keiner Änderung des CDC-Stadiums.

4.2.2 Einfluss von HDV-Superinfektion und/oder HCV-Koinfektion

Hepatitis D ist die schwerwiegendste Form der viralen Hepatitiden und vermehrt sich nur in Menschen, die HBsAg-Träger, also mit Hepatitis B infiziert, sind (Wedemeyer, 2016). Die Ansteckung mit HDV erfolgt ähnlich wie bei HBV: Das Virus wird ebenfalls vor allem parenteral übertragen und konnte durch die Entwicklung von HBV-Impfprogrammen aufgrund seiner Abhängigkeit zum Hepatitis B-Virus besonders in Südeuropa erfolgreich bekämpft werden (Gaeta 2000). Eine Superinfektion mit HDV hat bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten häufiger einen schwerwiegenden Verlauf mit dekompensierter Lebererkrankung und Leberzirrhose und eine deutlich erhöhte Mortalität zur Folge (Calle Serrano 2012, Béguelin 2017). Ein negativer Einfluss auf den Therapieverlauf der Hepatitis B in dieser Studie wäre also im Falle einer Superinfektion zu erwarten gewesen.

Hepatitis C und Hepatitis B sowie HIV zeigen ähnliche Transmissionswege. Während HIV und HBV jedoch besonders über Sexualkontakt übertragen werden, ist die Ansteckungsgefahr im Falle von HCV besonders im Falle von i.v.-Drogenabusus erhöht, jedoch durch Sexualkontakte trotzdem möglich (Boesecke 2016). Eine HIV/HCV-Koinfektion ebenso wie eine HCV/HBV-Koinfektion sind mit einer deutlich erhöhten leberassoziierten Mortalität verbunden und erfordern komplexe Therapieschemata (Boesecke 2016, Mohr 2016). Auch im Falle einer HCV-Koinfektion wäre also eine weniger häufige Serokonversion der chronischen Hepatitis B zu erwarten gewesen.

Ein signifikanter Einfluss einer HDV-Superinfektion ebenso wie einer HCV-Koinfektion auf die Serokonversionsrate der Hepatitis B konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Dabei ist aber zu beachten, dass die in diesen Kohorten vorliegenden Fallzahlen ($n = 6$ für HDV und $n = 7$ für HCV) wohl keine aussagekräftige Schlussfolgerung zulassen.

4.2.3 Einfluss psychischer Erkrankungen

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde anhand der vorliegenden Arztberichte und Verlaufsdokumentation eine möglich psychische Erkrankung erfasst. Ebenfalls dokumentiert wurden anhand der Aktenlage möglich Hinweise auf eine Therapie-Non-Adhärenz. Ein signifikanter Einfluss des Vorliegens einer psychischen Erkrankung auf die Serokonversionsrate konnte nicht unmittelbar nachgewiesen werden. Es zeigte sich lediglich eine bedingte Signifikanz bezüglich des Einflusses auf die Therapie-Non-Adhärenz. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass bei einer höheren Fallzahl der Einfluss psychischer Erkrankungen auf die Compliance des Patienten deutlicher wird. So zeigte eine aktuelle Studie an 682 HIV-Patienten, dass unter anderem depressive Symptome eine ART-Non-Adhärenz begünstigen (Pokhrel 2019).

Weiterhin ist anzumerken, dass diese Studie nicht zwischen einzelnen psychischen Erkrankungen unterscheidet. Patienten mit einer Depression werden ebenso in die Gruppe von Patienten mit psychischen Erkrankungen eingeschlossen, wie Patienten mit einer Polytoxikomanie, bei der mit einem höheren Grad an Incompliance zu rechnen wäre. Um eine genaue Aussage treffen zu können, müssten die einzelnen Krankheitsbilder hier differenziert betrachtet werden.

