

Therapie der chronischen Hepatitis C bei HIV-Infektion: Prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung

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

Miriam Janke
aus Leverkusen

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Franz Ludwig Dumoulin

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.10.2010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

Für Manuel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	10
1.1 Epidemiologie und natürlicher Verlauf	10
1.1.1 Hepatitis C.....	10
1.1.2 HIV	11
1.2 Epidemiologie und Transmissionswege von HIV/HCV-Koinfektionen.....	14
1.3 Natürlicher Verlauf der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion	14
1.4 Verlauf der HIV-Infektion bei HCV-Koinfektion.....	15
1.5 Verlauf der HIV/HCV-Koinfektionen unter HAART	16
1.6 Therapiestrategien bei Hepatitis C- Entwicklung des Wissensstandes.....	18
1.6.1 Monotherapie mit konventionellem Interferon.....	18
1.6.2 Monotherapie mit Ribavirin.....	18
1.6.3 Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin.....	18
1.7 Medikamentenprofile.....	20
1.7.1 PEG-Interferon-alpha-2a und –alpha 2b.....	20
1.7.2 Ribavirin	21
1.8 Therapie der Hepatitis C bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten.....	22
1.9 Fragestellung	23
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Patientenpopulation	25
2.2 Therapieplan und Behandlungsdauer	25
2.3 Laboruntersuchungen	26
2.3.1 Allgemeine hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen.....	26
2.3.2 HIV- und HCV-RNA.....	27
2.3.4 Lymphozytentypisierung.....	27

2.4	Studienendpunkt	28
2.5	Statistische Methoden	28
3.	Ergebnisse	30
3.1	Patientenbeschreibung	30
3.1.1	Alter, Geschlecht und Gewicht	32
3.1.2	Risikofaktoren	33
3.1.3	Hoch aktive antiretrovirale Therapie	33
3.1.4	HCV-Genotypen	34
3.1.5	Dosierung von Ribavirin	35
3.1.6	Laborparameter vor Therapiebeginn	37
3.1.6.1	Laborchemische Kenngrößen der HIV-Infektion	37
3.2	Virologische Ansprechraten	38
3.2.1	End of treatment response, SVR, NR	38
3.2.2	EVR und RVR	40
3.2.3	Genotypverteilung	40
3.3	Prädiktive Faktoren	41
3.3.1	Prädiktive Faktoren für SVR	41
3.3.2	Prädiktive Faktoren für EVR	43
3.4	Klinisch-chemische und hämatologische Verlaufsparemeter	45
3.4.1	Kontrollparameter der HIV-Infektion	45
3.4.2	Biochemisches Therapieansprechen	47
3.4.3	Hämatologische Verlaufsparemeter	48
3.5	Therapieabbruch	51
4.	Diskussion	53
4.1	Methodik	53
4.2	Patientenkollektiv	54
4.3	Virologische Ansprechraten	54

4.4	Prädiktive Faktoren für SVR.....	57
4.4.1	HCV-Genotypen	57
4.4.2	Early virological response.....	58
4.4.3	Rapid virological response	60
4.5	Prädiktive Faktoren für EVR.....	62
4.6	Klinisch-chemische und hämatologische Verlaufsparemeter	65
5.	Zusammenfassung.....	68
6.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	70
7.	Literaturverzeichnis	73
8.	Lebenslauf	87

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immundeficiency Syndrome
AZT	Zidovudin
CD4	Cluster of differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Zytomegalie-Virus
D4T	Stavudin
DDI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EOT	End of treatment Response
EVR	Early Virological Response
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HBs-Ag	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
NPV	Negative Predictive Value

NRTI	Nukleosidische/ Nukleotidische Reverse- Transkriptase-Inhibitoren
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG-IFN	pegyliertes Interferon
PPV	Positive Predictive Value
RNA	Ribonukleinsäure
RVR	Rapid Virological Response
SVR	Sustained Virological Response
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und natürlicher Verlauf

1.1.1 Hepatitis C

Als Erreger der Non-A Non-B Hepatitis wurde mittels molekularbiologischer Methoden im Jahr 1989 erstmals das Hepatitis C-Virus (HCV) identifiziert und isoliert (Choo et al., 1989). Es handelt sich um ein RNA-Virus aus der Gruppe der Flaviviridae. Weltweit hatten nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) 2 bis 3 % der Weltbevölkerung, entsprechend etwa 120 bis 170 Millionen Menschen, Kontakt mit HCV, von diesen können rund 100 bis 130 Millionen als infiziert gelten (Anonym, 2008). In Deutschland beträgt die Zahl der chronischen Hepatitis-C-Virussträger etwa 400.000 bis 500.000, was einer Prävalenz von 0,4 bis 0,7 % entspricht (Anonym, 2008). Die Übertragung von HCV erfolgt fast ausschließlich auf parenteralem Wege über Blut, Blutprodukte, Organtransplantationen und Spritzen. Die akute Infektion verläuft in der Regel bei immunkompetenten Patienten asymptomatisch. Das Risiko einer fulminanten Hepatitis ist relativ gering (Wright et al., 1991). In etwa 50 bis 80 % besteht das Risiko einer Chronifizierung, dies ist in 20 % der Fälle mit dem Auftreten einer Leberzirrhose assoziiert. Das Risiko an einem hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu erkranken ist ebenfalls signifikant erhöht. Zu einer Ausheilung kommt es in 20 bis 50 % der Fälle.

Typisch für das HCV ist seine hohe Mutationsrate und die hierdurch bedingte Heterogenität des Virusgenoms. Im Wesentlichen lassen sich 6 Hauptgenotypen unterscheiden, die weltweit eine unterschiedliche Verteilung aufweisen. In Europa dominiert der Genotyp 1b bei HCV-positiven Hämophilen (Pol et al., 1994), er lässt sich bei 2/3 der Posttransfusions-Hepatitis-C-Fälle nachweisen. Bei intravenös Drogenabhängigen treten vermehrt die Genotypen 1a und 3a auf während sich Genotyp 4 meist bei Patienten aus Russland findet. Auch Mischinfektionen unterschiedlicher Genotypen kommen vor.

1.1.2 HIV

Das Humane Immundefizienz Virus (HIV) wurde erstmals 1983 als verursachender Erreger der Immunschwäche-Erkrankung AIDS isoliert (Barre-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1984). Das Virus gehört zu der Gruppe der Lentiviridae aus der Familie der humanpathogenen Retroviren. Man unterscheidet zwischen HIV-1 und HIV-2, wobei beide Formen als gleichermaßen pathogen anzusehen sind. Die Virionen bevorzugen eine selektive Bindung an CD4-Zellen, insbesondere an CD4-Lymphozyten. Der durch die Zerstörung dieser Zellen entstehende Immundefekt führt im Spätstadium zum sogenannten Acquired Immundeficiency Syndrome (AIDS). Dieses ist durch das Auftreten von opportunistischen Infektionen oder HIV-assoziierten Neoplasien gekennzeichnet. Dabei kann der Übergang in das Vollbild AIDS nach Monaten, oft aber auch erst mit mehreren Jahren Latenz, auftreten. Im Mittel entwickeln 90 % der Patienten nach 10 Jahren ein AIDS-definierendes Ereignis.

Die klinischen Stadien im Verlauf der HIV-Infektion werden nach der CDC-Klassifikation (A bis C) eingeteilt. Kategorie A beinhaltet dabei die akute bzw. die asymptomatische HIV-Infektion, wogegen Kategorie C AIDS-definierende Erkrankungen beinhaltet. In Kategorie B sind Krankheitssymptome aufgelistet, die nicht in die Kategorie C fallen, trotzdem aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind. Eine weitere Einteilung erfolgt nach dem Immunstatus (1 bis 3) (siehe Tabelle 1 und 2) (CDC 1993).

CD4-Zellzahl/μl	A (asymptomatisch bzw. akut)	B (symptomatisch aber nicht A oder C)	C (symptomatisch, AIDS-definierende Erkrankungen)
>500/μl	A1	B1	C1
200 – 499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

Tabelle 1: CDC-Klassifikation: Einteilung der HIV-Erkrankung nach Laborkriterien

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B

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

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

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- 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
- Lymphom: Burkitt, immunoblastisches oder primär zerebrales
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Tabelle 2: CDC-Klassifikation: Einteilung der HIV-Erkrankung nach klinischen Merkmalen

Schätzungen von UNAIDS zufolge sind etwa 40 Millionen Menschen weltweit mit dem HI-Virus infiziert, in Deutschland lebten Ende des Jahres 2007 etwa 56.000 HIV-infizierte Menschen (Anonym, 2007).

Die Übertragung von HIV erfolgt heutzutage in den Industriestaaten überwiegend durch homosexuellen, ungeschützten Geschlechtsverkehr oder durch den Austausch infizierter Spritzen bei intravenösem Drogenabusus. In Afrika und Asien besteht der Übertragungsweg hauptsächlich in ungeschütztem heterosexuellem Geschlechtsverkehr.

1.2 Epidemiologie und Transmissionswege von HIV/HCV-Koinfektionen

Die Anzahl der doppelinfizierten Patienten weltweit ist unklar. In Deutschland leben etwa 6000 HIV/HCV-koinfizierte Patienten, somit sind 10 bis 15 % aller HIV-positiven Menschen Deutschlands gleichzeitig auch seropositiv für HCV. Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund 10 mal infektiöser ist als HIV (Cardo et al., 1997), sind besonders intravenös Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten von Doppelinfektionen betroffen. So betrug in Studien von Cardo et al. (1997) und Zylberberg et al. (1996) die Prävalenz einer HIV/HCV-Koinfektion bei intravenös drogenabhängigen Patienten 52 bis 90 %.

Die sexuelle Transmission von HCV ist mit einer Wahrscheinlichkeit von <0,1 % wesentlich geringer als die Übertragung von HIV, daher sind HCV-Monoinfektionen sowie Koinfektionen mit HIV bei homosexuellen Männern eher selten. In letzter Zeit wurden allerdings Häufungen von akuten Hepatitis-C-Fällen bei homosexuellen Männern in verschiedenen europäischen Großstädten verzeichnet (Vogel, 2004). Dies lässt vermuten, dass eine sexuelle Übertragung durchaus möglich ist und abhängt von der Anzahl der Partner und der Art der angewandten Sexualpraktiken.

Die perinatale (vertikale) Transmissionsrate von HCV liegt bei unter 1 % und stellt somit ein seltenes Ereignis dar. Bei gleichzeitiger HIV-Infektion der Mutter und insbesondere mit fortschreitender Immundefizienz kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Transmissionsrate auf bis zu 30 % (Zanetti et al., 1995). Unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) und Sectio caesaria lässt sich dieses erhöhte Risiko allerdings wieder auf unter 1 % reduzieren.

1.3 Natürlicher Verlauf der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

Der klinische Verlauf von HCV wird bei gleichzeitiger HIV-Infektion vor allem durch die HIV-assoziierte Immunsuppression bestimmt; mit fortschreitender Immundefizienz wird der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt. Erste Daten hierzu stammten aus der amerikanischen Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS) (Eyster et al., 1993). Das Patientenkollektiv bestand hier aus 223 hämophilen Patienten mit bekannter HIV/HCV-

Koinfektion, als Kontrollgruppe diente eine Hämophiliekohorte mit HCV-Monoinfektion. 10 % der koinfizierten Hämophilen entwickelten in dieser Studie nach einer Latenzzeit von 10-20 Jahren ein Leberversagen noch vor dem Auftreten opportunistischer Infektionen oder Neoplasien. In der Kontrollgruppe hingegen konnte im Beobachtungszeitraum kein einziger Fall von Leberversagen verzeichnet werden. In weiteren Untersuchungen konnte ebenfalls bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion und fortschreitender Immunsuppression (definiert als das Neuauftreten AIDS-definierender Ereignisse oder ein Abfall der CD4-Zellzahl unter 100 Zellen/ μ l) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch fortschreitende Lebererkrankung festgestellt werden (Bierhoff et al., 1997 und Rockstroh et al., 1996).

In der Tat entwickeln etwa 15-25 % aller doppelinfizierten Patienten im Verlauf von 10 bis 15 Jahren nach initialer HCV-Infektion eine Leberzirrhose (Soto, 1997). In einer im Jahr 2004 veröffentlichten, europäischen Kooperationsstudie zum Ausmaß der Leberfibrose bei koinfizierten Patienten wurden Leberbiopsien von insgesamt 914 Patienten ausgewertet. Als prädiktive Faktoren für eine fortgeschrittene Leberfibrose wurden ein Lebensalter >35 Jahren, Alkoholgenuss von >50g/Tag sowie eine CD4-Zellzahl unter 500/ μ l evaluiert (Martin-Carbonero et al., 2004).

Gerade die Feststellung, dass es mit höherem Alter zu einer schnelleren Progression der Leberfibrose zu kommen scheint, bildet eine Grundlage für die dringliche Therapieindikation in diesem Patientenkollektiv.

1.4 Verlauf der HIV-Infektion bei HCV-Koinfektion

Während die gleichzeitige HIV-Infektion eindeutig den Verlauf der Hepatitis-C-Infektion bei doppelinfizierten Patienten beschleunigt, bleibt es weiter unklar, ob es umgekehrt bei einer HCV-Infektion auch zu einem ungünstigen Verlauf der HIV-Infektion kommt.

Im Jahr 2000 wurde eine große Schweizer Kohortenstudie zum klinischem Verlauf, Überleben und Immunrekonstitution unter antiretroviraler Therapie bei HIV/HCV-Koinfektion veröffentlicht (Greub et al., 2000). In dieser Untersuchung war die

Wahrscheinlichkeit der Progression zu einem neuen AIDS-definierendem Ereignis oder Tod mit dem Vorliegen einer HCV-Koinfektion assoziiert. Eine ähnlich auffällige Korrelation ergab sich auch bei aktivem intravenösem Drogenabusus. HIV/HCV-koinfizierte Patienten boten unter antiretroviraler Therapie einen signifikant geringeren CD4-Zellanstieg im Sinne einer Immunrekonstitution als HIV-monoinfizierte Patienten. Interessanterweise konnte dieser Ansatz in einer Follow-Up-Studie nach 4 Jahren nicht belegt werden (Kaufmann et al., 2003). Im Rahmen dieser Untersuchung zeigten sich hinsichtlich der Immunrekonstitution unter HAART keine signifikanten Unterschiede zwischen HIV-monoinfizierten und HIV/HCV-koinfizierten Patienten derselben Kohorte.

Weitergehende Untersuchungen in der großen EuroSIDA Kohorte konnten ebenfalls keinen Einfluss des HCV-Serostatus auf die Progression der HIV-Infektion feststellen. Das virologische und immunologische Therapieansprechen der evaluierten Patienten auf eine hochaktive antiretrovirale Therapie war nicht signifikant abhängig von einer vorhandenen HCV-Koinfektion. Erwartungsgemäß konnte in dieser Studie allerdings eine signifikant höhere Rate an Todesfällen bedingt durch hepatische Komplikationen bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit alleiniger HIV-Infektion verzeichnet werden (Rockstroh et al., 2005).

1.5 Verlauf der HIV/HCV-Koinfektionen unter HAART

Eine frühe Untersuchung, welche sich mit dem Einfluss einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf die Hepatitis C—Infektion bei doppelinfizierten Hämophilen beschäftigte, zeigte keine Signifikanz hinsichtlich einer Abnahme der HCV-Viruslast unter antiretroviraler Tripletherapie. Trotz signifikantem Anstieg der Helferzellzahl und erfolgreicher Supprimierung der HI-Viruslast blieb der HCV-RNA-Spiegel fast konstant (Rockstroh et al., 1998).

Bush et al. stellten in einer Studie aus dem Jahr 1999 fest, dass es bei virologischem Versagen einer HAART zu einer signifikanten Elevation sowohl der HIV-RNA als auch

der HCV-RNA kam. Hieraus schlossen die Untersucher, dass es unter einer erfolgreichen HAART zumindest zu einer Stabilisierung der HCV-RNA-Spiegel kommt.

In einer weiteren Kohortenanalyse konnte postuliert werden, dass HIV/HCV-koinfizierte Patienten, welche eine HAART erhielten, eine deutlich geringere Sterblichkeit durch lebererkrankungsassoziierte Komplikationen aufwiesen als Patienten ohne oder mit nur suboptimaler antiretroviraler Therapie, bestehend aus nur einem oder zwei Nukleosidischen/Nukleotidischen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NRTI) (Qurishi et al., 2003). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die durch die HAART hervorgerufene Stärkung des Immunsystems offensichtlich das weitere Voranschreiten der HCV verlangsamen kann. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine Studie von Bräu et al (2005). Hier zeigte sich, dass mit zunehmender HI-Viruslast (>100.000 cps/ml) und/oder abnehmender CD4-Zellzahl ($<350/\mu\text{l}$) bei koinfizierten Patienten die Progression der Leberfibrose deutlich beschleunigt wird (Bräu et al., 2005).

Eine neuere spanische Kohortenstudie über den Effekt einer Immunrekonstitution durch HAART bei Doppelinfizierten zeigte, dass diejenigen Patienten, die unter antiretroviraler Therapie den effektivsten CD4-Zellanstieg boten, am Geringsten von lebererkrankungsassoziiierter Morbidität und Mortalität betroffen waren (Pineda et al., 2007).

Als Konsequenz der vorliegenden Ergebnisse empfehlen die aktuellen Richtlinien der European AIDS Clinical Society daher einen vergleichbar frühzeitigen Beginn der HAART bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ähnlich wie bei HIV-Monoinfizierten. Ob der Nutzen der HAART und der positive Einfluss auf den Verlauf der Leberfibroseprogression langfristig durch eine zusätzliche Hepatotoxizität der antiretroviralen Medikation oder direkte medikamententoxische Effekte gefährdet wird, bleibt aktuell noch abzuwarten.

1.6 Therapiestrategien bei Hepatitis C- Entwicklung des Wissensstandes

1.6.1 Monotherapie mit konventionellem Interferon

Primäres Ziel der Hepatitis C-Therapie ist es, eine langfristige Viruseradikation zu erreichen. Noch vor nicht allzu langer Zeit war eine Monotherapie mit Interferon alpha die einzig wirksame Möglichkeit der HCV-Medikation (Davis et al., 1988; Poynard et al., 1996). Innerhalb der ersten 12 Wochen der Therapie ließ sich in 40 % der behandelten Fälle eine Normalisierung der Transaminasen und ein Abfall der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze erreichen. Langfristige Ansprechraten (>48 Wochen) fielen mit 10-15 % aber nicht zufriedenstellend aus (Poynard et al., 1995; 1996).

1.6.2 Monotherapie mit Ribavirin

Bodenheimer stellte im Jahr 1997 fest, dass eine Monotherapie mit dem Guanosinanalogon Ribavirin zur Eradikation der Hepatitis C keine Alternative darstellt. In seiner Untersuchung zeigte sich, dass es unter einer Therapie mit Ribavirin zwar zu einem biochemischen Therapieansprechen in Form eines Transaminasenabfalls kommt, die Virusreplikation von Hepatitis C jedoch nicht gehemmt wird und somit eine persistierend hohe HC-Viruslast im Blut nachweisbar bleibt (Bodenheimer et al., 1997).

1.6.3 Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin

Durch eine Kombination von konventionellem Interferon mit Ribavirin ließ sich eine deutliche Therapieverbesserung hinsichtlich der Ansprechraten gegenüber der zuvor etablierten Interferon-Monotherapie erreichen (Mc Hutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie verglichen Reichard et al. (1998) die Therapieerfolge einer Interferon-Monotherapie gegenüber einer Kombinationsbehandlung mit Interferon und Ribavirin. Die langfristigen Ansprechraten im Sinne einer dauerhaften HCV-RNA-Negativierung waren mit 46 % unter

Kombinationstherapie signifikant besser als unter Interferon-Monotherapie (21 %) (Reichard et al., 1998).

