

Akute Hepatitis C bei HIV-Koinfektion: Welche prädiktiven Faktoren bestimmen spontane Elimination und Therapieansprechen?

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

Burak Ahmet Kurtoglu

aus Köln
2021

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Rockstroh
2. Gutachterin: Prof. Dr. Anna Maria Eis-Hübinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.09.2021

Aus der Medizinischen Klinik I - Allgemeine Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Hepatitis C Virus	8
1.2 Humanes Immundefizienz Virus	9
1.3 HCV-/HIV-Koinfektion	12
1.4 Fragestellung	13
2. Methoden	14
2.1 Patientenpopulation	14
2.2 Einschlusskriterien	14
2.3 Ausschlusskriterien	14
2.4 Therapieplan und Behandlungsdauer	15
2.5 Spontanelimination & Virologisches Therapieansprechen	18
2.6. Zentrallabor	18
2.7 Virologie	19
2.7.1 HCV & HIV	19
2.7.2 HBV	20
2.8 Mikrobiologie (Lues)	20
2.9 Nichtinvasive Fibrosemarker	20
2.10 Statistische Auswertung	21
2.11 Studienendpunkt	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Alter und Geschlecht	23
3.2 Klinische Symptome	23

3.3 Transmissionsrisiko	23
3.4 Weitere Risikofaktoren	24
3.5 Lues-Serostatus	25
3.6 HBV-Serostatus	25
3.7 CDC-Stadium	25
3.8 Antiretrovirale Therapie	26
3.9 HCV-Genotypen	26
3.10 HCV-Therapie	27
3.11 Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	28
3.12 Hämatologische und klinisch-chemische Verlaufsparemeter	30
3.12.1 Hämoglobin	30
3.12.2 Leukozyten	31
3.12.3 Thrombozyten	32
3.12.4 CD4+ T-Zellen absolut und relativ	33
3.12.5 CD4+/CD8+-Quotient	35
3.12.6 HIV-Viruslast	36
3.13 Virologisches Therapieansprechen	37
3.14 RVR und EVR	39
3.15 Biochemisches Therapieansprechen	39
3.16 Prädiktive Faktoren für SVR	41
3.17 Spontanelimination des HCV	43
3.18 Prädiktive Faktoren für die Spontanelimination	43
4. Diskussion	47
4.1 Methodik und mögliche Fehlerquellen	47
4.1.1 Studiendesign	47

4.1.2 Studienpopulation	47
4.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	48
4.2.1 Spontanelimination und prädiktive Faktoren	48
4.2.2 Sustained Virological Response und prädiktive Faktoren	52
4.3 Die HIV-Infektion unter der HCV-Therapie	54
4.4 Hämatologische Nebenwirkungen der Therapie aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin	55
4.5 Beantwortung der Fragestellungen	56
4.5.1 Gibt es prädiktive Faktoren für die Spontanelimination des Hepatitis C Virus bei HIV-koinfizierten Patienten?	56
4.5.2 Gibt es prädiktive Faktoren für das Erlangen einer SVR im Rahmen der Kombinationstherapie aus PEG-IFN und Ribavirin?	56
4.5.3 Wie verhalten sich bestimmte Labor- und Blutwerte im Rahmen der Kombinationstherapie aus PEG-IFN und Ribavirin?	56
4.5.4 Beeinflusst die HCV-Therapie die HIV-Therapie/-Infektion?	56
5. Zusammenfassung	59
6. Abbildungsverzeichnis	61
7. Tabellenverzeichnis	63
8. Literaturverzeichnis	64
9. Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immundeficiency Syndrome
ALT	Alanintransaminase
APOBEC3G	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G
ART	Antiretrovirale Therapie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4+	Cluster of differentiation 4
CD8+	Cluster of differentiation 8
DAA	Directly acting antivirals
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EOT	End of treatment
EVR	Early Virological Response
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface-Antigen
HBcAg	Hepatitis B core-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HTLV-III	Humanes T-Zell-Leukämie Virus III
IFN	Interferon
IVDA	intravenöser Drogenabusus
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NR	Nonresponder
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PEG-IFN	peglyiertes Interferon-alpha
RBV	Ribavirin
RKI	Robert-Koch-Institut