4.2.4 Diskussion der Einflussgrößen für fortgesetzte HBV-Replikation

Eine schlechte Therapie-Adhärenz wird in den meisten Fällen für eine Fortsetzung der HBV-Replikation verantwortlich gemacht. So waren auch in dieser Studie sämtliche Fälle von High-Level-Virämien und ein Fall einer transienten Low-Level-Virämie mit mangelnder Compliance assoziiert. In vier weiteren Fällen jedoch konnte der Grund für eine transiente Low-Level-Virämie nicht nachvollzogen werden. Ähnliches zeigten Boyd et al. 2014 in einer prospektiven Studie an 111 HIV/HBV-koinfizierten Patienten unter Langzeit-Tenofovir-Therapie. Diese Studie lässt vermuten, dass eine dauerhafte Suppression von HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze eine Adhärenz von 95 - 100 % erfordert, während für eine suffiziente Suppression von HIV eine Adhärenz von bis zu 75 % notwendig ist (Boyd 2014).

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie konnten keine eindeutig signifikanten Korrelationen zwischen klinischen Parametern und fortgesetzter HBV-Virusaktivität benannt werden. Die genetische Varianz von HBV bei einzelnen Probanden wurde dabei nicht berücksichtigt.

4.2.5 Langzeitverträglichkeit der TDF-Therapie bei HBV/HIV-Koinfektion

In dieser Studie wurde zum Monitoring der Nephrotoxizität als häufigste TDF-Nebenwirkung die Erfassung des Kreatinin-Wertes dokumentiert. In zwei Fällen war eine Dosisreduktion notwendig.

In der Literatur ist bekannt, dass TDF meist milde und reversible Nierenfunktionsstörungen hervorrufen kann, in seltenen Fällen kann es jedoch auch zum Nierenversagen zum Beispiel im Rahmen eines Fanconi-Syndroms kommen (Review: Hall 2011). Deshalb ist ein konsequentes Monitoring der Nierenfunktion unabdingbar und es ist weiterhin darauf zu achten, dass Patienten mit einer Nierenschädigung kein TDF erhalten.

Eine Studie von Woodward et al. wies bei 22 Patienten (1,6 % der Probanden) unter TDF-Therapie eine renale Schädigung nach, wobei hier besonders das proximale Tubulus-System betroffen zu sein schien (Woodward 2009). De Vries-Sluijs et al. beschrieben 2010 bei 3 % der Probanden einen Therapieabbruch aufgrund der nephrotoxischen Wirkung von TDF.

In dieser Studie musste in keinem Fall die Therapie aufgrund von Nephrotoxizität abgebrochen werden. Bei 23 % der Patienten wurden jedoch zumindest vorübergehend erhöhte Kreatinin-Spiegel festgestellt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass TDF-unabhängige Ursachen für einen Kreatinin-Anstieg hier nicht gezielt erfasst wurden und so diesem Wert nur eine eingeschränkte Aussagekraft zukommt. Schwere oder irreversible Nierenschäden konnten in dieser Studie nicht dokumentiert werden. Es ist jedoch zu beachten, dass die Nephrotoxizität von Tenofovir nicht Hauptgegenstand dieser Untersuchung war und wie erwähnt bereits hinreichend in Studien dokumentiert ist. Seit 2016 ist mit Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF) ein Prodrug von Tenofovir zugelassen, das durch seine Konfiguration deutlich niedrigere Plasmaspiegel und höhere intrazelluläre Wirkspiegel möglich macht. Durch diese Wirkungsweise erhofft man sich weniger Nebenwirkungen auch in Bezug auf die Nephrotoxizität (Hoffmann 2016).