Jüngster Schritt zur Verbesserung der HCV-Eradikationsraten war die Einführung der pegylierten (PEG) Interferone. Durch Bindung von Interferon alpha an Polyethylenglykol, in der Fachsprache Pegylierung genannt, konnte die Pharmakokinetik der Interferone deutlich optimiert werden (Glue et al., 2000). Durch dieses Verfahren verlängert sich die Halbwertszeit von Interferon erheblich, der Vorteil besteht in konstant hohen Wirkspiegeln und einer nur noch einmal wöchentlich notwendigen Applikation des Medikaments (im Vergleich zu 3-maliger Applikation bei konventionellem Interferon). Gerade Patienten, die mit HCV Genotyp 1 infiziert sind, profitieren hiervon erheblich (Lindsay et al., 2001; Manns et al., 2001). Mittlerweile können so fast die Hälfte der Genotyp 1-Infizierten und bis zu 80 % der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 dauerhaft geheilt werden (Wedemeyer et al., 2002).

Aktuelle Leitlinien empfehlen für Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder -4 Infektion eine Standardtherapiedauer von 48 Wochen. Bei niedriger Ausgangsviruslast (< 600.000 bis 800.000 IU/ml) und vollständiger Negativierung der HCV-RNA zu Woche 4 der Therapie, genannt rapid virological response, ist eine Verkürzung der Therapie auf 24 Wochen zu überdenken. Sogenannte Slow Responder, also Patienten, deren HCV-Viruslast nach 12 Wochen Therapie zwar um mindestens 2 log-Stufen gefallen ist, die aber dennoch zu Woche 24 nicht vollständig HCV-RNA-negativ sind, profitieren laut neuester Studienergebnisse von einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen zur Reduktion der Rückfallrate (Sarrazin et al., 2010).

Die Standardtherapiedauer bei Infektion mit HCV Genotyp 2 oder 3 beträgt nach momentanen Empfehlungen 24 Wochen. Eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen ist zu überdenken bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 400.000 bis 800.000 IU/ml), dem Vorliegen von rapid virological response und dem Fehlen von negativen Prädiktoren wie beispielsweise einer ausgedehnten Leberfibrose. Eventuell profitieren demgegenüber Patienten mit einer hohen Ausgangsviruslast (> 800.000 IU/ml) und bereits eingetretenen Komplikationen der chronischen HCV-Infektion wie einer progredienten Leberzirrhose von einer Therapieverlängerung auf 48 Wochen (Sarrazin et al., 2010).

1.7 Medikamentenprofile

1.7.1 PEG-Interferon-alpha-2a und –alpha 2b

Bei PEG-IFN- α -2a und PEG-IFN- α -2b handelt es sich um Konjugate der rekombinanten Interferone alpha-2a und alpha-2b mit Monomethoxy-Polyethylenglykol. Beide Interferone unterscheiden sich nur durch eine Aminosäure. Das Interferon-alpha-Protein wird durch die Pegylierung wie in einem Schutzmantel vor dem enzymatischen Abbau geschützt, wodurch sich die Halbwertszeit erheblich verlängert. Sie liegt bei PEG-IFN- α -2a bei 50 bis 130 Stunden und bei PEG-IFN- α -2b bei 30-40 Stunden.

PEG-IFN- α -2b wird gewichtsadaptiert in einer Dosis von 1,5 μ g/kg Körpergewicht einmal wöchentlich subkutan appliziert, PEG-IFN- α -2a gewichtsunabhängig in einer festen Dosis von 180 μ g/Woche.

Typische Nebenwirkungen unter einer Interferon-Therapie sind:

- Grippale Symptome wie Fieber, Cephalgien, Arthralgien, Myalgien und Abgeschlagenheit
- Gastrointestinale Störungen mit Diarrhoe, Übelkeit, Gewichtsverlust
- Psychische Störungen wie Depression, Angstzustände, emotionale Labilität und Schlafstörungen
- Trockene Haut und Hautausschlag, Haarausfall
- Laborchemische Veränderungen wie Neutropenie und Thrombozytopenie
- Rötungen an der Injektionsstelle

Typischerweise treten die Nebenwirkungen innerhalb von zwei bis acht Stunden nach der Initialdosis auf. Meist setzt nach drei bis fünf Tagen eine Tachyphylaxie der Beschwerden ein. Zur Behandlung der vornehmlich häufig grippeartigen Symptome ist in der Regel eine Begleitmedikation mit Paracetamol eine Stunde vor der subkutanen Injektion bzw. alle 4 Stunden danach ausreichend.

PEG-IFN- α -2a und PEG-IFN- α -2b sind im Handel als Pegasys® und PegIntron® frei erhältlich.

1.7.2 Ribavirin

Bei Ribavirin handelt es sich um ein oral aktives, synthetisches Guanosinanalogen. Aufgrund einer guten Bioverfügbarkeit mit 45-65 % erfolgt die Anwendung peroral. Unter einer Behandlung mit Ribavirin werden folgende Nebenwirkungen beschrieben:

- Psychische Veränderungen wie Depression, Schlafstörungen und selten Suizidalität
- Trockene Haut und Hautausschlag
- Husten und Dyspnoe
- Pruritus
- Laborchemische Veränderungen wie Anämie
- Teratogene Veränderungen

Insgesamt ist die Ausprägung der Ribavirin-Nebenwirkungen meist gering. Laborchemisch kommt es infolge der Ribavirin-induzierten osmotischen Hämolyse zu einem Abfall des Hämoglobins mit einem Maximum nach etwa 4 Wochen Kombinationstherapie. Nach Absetzen von Ribavirin sind diese Veränderungen rasch reversibel. Aufgrund des teratogenen Risikos müssen Patientinnen sowie Patienten und ihre Partner/Innen für die Dauer der Therapie und 6 Monate darüber hinaus eine sichere Empfängnisverhütung praktizieren.

Als Standardmedikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ist Ribavirin als Rebetol® und Copegus® frei im Handel erhältlich.

1.8 Therapie der Hepatitis C bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten

Die Therapie der Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten unterscheidet sich im Wesentlichen in zwei Punkten von der Therapie der Hepatitis C bei Monoinfizierten: Die Ansprechraten sind aufgrund des Immundefekts niedriger, und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sind häufiger. Wie auch bei der HCV-Monoinfektion gilt die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin als Standardtherapie der Hepatitis C bei Doppelinfizierten. Es gibt im Wesentlichen drei große Therapiestudien, die methodisch und inhaltlich den aktuellen Therapiestandard definiert haben.

Die erste dieser Studien, die unter dem Namen APRICOT bekannt wurde, teilte sich auf in drei Therapiearme. Jeder Therapiearm umfasste nahezu 300 Studienteilnehmer, alle Patienten wurden unabhängig vom Genotyp über 48 Wochen behandelt. In dem Therapiearm, welcher mit PEG-IFN und Ribavirin therapiert wurde, lagen die langfristigen Ansprechraten bei 40% und waren hiermit sowohl im Gesamtkollektiv, als auch bezogen auf die einzelnen Genotypen, signifikant besser als in den beiden anderen Behandlungsrmen Standard-Interferon plus Ribavirin (Ansprechraten von 12 %) oder PEG-IFN plus Placebo (Ansprechrate 20 %) (Torriani et al., 2004). In dieser Studie wurde Ribavirin aus Sicherheitsbedenken verhältnismäßig niedrig und nicht gewichtsadaptiert mit 800 mg täglich verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass Ribavirin die Phosphorylierung von Thymidinanaloga, einem zu dieser Zeit wichtigen Bestandteil der HIV-Therapie, inhibiert (Hoggard et al., 1997; Vogt et al., 1987).

Die zweite große Therapiestudie zur HIV/HCV-Koinfektion ist die französische RIBAVIC-Studie, die insgesamt 416 Patienten in zwei Behandlungsarme randomisierte (Carrat et al., 2004). In dieser Untersuchung wurde PEG-IFN plus Ribavirin in der ebenfalls niedrigen Dosierung von 800 mg pro Tag mit konventionellem Interferon plus Ribavirin 800 mg pro Tag verglichen. Der Therapiearm PEG-IFN plus Ribavirin konnte mit einer Ansprechrate von 27 % den Therapieerfolg der APRICOT-Studie nicht bestätigen, wengleich beiden Studien gemeinsam ist, dass sie die Überlegenheit von PEG-IFN gegenüber konventionellen Interferonen demonstrieren. Methodische Unterschiede

erschweren allerdings die Vergleichbarkeit der Untersuchungen. So war beispielsweise der Anteil von Patienten mit einer Leberzirrhose in der RIBAVIC-Studie größer, was einen Teil der divergierenden Ansprechraten erklären könnte.

In der dritten und jüngsten Analyse, die unter dem Namen PRESCO bekannt wurde, wurde erstmalig eine höhere und gewichtsadaptierte Dosierung von Ribavirin gewählt . (Nunez et al., 2007). So erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von <75 kg täglich 1000 mg des Guanosinanalogs, Patienten mit einem Körpergewicht von >75 kg sogar 1200 mg pro Tag. Unter diesen Dosierungen ließ sich bei 50 % der insgesamt 389 Patienten ein langfristiges Therapieansprechen feststellen, wohingegen es zu keiner Zunahme der Nebenwirkungsraten kam.

Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen aktuelle Leitlinien auch bei HIV-/HCV-koinfizierten Patienten eine gewichtsadaptierte Dosierung von Ribavirin.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Therapieansprechen. Kommt es nach 12 Wochen der Behandlung nicht zu einem Abfall der HCV-RNA um mindestens den Faktor 100 (> 2 log), sollte die Therapie abgebrochen werden, weil dann kein langfristiges Therapieansprechen zu erwarten ist.

1.9 Fragestellung

Aufgrund von ähnlichen Übertragungswegen ist die gleichzeitige Infektion mit HIV und Hepatitis C in bestimmten Patientenkollektiven ein häufig anzutreffendes Krankheitsbild. Die Progression der Hepatitis C-Infektion hin zu Leberfibrose und anderen HCV-assoziierten Lebererkrankungen wird durch eine begleitende HIV-Infektion drastisch beschleunigt. Gleichzeitig führt die Möglichkeit, HIV-infizierte Patienten erfolgreich mit HAART zu therapieren, im Allgemeinen zu einer höheren Lebenserwartung dieser Patienten. Somit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, bei HIV/HCV-Koinfektion ein Leberversagen zu „erleben“, so dass die Hepatitis-assoziierte Morbidität und Mortalität innerhalb dieses Patientenkontextes in den letzten Jahren immens zugenommen hat. Die

Hepatitis C wird so von vielen Experten heutzutage als eine opportunistische Infektion betrachtet. Eine effektive, verlässliche und für den Patienten gesundheitlich tolerierbare Therapie der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion ist daher unerlässlich und sollte diesem besonderen Patientenkollektiv keineswegs vorenthalten werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die folgenden Fragen zu beantworten:

- Wie sind die Ansprechraten einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten?
- Welche prädiktiven Faktoren für einen Therapieerfolg sind festzustellen?
- Welche Prognosekriterien für ein frühzeitiges Therapieansprechen, definiert als eine Negativierung der HCV-RNA zu Woche 12 der Therapie, sind zu erheben?
- Ist eine Beeinflussung des Therapieerfolgs der HCV-Eradikation durch eine gleichzeitige antiretrovirale HIV-Medikation erkennbar?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Es wurde eine prospektive, retrolektive Untersuchung an insgesamt 227 HIV/HCV-koinfizierten Patienten durchgeführt, welche zwischen 2000 und 2006 an den Universitätskliniken Bonn, Köln, Düsseldorf und Ulm sowie an verschiedenen medizinischen Zentren in Berlin, Hamburg, Würzburg, Karlsruhe und Koblenz behandelt wurden. Folgende Einschlusskriterien galten für die Aufnahme der Patienten in vorliegender Studie:

- durch positiven ELISA-Test gesicherte, durch Westernblot bestätigte HIV-Infektion
- positive HCV-Antikörper in einem Test der zweiten Generation
- positive HCV-RNA
- bekannter HCV-Genotyp
- CD 4- Zellzahl > 200/ μ l
- Negatives HBs-Antigen und HBV-DNA
- Normwerte für Alpha-Fetoprotein 3 Monate vor Therapiebeginn
- Normwerte für TSH
- Alter > 18 Jahre
- Erhalt mindestens einer Dosis der HCV-Medikation

2.2 Therapieplan und Behandlungsdauer

Die medikamentöse Behandlung der Patienten bestand aus einer kombinierten Gabe von pegyliertem Interferon (Pegasys[®] bzw. PegIntron[®]) sowie Ribavirin (Rebetol[®]). Ersteres wurde in einer Dosis von 180 μ g/Woche (Pegasys[®]) bzw. 1,5 μ g/kg KG/Woche (PegIntron[®]) subcutan verabreicht. Das Virustatikum Ribavirin wurde aufgrund der Multizentrität der Studie und der sich im Laufe des Beobachtungszeitraums

verändernden Therapieempfehlungen uneinheitlich dosiert. 175 der evaluierten Patienten erhielten körpergewichtsunabhängig 800 mg Ribavirin/Tag per os. Bei 51 Patienten wurde eine körpergewichtsadaptierte Dosierung nach folgendem Schema gewählt:

- Körpergewicht < 45 kg: 600 mg/d
- Körpergewicht 45-65 kg: 800 mg/d
- Körpergewicht 65-85 kg: 1000 mg/d
- Körpergewicht > 85 kg: 1200 mg/d

Die Therapiedauer betrug 48 Wochen für Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 sowie 24 oder 48 Wochen für HCV-Genotyp 2 oder 3, abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung und den zu dieser Zeit vorherrschenden Therapieempfehlungen für diese Genotypen. Im Anschluss an die Behandlung erfolgte eine Nachbeobachtungszeit von wiederum 24 Wochen.

2.3 Laboruntersuchungen

Die regelmäßigen Laboruntersuchungen wurden in den unterschiedlichen teilnehmenden Zentren unter Anwendung standardisierter Methoden durchgeführt. Stellvertretend sollen sie daher am Beispiel der an der Universitätsklinik Bonn behandelten Patienten erörtert werden.

2.3.1 Allgemeine hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen

Die Bestimmung folgender Laborparameter erfolgte vor Beginn der Therapie, zu Woche 4, 12, 24 und am Endpunkt der Therapie (nach 24 oder 48 Wochen) sowie nach einer Nachbeobachtungszeit von weiteren 6 Monaten:

Blutbild:

- Leukozyten (Normbereich 4-9 G/l)

- Thrombozyten (Normbereich 140-400 G/l)
- Hämoglobin (Normbereich ♀ 12-16 g/dl, ♂ 14-18 g/dl)

Klinische Chemie:

- GPT (Normbereich bis 45 U/l)

2.3.2 HIV- und HCV-RNA

Die virologischen Untersuchungen der in der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Bonn betreuten Patienten erfolgten im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn, Funktionsbereich Virologie. Der qualitative HIV-Nachweis wurde mittels HIV-ELISA (Abott) erhoben und unter Anwendung eines HIV-Westernblots bestätigt. Die quantitative HIV-RNA wurde mit den üblichen dafür zugelassenen Testverfahren mittels des bDNA-Assays ermittelt (HIV bDNA – Assay 3.0 von Bayer Diagnostics, Leverkusen).

Zur Ermittlung des HCV-Status kam zunächst ein HCV-AK-ELISA-Test zur Anwendung, dessen Ergebnis durch eine qualitative HCV-PCR bestätigt wurde. Die Quantifizierung der HCV-RNA erfolgte mit den üblichen dafür erhältlichen Assays (HCV bDNA – Assay 3.0 von Bayer Diagnostics, Leverkusen).

2.3.4 Lymphozytentypisierung

Die Lymphozytentypisierung wurde an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Bonn mit Hilfe eines FACS Calibur Flowzytometers und kommerziell erhältlicher monoklonaler Antiseren durchgeführt. Das CD4- Cluster wurde sowohl in absoluter als auch in prozentueller Menge bestimmt.

2.4 Studienendpunkt

Als primärer Studienendpunkt galt der Abfall der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze, welche je nach Labor und verwendetem Assay unterschiedlich festgelegt wurde; stellvertretend sei hier die an der Universitätsklinik Bonn geltende untere Nachweisgrenze von <618 IU/ml zu erwähnen.

Konnte auch 24 Wochen nach Beendigung der Therapie keine Hepatitis-C-Viruslast nachgewiesen werden, so entsprach dies einem dauerhaften Therapieerfolg, im Folgenden bezeichnet als „sustained virological response“ (SVR).

Patienten, die zu Therapieende sero-negativ waren, am Ende der Nachbeobachtungszeit allerdings wieder einen Anstieg der HCV-RNA boten, werden als „Relapser“ bezeichnet.

Kam es unter der Therapie zu keinem oder nur einem geringen Abfall der HCV-RNA, gelten die Patienten als „Non-Responder“

Kam es bereits zu Woche 4 oder Woche 12 der Therapie zu einem Abfall der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze, wurde dies bezeichnet als rapid virological response oder early virological response (RVR, EVR).

Insgesamt 18 Patienten werden als „end of treatment-responder“ bezeichnet. Bei diesen Patienten ließ sich zwar am Ende der Therapie keine HC-Viruslast mehr nachweisen, allerdings fehlen ausreichende Daten für das Ende der Nachbeobachtungsperiode, so dass diese Patienten ausschließlich in die deskriptive Statistik einbezogen wurden.

Es wurden alle Patienten zusammengefasst, die zumindest eine Dosis der Medikation erhalten haben.

2.5 Statistische Methoden

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrolektive, prospektive, multizentrische Kohortenstudie, deren vorrangige Fragestellung sich auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den dokumentierten Laborwerten und einem positiven Therapieansprechen bezieht. Nach neuerer Auffassung wird eine Studie dann als prospektiv bezeichnet, wenn die erhobenen Befunde (exposures) nicht durch die

Krankheit beeinflusst werden (Rothman, 2008). Zur statistischen Auswertung kommen der exakte Fisher-Test sowie die binäre logistische Regression zur Anwendung.

Der exakte Fisher-Test überprüft die Unabhängigkeit zweier Variablen einer Kreuztabelle und damit indirekt den Zusammenhang der beiden Merkmale. Er ist somit aufzufassen als die exakte Ausführung des nur approximativen Chi-Quadrat-Tests.

Die binäre logistische Regression untersucht die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen von anderen unabhängigen Variablen. Ausgehend davon, dass die dichotome Variable ein Ereignis darstellt, welches stattfindet oder nicht, berechnet die binäre logistische Regression die Wahrscheinlichkeit des Eintretens in Abhängigkeit von den Werten der unabhängigen Variablen. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses wird nach folgendem Ansatz berechnet:

$$\text{logit}(\pi) := \ln(\pi/(1-\pi)) = \beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

wobei π die Wahrscheinlichkeit darstellt, dass ein Ereignis eintritt, β_i sind die zu schätzenden Koeffizienten und X_i die unabhängigen Variablen.

In der traditionellen Interpretation werden dann die $\exp(\beta_i)$ als Odds Ratios der Variablen interpretiert. In einem neuen Ansatz (Probability framework) werden dagegen sofort Aussagen zu Wahrscheinlichkeiten gemacht.