RNA	Ribonukleinsäure
RPR	Rapid Plasma Reagin
RVR	Rapid Virological Response
STD	Sexually Transmitted Disease
SVR	Sustained virological response
TPPA	Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
Vif	Viral infectivity factor
Vpu	Viral Protein U
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Hepatitis C Virus

1989 konnte erstmals das Hepatitis C Virus (HCV), welches die damals Non-A non-B - Hepatitis genannte Leberentzündung verursachte, gentechnisch identifiziert und nachgewiesen werden (Choo et al., 1989). Das HCV ist ein RNA-Virus und gehört zur Familie der Flaviviridae. Es lässt sich in sieben Genotypen und 67 Subtypen klassifizieren (Smith et al., 2014). Weltweit ist Genotyp 1 mit 46 % am stärksten vertreten, gefolgt von Genotyp 3 mit 22 % und Genotyp 2 und 4 mit je 13 % (Gower et al., 2014). Eine Mischinfektion mit verschiedenen Genotypen des HCV ist zwar selten, aber möglich.

Heute sind nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) etwa 71 Millionen Menschen weltweit mit dem HCV infiziert (WHO, 2019). In Deutschland beträgt die Prävalenz von Leuten, die Antikörper gegen das HCV aufweisen, etwa 0,3 %. Bei zwei Drittel dieser Menschen ist ebenfalls HCV-Ribonukleinsäure (RNA) im Blut nachweisbar (Poethko-Müller et al., 2013). Jährlich werden dem Robert-Koch-Institut (RKI) in Deutschland etwa 4.000 bis 6.000 Fälle erstdiagnostizierter HCV-Infektionen gemeldet (Robert-Koch-Institut, 2019a). Die Tatsache, dass die akute Hepatitis C - Infektion in den meisten Fällen klinisch asymptomatisch verläuft und daher jahrelang unentdeckt und unbehandelt bleibt, trägt unter anderem dazu bei, dass die persistierende HCV-Infektion eine der Hauptursachen für chronische Lebererkrankungen weltweit ist (Lavanchy et al., 2011). Nur bis zu 25 % der Patienten mit akuter HCV bei Koinfektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) entwickeln klinische Auffälligkeiten wie etwa einen Ikterus (Vogel, 2009). Die Rate an symptomatischen HCV-Infektionen ist bei Monoinfizierten deutlich höher. Zu den weiteren nichtspezifischen Symptomen der akuten HCV-Infektion lassen sich folgende Beschwerden zählen: Müdigkeit, leichtes Fieber, Appetitlosigkeit, Arthralgien, Myalgien, milde Bauchschmerzen und Übelkeit. Das Risiko einer fulminanten Hepatitis im Rahmen einer akuten Infektion wird als sehr gering angesehen (Wright et al., 1991; Mutimer et al. 1995). Es besteht zwar die Wahrscheinlichkeit von 20 bis 45 %, dass die akute HCV-Infektion spontan ausheilt (Arends et al., 2019; Kamal, 2008; Gerlach, 2003, Ayoub et al., 2018), doch in den meisten Fällen entwickelt sich eine chronische HCV-Infektion. Von einer chronischen HCV-Infektion spricht man, wenn

die HCV-RNA mindestens sechs Monate fortlaufend im Blut nachweisbar ist. Wie die akute Hepatitis C kann auch die chronische Infektion zunächst asymptomatisch bleiben, doch das Risiko einer sich entwickelnden Leberzirrhose und ein damit einhergehendes Hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder Leberdekomensation ist vielfach erhöht. Studien berichten von einem ungefähren Risiko zwischen 10 und 20 %, dass innerhalb der ersten 20 bis 30 Jahre der chronischen Infektion eine Leberzirrhose resultiert (Westbrook und Dusheiko, 2014).