4.3 Fazit

Es zeigt sich, dass die Serokonversionsrate (definiert als HBsAg-Verlust) höher ist, als bisherige Studien vermuten lassen und, dass auch nach einem längeren Therapiezeitraum mit Tenofovir noch ein Verlust von HBsAg erreicht werden kann. Auch die vollständige Serokonversion mit Ausbildung von anti-HBs ist, selbst nach Jahren der Tenofovir-Therapie, noch möglich. Positive Kontextfaktoren, abgesehen von einer guten Therapie-Adhärenz, sind dabei schwer zu fassen. Dass eine gute Rekonstruktion des Immunstatus unter adäquat eingestellter ART auch die Prognose der HBV-Therapie begünstigt, scheint jedoch naheliegend.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 95 HIV/HBV-koinfizierte Patienten zweier Kohorten des Universitätsklinikums Bonn und des Universitätsklinikums Köln hinsichtlich der Langzeitwirkung einer TDF-haltigen ART untersucht. Es sollte geschaut werden, wie effektiv eine Therapie mit Tenofovir ist und ob möglicherweise auch nach einem langen Behandlungszeitraum von bis zu zehn Jahren noch eine Serokonversion von HBV erreicht werden kann. Dabei wurden außerdem einige bezüglich der Compliance potenziell negative Kontextfaktoren und der Kreatinin-Wert als Maßstab für die Nephrotoxizität der Therapie erfasst sowie als Einflussfaktoren auf das Outcome eine eventuelle Koinfektion bzw. Superinfektion mit HCV und/oder HDV.

Das mediane Alter der Patienten bei Baseline lag bei 40 Jahren (IQR 34 - 45). 78 % der Patienten waren männlich und 22 % weiblich. 57 % der Patienten waren zentraleuropäischer, 27 % afrikanischer Herkunft, 9 % kamen aus Osteuropa und 5 % aus südeuropäischen Regionen. Die hauptsächlichen Transmissionswege waren MSM (43 %), die Abstammung aus einem Endemiegebiet (24 %) und heterosexueller Kontakt (12 %). Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Baseline lag bei 270 / μ l (IQA 140 - 480 / μ l). Das häufigste CDC-Stadium zu Beginn der Therapie war C3 (25 %), gefolgt von A2 (19 %), A3 (15 %) und B3 (15 %). 95 % der Patienten waren bei Baseline HBV-PCR-positiv und in 54 % der Fälle fand sich HBeAg. 43 % der Patienten waren bei Baseline gänzlich HBV-Therapie-naiv und erhielten TDF somit als First Line-Therapie.

Der mediane Follow-up betrug 107 Monate (IQA 76 - 144). 84 % der Patienten erhielten Truvada (TDF/FCT), 16 % eine Kombination aus TDF und 3TC. Insgesamt wurde außerdem in 55 % der Fälle ein „geboosterter“ Protease-Inhibitor, in 40 % NNRTI und in 5 % ein Integrase-Inhibitor eingesetzt. Es zeigte sich ein HBsAg-Verlust bei 15/95 Patienten (16 %) nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 35 Monaten (IQA 18 - 49). Dabei kam es bei 12/15 Patienten (80 %) zur Ausbildung von anti-HBs. Eine partielle Serokonversion mit Ausbildung von anti-HBe konnte bei 26/95 Patienten (27 %) beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Therapieschemata konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Es gelang eine Reduktion von 95 % auf 16 % Patienten mit positiver HBV-PCR. Bei vier Patienten (4,21 %) bestanden transiente Low-Level-Virämien (< 2000 IU /ml)

ohne einen erkennbaren Grund. In 3 Fällen (3,16 %) kam es zu Virämien im Rahmen von dokumentierter Therapie-Non-Adherence, wobei 2/3 High-Level-Virämien (> 2000 IU /ml) waren. Ein Patient zeigte eine transiente Low-Level-Virämie im Rahmen einer Umstellung des ART-Schemas aufgrund von Nebenwirkungen und es gab einen Therapieabbruch aufgrund von virologischen Versagens.

Nachgewiesen wurde eine mediane Zunahme der medianen CD4-Zellzahl von 165 / μ l (IQA 3 – 315 / μ l) in einem medianen Beobachtungszeitraum von 107 Monaten (IQA 76 - 144 Monate).