Die Berechnungen erfolgen mit der Statistiksoftware SPSS 15.0 für Windows (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, USA). Für den oben beschriebenen Probability framework- Ansatz wurden innerhalb von STATA 10.0 die SPOST-Routinen von Long und Freese (2006) benutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenbeschreibung

Eine Dokumentation des Therapieverlaufs erfolgte für alle HIV/HCV-koinfizierten Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2006 in der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universitätsklinik Bonn sowie den kooperierenden Zentren behandelt wurden. Eine detaillierte Zuordnung der Studienteilnehmer zu den jeweils behandelnden Zentren ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Behandelndes Zentrum	Patientenzahl
Dr. med. Jörg Götz, Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin und Praxis Dr. Gerd Klausen, Berlin	65 Patienten
Gemeinschaftspraxis Dres. med. Heiko Jessen, Arne B. Jessen und Luca Daniel Stein, Berlin	11 Patienten
Gemeinschaftspraxis Dres. med. Axel Baumgarten, Stephan Dupke und Andreas Carganico, Berlin	10 Patienten
MVZ Ärzteforum Seestraße, Berlin	11 Patienten
Gemeinschaftspraxis Dres. med. Dietmar Schranz und Klaus Fischer, Berlin	6 Patienten
Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn, Abteilung für Infektiologie, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh	65 Patienten
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universität Düsseldorf, Prof. Dr. med. Dieter Häussinger	12 Patienten

Medizinisches Versorgungszentrum Hamburg, Dr. med. Albrecht Stöhr	6 Patienten
Praxis Dr. Stefan Fenske, Hamburg	3 Patienten
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg	2 Patienten
IPM Hamburg	6 Patienten
Praxis Dr. med. Franz A. Mosthaf, Karlsruhe	5 Patienten
Praxis Dr. med. Ansgar Rieke, Koblenz	2 Patienten
Medizinische Klinik I der Universität Köln, Abteilung für Infektiologie, Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer	12 Patienten
Comprehensive Infectious Diseases Center der Universität Ulm, Prof. Dr. med. Peter Kern	3 Patienten
Praxis Dr. med. Hartwig Klinker, Würzburg	8 Patienten

Tabelle 3: Zuordnung der Patienten zu den behandelnden Kliniken oder Praxen

Es wurden alle Patienten in die vorliegende Studie inkludiert, die mindestens eine Dosis der Therapeutika Peg-IFN und Ribavirin erhalten haben. Somit ergibt sich eine Kohorte von 227 HIV/HCV- koinfizierten Patienten. Tabelle 4 liefert eine Übersicht über die Charakteristika der Patienten vor Therapiebeginn, diese werden im Folgenden näher erläutert.

<p>Alter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert: 41 Jahre • range: 23; 65 Jahre • Standardabweichung: 8,106
<p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 166 Patienten • Weiblich: 61 Patientinnen

<p>Transmissionswege:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unbekannt: 108 Patienten (48 %) • Sexuelle Kontakte: 25 Patienten (11 %) • Transfusion infektiöser Blutprodukte bei Hämophilie: 19 Patienten (8 %) • intravenöser Drogenabusus: 75 Patienten (33 %)
<p>HAART:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine: 95 Patienten (42 %) • HAART: ohne NRTI: 12 Patienten (5 %) mit einem der folgenden NRTI: AZT/DDI/D4T: 71 Patienten (31 %) mit NRTI, aber ohne AZT/DDI/D4T: 49 Patienten (22 %)
<p>HCV-Genotyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp 1: 126 Patienten (55 %) • Genotyp 2: 15 Patienten (7 %) • Genotyp 3: 70 Patienten (31 %) • Genotyp 4: 16 Patienten (7 %)
<p>Ribavirin-Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert: 849,78 mg/d • range: 600; 1200 mg/d • Standardabweichung: 125,401

Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs vor Beginn der Kombinationstherapie

3.1.1 Alter, Geschlecht und Gewicht

166 Patienten (73,1 %) waren männlichen Geschlechts, 61 Patienten (26,9 %) waren weiblich.

Das Alter der Patienten betrug zu Beginn der Therapie im Mittel 41 Jahre, wobei der jüngste Patient 23 Jahre und der älteste Patient 65 Jahre alt war.

Ebenfalls zu Therapiebeginn dokumentiert wurde das mittlere Gewicht der Patienten, es betrug 70,3 kg mit einem range von 40; 113 kg.

3.1.2 Risikofaktoren

Bei 119 von 227 Patienten (52 %) war der wahrscheinliche Transmissionsweg der HIV- und HCV-Infektionen zu evaluieren. 25 Patienten (21 %) infizierten sich durch Sexualkontakte, 19 Patienten (16 %) erhielten im Rahmen ihrer Hämophilie-Erkrankung infektiöse Blutprodukte und bei 75 Patienten (63 %) lag der Übertragungsweg in der Benutzung unsteriler Spritzen und Kanülen bei intravenösem Drogenabusus. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die evaluierten Übertragungswege der Infektionen.

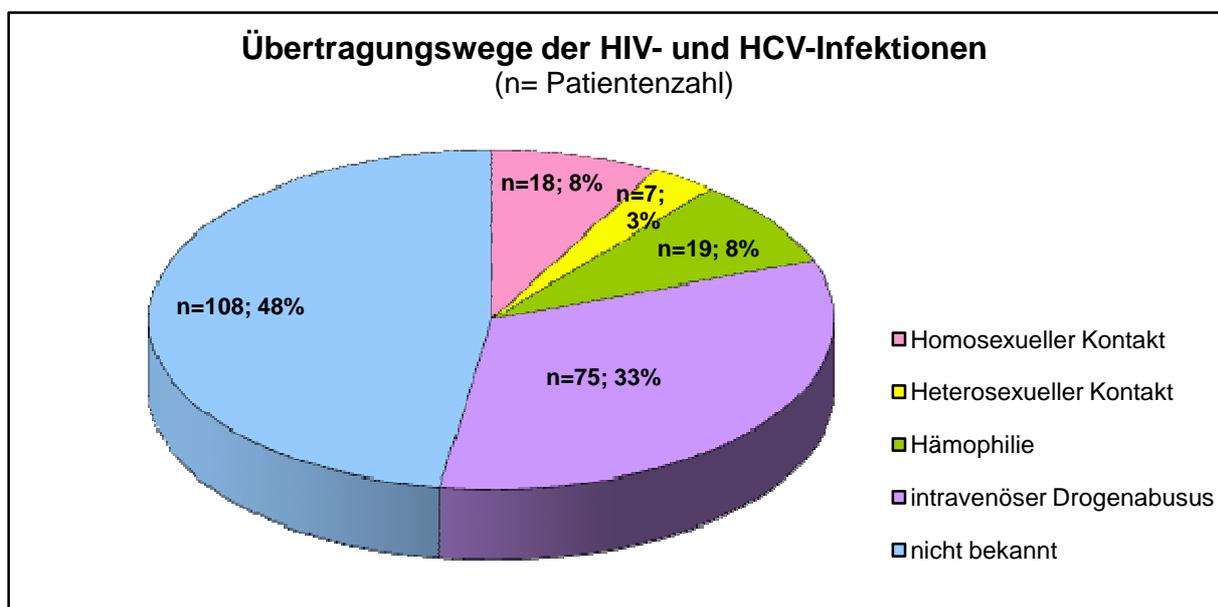


Abbildung 1: Übersicht über die Übertragungswege der HIV/HCV-Koinfektionen

3.1.3 Hoch aktive antiretrovirale Therapie

132 Patienten (59,46 %) erhielten zu Therapiebeginn eine HAART zur Behandlung der HIV-Infektion. Einige nukleosidische oder nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), insbesondere die Substanzen Zidovudin (AZT), Didanosin (DDI) und Stavudin (D4T), provozieren in Kombination mit den HCV-Therapeutika PEG-IFN und Ribavirin das Auftreten additiver Toxizitäten an unterschiedlichen Organsystemen des Körpers und können so den Verlauf der HCV-Therapie entscheidend beeinflussen. Hieran orientiert sich die weitere Unterteilung der unterschiedlichen Kombinationen der HIV-Medikamente. 120 von den 132 antiretroviral behandelten Patienten (91%) erhielten

eine Mono- oder Kombinationstherapie, welche zumindest ein NRTI enthielt. Bei 71 von diesen 120 Patienten (59,2 %) war mindestens eine der oben genannten NRTI's AZT, DDI oder D4T zu evaluieren, die HAART der übrigen 49 Patienten (40,8 %) enthielt eine oder mehrere der übrigen NRTI's, nicht jedoch die oben Genannten.

12 der insgesamt 132 Patienten unter HAART (9 %) erhielten eine Mono- oder Kombinationstherapie ohne Nukleosid- oder Nukleotidanaloga. Zur graphischen Veranschaulichung dient Abbildung 2.

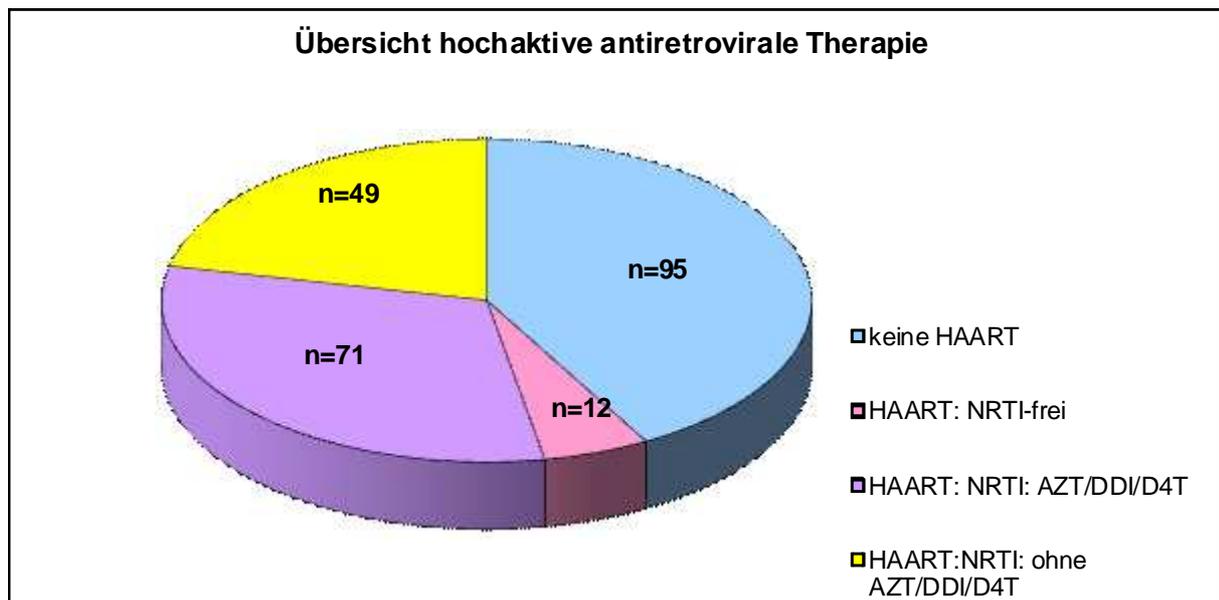


Abbildung 2: Graphische Darstellung der unterschiedlichen antiretroviralen Therapieregimes (n= Patientenzahl)

3.1.4 HCV-Genotypen

Bei einem nicht unwesentlichen Teil des Patientenkollektivs war keine Subklassifikation der Genotypen aus den vorliegenden Akten zu entnehmen. Um ein statistisch aussagekräftigeres Ergebnis zu erhalten, wurde daher die Genotypverteilung verhältnismäßig grob in die Genotypen 1, 2, 3 und 4 vorgenommen. Hier dominierte die Infektion mit dem HCV-Genotyp 1, welche bei 126 Patienten (55 %) zu finden war. 15 Patienten (7 %) wiesen eine Infektion mit Genotyp 2 vor, 70 Patienten (31 %) waren infiziert mit HCV-Genotyp 3 und bei 16 Patienten (7 %) ließ sich der Genotyp 4 nachweisen. Abbildung 3 stellt die Verteilung der Genotypen graphisch dar.

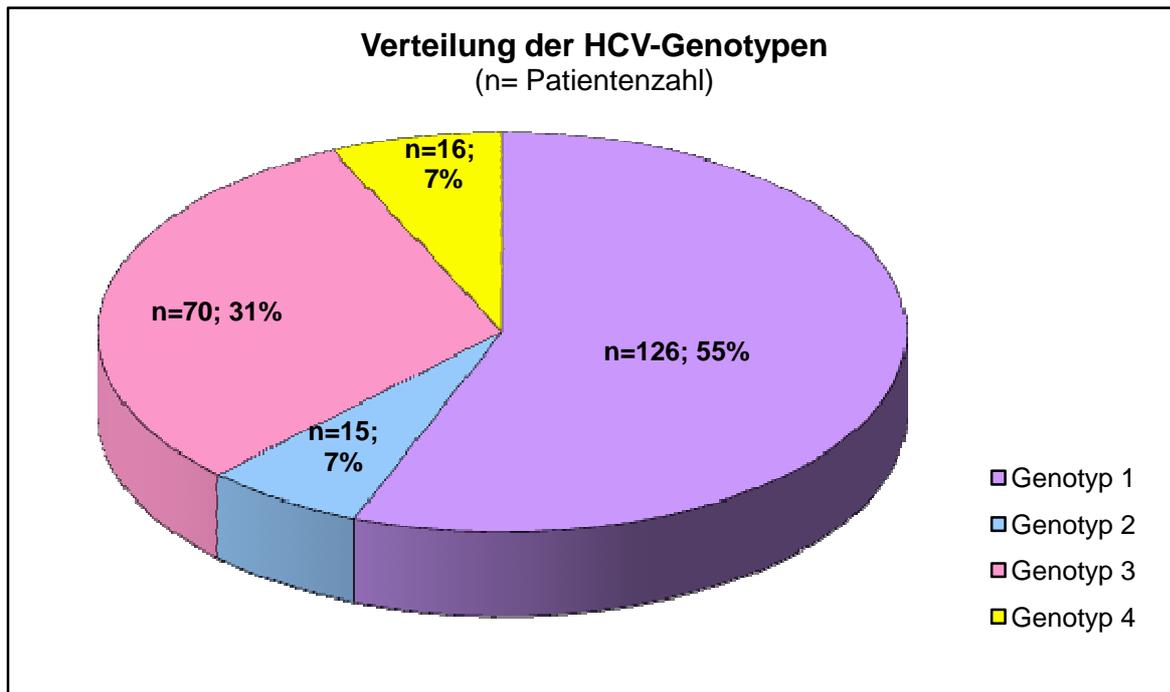


Abbildung 3: Verteilung der HCV-Genotypen im Gesamtkollektiv

3.1.5 Dosierung von Ribavirin

Das Virustatikum Ribavirin wurde körperlsgewichtsadaptiert nach folgendem Schema verabreicht:

- Patienten unter 45 kg Körpergewicht: 600 mg/d
- Körpergewicht 45-65 kg: 800 mg/d
- Körpergewicht 65-85 kg: 1000 mg/d
- Körpergewicht über 85 kg: 1200 mg/d

Aufgrund der Multizentrität der Studie einerseits und wegen der sich im Laufe des 6-jährigen Beobachtungszeitraums verändernden Dosierungsempfehlungen andererseits wurde dieses Schema allerdings nicht strikt auf jeden Patienten angewandt. Vielmehr wurde ein Großteil der evaluierten Patienten (77 %) entsprechend der zum Zeitpunkt des Therapiebeginns vorherrschenden Empfehlungen körperlsgewichtsunabhängig mit einer festgelegten täglichen Dosis von

800 mg Ribavirin behandelt. Graphik 4 gibt eine Übersicht über die verwendeten Dosierungen.

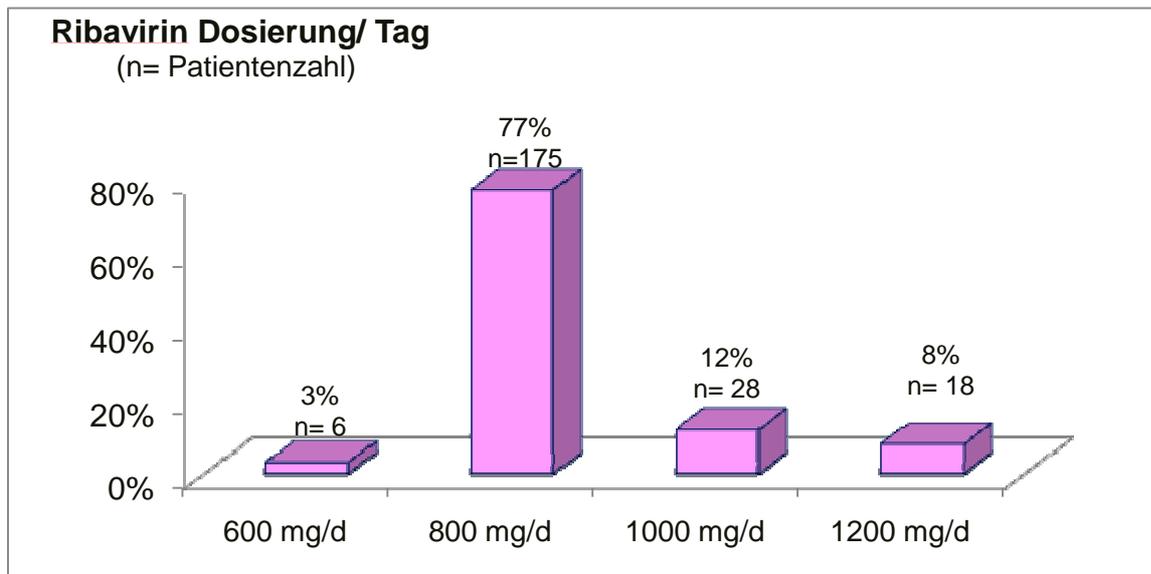


Abbildung 4: Übersicht über die verwendeten Ribavirin-Dosierungen pro Tag

3.1.6 Laborparameter vor Therapiebeginn

3.1.6.1 Laborchemische Kenngrößen der HIV-Infektion

Vor Therapiebeginn betrug die mittlere HIV-RNA 11.635 cps/ml mit einem range von <25; 275.578. Der Mittelwert der CD4-Zellzahl betrug 531/ μ l (range 112; 1902), der prozentuale Anteil der CD4-Zellen bezogen auf die Gesamtlmphozyten lag im Mittel bei 26,6 % (range 10; 70).

3.1.6.2 Laborchemische Kenngrößen der HCV-Infektion

Die mittlere Hepatitis C-Viruslast lag bei Therapiebeginn bei 2.444.870 IU/ml mit einem range von 618; 45.110.000. Die Werte der bei Leberzellschädigung häufig elevierten Transaminase GPT betragen im Mittel 69,62 IU/ml (range 15; 395).

3.1.6.3 Allgemeine Laborparameter

Die Hb-Werte vor Therapiebeginn betragen im Mittel 14,42 g/dl (range 7,9; 16). Die mittleren Leukozytenzahlen lagen bei $5812 \times 10^9/\mu$ l (range 2100; 15.600) und die Thrombozyten bei $190.277 \times 10^9/\mu$ l (range 41.400; 445.000).

Die Laborwerte zu Therapiebeginn sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

	Min	Max	Mittelwert	Standardabweichung
CD4 [μl]	112	1902	531	245,049
CD4 %	10	70	26,66	8,968
HIV-RNA [cps/ml]	<25	275578	11635	32169,877
HCV-RNA [IU/ml]	618	45110000	2444870	7061342,123
GPT [IU/l]	15	395	69,62	64,99984
Hb [g/dl]	7,9	19,6	14,42	1,50999

Leukozyten [G/l]	2,1	15,6	7,812	2,09175
Thrombozyten [G/l]	41,4	445	190,277	70,98628

Tabelle 5: Laborwerte der Patienten vor Beginn der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin zur Eradikation der HCV-Infektion

3.2 Virologische Ansprechraten

3.2.1 End of treatment response, SVR, NR

Ziel der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (peg-IFN) und Ribavirin ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA. Dieser Therapieerfolg (sustained virological response: SVR) ist definiert als negative HCV-RNA 24 Wochen nach Beendigung der Therapie.