Das hauptsächliche Übertragungsmedium des HCV ist Blut. So gehören zu den Transmissionswegen jene Routen, die jeglichen Kontakt mit infiziertem Blut enthalten, wie beispielsweise unsterile intravenöse Drogeninjektion, Bluttransfusionen, ungeschützter Geschlechtsverkehr mit schleimhautverletzenden Praktiken oder sexually transmitted diseases (STDs), Nadelstichverletzungen und perinatale Transmission (Boesecke und Wasmuth, 2017). Da seit den frühen 1990er Jahren Blutspender auf Antikörper gegen HCV und auf HCV RNA untersucht werden, hat die Bluttransfusion als Transmissionsrisiko zumindest in Staaten mit einem finanziell besser situiertem Gesundheitssystem an Bedeutung verloren.

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine HCV-Infektion beinhaltet zunächst den qualitativen Nachweis von HCV-Antikörpern im Serum des Patienten anhand des Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Aus einem positiven Test kann jedoch noch nicht geschlossen werden, ob eine chronische und somit infektiöse Hepatitis C vorliegt oder ob diese schon ausgeheilt ist. Außerdem kann der Antikörpertest bei akuten HCV-Infektionen negativ ausfallen, da die Antikörper meist um einige Monate verspätet erst nachweisbar sind. Daher ist es notwendig bei einem Verdacht auf eine akute HCV-Infektion oder bei einem auffälligem ELISA die HCV-RNA quantitativ mithilfe einer Nukleinsäureamplifikation zu bestimmen. Hierbei bedient man sich der Polymerasenkettenreaktion (PCR). Dabei sollte auch der Genotyp des HCV bestimmt werden, um die weitere Therapie adäquat planen zu können.

1.2 Humanes Immundefizienz Virus

Das damals noch als Humanes T-Zell Leukämie Virus (HTLV-III) bezeichnete HI-Virus wurde erstmals 1983 von den Nobelpreisträgern Barre-Sinoussi & Luc Montagnier et al. (1983) isoliert. Nach drei Jahren wurde der heute konsensuell gebrauchte Name

Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) für das neu entdeckte Virus empfohlen. Das HI-Virus gehört zu den Lentiviridae in der Familie der Retroviren. Die HI-Viren befallen die CD4-positiven T-Helferzellen (Cluster of differentiation 4), wodurch diese im Laufe der Virusreplikation zerstört werden und die körpereigene Immunabwehr geschwächt wird. Innerhalb eines Monats post infectionem steigt die Viruslast massiv an, vice versa sinkt die Zahl der T-Helferzellen. Die akute Infektion mit HIV löst keine pathognomonischen Symptome aus, sondern weist nur grippeähnliche Beschwerden auf wie Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitverlust, Gelenkschmerzen, Hautausschläge, Muskelschmerzen, Pharyngitis, orale Ulzera und Gewichtsverlust. Aufgrund dieses Syndrombildes ähnlich eines grippalen Infekts bleibt die akute HIV-Infektion meist unbemerkt und geht in die klinisch symptomfreie Latenzzeit über. Die genannten Symptome der akuten Infektion treten meist etwa ein bis zwei Wochen nach dem infizierenden Risikokontakt auf und klingen nach einigen Tagen wieder ab. Mit dem Erreichen des sogenannten Setpoints, einem Gleichgewicht zwischen der T-Zell-zerstörenden Virusreplikation und der antikörperbildenden Immunabwehr des Körpers, bleibt die Infektion im latenten Stadium oftmals jahrelang symptomfrei bis etwa nach zehn Jahren die Balance zugunsten der Virusreplikation kippt und die CD4+-Zellzahl so stark gesunken ist, dass es zum Entwickeln des Vollbilds Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) kommt. Das dritte und letzte Stadium der HIV-Infektion AIDS ist verbunden mit opportunistischen Infektionen, denen der Körper bei fehlender antiretroviraler Therapie keine adäquate Abwehr entgegensetzen kann, wodurch der Patient an diesen Infektionen verstirbt.