7,4 % der Patienten wiesen zusätzlich eine Hepatitis-C-Koinfektion und 6,3 % Patienten eine Hepatitis-D-Superinfektion auf. Es zeigte sich hier kein relevanter Einfluss auf das Outcome, wobei dies am ehesten auf die niedrige Fallzahl der Ko- bzw. Superinfektionen zurückzuführen ist.

Bezüglich der Nephrotoxizität bestand in 23 % der Fälle ein vorübergehender Kreatinin-Anstieg und es war in einem Fall die Dosisreduktion von TDF notwendig. In allen Fällen normalisierten sich die Kreatinin-Werte im Verlauf.

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass die Serokonversionsrate HIV/HBV-koinfizierter Patienten unter TDF-haltiger Therapie höher liegt als bis dato vermutet und, dass auch nach Jahren noch mit einem HBsAg-Verlust zu rechnen ist. Bezüglich der bisherigen Nebenwirkungen ist zu vermuten, dass durch die Einführung von TAF als Weiterentwicklung von TDF in der ART eine bessere Verträglichkeit und niedrigere Nephrotoxizität erreicht werden kann, sodass die Lebensqualität HIV/HBV-infizierter Patienten weiter verbessert wird.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Rockstroh 2018)	11
Abbildung 2: Übersicht zur Therapie-Indikation bei einer Hepatitis B. Eingeschränkte Leberfunktion: Verlängerte Prothrombinzeit (Quick-Wert < 50 %). (Cornberg 2011).17	
Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus der chronischen Hepatitis B (Cornberg 2011)	24
Abbildung 4: Wann kann die Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga beendet werden? (Cornberg 2011).....	25
Abbildung 5: Ethnischer Hintergrund der Patienten in Prozent (modifiziert, Boesecke et al. 2017)	32
Abbildung 6: Angewendete antiretrovirale Medikamente in Prozent (Boesecke et al. 2017).....	38
Abbildung 7: Absolute Anzahl der Patienten mit Nachweis von HBsAg zum Zeitpunkt der Baseline und nach einem medianen Follow-up von 35 Monaten (modifiziert, Boesecke et al. 2017)	41

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die AIDS-Epidemie nach Daten von UNAIDS, 2014 (www.unaids.org).....	9
Tabelle 2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 (Rockstroh 2014).....	12
Tabelle 3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (modifiziert, Rockstroh 2014).....	123
Tabelle 4: Übersicht antiretroviraler Medikamente (modifiziert, Hoffmann 2016)	20
Tabelle 5: Übersicht TAF-/TDF-Kombinationspräparate (modifiziert, Hoffmann 2016).....	26
Tabelle 6: Häufigkeit der unterschiedlichen CDC-Stadien	33
Tabelle 7: Häufigkeit der unterschiedlichen HIV/HBV-Transmissionswege.....	34
Tabelle 8: Baseline-Charakteristika (modifiziert, Boesecke et al. 2017)	35
Tabelle 9: Häufigkeit und Erstdokumentationszeitraum psychischer Erkrankungen.	35
Tabelle 10: Häufigkeit und Erstdokumentationszeitraum Diabetes mellitus	36
Tabelle 11: Follow-up-Charakteristika (modifiziert, Boesecke et al. 2017)	42

8. Literaturverzeichnis

Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005, 365:682-686

Audsley J, Avihingsanon A, Littlejohn M, Bowden S, Matthews G, Fairley CK, Lewin SR, Sasadeusz J. Progressive HBsAg loss in HIV-HBV co-infected individuals on tenofovir-inclusive cART. 25th CROI 2018 Abstract No 619

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-871

Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Lüthi A, Cavassini M, Günthard HF, Battegay M, Bernasconi E, Schmid P, Calmy A, Braun D, Furrer H, Rauch A, Wandeler G, the Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *Journal of Hepatology* (2016), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.007>

Block TM, Alter HJ, London WT, Bray M. A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antiviral Research* 2016;131:109-131