Wenn am Ende der Behandlung keine HCV-RNA nachzuweisen ist, spricht man von „end of treatment response“ (EOT).

Kommt es nach voriger HCV-RNA-Negativierung zu einem späteren Zeitpunkt wieder zu einem Anstieg der HCV-RNA, so gilt dies als „relapse“.

Kommt es unter der Therapie zu keiner Zeit zu einem virologischen Ansprechen in Form von nicht nachweisbarer HCV-RNA, werden die Patienten als „non-responder“ (NR) bezeichnet.

Ein end of treatment reponse (EOT) erreichten insgesamt 137 von 227 Patienten, was einer Erfolgsquote von 60 % entspricht. 90 Patienten (40 %) hingegen waren als Nonresponder zu verzeichnen. Abbildung 5 stellt dieses Ergebnis graphisch dar:

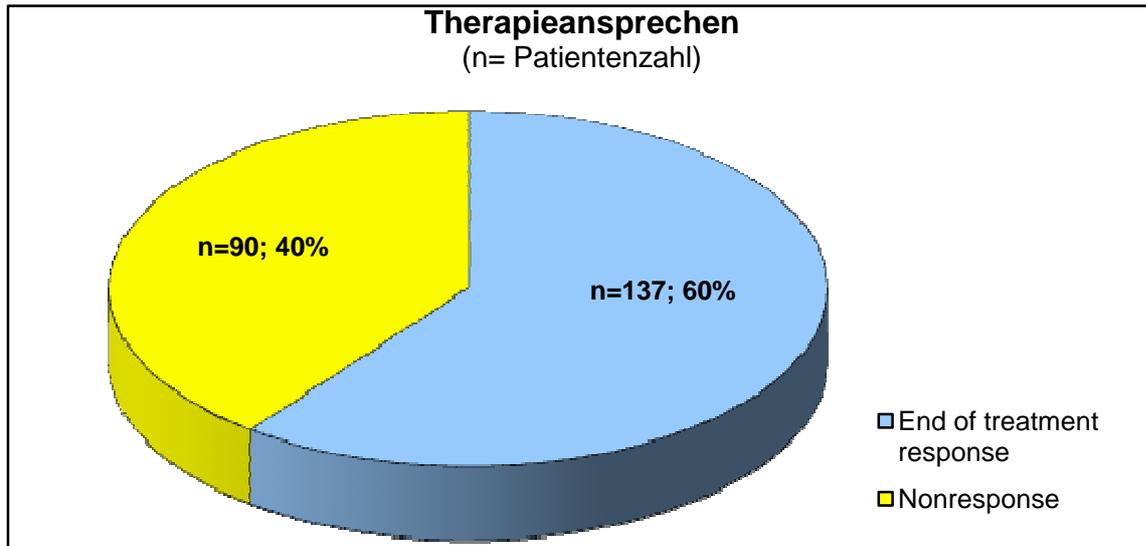


Abbildung 5: Therapieansprechen am Ende der Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

Von den 137 Patienten mit EOT erreichten 94 (69 %) eine dauerhafte Negativierung der HCV-RNA (SVR). Bei 25 Patienten (18 %) kam es zu einem relapse und bei 18 Patienten (13 %) liegen für die 6-monatige Nachbeobachtungsperiode keine Daten vor. Diese 18 Patienten wurden deshalb bei der statistischen Analyse als fehlende Fälle behandelt und in die logistischen Regressionen und Berechnungen der vorhersagbaren Wahrscheinlichkeiten nicht mit einbezogen.

Abbildung 6 zeigt das Therapie-Outcome mit Berücksichtigung von Relapse und den fehlenden Fällen.

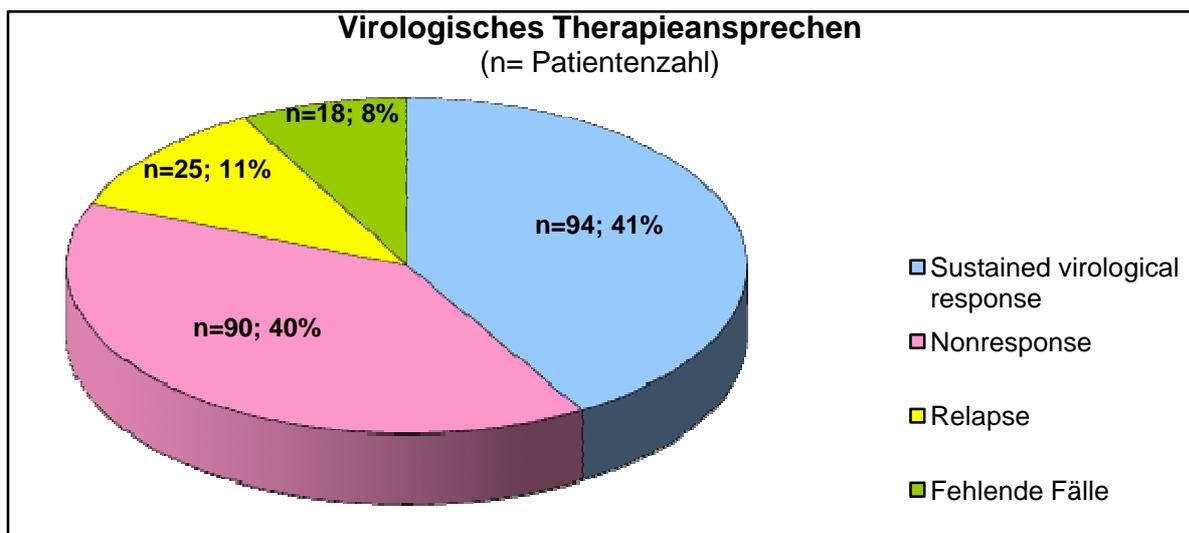


Abbildung 6: Virologisches Therapieansprechen am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungsperiode

3.2.2 EVR und RVR

Kommt es nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bereits zu einer Negativierung der HCV-RNA, so spricht man von „early virological response“ (EVR). Dies erreichten 123 von 227 Patienten (54,2 %).

Wenn schon nach einer Therapiedauer von vier Wochen keine HCV-RNA mehr nachzuweisen ist, gilt dies als rapid virological response (RVR). Da nicht an allen kooperierenden Zentren die Patienten vier Wochen nach Start der Therapie zu einer Zwischenuntersuchung einbestellt wurden, konnten zu diesem Zeitpunkt nur die Laborparameter von 112 Patienten (49,3 %) analysieren werden. Hier zeigt sich, dass 47 Patienten (42 %) schon nach vier Wochen Medikation HCV-negativ waren, wohingegen bei 65 Patienten (58 %) noch HCV-RNA nachzuweisen war.

3.2.3 Genotypverteilung

Betrachtet man die virologischen Ansprechraten in Abhängigkeit vom Genotyp, so findet man deutlich bessere Therapieerfolge für Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 gegenüber solchen mit HCV-Genotyp 1 oder 4. Die Grafiken 7 und 8 verdeutlichen dieses Ergebnis.

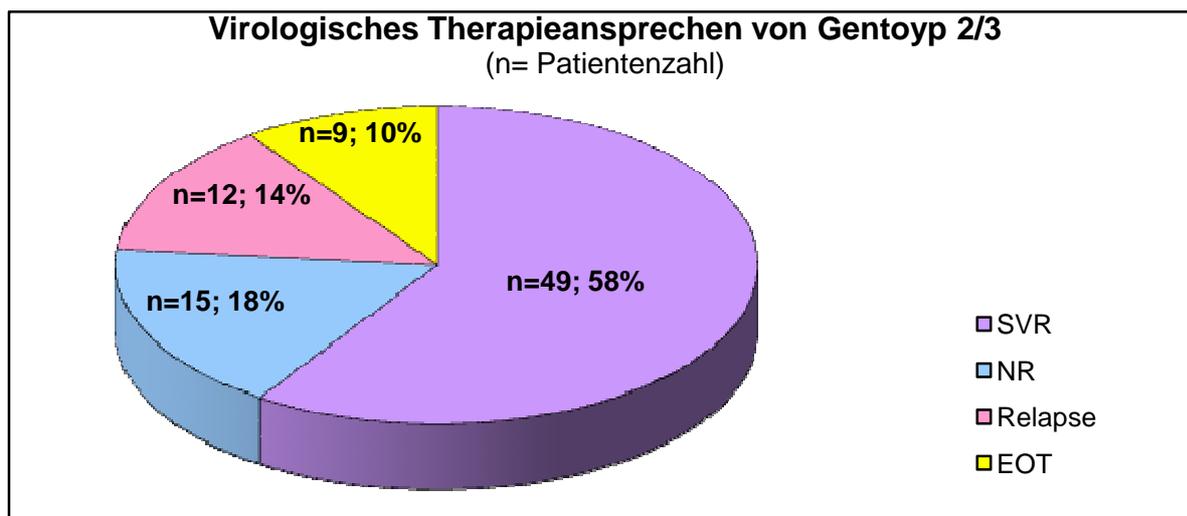


Abbildung 7: Virologisches Therapieansprechen bei HIV/HCV- koinfizierten Patienten mit HCV- Genotyp 2 oder 3

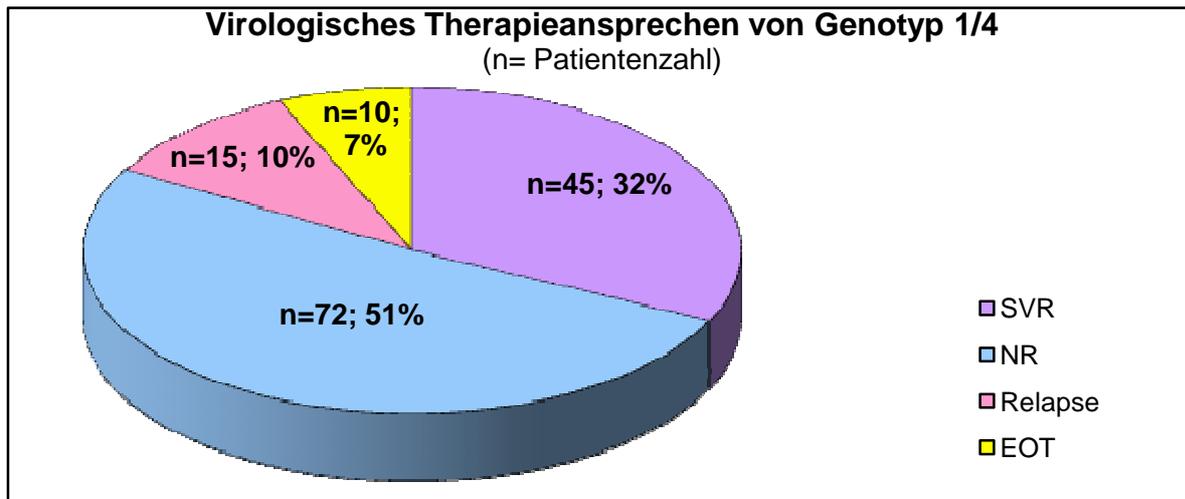


Abbildung 8: Virologisches Therapieansprechen bei HIV/HCV- koinfizierten Patienten mit HCV- Genotyp 1 oder 4

3.3 Prädiktive Faktoren

3.3.1 Prädiktive Faktoren für SVR

Alle nachgewiesenen Prognosekriterien für das Erreichen von „sustained virological response“ (SVR) sind nebst Signifikanzen und Konfidenzintervallen in Tabelle 6 aufgeführt. Bei deutlich signifikanten Ergebnissen hinsichtlich einer Änderung der Konfidenzintervalle erfolgte zusätzlich eine Berechnung der vorhersagbaren Wahrscheinlichkeiten.

HCV-Genotyp	p= 0,005	[95% Konfidenzintervall (CI) 1.14 to 2.01]
HCV-Genotyp gruppiert: GT 1/4 versus GT 2/3	p< 0,001	[CI 2.19 to 8.02]
Baseline CD4 (/µl)	p= 0,063	[CI 0.99 to 1.00]
Baseline Leukozyten (G/l)	p= 0,064	[CI 0.99 to 1.46]

Rapid virological response versus kein RVR	p < 0,001	[CI 5.42 to 44.36]
CD4-Zellzahl (/µl) Woche 12	p = 0,013	[CI 0.98 to 0.99]
Early virological response versus kein EVR	p < 0,001	[CI 6.71 to 26.01]

Tabelle 6: Signifikante Prognosekriterien für das Erlangen von sustained virological response

3.3.1.1 HCV-Genotypen

Fasst man, orientiert an bisherigen Studien bezüglich eines positiven Therapieansprechens, die HCV-Genotypen in Gruppen zusammen (Genotyp 1/4 und Genotyp 2/3), so zeigt sich ein signifikant besseres Therapie-Outcome bei Patienten, die mit HCV-GT 2 oder 3 infiziert sind. So liegt die vorhersagbare Wahrscheinlichkeit (positive predictive value, PPV) für ein dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 bei 67,82 % gegenüber solchen mit Genotyp 1 oder 4 (PPV 33,44 %).

Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit, keine dauerhafte HCV-RNA-Negativierung zu erlangen (negative predictive value, NPV) bei Patienten mit Genotyp 1/4-Infektion mit 66,56 % fast doppelt so hoch wie bei Genotyp 2 oder 3 (NPV: 32,18 %).

3.3.1.2 Rapid virological response

Bei Patienten, die nach vier Wochen Therapie mit peg-IFN und Ribavirin schon durch eine Negativierung der HCV-RNA auffallen, liegt die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Therapieerfolges bei 83,78 % (NPV 16,22 %). Demgegenüber erreichen Patienten ohne RVR nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % ein dauerhaftes Therapieansprechen (NPV 75 %).

3.3.1.3 Early virological response

Analog zum RVR haben auch Patienten, deren HCV-RNA zu Woche 12 der Therapie nicht mehr nachweisbar ist (EVR), mit einem PPV von 71,56 % eine deutlich höhere Chance auf sustained virological response, als solche, bei denen zu diesem Zeitpunkt

noch HCV-RNA nachzuweisen ist (16 %). Umgekehrt beträgt die Wahrscheinlichkeit einer erfolglosen Therapiebeendigung bei Patienten mit EVR nur 28,44 %, bei Patienten ohne EVR liegt das Risiko dafür mit 84 % deutlich höher.

3.3.2 Prädiktive Faktoren für EVR

Aufgrund des immens besseren Therapie-Outcomes bei Patienten, deren HCV-RNA schon nach 12 Wochen Behandlung unter die Nachweisgrenze gesunken war, wurden mittels oben beschriebener statistischer Analyse ebenfalls Faktoren evaluiert, die in einem positiv prädiktiven Zusammenhang mit dem Erreichen von Early virological response stehen könnten. Die Ergebnisse hierzu sind nebst Signifikanzen und Konfidenzintervallen in Tabelle 7 dargestellt. Analog zu der Berechnung der Prognosekriterien für SVR wurden auch hier bei deutlichen Änderungen der Konfidenzintervalle weitere statistische Untersuchungen hinsichtlich der positiven und negativen vorhersagbaren Wahrscheinlichkeiten (PPV bzw. NPV) durchgeführt.

HCV- Genotyp	$p < 0,001$	[CI 1.28 to 2.28]
HCV-Genotyp gruppiert: GT 1/4 versus GT 1/3	$p < 0,001$	[CI 2.81 to 10.55]
Rapid virological response versus kein RVR	$p < 0,001$	[CI 3.36 to 24.24]
HAART versus keine HAART	$p = 0,043$	[CI 0.28 to 0.98]
Leukozytenzahl Woche 4 (G/l)	$p = 0,033$	[CI 1.05 to 3.39]
HCV-RNA Woche 4 (IU/l)	$p = 0,028$	[CI 0.99 to 0.99]

Tabelle 7: Signifikante Prognosekriterien für das Erlangen von early virological response

3.3.2.1 HCV- Genotypen

Ebenso wie bei den Prognosekriterien für ein dauerhaftes Therapieansprechen, liegt auch bezüglich der HCV-RNA-Negativierung zu Woche 12 (EVR) die Wahrscheinlichkeit bei Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3 mit 78,68 % fast doppelt so hoch wie bei Patienten mit Genotyp 1 oder 4 Infektion; der PPV bei ihnen liegt bei lediglich 40,39 %. Demgegenüber liegt das Risiko bei Infektion mit Genotyp 2 oder 3, kein EVR zu erreichen, bei 21,32 %, wobei es bei Infektion mit einem der anderen Genotypen mit 59,61 % fast drei Mal so hoch ist.

3.3.2.2 Hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Bei der statistischen Analyse zeigte sich, dass Patienten, welche keine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) zur Behandlung der HIV-Infektion erhielten, mit 64,82 % eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von EVR zeigten, als Patienten unter HAART (PPV 49,3 %). Eine weitere Subklassifizierung der unterschiedlichen HAART-Regimes wurde vorgenommen, um eventuelle Nachteile hinsichtlich des Erreichens von EVR bei denjenigen Patienten zu evaluieren, deren HAART aus mindestens einem der folgenden nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Zidovudin (AZT), Didanosin (DDI) oder Stavudin (D4T) bestand. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Erlangen von EVR und der Medikation mit AZT, DDI oder D4T ($p=0,146$).

3.3.2.3 Rapid virological response

Offenkundig ist der Zusammenhang hinsichtlich des Erreichens von EVR in Abhängigkeit von Rapid virological response (RVR). Bei Patienten, deren HCV-RNA schon nach 4 Wochen Behandlung mit PEG-IFN und RBV unter die Nachweisgrenze gefallen war, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass dies auch zu Woche 12 noch zu verzeichnen ist, bei 87,23 %; hingegen ist es mit 43,03 % vergleichsweise unwahrscheinlicher, EVR zu erlangen wenn zu Woche 4 noch Virus-RNA im Blut der Patienten nachweisbar war und somit kein RVR erreicht wurde.

Umgekehrt liegt das Risiko, zu Woche 4 HCV-RNA-negativ zu sein, aber zu Woche 12 wieder nachweisbarer Virusträger zu sein, lediglich bei 12,77 %. Patienten ohne RVR werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 56,92 % auch zu Woche 12 noch eine nachweisbare Viruslast bieten.

3.4 Klinisch-chemische und hämatologische Verlaufsparemeter

3.4.1 Kontrollparameter der HIV-Infektion

Zur therapiebegleitenden Kontrolle der HIV-Infektion wurden vor Beginn der Therapie (Baseline), zu Wochen 4, 12 und 24, sowie am Endpunkt der Therapie (je nach HCV-Genotyp nach 24 oder 48 Wochen) und am Ende der sechsmonatigen Nachbeobachtungsperiode folgende Laborparameter dokumentiert:

- absolute CD4- Zellzahl (/ μ l)
- relative CD4- Zellzahl (%), bezogen auf die Gesamt-Lymphozytenzahlen)
- Viruslast der HIV-Infektion (cps/ml)

Die folgenden Abbildungen stellen den Verlauf der Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse dar.