Die Zweistufendiagnostik bei Verdacht auf vorliegender HIV-Infektion besteht aus einem Such- und einem Bestätigungstest. Im Suchtest der 4. Generation, dem ersten Schritt der Labordiagnostik, werden Antikörper gegen das HI-Virus und das virale p24-Antigen, einem Kapsidprotein des HI-Virus, mithilfe eines Immunassay nachgewiesen. Bei positivem Ergebnis des Suchtests folgt der Bestätigungstest. Im Bestätigungstest weist man anhand eines Immunoblots (beispielsweise der Western-Blot-Methode) Antikörper gegen eine Reihe von Virusantigenen beziehungsweise -proteinen. Bei fraglichen Testergebnissen oder bei sehr frischer Infektion kann man die quantitative Viruslast des Patienten auch durch die reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion bestimmen lassen. Erst nach auffälligem Such- und Bestätigungstest oder direktem Nachweis der Virus-RNA wird die Diagnose HIV-positiv gestellt. Die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit

zum Nachweis einer Infektion ist gegeben, wenn die Virusexposition mindestens 6 Wochen vor Durchführung des Testes liegt, da in den ersten Wochen post infectionem noch nicht genügend Antikörper zum Nachweis gebildet werden.

Die HIV-Infektion wird in CDC-Stadien (Centers for Disease Control and Prevention) klassifiziert. Für die Einordnung in die entsprechenden Stadien ist die absolute CD4+ T-Zellzahl und die Symptomatik des Patienten von Bedeutung. Die Einteilungen der CDC-Stadien anhand der absoluten CD4+ T-Zellzahlen und der Symptomatik ist aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tab. 1: Klassifikation der HIV-Infektion in CDC-Stadien. * = CD4+ T-Zellen; A = symptomlos, B = Symptome/Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, C = AIDS-definierende Erkrankungen.

	A	B	C
1 (≥ 500 Zellen*/ μ l)	A1	B1	C1
2 (200 - 499 Zellen*/ μ l)	A2	B2	C3
3 (≤ 199 Zellen*/ μ l)	A3	B3	C3

Die Zahlenstufen 1, 2 und 3 werden durch die CD4+ T-Zellzahlen, und die Buchstabenstufen durch das klinische Bild des Patienten bestimmt. Dabei bedeutet:

A = symptomlos;

B = Symptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen und auf eine Störung der immunologischen Abwehr des Patienten hinweisen, wie beispielsweise:

- orale Haarleukoplakie
- oropharyngeale Candidose
- rezidivierender Herpes Zoster
- Fieber ($>38,5$ °C)
- Diarrhoe (>1 Monat)
- Listeriose
- Immunthrombozytopenie;

C = AIDS-definierende Erkrankungen, wie beispielsweise:

- CMV-Retinitis
- Pneumocystis-jirovecii Pneumonie
- Kaposi-Sarkom
- Toxoplasma-Enzephalitis
- ösophageale Candidose
- HIV-Enzephalopathie
- Wasting-Syndrom.

Laut Schätzungen von Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) und WHO waren im Jahre 2018 weltweit 37,9 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert, darunter befanden sich 1,7 Millionen Neuinfektionen. 23,3 Millionen Menschen, also 61 % aller Infizierten, wurden antiretroviral therapiert (UNAIDS, 2020).

Das Robert-Koch-Institut verzeichnete für das Jahr 2018 insgesamt 2.818 gesicherte HIV-Neudiagnosen in Deutschland. Die Gesamtprävalenz an HIV-infizierten Menschen in Deutschland beträgt etwa 87.900, von denen 72,8 % der Risikogruppe Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) zuzuordnen sind. 14,7 % der Gesamtprävalenz wird durch Frauen und Männer gebildet, die sich über heterosexuellen Geschlechtsverkehr infiziert haben. Weitere 11 % sind der Transmissionsgruppe des intravenösen Drogenabusus (IVDA) zugeordnet (Robert-Koch-Institut, 2019b).