Boesecke C, Busch F, Lehmann C, Schwarze-Zander C, Malin J, Vehreschild JJ, Wasmuth JC, Fätkenheuer G, Rockstroh JK. Increased rates of HBV seroconversion under longterm HBV-active therapy in HBV/HIV. 24th CROI 2017 Abstract No 580

Boesecke C, Mauss S, Rockstroh JK. Management of HCV/HIV Coinfection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology A clinical textbook*. 7th Edition 2016:391-408

Boyd A, Gozlan J, Maylin S, Delaugerre C, Peytavin G, Girard PM, Zoulim F, Lacombe K. Persistent Viremia in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis B Coinfected Patients Undergoing Lon-Term Tenofovir: Virological and Clinical Implications. *Hepatology* 2014;60:497-507

Boyd A, Maylin S, Gozlan J, et al. Use of hepatitis B surface and "e" antigen quantification during extensive treatment with tenofovir in patients co-infected with HIV-HBV. *Liver Int.* 2014 Mar;35:795-804

Calle-Serrano B, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis Delta and HIV infection. *Seminars in Liver Disease* 2012 May;32:120-129

Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993, 42: 329-31.

Chun HM, Roediger MP, Huppler Hullsiek K, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, Peel SA, Jagodzinski LL, Weintrob AC, Ganesan A, Wortmann G, Crum-Cianflone NF, Maguire JD, Landrum ML, the Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Hepatitis B Virus Coinfection Negatively Impacts HIV Outcomes in HIV Seroconverters. *J Infect Dis* 2011: 205:185-193

Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus From West African patients with AIDS. *Science* 1986;233:343

Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, Schirmacher P, Dathe K, Kopp IB, Zeuzem S, Gerlich WH, Manns MP. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Gastroenterol.* 2011; 49:871-930

Deutsche AIDS-Gesellschaft. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. 2015:6-8
Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. 2013:5 ff.

De Vries-Sluijs T et al. Long-term Therapy With Tenofovir Is Effective for Patients Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus. *Gastroenterology*, 2010: Volume 139, Issue 6, 1934 - 1941

European AIDS Clinical Society-Guidelines Version 8.2, Januar 2017, http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf

Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005, 11:1170-1172

Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, Sagnelli E, Brunetto MR, Rizzetto M. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* October 2000: 32;4:824–827

Gantner P, Cotte L, Allavena C, Bani-Sadr F, Huleux T, Duvivier C, Valantin MA, Jacomet C, Joly V, Cheret A, Pugliese P, Delobel P, Cabie A, Rey D for the Dat'AIDS Study Group. Higher rates of HBsAg clearance with TDF-containing therapy in HBV/HIV coinfection. 25th CROI 2018 Abstract No 617

Ganem D, Price A M. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29

Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011: 57,773-780

Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SL, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disporcil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2011:140,132-143

Herold G et al. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Herold; 2014: 522 ff.

Hoffmann C. ART. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. *HIV 2014/2015*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014:58-260

Hoffmann C. Medikamente in: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2016/2017. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2016:636-674

Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, et al. Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62,655-663

Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:654-656

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, for the EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*: 2005 April 8;19:593–601

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.

Lallemant F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. *J AIDS* 2002: 30,187-190.

Matthews GV, Ali RJ, Avihingsanon A, et al. Quantitative HBsAg and HBeAg predict hepatitis B seroconversion after initiation of HAART in HIV-HBV coinfecting individuals. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8:e6129

McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603

Mohr R, Boesecke C, Wasmuth JC. Hepatitis B. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology A clinical textbook*. 7th Edition 2016:39-54

Mohr R, Schwarze-Zander C, Rockstroh JK. HBV/HCV Coinfection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology A clinical textbook*. 7th Edition 2016:409-419

Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002, 12:179-193

Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, Kalapothaki V, Hatzakis A. Impact of Hepatitis B Virus Infection on the Progression of AIDS and Mortality in HIV-Infected Individuals: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1763-1771