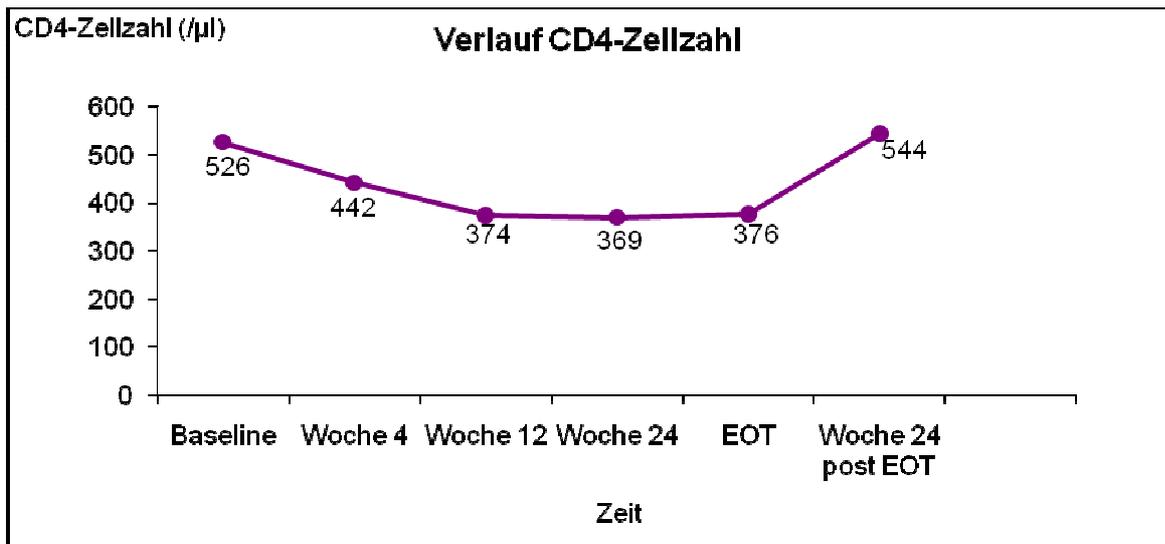


Abbildung 9: Verlauf der CD4-Zellzahlen unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

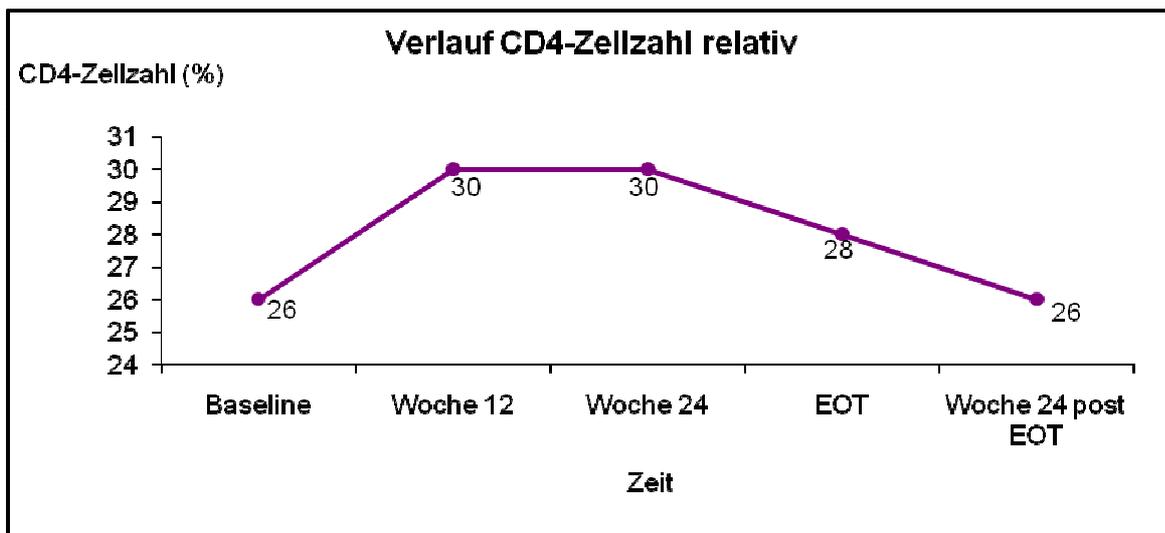


Abbildung 10: Verlauf der CD4-Zellzahlen prozentual unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

Wie Abbildung 9 zu entnehmen ist, kommt es im Verlauf der Therapie zu einem Abfall der absoluten CD4- Zellzahlen von im Mittel 526/ μ l zu Beginn der Therapie (range 112; 1902) bis auf 369/ μ l (range 43; 1212) zu Woche 24 der Behandlung mit Peg-IFN und RBV. Betrachtet man allerdings den Verlauf des prozentualen Anteils der CD4- Zellen bezogen auf die Gesamtymphozytenzahl (Abbildung 10), so zeigt sich ein deutlicher Anstieg dieser, was am ehesten für einen positiven Einfluss der HCV-Medikation auf

eine Stabilisierung der HIV-Infektion spricht. Der Mittelwert von 26 % (range 10; 70) zu Therapiebeginn steigt im Verlauf der Therapie auf bis zu 30 % (range 9; 72) in Woche 24.

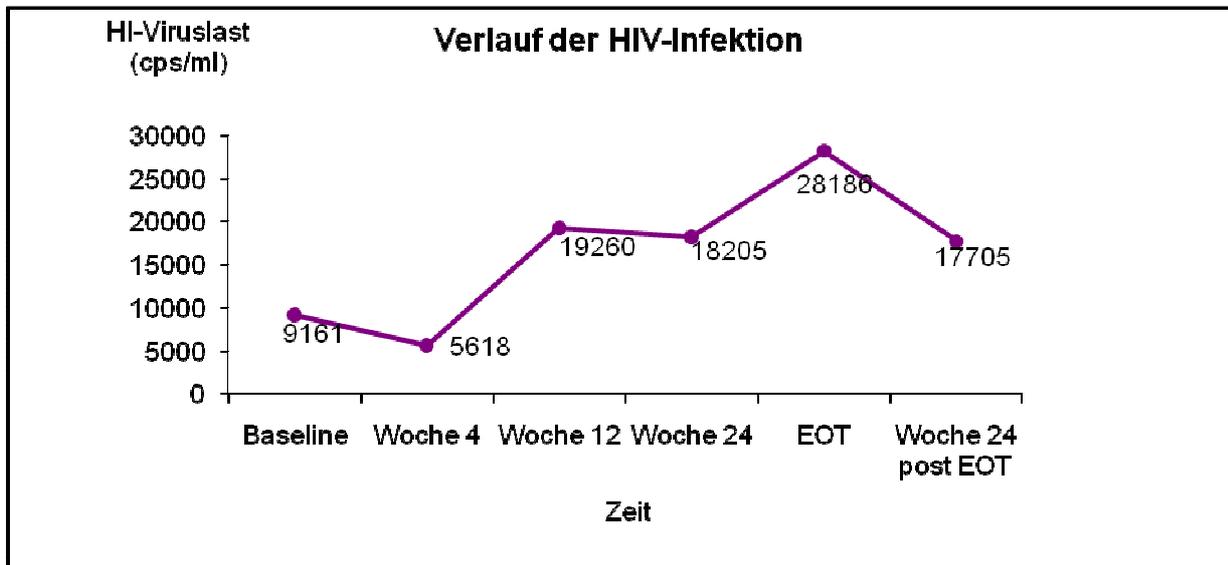


Abbildung 11: Verlauf der HI-Viruslast unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

Wie Graphik 11 verdeutlicht, kommt es in den ersten vier Wochen der Behandlung zunächst zu einem Abfall der HI-Viruslast auf im Mittel 5618 cps/ml (range <25; 256.000), bevor diese dann relativ kontinuierlich auf ein Maximum von im Mittel 28186 cps/ml zum Ende der Therapie steigt (range <25; 1.400.000), um im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode wieder abzufallen auf im Mittel 17.705 cps/ml (range <25; 401.000).

3.4.2 Biochemisches Therapieansprechen

Um den Einfluss der HCV-Therapie auf die Regeneration des Leberparenchyms im Sinne eines biochemischen Therapieansprechens beurteilen zu können, wurde zu oben genannten Zeitpunkten der Transaminasenwert GPT dokumentiert. Vor Beginn der Behandlung konnte erwartungsgemäß eine Erhöhung der GPT auf im Mittel 69,6 IU/ml verzeichnet werden (range 15; 395). Schon innerhalb der ersten vier Wochen der

Medikation normalisierte sich dieser Wert allerdings auf im Mittel 36,8 IU/ml (range 8; 281).

Abbildung 12 zeigt den graphischen Verlauf.

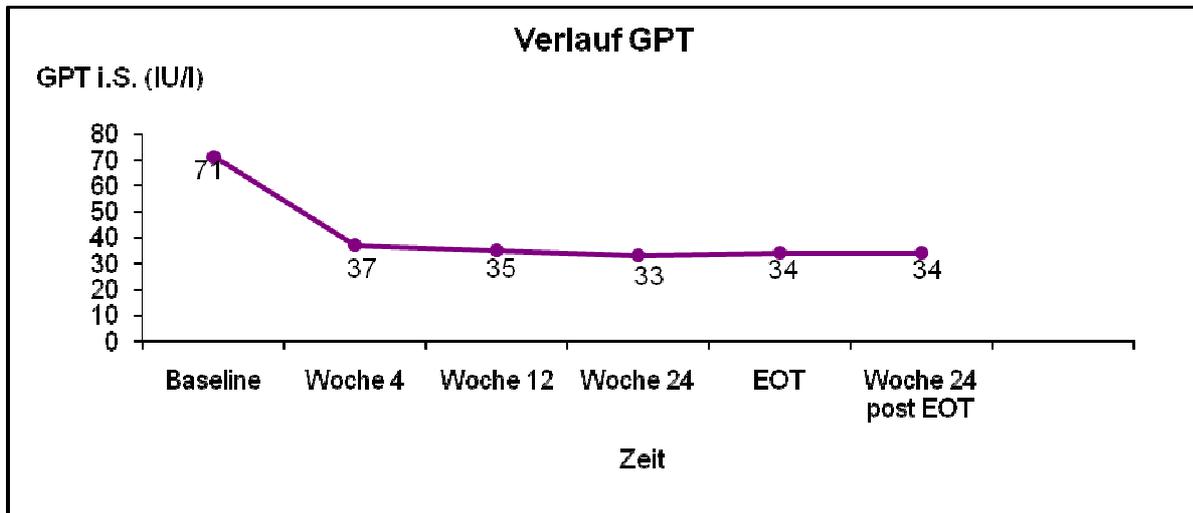


Abbildung 12: Verlauf von GPT unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

3.4.3 Hämatologische Verlaufsparemeter

Im Sinne des Nebenwirkungs-Managements wurden therapiebegleitend etwaige Blutbildveränderungen kontrolliert.

3.4.3.1 Hämoglobin

Eine häufige Nebenwirkung des Virustatikums Ribavirin ist die hämolytische Anämie. Dies zeigt sich auch in den in dieser Studie dokumentierten Werten; so fällt der Hb-Wert in der beobachteten Kohorte von einem Ausgangs-Mittelwert von 14,4 g/dl (range 7,9; 19,6) im Verlauf der Therapie auf einen Wert von im Mittel 12,2 g/dl (range 6,5; 16) in Woche 24. In der Nachbeobachtungsperiode kommt es jedoch rasch wieder zu einer Normalisierung auf Werte in Höhe des Ausgangswertes. Eine Darstellung des Verlaufs liefert Abbildung 13.

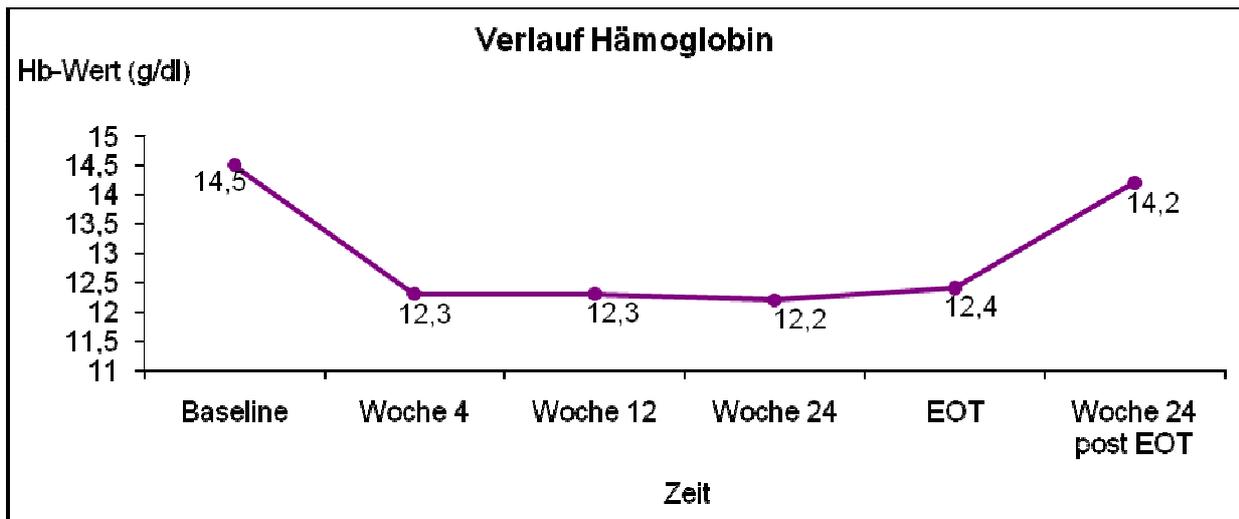


Abbildung 13: Verlauf des Hämoglobin-Wertes unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

Auch unter Therapie mit dem Nukleosid-Analogon Zidovudin (AZT) können myelotoxische Nebenwirkungen auftreten, die zu einer Anämie führen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Patienten, deren antiretrovirale Therapie unter anderem AZT enthielt, kein verstärkter Hb-Abfall im Sinne additiver Toxizitäten. Die niedrigsten Hämoglobin-Level (im Mittel 12,5 g/dl) zeigten sich bei diesen Patienten zu Woche 12 der Therapie. Die Hb-Werte der Patienten, die keine HAART erhielten, sanken ebenso wie die Hb-Werte der Patienten unter AZT-freier HAART im Verlauf auf ein Minimum von im Mittel 12,1 mg/dl zu Woche 4 bzw. Woche 24 der Therapie. Abbildung 14 vergleicht die Veränderungen der Hämoglobin-Level in den unterschiedlichen Patientensubgruppen.

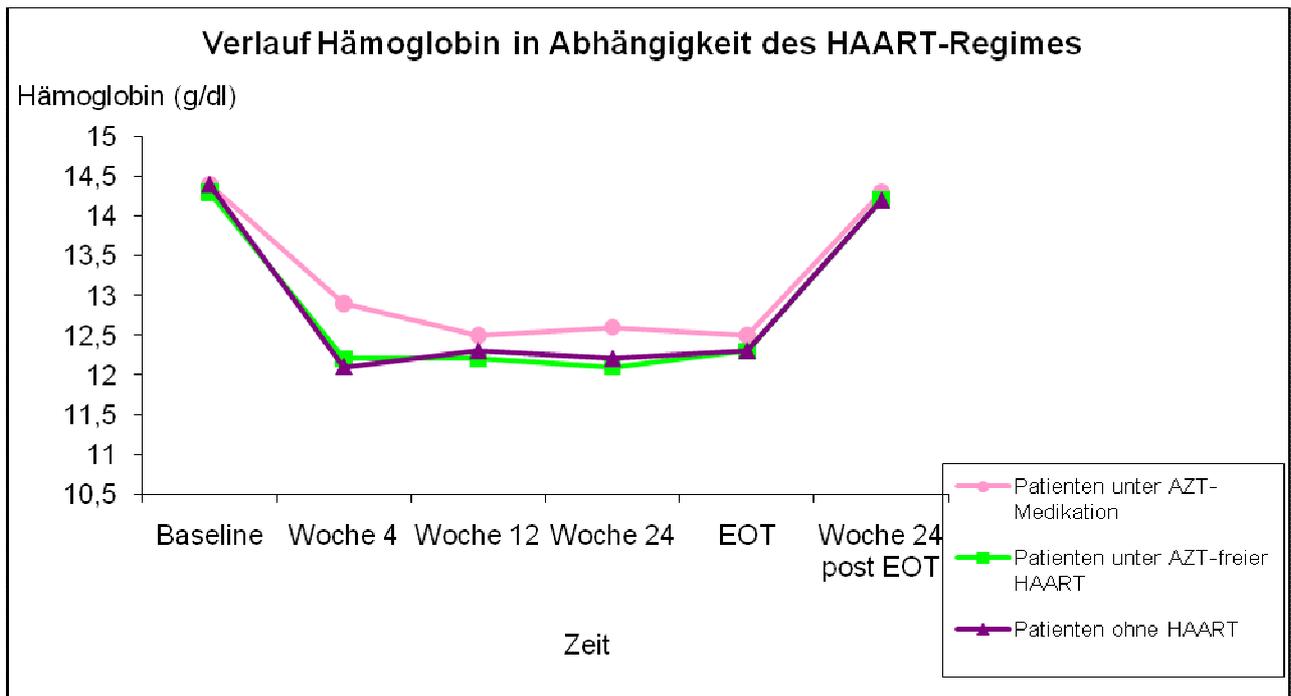


Abbildung 14: Verlauf des Hämoglobinwertes unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei Patienten ohne HAART, mit AZT-freier HAART und unter gleichzeitiger AZT-Therapie

3.4.3.2 Leukozyten und Thrombozyten

Sowohl eine vorübergehende Leukopenie, als auch eine zeitweise Erniedrigung der Thrombozytenzahlen können unter einer Therapie mit pegyliertem Interferon auftreten. Die Leukozytenzahlen fallen von im Mittel 7,8 G/l (range 2,1; 15,6) zur Baseline auf ein Minimum von 3,4 (range 1,3; 11,5) in Woche 24. Der normwertige Mittelwert der Thrombozyten zu Therapiebeginn von 191 G/l (range 41; 445) sinkt zu Woche 12 bis auf im Mittel 130 G/l (range 25; 340). Weder die Leukopenie, noch die Thrombozytopenie bleiben im Verlauf der Therapie und in der Nachbeobachtungsperiode bestehen, wie den folgenden Abbildungen zu entnehmen ist.