1.3 HCV-/HIV-Koinfektion

Etwa seit dem Jahre 2000 wurde weltweit in vielen Ländern ein Ausbruch von akuten Hepatitis C Infektionen bei HIV-positiven MSM beobachtet (Boesecke und Rockstroh, 2011). Hintergrund ist hier neben dem bereits bekannten HCV Transmissionsrisiko des schleimhauttraumatischen Geschlechtsverkehrs eine Zunahme an Freizeitdrogengebrauch im sexuellen Kontext und hier auch zunehmend intravenös (Schmidt et al. 2011). In den USA und in Europa beträgt die Prävalenz an HCV-Koinfektionen unter HIV-positiven Menschen etwa 25 % (Andreoni et al., 2012; Cacoub et al., 2014; Cotte et al., 2016; Rockstroh und Spengler, 2004). Aufgrund der wirksamen Therapie der Hepatitis C mit neuen DAA's (Directly acting antivirals) hat in den letzten Jahren die Prävalenz an Koinfektionen in den wohlhabenderen Industrienationen abgenommen (Boesecke et al., 2017).

Durch die HIV-assoziierte schwächere Immunantwort beobachtet man bei koinfizierten Patienten prognostisch ungünstigere Verläufe als bei Monoinfizierten. Es wurde nachgewiesen, dass der Anteil an Spontaneliminierern bei Koinfizierten geringer ist (Boesecke et al., 2018; Sulkowski, 2008) und dass die Entwicklung einer Leberfibrose bei Koinfektion schneller voranschreitet (Bräu et al. 2006; Poynard et al., 2003; Sulkowski et al., 2007; Thein et al., 2008), woraus eine höhere Morbidität und Mortalität resultiert (Lacombe und Rockstroh, 2012). Daher ist sowohl eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) als auch eine Therapie zur Eliminierung des HCV zur Verbesserung der Lebensqualität und -erwartung unentbehrlich.

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll die Patienten, bei denen die akute HCV-Infektion spontan ausheilt, denjenigen gegenüberstellen, die eine chronische Verlaufsform ihrer Hepatitis C aufweisen und eine persistierende Virämie haben und mögliche Einflussfaktoren dieser Subgruppen untersuchen. Eine zweite Gegenüberstellung folgt zwischen den behandelten Patienten mit akuter Hepatitis C und einem dauerhaften Therapieansprechen definiert als Sustained virological response (SVR) und denjenigen, die auf die HCV-Kombinationstherapie nicht ansprechen und nach erfolgtem Therapieversagen eine chronische HCV-Infektion entwickelt haben.

Ziel der Arbeit ist es folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Gibt es prädiktive Faktoren für die Spontanelimination des Hepatitis C Virus bei HIV-koinfizierten Patienten?
- Gibt es prädiktive Faktoren für das Erlangen einer SVR im Rahmen der Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon-alpha (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV)?
- Wie verhalten sich bestimmte Labor- und Blutwerte im Rahmen der Kombinationstherapie aus PEG-IFN und RBV?
- Beeinflusst die HCV-Therapie die HIV-Therapie/-Infektion?

2. Methoden

2.1 Patientenpopulation

Die vorliegende retrospektive Arbeit beinhaltet die Auswertung der Daten von 44 HIV-infizierten Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 bis 2017 an der immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Bonn mit einer akuten Hepatitis C vorstellig wurden. Der gesamte Datensatz zu den Patienten wurde entweder aus den entsprechenden Krankenakten oder dem digitalen Krankenhausinformationssystem ORBIS® von AGFA Health Care entnommen.

2.2 Einschlusskriterien

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten eine durch positiven ELISA-Test gesicherte und durch Immunoblot bestätigte HIV-Infektion und erstmalig positive Virämie bezüglich des HCV nachweisen. Ebenfalls sollten die Patienten mindestens sechs Monate nach Erstdiagnose der akuten Hepatitis C in der Klinik beobachtet worden sein. Die akute Hepatitis C ist nicht nur durch ihren zum größten Teil asymptomatischen Verlauf schwer zu erkennen, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass die Antikörper gegen das HCV unter Umständen erst verspätet gebildet werden, so dass man diese anfänglich einige Monate post infectionem erstmals nachweisen kann. In der Universitätsklinik Bonn werden bei HIV-Patienten routinemäßig etwa alle drei Monate Laborkontrollen durchgeführt. Bei erhöhten Alanintransaminase-Werten (ALT) erfolgt eine HCV-PCR, sodass eine akute HCV-Infektion frühestmöglich diagnostiziert werden kann. Die Diagnose der akuten Hepatitis C gilt wissenschaftlich am exaktesten dann als gesichert, wenn der letzte negative ELISA hinsichtlich der Antikörper gegen das HCV maximal sechs Monate vor einer erstmals positiven HCV-RNA PCR liegt.