Núñez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of Chronic Hepatitis B in the Human Immunodeficiency Virus–Infected Patient: Present and Future. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1678-1685

Núñez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 2005;5:374-382

Obel N, Omland LH, Kronborg G, et al. Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study. Myer L, ed. *PLoS ONE*. 2011;6:e22698

Pokhrel K N, Pokhrel K G, Sharma V D, Poudel K C, Neupane S R, Mlunde L B, Jimba M. Mental health disorders and substance use among people living with HIV in Nepal: their influence on non-adherence to anti-retroviral therapy. *AIDS Care*. 2019 Aug;31:923-931.

Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, et al. Suppression of HBV by Tenofovir in HBV/HIV Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013;8:e68152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068152>

Robert-Koch-Institut. Virushepatitis B und D im Jahre 2014. Epidemiologisches Bulletin 2015;29;271-288

Rockstroh JK. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2018/2019. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018:2-14

Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. AIDS 2001, 15: 1019-1023

Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, Mauss S, Rockstroh JK. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. AIDS. 2008 Jul 31;22:1399-1410

Streeck H, Altfeld M. Die akute HIV-1-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2014/2015. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014:54-62

Thibault V, Stitou H, Desire N, Valantin M-A, Tubiana R, Katlama C. Six-year follow-up of hepatitis B surface antigen concentrations in tenofovir disoproxil fumarate treated HIV–HBV-coinfected patients. Antiviral Therapy 2011; 16:199-205; doi: 10.3851/IMP1723

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Muñoz A, Thomas DL. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet. 2002 Dec 14;360:1921-1926

Van Bömmel F, Wiegand J, Berg T. Treatment of hepatitis B infections. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology A clinical textbook. 7th Edition 2016:157-200

Wasmuth JC, Boesecke C, Rockstroh JK. HIV und HBV-Koinfektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2016/2017. Hamburg: Medizin Fokus Verlag 2016:426-431

Wasmuth JC, Rockstroh JK. HIV und HBV-Koinfektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2014/2015. Hamburg: Medizin Fokus Verlag 2014:573-579

Wedemeyer H. Hepatitis D - Diagnosis and Treatment. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology A clinical textbook. 7th Edition 2016:201-217

Woodward CLN, Hall AM, Williams IG, Madge IS, Copas A, Nair D, Edwards SG, Johnson MA, Connolly JO, The Mortimer Market Centre, Camden PCT, London, Royal Free and University College Medical School, London and Royal Free Hospital, London, UK. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. HIV Medicine 2009;10,482–487

9. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh für die Fragestellung, seine Geduld, konstruktive Kritik und seine immer wieder motivierenden Worte. Danke für alles, Jürgen.

Ich danke PD Dr. med. Christoph Boesecke für seine Unterstützung bezüglich der Wirren der Statistik, rasche und geduldige Antworten auf unzählige Emails und ein offenes Ohr für noch so dumme Nachfragen.

Ich danke dem großartigen Team der Immunologischen Ambulanz der Uniklinik Bonn für seine unkomplizierte und freundliche Hilfe bei der Datenerhebung in der Uniklinik Bonn.

Ich danke PD Dr. med. Clara Lehmann und ihrem Ambulanz-Team für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung in der Uniklinik Köln.

Ich danke Daniel Risse für seine Geduld, seine Nachhilfestunden in SPSS und wahre Freundschaft.

Vielen Dank an Silke für die schnellste Korrektur diesseits von Mexiko.

Ich danke meiner Familie dafür, dass sie immer da ist, mich in allem unterstützt und immer ein offenes Ohr und Herz für mich hat.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Anna. Deine motivierenden Worte, deine Unterstützung, deine Positivität, dein Verständnis und deine Liebe haben mir den Schwung und die Kraft gegeben, die es zur Fertigstellung dieser Arbeit brauchte. Ich liebe dich.