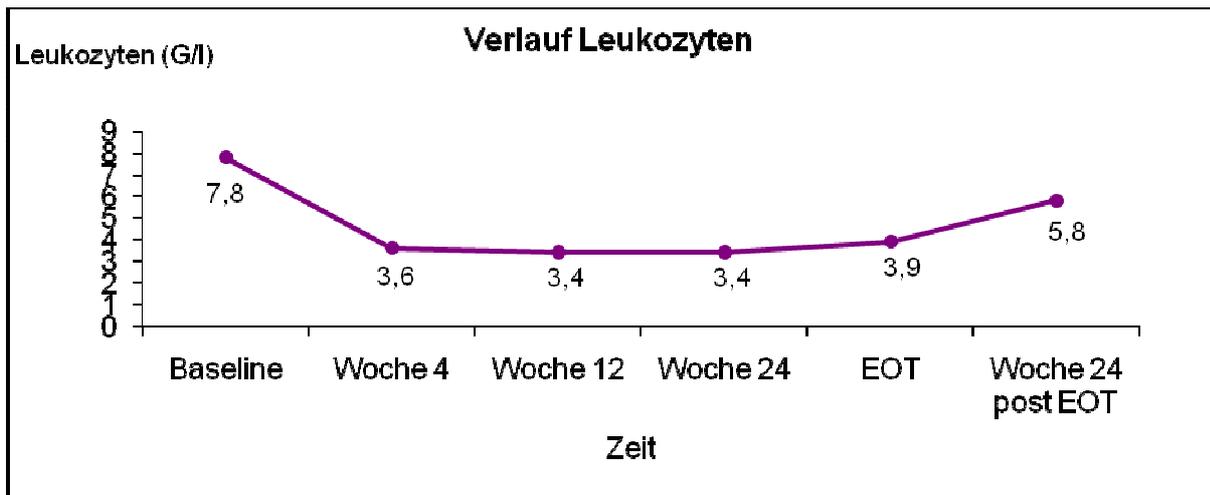


Abbildung 15: Verlauf der Leukozytenzahlen unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

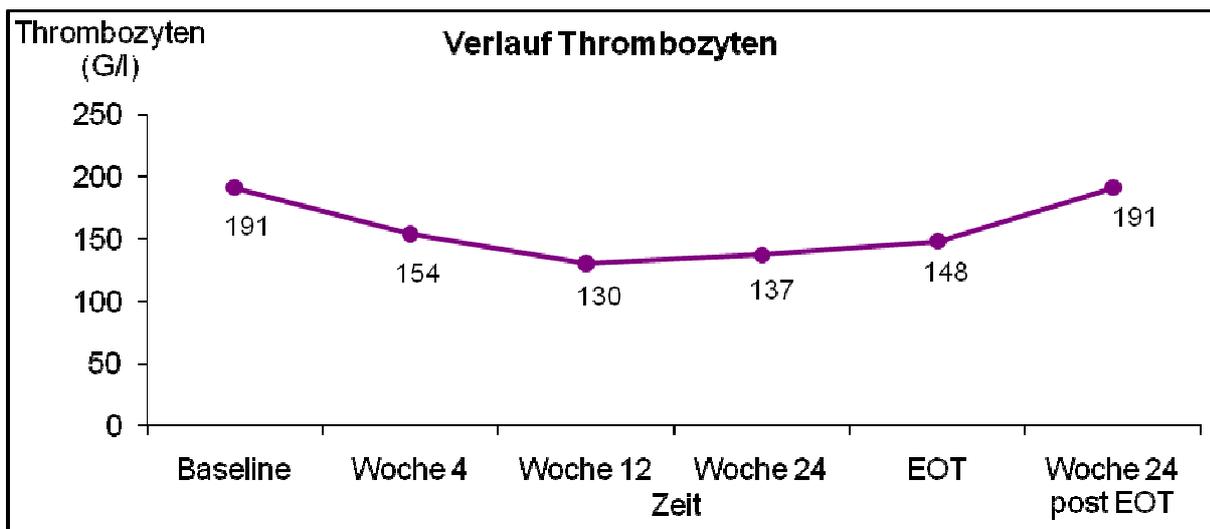


Abbildung 16: Verlauf der Thrombozytenzahlen unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin

3.5 Therapieabbruch

Bei insgesamt 47 Patienten (22,4 %) musste die Therapie mit PEG-IFN und Ribavirin frühzeitig abgebrochen werden. Einen Überblick über die Gründe liefert Abbildung 17.

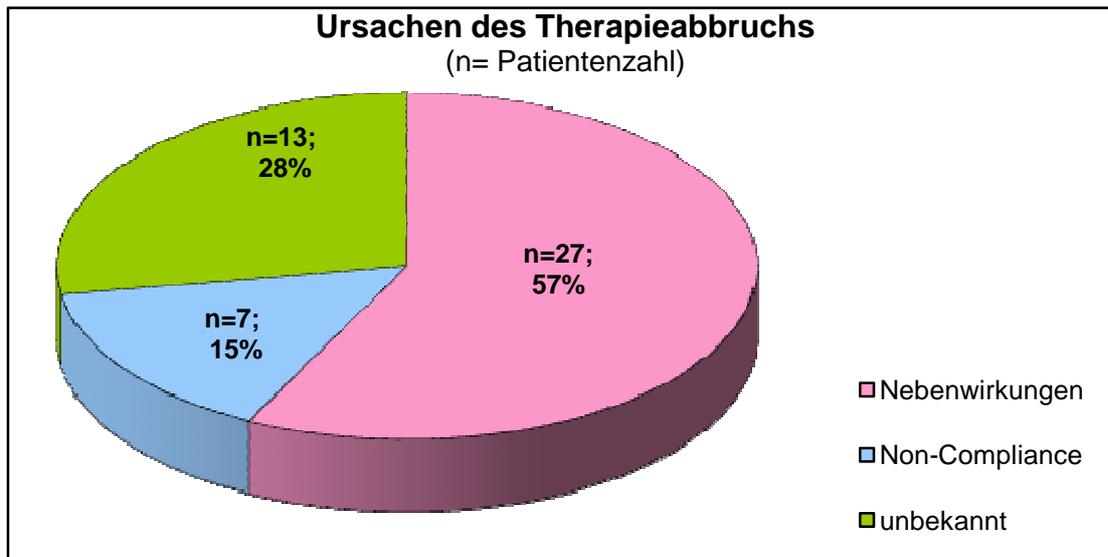


Abbildung 17: Ursachen der Therapieabbrüche unter der Kombinationsbehandlung aus pegyliertem Interferon und Ribavirin zur Eradikation von HCV

Die Dokumentation der Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, ist aufgrund der Multizentrität der Studie nur in Teilen vorhanden. So ist nur bei 10 der 27 Patienten (37 %), welche aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen die Behandlung vorzeitig beendeten, eine genauere Differenzierung vorhanden. Bei fünf Patienten war eine Symptomatik aus dem psychiatrischen Formenkreis vorherrschend: depressive Phasen, Angst- und Schlafstörungen bis hin zu psychotischen Zuständen; eine stationäre psychiatrische Betreuung war in keinem Fall notwendig. Drei Patienten brachen die Therapie aufgrund einer ausgeprägten Leukopenie ab und je ein Patient wegen eines Exanthems und aufgrund von Cholestase.

4. Diskussion

Etwa ein Drittel aller HIV-positiver Menschen Westeuropas sind gleichzeitig infiziert mit dem Hepatitis C-Virus (Soriano et al., 2000). Durch die Anwendung hochaktiver antiretroviraler Therapien und der Prävention opportunistischer Infektionen hat sich die Lebenserwartung von HIV-Patienten in den letzten Jahren drastisch gesteigert. Somit konnte in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme hinsichtlich der Morbidität und Mortalität von HIV-Patienten insbesondere durch chronisch verlaufende Begleiterkrankungen wie der Hepatitis C festgestellt werden. Bei einer vorliegenden Doppelinfektion zeigt sich gegenüber HCV-monoinfizierten Patienten eine deutlich raschere Progression hin zu Leberfibrose und somit Hepatitis-assoziiertes Mortalität (Martin Carbonero et al., 2004).

Die Ansprechraten einer HCV-Therapie liegen, bedingt durch den progredienten Immundefekt und eine erhöhte Rate an nebenwirkungsassoziierten Therapieabbrüchen, bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten deutlich unter denen HCV-Monoinfizierter. Es ist, sowohl die Lebensqualität der behandelten Patienten, als auch die Therapiekosten betreffend, von großem Interesse, prädiktive Faktoren zu erkennen, die auf den späteren Therapieausgang schließen lassen. Gleichzeitig steht die Frage im Raum, ob und inwiefern der Therapieausgang bei doppelinfizierten Patienten positiv beeinflusst werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prognostische Kriterien für eine erfolgreiche HCV-Eradikation in einem HIV-HCV-koinfizierten Patientenkollektiv zu evaluieren.

4.1 Methodik

Bei der Auswahl des Patientenkollektivs war der Erhalt mindestens einer Dosis der Therapeutika PEG-IFN und Ribavirin entscheidend, so dass es zu keiner Selektion aufgrund eines schnellen Therapieerfolges bei günstigem Genotyp oder frühem Therapieabbruch kam.

Bei einigen wenigen Patienten wurde das Einschlusskriterium einer CD4-Zellzahl von mindestens 200/ μ l nicht eingehalten, sie wurden trotz Unterschreitung dieses Wertes in die vorliegende Studie mit einbezogen. Je nach klinischer Konstitution dieser Patienten und HI-Viruslast oblag diese Entscheidung dem jeweils behandelnden Arzt.

Aufgrund der Multizentrität der Studie zeigten sich Unterschiede in der Dokumentation hinsichtlich wahrscheinlicher Transmissionswege und auftretender Nebenwirkungen. Als Konsequenz zeigten sich teilweise lückenhafte Datensätze, welche eine Beurteilung erschwerten.

4.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 227 HIV/HCV-koinfizierte Patienten in die Auswertung der Studie mit einbezogen, deren Behandlung zwischen 2000 und 2006 begonnen worden war. Das Patientenkollektiv bestand zu 73 % aus Männern, was dem Kollektiv vergleichbarer Studien wie etwa von Perez-Olmeda et al. (2003) entspricht. Von insgesamt 68 koinfizierten Patienten waren hier 76 % männlichen Geschlechts. Auch in einer der bisher größten Therapiestudien zur HCV-Eradikation bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten waren 80 % der Studienteilnehmer männlich (Torriani et al., 2004).

Bezüglich der Transmissionsrisiken entsprachen 63 % i.v.-Drogenabhängige und 16 % hämophile Patienten im Kollektiv dem erhöhten Vorkommen von HIV/HCV-Doppelinfektionen bei diesem Patienten Klientel (Francisci et al., 1995; Rockstroh et al., 1999).

4.3 Virologische Ansprechraten

Bei insgesamt 137 von 227 Patienten konnte bei Abschluss der Therapie (EOT) laborchemisch keine HCV-RNA mehr nachgewiesen werden, dies entspricht einem primärem Therapieerfolg von 60 %. Weitere Subanalysen hinsichtlich der unterschiedlichen HCV-Genotypen zeigten mit 83 % ein deutlich höheres Therapieansprechen bei Patienten, die mit HCV-Genotyp 2 oder 3 infiziert waren,

gegenüber solchen, die eine Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4 aufwiesen und nur in 49 % der Fälle ein end of treatment response (EOT) erreichten.

Eine anhaltend negative HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende wurde bei 94 von 227 Patienten erreicht, dies entspricht einem SVR von 41 %. Auch hier zeigt sich mit 58 % eine deutliche höhere Rate von dauerhaften Therapieerfolgen bei Infektionen mit Genotyp 2 oder 3 als bei Infektionen mit Genotyp 1 oder 4 (32 %).

In der großen internationalen APRICOT-Studie zur Behandlung der HCV-Koinfektion bei HIV-Patienten stellten Torriani et al. (2004) in dem Therapiearm, welcher mit PEG-IFN und Ribavirin behandelt wurde, vergleichbare Ergebnisse fest. Ein EOT erreichten insgesamt 47 % der 289 Patienten; 64 % der Genotyp 2- oder 3-Infizierten sowie 38 % der Genotyp 1-Infizierten. Ähnliche Ergebnisse lieferte das Ende der sechsmonatigen Nachbeobachtungsperiode. Ein dauerhaftes Therapieansprechen erreichten 40 % der Studienteilnehmer, die Ansprechrate bei den Genotypen 2 oder 3 lag mit 62 % deutlich höher als bei Genotyp 1 (29 %) (Torriani et al., 2004).

Die französische RIBAVIC-Studie konnte mit einem langfristigen Therapieansprechen bei 27% der Patienten den Therapieerfolg der APRICOT-Studie nicht bestätigen (Carrat et al., 2004). Dennoch zeigten sich auch in dieser Untersuchung klare Vorteile für Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion. Zu erwähnen sei allerdings die deutlich höhere Rate an Therapieabbrüchen in dieser Untersuchung aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen oder auf Wunsch der Patienten.

In einer der jüngsten Analysen hinsichtlich des Therapieansprechens doppelinfizierter Patienten konnten Nunez et al. (2007) ein SVR bei fast 50 % der Patienten feststellen, subklassifiziert nach Genotypen sogar Ansprechraten von 72 % für Genotyp 2 oder 3 gegenüber 34 % für Genotyp 1 oder 4. Ein wesentlicher Unterschied zu der vorliegenden und den oben erwähnten Untersuchungen bestand hier in der Dosierung des Guanosinanalogs Ribavirin. So erhielten Patienten in der PRESCO-Studie erstmalig eine höhere und gewichtsadaptierte Dosierung von 1000 bis 1200 mg Ribavirin pro Tag (Nunez et al., 2007). Hierunter blieb eine Zunahme der Nebenwirkungsraten aus, so dass aktuelle Leitlinien zur Therapie der HCV-Infektion bei HIV-infizierten Patienten eine gewichtsadaptierte Dosierung von Ribavirin empfehlen.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ribavirindosis und Therapieerfolg festgestellt werden. Dieses Ergebnis sollte jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden, da bei insgesamt 77 % der Patienten (n=175) eine körpergewichtsunabhängige Dosierung von 800 mg Ribavirin täglich verabreicht wurde, was die statistische Aussagekraft dieses Ergebnisses einschränkt.

Bei 25 der 227 Patienten (11 %) kam es nach einem primären Therapieerfolg im Verlauf der Nachbeobachtungsperiode wieder zu einem Anstieg der HCV-RNA (Relapse). Bei den Patienten, welche mit HCV-Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, lag die Relapse-Rate mit 14 % etwas höher als bei Patienten mit Genotyp 1 oder 4 (10 %). Laguno et al. (2004) stellten in ihrer Untersuchung ebenfalls höhere Relapse-Raten bei Genotyp 2 oder 3 gegenüber Genotyp 1 oder 4 fest (22 % versus 8 %). In dieser Studie wurden Träger des HCV-Genotyps 2 oder 3 für 24 Wochen therapiert, wohingegen die bekanntermaßen schwieriger zu heilenden Genotypen 1 und 4 für 48 Wochen behandelt wurden.

Auch in vorliegender Studie wurde ein Großteil der Patienten mit Genotyp 2 oder 3, orientiert an zum Therapiezeitpunkt vorherrschenden Empfehlungen, lediglich über 24 Wochen behandelt. Somit liegt die Vermutung nahe, dass eine höhere Relapse-Rate im Zusammenhang mit einer kürzeren Therapiedauer steht. Untermuert wird diese Annahme durch die Ergebnisse der APRICOT-Studie, in der alle Patienten unabhängig vom Genotyp über 48 Wochen behandelt wurden (Torriani et al., 2004). Nur 3 % der Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 erlitten in dieser Analyse ein Relapse, demgegenüber 24 % der Genotyp 1-infizierten Patienten.

Nunez et al. (2007) stellten in der PRESCO-Studie fest, dass die Inzidenz eines Relapse bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 unabhängig von der Behandlungsdauer ist. Als signifikant für einen späteren Relapse stellten sich eine Hepatitis C-Viruslast von über 500000 IU/ml, das Fehlen eines rapid virological response sowie die Notwendigkeit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie heraus (Nunez et al., 2007). Auch hier muss wieder die höhere Dosierung von Ribavirin in dieser Studie bedacht werden, die als

eindeutiger Vorteil eventuell den Nachteil einer kürzeren Therapiedauer für die prognostisch günstigen Genotypen überlagert.

4.4 Prädiktive Faktoren für SVR

Die Definition prädiktiver Faktoren dient der Optimierung von Therapiestrategien, um beispielsweise Anhaltspunkte zu erlangen, wann eine Behandlung frühzeitig abgebrochen werden kann. Dies verhindert unter Umständen ein Auftreten unnötiger Nebenwirkungen, erhöht so die Lebensqualität der Patienten und beeinflusst nicht zuletzt auch die Therapiekosten.

4.4.1 HCV-Genotypen

Verschiedene Untersuchungen an HCV-monoinfizierten Patientenkollektiven zeigten, dass der HCV-Genotyp einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieausgang hat. So sind im Allgemeinen die HCV-Genotypen 2 oder 3 mit einem deutlich höheren Therapieansprechen vergesellschaftet als die prognostisch eher ungünstigen Genotypen 1 und 4 (Baker et al., 2003; Craxi et al., 2003). Bei Patienten, welche mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, konnten in diesen Arbeiten dauerhafte Ansprechraten von 78 bis 82 % erreicht werden gegenüber einem SVR von 42 bis 51 % bei Genotyp 1 oder 4.

Wenngleich diese Therapieerfolge bei doppelinfizierten Patienten noch nicht erreicht werden können, zeigt sich dennoch auch bei diesem Patientenkollektiv eine deutliche Tendenz hinsichtlich der Abhängigkeit des Therapieausgangs vom HCV-Genotyp. So lagen in der APRICOT-Studie und in einer Arbeit von Perez Olmeda (2003) die dauerhaften Ansprechraten im Sinne eines SVR bei 52 bis 62 % für Genotyp 2 oder 3 und bei 24 bis 29 % bei Genotyp 1 oder 4 (Perez Olmeda et al., 2003; Torriani et al., 2004).

Nunez et al. (2007) erlangten, nicht zuletzt aufgrund der höheren Ribavirin-Dosierung für die prognostisch günstigen Genotypen 2 oder 3 mit 73 % SVR-Raten, die fast im Bereich von HCV-monoinfizierten Patienten lagen.

Auch in der vorliegenden Studie erreichten prozentual fast doppelt so viele Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion ein SVR (58 %), als Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 (32 %). Der PPV für ein langfristiges Therapieansprechen liegt bei einer Infektion mit Genotyp 2 oder 3 bei 68 %, bei Genotyp 1 oder 4 bei 33 %.

4.4.2 Early virological response

Perez Olmeda et al. (2003) stellten in ihrer Studie fest, dass ein Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log-Stufen nach 12 Wochen Therapie einen wichtigen prognostischen Faktor für ein späteres dauerhaftes Therapieansprechen darstellt. 88 % der Patienten, die zu Woche 12 einen Abfall der HCV-RNA um 2 log-Stufen oder mehr aufwiesen, erlangten SVR (Perez Olmeda et al., 2003). Dieses Ergebnis war vergleichbar mit Studien an HCV-monoinfizierten Patienten, in denen nachgewiesen werden konnte, dass ein Abfall um 2 log-Stufen für ein SVR erforderlich ist und bei Nichterreichen dieser Voraussetzung ein frühzeitiger Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden muss (Davis et al., 2003).

In der Arbeit von Perez Olmeda et al. (2003) erreichten allerdings 11 % der Patienten ohne EVR dennoch ein dauerhaftes Therapieansprechen, so dass die Überlegung aufkam, die Behandlung bei koinfizierten Patienten nicht zu diesem frühen Zeitpunkt abubrechen.

Torriani et al. (2004) untersuchten im Rahmen der APRICOT-Studie ebenfalls den Einfluss von EVR auf einen dauerhaften Therapieerfolg. 56 % der Patienten mit EVR erlangten SVR wohingegen nur 2 % der Patienten ohne einen Abfall der HCV-RNA um 2 log-Stufen zu Woche 12 von einer dauerhaften HCV-Eradikation profitieren konnten. Gleichzeitig stellten sie fest, dass es zu keiner Prognoseverbesserung führte, wenn man

den Zeitpunkt des EVR statt zu Woche 12 zu Woche 24 der Therapie definiert (Torriani et al., 2004).

Weitere Studien bestätigten den Einfluss von EVR auf einen positiven Therapieausgang. Es konnte gezeigt werden, dass keiner der Patienten ohne EVR ein dauerhaftes Therapieansprechen erreichte, der NPV betrug in allen Fällen 100 % (Laguno et al., 2007; Santin et al., 2006; Soriano et al., 2004). Infolgedessen ist auch bei doppelinfizierten Patienten bei Nichterreichen eines EVR ein vorzeitiger Therapieabbruch zu überdenken.

Kritisch betrachtet werden muss allerdings das Kriterium „Abfall um 2 log-Stufen“. Fried et al. (2002) erkannten in einer Untersuchung an einem HCV-monoinfizierten Patientenkollektiv, dass eine restriktivere Auslegung im Sinne einer völligen HCV-RNA-Negativierung zu Woche 12 zu einer deutlichen Veränderung der Prognosekriterien hinsichtlich des Erreichens von SVR führt. So führte ein EVR, definiert als Abfall um mindestens 2 log-Stufen bei 33 % der Patienten zu einem SVR. Definierte man EVR jedoch restriktiver als nicht mehr nachweisbare HCV-RNA zu Woche 12, erlangten die Patienten in 75 % der Fälle SVR. Ballesteros et al. (2005) stellten in ihrer Untersuchung ähnliche Überlegungen bezogen auf ein HIV/HCV-koinfiziertes Patientenkollektiv an.