2.3 Ausschlusskriterien

HCV-monoinfizierte Patienten, chronisch HCV-infizierte Patienten und jene, die nicht über sechs Monate beobachtet worden sind, wurden aus der Arbeit ausgeschlossen.

2.4 Therapieplan und Behandlungsdauer

Da sich im Beobachtungszeitraum die Therapieempfehlungen für die akute Hepatitis C änderten, wurden auch die Patienten unterschiedlich behandelt. Ein Teil der Patienten wurde medikamentös mit einer kombinierten Gabe aus pegyliertem Interferon-alpha (Pegasys®) 100 oder 180 µg/Woche s.c. und zusätzlich mit dem Nukleosid-Analogen Ribavirin (Copegus®) therapiert. Die Ribavirindosis war bei der Mehrheit der Patienten gewichtsadaptiert, so dass die Dosis hier entweder 800, 1000, 1200 oder 1600 mg/Tag betrug. Die Behandlungsdauer betrug je nach anfänglichem Therapieansprechen und Genotyp entweder 24 oder 48 Wochen. Der Therapiealgorithmus bei neudiagnostizierter akuter HCV-Infektion sah vor, dass man zunächst nicht sofort mit der Therapie beginnt, sondern vier Wochen wartet und dann erneut die HCV-RNA quantitativ bestimmt. Kam es hier nach vier Wochen zu einer Reduktion der HCV-RNA um zwei Log₁₀-Stufen, so wartete man weiterhin und bestimmte zur zwölften Woche erneut über eine PCR die HCV-RNA. Wies man nun in der zwölften Woche keine HCV-RNA nach, war also eine Spontanelimination des HCV erfolgt, so waren lediglich regelmäßige Messungen der HCV-RNA indiziert. War beim Patienten mit Reduktion der HCV RNA um zwei Log₁₀-Stufen innerhalb von vier Wochen zur zwölften Woche weiterhin HCV-RNA nachweisbar, oder konnte gar nicht erst diese HCV-RNA Reduktion zur vierten Woche nachgewiesen werden, so wurde der Patient mit der Kombinationstherapie aus Ribavirin und PEG-IFN behandelt. Um die Therapiedauer gegebenenfalls zu kürzen, wurde vier Wochen nach Therapiebeginn erneut eine PCR durchgeführt. War die HCV-PCR negativ zur vierten Behandlungswoche, so konnte man die Therapie auf 24 Wochen kürzen. Falls zur vierten Therapiewoche jedoch weiterhin HCV-RNA nachgewiesen werden konnte, so musste die Therapie die vollen 48 Wochen ausgeführt werden. Eine Indikation zum Abbruch der Therapie war eine fehlende HCV-RNA Reduktion um zwei Log₁₀-Stufen im Rahmen der Therapie zur zwölften Woche, da dies ein fehlendes virologisches Therapieansprechen darstellte. Die übrigen Patienten wurden nicht medikamentös behandelt. Hier hat man in der akuten Phase der Hepatitis C die nebenwirkungsreiche Kombination aus Ribavirin und PEG-IFN vermieden und auf eine Spontanelimination gehofft und erst bei weiterhin positiver Virämie in chronischer Form mit DAA's behandelt, wobei die Therapie der chronischen Hepatitis C kein Gegenstand dieser Arbeit ist.

Nachfolgend ist der Algorithmus des Therapieplans der akuten Hepatitis C am Universitätsklinikum Bonn bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten im Zeitraum 2001-2011 in der Abbildung 1 dargestellt.