In der vorliegenden Arbeit wurde EVR restriktiv als eine HCV-RNA-Negativierung zu Woche 12 der HCV-Therapie definiert. 123 von 227 Patienten (54 %) erfüllten dieses Kriterium. Von diesen 123 Patienten mit EVR erreichten 63 % ein SVR. Der PPV für ein langfristiges Therapieansprechen betrug 72 %. Der NPV für ein SVR ohne HCV-RNA-Negativierung zu Woche 12 lag mit 84 % unter den Ergebnissen von Soriano et al. (2006) und Laguno et al. (2007). Jedoch muss bedacht werden, dass die Definition von EVR in den zitierten Arbeiten eine Andere ist, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt.

Gleiches gilt für die Analyse des PPV. Hier scheint eine restriktivere Definition des EVR die Aussagekraft bezüglich eines dauerhaften Therapieansprechens zu verstärken, so liegt die Wahrscheinlichkeit für SVR bei EVR mit 72 % höher als bei Soriano et al. (2006) und Laguno et al. (2007) (PPV 58-68 %).

4.4.3 Rapid virological response

Die Erkenntnis, dass ein Nichterlangen von EVR die Wahrscheinlichkeit eines SVR signifikant reduziert, hat bereits große klinische Relevanz hinsichtlich der Therapieplanung und –optimierung in diesem besonderen, für Therapieabbrüche und vermehrte Nebenwirkungen prädestinierten Patientenkollektiv. Je früher in der Therapie eine Aussage über einen etwaigen Therapieerfolg gemacht werden kann, desto höher ist der Einfluss auf die Motivation und Compliance der Patienten und desto besser können unnötige Nebenwirkungen aufgrund zu lang fortgeführter Behandlungen reduziert werden. Der fragliche Einfluss eines rapid virological response (RVR), also einer HCV-RNA-Negativierung zu Woche 4 der Therapie, auf eine erfolgreiche HCV-Eradikation gewinnt daher an großer Bedeutung im klinischen Alltag.

Aufgrund der Multizentrität der vorliegenden Studie wurden nicht alle Patienten nach 4 Wochen Therapie zu Laboruntersuchungen eingeladen. Somit liegen zu diesem Zeitpunkt nur die Daten von 112 der insgesamt 227 Patienten vor. Bei 42 % dieser Patienten konnte ein RVR nachgewiesen werden, von diesen 42 % erreichten 66 % auch ein dauerhaftes Therapieansprechen. Der PPV eines RVR lag in dieser Untersuchung bei 83,78 %.

Die aktuelle Studienlage bezüglich der Aussagekraft von RVR als Prädiktor für einen Therapieerfolg ist konträr. Einige Studien ermittelten vorhersagbare Wahrscheinlichkeiten von bis zu 100 % für ein SVR bei Erreichen von RVR (Hopkins et al., 2006; Laguno et al., 2007). Auch eine Studie von Mira et al. (2007) beschäftigte sich mit dem prognostischen Wert von RVR als einen frühzeitigen Marker für ein dauerhaftes Therapieansprechen. 39 % der 101 inkludierten Patienten fielen durch eine Negativierung der HCV-RNA zu Woche 4 auf, der PPV für ein SVR lag bei 94 %. Wenngleich die Patientenzahl und das prozentuale Erlangen von RVR vergleichbar zu der vorliegenden Studie zu sein scheint, so muss bedacht werden, dass in der Studie von Mira et al. all die Patienten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden, die die Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beendet haben (Mira et al., 2007). In der vorliegenden Untersuchung allerdings wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Therapeutika erhalten

hatten, unabhängig von der Therapiedauer und dem Therapieausgang. Dies könnte eine Erklärung für den etwas niedrigeren PPV von 84 % sein.

Ballesteros et al. (2005) stellten fest, dass das Therapie-Outcome bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten signifikant abhängig von der Geschwindigkeit der HCV-RNA-Clearance ist. Bei Erlangen von RVR betrug in dieser Studie der PPV für SVR 100 %. Die positive prädiktive Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg bei Vorliegen von EVR zu Woche 12 betrug hingegen nur noch 58 % (Ballesteros et al., 2005).

Santin et al. (2006) und Moreno et al. (2006) konnten die Aussagekraft des RVR nicht bestätigen. In ihren Studien lag der PPV von RVR für eine dauerhafte Viruseradikation nur bei 60%. Interessanterweise definierten sie RVR nicht als vollständige Negativierung der HCV-RNA, sondern als Abfall um mindestens 2 log-Stufen zu Woche 4. Eine restriktivere Auslegung von RVR scheint also bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten die Aussagekraft dieses prognostischen Markers zu erhöhen.

Auch bei problematischen Patientenkollektiven wie beispielsweise HIV/HCV-koinfizierten Patienten, die bereits einen erfolglosen HCV-Eradikationsversuch durchlaufen haben, scheint ein Therapieansprechen zu Woche 4 ein gutes Prognosekriterium für SVR zu sein (Halfon et al., 2003 und Trimoulet et al., 2004).

Bei HCV-monoinfizierten Patienten hingegen ist einer Studie von Mangia et al. (2005) zufolge eine extensive Definition von RVR bereits ein zuverlässiges Prognosekriterium. Sie analysierten die Therapieverläufe von Patienten, die eine Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3 aufwiesen. Diejenigen Patienten, die zu Woche 4 der Therapie einen Abfall der Hepatitis C-Viruslast um mindestens 2 log-Stufen aufwiesen, wurden für 12 Wochen behandelt, Patienten ohne RVR entsprechend der Leitlinien für 24 Wochen. Das Therapieoutcome in beiden Studienarmen war nahezu vergleichbar und fiel mit 77 % versus 76 % SVR-Raten sogar leicht zugunsten des Patientenkollektivs aus, welches lediglich 12 Wochen Behandlung erhielt (Mangia et al., 2005).

Die vorhersagbare Wahrscheinlichkeit für einen Misserfolg der HCV-Therapie bei Fehlen von RVR ist mit 75 % in der vorliegenden Arbeit weniger aussagekräftig als das

Ausbleiben von EVR (NPV 84 %). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Untersuchung von Mira et al. (2007), wo ein NPV von 79 % ermittelt wurde. Definierte man in dieser Studie RVR als einen Abfall um mindestens 0,6 log-Stufen zu Woche 4, so lag der NPV hingegen bei 94 %.

Santin et al. (2006) legten in ihrer Studie RVR als einen Abfall um mindestens 2 log-Stufen aus und erreichten mit dieser extensiveren Definition ebenfalls negativ prädiktive Wahrscheinlichkeiten von bis zu 100 % für ein Nichterlangen von SVR. Auch Moreno et al. (2006) stellten fest, dass bei gleichbleibender oder gar steigender Hepatitis C-Viruslast zu Woche 4 der Therapie ein dauerhaftes Therapieansprechen ausgeschlossen ist.

Die Aussagekraft einer Reduktion der Hepatitis-C-Viruslast respektive die vollständige HCV-Negativierung zu Woche 4 bezogen auf den späteren Therapieausgang scheint also der Aussagekraft von EVR überlegen zu sein, was von großem Einfluss für die Therapieoptimierung und nicht zuletzt auch der Therapiekosten sein könnte. Es obliegt weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven, diese Beobachtung zu verifizieren.

4.5 Prädiktive Faktoren für EVR

Als Entscheidungshilfe hinsichtlich der weiteren Therapieplanung wird der Bestimmung der HCV-RNA zu Woche 12 der Therapie in der klinischen Praxis große Bedeutung zuteil. Nur wenige Studien haben sich bis zu diesem Zeitpunkt damit befasst, prädiktive Faktoren für das Erreichen von EVR zu evaluieren.

Soriano et al. (2004) stellten fest, dass analog zum besseren langfristigen Therapieansprechen der HCV-Genotypen 2 und 3 auch EVR signifikant häufiger bei Patienten nachzuweisen ist, die mit einem dieser Genotypen infiziert sind. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Aguilar et al., 2008; Tural et al., 2007). Auch in vorliegender Arbeit erreichten 75 % der Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 EVR im Vergleich zu nur 39 % der Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4. Der PPV für das

Erlangen von EVR bei Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3 betrug 79 % gegenüber 40 % bei Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4.

Ein weiterer Faktor, der eine Assoziation mit dem Erreichen von EVR aufwies, war die Negativierung der HCV-RNA bereits zu Woche 4 der Behandlung (RVR). Die positive prädiktive Wahrscheinlichkeit, bei Erlangen von RVR auch zu Woche 12 der Therapie noch HCV-RNA-negativ zu sein, betrug 87 %. Der NPV für EVR bei Nichterreichen von RVR lag bei 57 %.

Nunez et al. (2007) konstatierten im Rahmen der PRESCO-Studie ebenfalls, dass es bei Fehlen von RVR vergleichsweise unwahrscheinlich ist, EVR zu erlangen, der NPV hierfür betrug 63 % im gesamten Patientenkollektiv und sogar 100 % bezogen auf Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion.

Im Rahmen einer univariaten Analyse stellten sie darüber hinaus fest, dass Patienten ohne hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von EVR aufwiesen (Nunez et al., 2007). Auch dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem der vorliegenden Arbeit. Patienten unter HAART hatten mit einem PPV von 49 % eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Erlangen von EVR als Patienten ohne HAART (PPV 65 %).

Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte in den unterschiedlichen Immunkonstitutionen der Patienten zu finden sein. Es ist anzunehmen, dass HIV/HCV-koinfizierte Patienten ohne HAART im Allgemeinen einen stabileren Immunstatus aufweisen, was sich positiv auf die immunmodulatorische Wirkung der HCV-Medikamente auszuwirken scheint. Gerade aus diesem Grund sollte die Initiation einer HAART HIV/HCV-koinfizierten und bereits immunsupprimierten Patienten mit CD4-Zellzahlen unter 350/ μ l nicht vorenthalten werden (Brau et al., 2006; Verma et al., 2006). Die Stärkung des Immunsystems durch eine HAART führt neben der Reduktion opportunistischer Infektionen und der AIDS-korrelierten Mortalität im Allgemeinen durch eine Abmilderung der HCV-induzierten Leberfibrose auch zu einer Verminderung der Leber-assoziierten Mortalität im Speziellen (Quirishi et al., 2003).

Nicht außer Acht gelassen werden dürfen allerdings mögliche Medikamenteninteraktionen zwischen antiretroviralen Pharmaka und Interferon bzw. Ribavirin im Sinne additiver Toxizitäten, welche sich durch Nebenwirkungen im

neuropsychiatrischen Formenkreis oder laborchemisch als Anämie oder Laktatazidose äußern können. Ebenso bedacht werden müssen alleinige hepatotoxische Effekte mancher antiretroviraler Medikamente. Labarga et al. (2007) untersuchten das Risiko des Auftretens hepatotoxischer Effekte bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten unter und nach einer HCV-Therapie in Abhängigkeit von unterschiedlichen antiretroviralen Medikamenten. Eine gleichzeitiger Gebrauch von Didanosin, Stavudin und/ oder Nevirapin sowie Interferon und Ribavirin erhöhte in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit des Eintretens hepatotoxischer Effekte, definiert als Erhöhungen der Serumtransaminasen und/ oder Nachweis von fibrotischen Veränderungen in der Leber. Eine Behandlung mit Proteaseinhibitoren oder Efavirenz erniedrigte das Risiko hepatotoxischer Effekte.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Eradikation von HCV und dem Gebrauch von hochaktiven antiretroviralen Medikamenten zur Therapie der HIV-Infektion nachgewiesen werden. Der in dieser Studie ermittelte negative Einfluss einer HAART auf das Erlangen von EVR könnte dennoch eine Tendenz hinsichtlich des weiteren Therapieverlaufs anzeigen. Angesichts der möglichen Nebenwirkungen und additiver Toxizitäten könnte bei stabiler HIV-Infektion, laborchemisch definiert als eine CD4-Zellzahl über 500/ μ l und eine HI-Viruslast unter 50000 Kopien/ml, erwogen werden, der HCV-Eradikation Vorrang gegenüber der Initiation einer HAART zu geben (Wasmuth, 2006; Soriano et al., 2002). Durch eine erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis C reduziert sich das Risiko für hepatotoxische Nebenwirkungen im Rahmen einer HAART beträchtlich. Gleichzeitig kann der aktive HC-Virus die Immunantwort auf eine HAART beeinträchtigen (Carrat et al., 2004; Soriano et al., 2002).

Aguilar et al. untersuchten in einer kürzlich veröffentlichten Studie an einem HIV/HCV-koinfizierten Patientenkollektiv, ob Zusammenhänge zwischen dem Therapieverlauf der HCV-Eradikation und der Exposition mit unterschiedlichen Ribavirindosierungen existieren. Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 und einem Ribavirin-Plasmaspiegel von mindestens 1600ng/ml hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Erlangen von EVR, als Patienten mit niedrigeren Plasmaspiegeln (Aguilar et al., 2008).

Auch Nunez et al. (2007) identifizierten einen linearen Zusammenhang zwischen der Ribavirin-Dosierung und dem Auftreten von EVR. Je höher die Ribavirin-Dosierung in mg/kg Körpergewicht war, desto wahrscheinlicher war das Erlangen von EVR. Diese Beobachtung konnte in vorliegender Studie keine Bestätigung finden. Es bestand keine signifikante Assoziation zwischen der Ribavirin-Dosierung und EVR. Erschwert wird der Vergleich der Untersuchungen dadurch, dass die Patienten in vorliegender Arbeit im Mittel eine deutlich geringere Ribavirin-Dosierung erhielten, als in der PRESCO-Studie. Dies lässt den Gedanken aufkommen, dass die Dosierung von Ribavirin erst dann einen signifikanten Einfluss auf den Therapieverlauf und auch auf das langfristige Therapieansprechen hat, wenn sie im körperegewichtsadaptierten Bereich liegt.

In einer Arbeit aus dem Jahr 2007 beobachteten Kowala-Piaskowska et al. den Therapieverlauf von 23 HCV-monoinfizierten Kindern. Als positiven prädiktiven Faktor für das Erreichen von EVR erkannten sie einen niedrigen HCV-RNA-Plasmaspiegel vor Beginn der Therapie.

Auch in dem HIV/HCV-koinfizierten, adulten Patientenkollektiv von Aguilar et al. (2008) bestätigte sich der positive Einfluss niedriger HCV-RNA-Level vor Beginn der Therapie auf das Erlangen von EVR. Wenngleich, wie bereits erwähnt, in vorliegender Arbeit die HCV-RNA-Spiegel zu Woche 4 in Form von RVR eine bedeutsame Wirkung auf das Vorliegen von EVR haben, so zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen von EVR und der HC-Viruslast zur Baseline.

4.6 Klinisch-chemische und hämatologische Verlaufsparemeter

Zur therapiebegleitenden Kontrolle der HIV-Infektion, zur Beobachtung des biochemischen Therapieansprechens und zur Evaluation hämatotoxischer Nebenwirkungen erfolgte in regelmäßigen Zeitabständen die Kontrolle unterschiedlicher laborchemischer Parameter.

Zur Überwachung des Verlaufs der HIV-Infektion unter Therapie mit PEG-IFN und Ribavirin dienten die absoluten und relativen (bezogen auf die Gesamtlymphozytenzahl)

CD4-Zellzahlen sowie die HI-Viruslast. Während die absoluten CD4-Zellzahlen von im Mittel 526/ μ l vor Initiation der Therapie auf im Mittel 374/ μ l zu Woche 12 sanken, zeigte sich ein prozentualer Anstieg dieser von 26 % auf 30 % innerhalb der ersten 12 Wochen. Torriani et al. (2004) erlangten im Rahmen der APRICOT-Studie vergleichbare Ergebnisse. Der Abfall der absoluten CD4-Zellzahlen ist am Ehesten in Korrelation mit dem durch PEG-IFN bedingten Abfall der Leukozytenzahlen zu bringen. Der Anstieg der relativen CD4-Zellzahl spricht für einen positiven Einfluss der HCV-Medikation auf die HIV-Infektion.

Einen weiteren Hinweis auf eine eventuelle Stabilisierung der HIV-Infektion unter HCV-Therapie lieferte die Analyse des Verlaufs der HI-Viruslast in der APRICOT-Studie. Während der Therapie kam es zu einem Abfall der HI-Viruslast von im Mittel 0,7 log-Stufen (Torriani et al., 2004). Auch Santin et al. (2006) stellten fallende oder gleichbleibende HI-Viruskopien unter der Hepatitis C-Therapie fest. Dieser positive Effekt ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht wiederfinden. Die HIV-Kopien stiegen von im Mittel 9161 cps/ml vor Beginn der Therapie auf 19269 cps/ml zu Woche 12. Auch am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungsperiode lag die HI-Viruslast mit 17705 cps/ml noch deutlich über dem Ausgangswert.

Eine häufige Nebenwirkung des Virustatikums Ribavirin ist die hämolytische Anämie. Erwartungsgemäß fiel der Hämoglobinwert von im Mittel 14,5 g/dl vor Therapiebeginn auf ein Minimum von im Mittel 12,2 g/dl zu Woche 24 der Behandlung. Diese Entwicklung zeigte sich bei Beendigung der Medikation rasch reversibel. Unterschiedliche Studien bestätigen dieses Ergebnis (Mira et al., 2007; Santin et al., 2006).

Mira et al. untersuchten in einer Arbeit aus dem Jahr 2007 anhand eines HIV/HCV-koinfizierten Patientenkollektivs unter HCV-Therapie potentielle prädiktive Faktoren, die mit dem Auftreten einer Anämie oder anderen hämatotoxischen Effekten assoziiert sind. Unabhängige Faktoren, die das Auftreten einer hämolytischen Anämie provozieren, waren neben einem niedrigen Hb-Ausgangswert von weniger als 14 g/dl unter anderem eine bestehende Leberzirrhose und der Gebrauch von AZT im Rahmen einer HAART (Mira et al., 2007). Die myelosupprimierende Wirkung von AZT ist seit längerem

bekannt (Richman et al., 1998). Es wird angenommen, dass sich die myelosupprimierenden Effekte von AZT und PEG-IFN addieren, was zu einer schwächeren hämatopoietischen Antwort auf die Ribavirin-assoziierte Anämie führt (De Franceschi et al., 2000). Demnach ist vor Initiierung einer HCV-Therapie eine bestehende HAART zu modifizieren, um die Zahl an Therapieabbrüchen respektive Dosisreduktionen von Ribavirin aufgrund ausgeprägter anämischer Phasen auf ein Minimum zu reduzieren.

Sowohl eine vorübergehende Leukozytopenie als auch Thrombozytopenie sind häufige unerwünschte Erscheinungen unter einer Therapie mit PEG-IFN (Almasio et al., 2007). Die Leukozytenzahlen fielen in vorliegender Arbeit von 7,8 G/l zu Beginn der Therapie auf 3,4 G/l zu Woche 12. Ebenso kam es zu einem Abfall der Thrombozyten von 191 G/l vor Therapiebeginn auf 130 G/l nach 12 Wochen Behandlung.

Tural et al. (2007) untersuchten in der CORAL-1-Studie an einem HIV/HCV-koinfizierten Patientenkollektiv, ob eine Induktionsbehandlung mit 270 µg PEG-IFN/Woche in den ersten 4 Wochen Einfluss auf die Effizienz und Verträglichkeit der HCV-Therapie aufweist. Sowohl in dem Therapiearm, welcher die Induktionsdosis von PEG-IFN erhielt, als auch in dem Kontrollarm, welcher mit der gängigen Dosierung von 180 µg/Woche behandelt wurde, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse.

5. Zusammenfassung

Das gleichzeitige Vorliegen einer Hepatitis C-Infektion betrifft etwa 30 % aller HIV-positiven Patienten in West-Europa. Die Progression der HCV-Infektion hin zu Leberfibrose wird durch das Vorliegen einer HIV-Infektion drastisch beschleunigt. Gleichzeitig konnte seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie die Lebenserwartung von HIV-Patienten enorm gesteigert werden. Die HCV-assoziierte Morbidität und Mortalität gewinnt daher in diesem Patientenkollektiv an zunehmender Bedeutung.

Der aktuelle Therapiestandard zur Behandlung der HCV-Infektion bei HIV-infizierten Patienten entspricht dem von HCV-monoinfizierten Patienten und besteht aus der Gabe von pegyliertem Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin. Leider liegen die Ansprechraten auf diese Behandlung bei koinfizierten Patienten noch stets unter denen HCV-Monoinfizierter. Zudem finden sich erhöhte Raten an Therapieabbrüchen aufgrund nicht tolerabler Nebenwirkungen und/ oder Non-Compliance.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, prädiktive Faktoren zu erkennen, die auf einen erfolgreichen Ausgang der HCV-Therapie bei HIV-positiven Patienten schließen lassen und im Umkehrschluss frühzeitig Patienten zu identifizieren, die eine geringe Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Therapieansprechen aufweisen, um unnötige Nebenwirkungen zu reduzieren, die Therapiekosten zu senken und langfristig eine individuellere Therapieplanung zu ermöglichen.

Es handelte sich hierbei um eine prospektive, retrolektive, multizentrische Studie an insgesamt 227 HIV/HCV-koinfizierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Therapeutika PEG-IFN und Ribavirin erhalten haben. Die Dosierung von PEG-IFN betrug je nach verwendetem Generikum 1,5 µg/kg Körpergewicht oder 180 µg und wurde ein Mal wöchentlich subkutan verabreicht. Ribavirin wurde per os eingenommen, die Dosierung betrug abhängig vom Körpergewicht der Patienten, Ort der Behandlung und zum Therapiezeitpunkt vorherrschenden Therapieempfehlungen zwischen 600 und 1200 mg pro Tag, die Mehrzahl der Patienten wurde jedoch körperlsgewichtsunabhängig mit einer Dosis von 800 mg pro Tag behandelt. Bei vorliegendem HCV-Genotyp 1 oder 4 betrug die Therapiedauer 48 Wochen, Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 erhielten je nach zum Behandlungszeitpunkt bestehendem Standard 24 oder 48 Wochen

Therapie. Laborkontrollen wurden vor Beginn der Therapie, zu Wochen 4, 12 und 24 durchgeführt, sowie am Ende der Therapie und nach Vollendung einer sechsmonatigen Nachbeobachtungsperiode. Untersucht wurden neben klinisch-chemischen und hämatologischen Verlaufsparemtern die absolute und relative CD4-Zellzahl, die HI-Viruslast und die HC-Viruslast.

Die Mehrzahl der beobachteten Patienten war männlich (73,1 %) und vormalig intravenös drogenabhängig. 55 % wiesen eine Infektion mit Genotyp 1 auf, in 7 % der Fälle zeigte sich eine Infektion mit Genotyp 2, bei 31 % der Patienten konnte Genotyp 3 und bei 7 % Genotyp 4 nachgewiesen werden. 59,5 % der Patienten erhielten zum Therapiezeitpunkt eine HAART.

Einen dauerhaften Therapieerfolg (sustained virological response, SVR), definiert als negative HCV-RNA 24 Wochen nach Beendigung der Therapie, erreichten 41 % aller Patienten, 58 % mit Genotyp 2 oder 3 und 32 % mit Genotyp 1 oder 4. Ein relapse nach vorheriger HCV-RNA-Negativierung wurde bei 11 % der Patienten beobachtet. In 54 % der Fälle konnte schon nach 12 Wochen Behandlung keine HCV-RNA mehr nachgewiesen werden (early virological response, EVR). Für 112 Patienten lag zu Woche 4 ein quantitativer HCV-RNA-Nachweis vor, bei 42 % dieser Patienten zeigte sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine HCV-RNA-Negativierung (rapid virological response, RVR). Niedrige Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen (11 %) spiegeln eine gute Verträglichkeit der Therapie wider.

Prädiktive Faktoren für das Erreichen von SVR waren Infektion mit Genotyp 2 oder 3 (positive predictive value: PPV 67,82 %), das Vorliegen von RVR (PPV 83,78%) und das Vorliegen von EVR (PPV 71,56 %). Um Aussagen über einen positiven Therapieausgang zu machen, zeigte sich RVR somit besser geeignet als EVR. Ein frühzeitiger Therapieabbruch sollte jedoch frühestens nach 12 Wochen Behandlung überdacht werden, der NPV (negative predictive value) von EVR war mit 84 % dem NPV von RVR (75 %) überlegen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der verabreichten Ribavirindosis, der HC-Viruslast oder der HI-Viruslast vor Therapiebeginn und dem Erlangen von SVR konnte in dieser Studie nicht bewiesen werden. Als positive prädiktive Faktoren für ein frühzeitiges Therapieansprechen in Form von EVR konnten eine Infektion mit Genotyp 2 oder 3 (PPV 75 %), das Vorliegen von RVR (PPV 87 %) und das Fehlen einer HAART (PPV 65 %) identifiziert werden.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Übersicht über die Übertragungswege der HIV/HCV-Koinfektionen	Seite 33
Abbildung 2:	Graphische Darstellung der unterschiedlichen antiretroviralen Therapieregimes	Seite 34
Abbildung 3:	Verteilung der HCV-Genotypen im Gesamtkollektiv	Seite 35
Abbildung 4:	Übersicht über die verwendeten Ribavirin-Dosierungen pro Tag	Seite 36
Abbildung 5:	Therapieansprechen am Ende der Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 39
Abbildung 6:	Virologisches Therapieansprechen am Ende der 24-wöchigen Nachbeobachtungszeit	Seite 39
Abbildung 7:	Virologisches Therapieansprechen bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3	Seite 40
Abbildung 8:	Virologisches Therapieansprechen bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4	Seite 41
Abbildung 9:	Verlauf der CD4-Zellzahlen unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 46
Abbildung 10:	Verlauf der CD4-Zellzahlen prozentual unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 46
Abbildung 11:	Verlauf der HI-Viruslast unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 47
Abbildung 12:	Verlauf von GPT unter der Therapie mit	Seite 48

Abbildung 13:	pegyliertem Interferon und Ribavirin Verlauf des Hämoglobin-Wertes unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 49
Abbildung 14:	Verlauf des Hämoglobinwertes unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei Patienten ohne HAART, mit AZT-freier HAART und unter gleichzeitiger AZT-Therapie	Seite 50
Abbildung 15:	Verlauf der Leukozytenzahlen unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 51
Abbildung 16:	Verlauf der Thrombozytenzahlen unter der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin	Seite 51
Abbildung 17:	Ursachen der Therapieabbrüche unter der Kombinationsbehandlung aus pegyliertem Interferon und Ribavirin zur Eradikation von HCV	Seite 52
Tabelle 1:	CDC-Klassifikation: Einteilung der HIV-Infektion nach Laborkriterien	Seite 11
Tabelle 2:	CDC-Klassifikation: Einteilung der HIV-Infektion nach klinischen Merkmalen	Seite 12
Tabelle 3:	Zuordnung der Patienten zu den behandelnden Zentren oder Praxen	Seite 30

Tabelle 4:	Charakteristika des Patientenkollektivs vor Beginn der Kombinationstherapie	Seite 31
Tabelle 5:	Laborwerte der Patienten vor Beginn der Kombinationstherapie	Seite 37
Tabelle 6:	Signifikante Prognosekriterien für das Erlangen von sustained virological response	Seite 41
Tabelle 7:	Signifikante Prognosekriterien für das Erlangen von early virological response	Seite 43

7. Literaturverzeichnis

1. Aguilar Marucco D, Gonzalez de Requena D, Bonora S, Tettoni C, Bonasso M, De Blasi T, D'Avolio A, Sciandra M, Siccardi M, Baietto L, Trentini L, Sinicco A, Cariti G, Di Perri G. The use of trough ribavirin concentration to predict sustained virological response and haematological toxicity in HIV/HCV-co-infected patients treated with ribavirin and pegylated interferon. *J Antimicrob Chemother* 2008;61: 919-924
2. Almasio PL, Cottone C, D'Angelo F. Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C: lights and shadows of an innovative treatment. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 88-95
3. Anonym RKI Ratgeber Infektionskrankheiten. *Epidemiologisches Bulletin* 2008; 46: 401
4. Ballesteros AL, Franco S, Fuster D, Planas R, Martínez MA, Acosta L, Sirera G, Salas A, Tor J, Rey-Joly C, Clotet B, Tural C. Early dynamics on peg-interferon and ribavirin in HIV/HCV co-infection: indications for the investigation of new treatment approaches. *AIDS* 2004;18: 59-66
5. Ballesteros AL, Fuster D, Planas R, Clotet B, Tural C. Role of viral kinetics under HCV therapy in HIV/HCV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 824-827
6. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871

7. Bierhoff E, Fischer HP, Willsch E, Rockstroh J, Spengler U, Brackmann HH, Oldenburg J. Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Arch.* 1997; 430(4): 271-277
8. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26: 473-477
9. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18: 2039-2045
10. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, Rodríguez-Torres M. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 47-55
11. Bühl A. Statistiken für Kreuztabellen. In: Bühl A, Hrsg. *SPSS 14- Einführung in die moderne Datenanalyse*. München: Pearson Studium, 2006: 259-262
12. Bush C, Nagabhairu L, Markowitz M, et al. Changes in HC viral load in HIV patients during HAART therapy and after therapy failure. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999: 192
13. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-1490
14. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, Gubertini G, Giorgi R, Schiavini M, Duca P. Italian Co-Infection Study (ICOS) Group. Open, randomized, multicentre Italian trial on

- PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. *Antivir Ther* 2005; 10: 309-317
15. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Céron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839-2848
 16. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ. Isolation of a cDNA-clone derived from a blood borne non-A non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362
 17. Centers for Disease Control. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992;41 (RR-17). <http://hiv.net/link.php?id=184>
 18. Davis G, Wong J, McHutchison J, Manns M, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 645-652
 19. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-1499
 20. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, Stanzial AM, Solero P, Corrocher R. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997-1004
 21. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Bräu N, Sulkowski M, Lamoglia RS, Tural C, Clumeck N, Nelson MR, Mendes-Correa MC, Godofsky EW, Dieterich DT, Yetzer

- E, Lissen E, Cooper DA. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2007; 21: 1555-1559
22. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehrmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus; The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 602-610
23. Ferenci P, Fried M, Shiffman M, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxì A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43: 425-433
24. Francisci D, Baldelli F, Papili R. Prevalence of HBV, HDV and HCV hepatitis markers in HIV-positive patients. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 123-126
25. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-503
26. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C. Pegylated interferon alpha 2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-567
27. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, Burgisser P, Erb P, Boggian K, Piffaretti JC, Hirschel B, Janin P, Francioli P, Flepp M, Telenti A. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2000; 356: 1800-1805

28. Hadziyannis SY, Sette H Jr, Morgan TR. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355
29. Halfon P, Khiri H, Tran A, Pénaranda G, Courcambeck J, Joly H, Ouzan D. Hepatitis C virus RNA load in relapsed patients: week two of treatment is the best time to predict the complete response. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15: 1067-1071
30. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation invitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1231-1236
31. Hopkins S, Lambourne J, Farrell G, McCullagh L, Hennessy M, Clarke S, Mulcahy F, Bergin C. Role of individualisation of hepatitis C virus (HCV) therapy duration in HIV/HCV-coinfected individuals. *HIV Med* 2006;7: 248-254
32. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, Hirschel B, Ledergerber B, Vernazza P, Bernasconi E, Rickenbach M, Egger M, Battegay M. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2187-2195
33. Kowala-Piaskowska A, Sluzewski W, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I. Early Virological Response in Children with Chronic Hepatitis C Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin. *Infection* 2007; 35: 175-179
34. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Casterllares C, Casado R, Maida I, García-Gascó P, Barreiro P. Hepatotoxicity of Antiretroviral Drugs is reduced after successful treatment of chronic Hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 670-676

35. Laguno M, Larrousse M, Murillas J, Blanco JL, Leon A, Milinkovic A, Lonca M, Martinez E, Sanchez-Tapias JM, de Lazzari E, Gatell JM, Costa J, Mallolas J. Predictive value of early virological response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with an interferon-based regimen plus ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 174-178
36. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargallo X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, León A, Lonca M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004; 18: F27-F36
37. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha 2b to interferon alpha 2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403
38. Long JS, Freese J, et al. Regression models for categorical dependent variables using STATA. STATA press 2006
39. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 versus 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-2617
40. Manns MP, McHutchison JG, Gordon S. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965
41. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, Arizcorreta A, Gonzalez A, Rockstroh J, Asensi V, Miralles P, Laguno M, Moreno L, Girón JA, Vogel M, García-Samaniego J, Nuñez M, Romero M, Moreno S, de la Cruz JJ, Soriano V. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human

immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128-133

42. McHutchison JH, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492
43. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, Rivero A, Collado A, Rios-Villegas MJ, Gonzalez-Serrano M, Torres-Tortosa M, Macias J, Valera-Bestard B, Fernandez-Fuertes E, Giron-Gonzalez JA, Lozano F, Pineda JA. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2007;12: 1225-1235
44. Mira JA, Valera-Bestard B, Arizcorreta-Yarza A, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Santos I, Vergara S, Gutierrez-Valencia A, Giron-Gonzalez JA, Macias J, Lopez-Cortes LF, Pineda JA. Rapid virological response at week 4 predicts response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/HCV-coinfected patients. *Antiviral Ther* 2007; 12: 523-529
45. Moreno A, Bárcena R, Garcia-Garzon S, Moreno L, Quereda C, Muriel A, Zamora J, Mateos ML, Perez-Elias MJ, Antela A, Diz S, Moreno A, Moreno S. Viral kinetics and early prediction of nonresponse to peg-IFN- α -2b plus ribavirin in HCV genotypes 1/4 according to HIV serostatus. *J Viral Hepat* 2006; 13: 466-473
46. Nunez M, Camino N, Ramos B, Berdun MA, Barreiro P, Losada E, Santos I, Echevarria S, Ocampo A, Miralles C, Arazo P, Martin-Carbonero L, Romero M, Garcia-Samaniego JG, Soriano V. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Ther* 2005; 10: 657-662

47. Nunez M, Marino A, Miralles C, Berdun MA, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, Galindo MJ, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Soriano V. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 439-444
48. Nunez M, Miralles C, Berdun MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, Arazo P, Cervantes M, De los Santos I, San Joaquin I, Echeverria S, Galindo MJ, Asensi V, Barreiro P, Sola J, Hernandez-Burruezo JJ, Guardiola JM, Romero M, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: The PRESCO Trial. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2007; 23: 972-982
49. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, Rockstroh JK, Clumeck N, Clotet B, Montaner J, Torriani FJ, DePamphilis J, Dieterich DT. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 36-49
50. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, Gonzalez J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P. Pegylated IFN-alpha 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023-1028
51. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, et al. Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 622-630
52. Pol S, Thiers V, Noursbaum JB. Changing distribution of HCV-genotypes in Europe in the last decades. *J Hepatol* 1994; 21:13

53. Poinard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-1462
54. Poinard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-789
55. Poinard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-1432
56. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-1713
57. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomise, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998; 351: 83-87
58. Richman D, Fischl M, Grieco M, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Hirsch MS, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317: 192-197
59. RKI Ratgeber Infektionskrankheiten. *Epidemiologisches Bulletin* 2008; 46: 395

60. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 992-1002
61. Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, Ewing S, Theisen A, Hammerstein U, Bierhoff E, Fischer HP. Immunosuppression may lead to progression of hepatic C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2563-2568
62. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected hemophiliacs. *AIDS* 1998; 12: 829-830
63. Rockstroh JK. Besonderheiten im Verlauf der HIV-Infektionen bei Hämophilen. Aachen: Schaker Verlag 1999; 1-156
64. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 95-97
65. Santin M, Shaw E, Garcia MJ, Delejido A, Rodriguez de Castro ED, Rota R, Altes J, Baguena F, Valero S, Sala M, Casanova A and the HCV/HIV-01 study team. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 315-320
66. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289-351

67. Soriano V, Nunez M, Camino N, Maida I, Barreiro P, Romero M, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego JG, Gonzalez-Lahoz J. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antiviral Ther* 2004;9: 505-509
68. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, Cargnel A, Mauss S, Dieterich D, Moreno S, Ferrari C, Poynard T, Rockstroh JK. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: Recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-828
69. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, González J, Castro A, Castilla J, Martínez-Odriozola P, Colmenero M, Carballo E, Suárez D, Rodríguez-Pinero FJ, Moreno A, del Romero J, Pedreira J, González-Lahoz J. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 585-591
70. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodríguez M, Sales Gilabert M, González F, Mirón P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5
71. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H, Pässe S, De Pampillis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450
72. Trimoulet P, de Ledinghen V, Foucher J, Castéra L, Fleury H, Couzigou P. Predictive value of early HCV RNA quantitation for sustained response in nonresponders receiving daily interferon and ribavirin therapy. *J Med Virol* 2004;72: 46-51

73. Tural C, Sola R, Rubio R, Santin M, Planas R, Quereda C, Berenguer J, Montes-Ramirez M, Clotet B and the CORAL-1 study group. Safety and efficacy of an induction dose of pegylated interferon alpha-2a on early hepatitis C virus kinetics in HIV/HCV co-infected patients: the CORAL-1 multicentre pilot study. *J Viral Hepat* 2007;14: 704-713
74. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2007. <http://hiv.net/link.php?id=227>
75. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C viruscoinfected patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 262–70
76. Vogel M, Bieniek B, Jessen H, Schewe CK, Hoffmann C, Baumgarten A, Kroidl A, Bogner JR, Spengler U, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005; 12: 207-211
77. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987; 235: 1376-1379
78. Wasmuth JC. HIV und HBV/HCV-Koinfektionen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, Hrsg. HIV.NET 2006. Wuppertal: Steinhäuser Verlag, 2006: 566-567
79. Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 111-112
80. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289-291

81. Zylberberg H, Pol S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1117-1125

Danksagung

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh für die Überlassung des Themas und für eine Betreuung, die ohne Zweifel Ihresgleichen sucht. Trotz Ihrer unendlichen Verpflichtungen und eines immer vollen Terminkalenders standen Sie mir zu jeder Zeit bedingungslos mit Rat und Tat zur Seite- eine solch kompromisslose Unterstützung ist bei weitem nicht selbstverständlich- tausend Dank dafür!

Ein großes Dankeschön geht ebenfalls an Herrn Dr. med. Martin Vogel: Danke dass Du mir Deine Daten zur Verfügung gestellt hast und mich bei meinen ersten Schritten auf dem Gebiet der Infektiologie an die Hand genommen hast.

Dem gesamten Team der Immunologischen Ambulanz danke ich für die gute Zusammenarbeit und für die Einführung in die Tiefen des Archivs der Klinik.

Bei Herrn Guido Lüchters bedanke ich mich herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten- ohne Dich wäre ich verloren gewesen im Dschungel von SPSS!

Danke Manuel für Deine endlose Geduld mit mir, Deinen Rückhalt, Deine Kritik- Danke für alles, was Du bist!

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern: Ihr allein habt es mir ermöglicht, dieses Studium zu absolvieren- Danke, dass Ihr jeden meiner Schritte begleitet, Anteil nehmt und bedingungslos hinter mir steht- nur durch Eure Unterstützung und Eure Liebe bin ich dort angekommen, wo ich jetzt stehe.