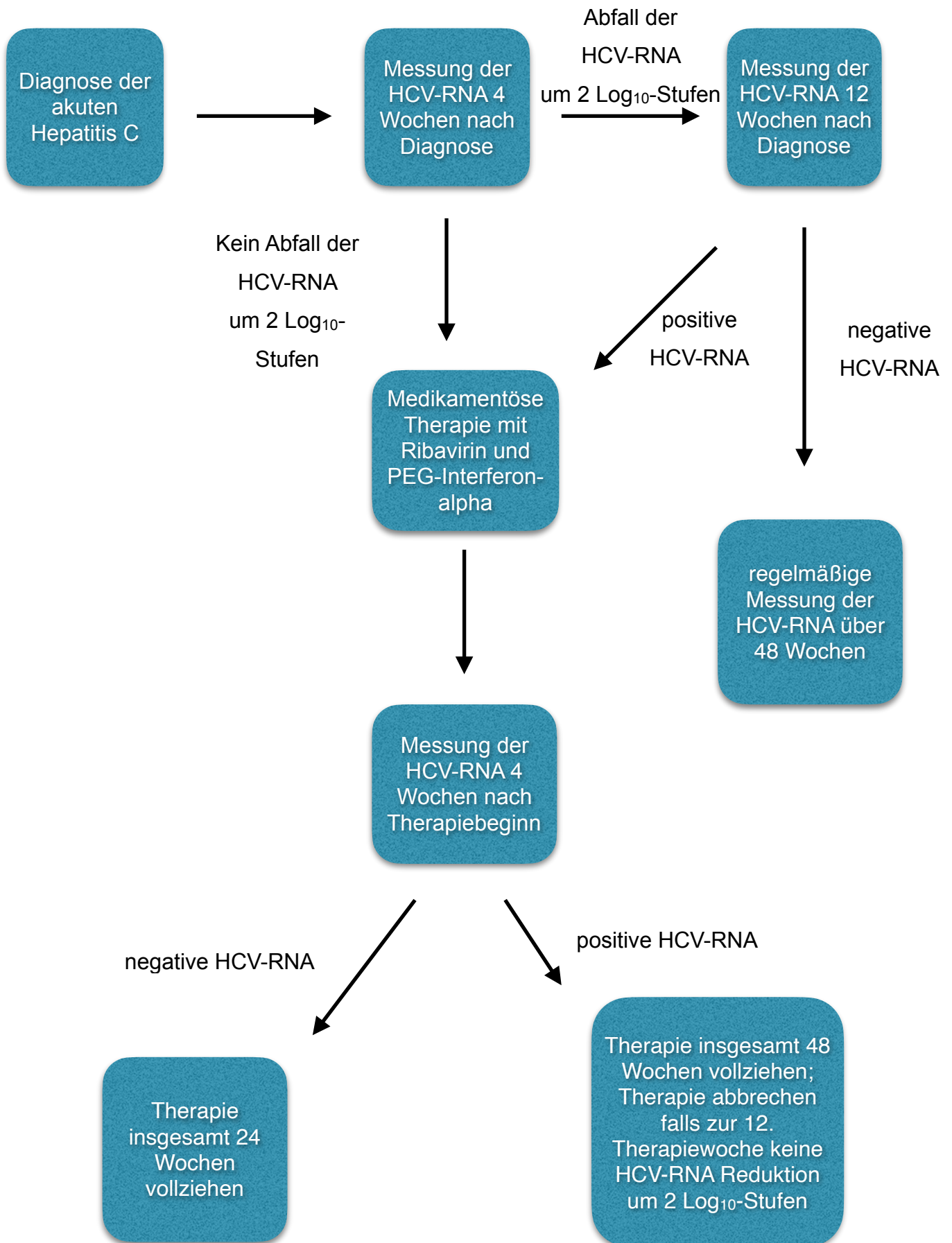


Abb. 1: Empfohlener Therapiealgorithmus der akuten Hepatitis C (2001-2011).

2.5 Spontanelimination & Virologisches Therapieansprechen

Kann der Patient das Hepatitis C Virus selbstständig ohne medikamentöse Therapie eliminieren, klassifiziert man es als Spontanelimination. Ist zur vierten Woche nach Therapiebeginn der akuten Hepatitis C keine HCV RNA mehr nachweisbar, so spricht man von einem Rapid virological response (RVR). Tritt die HCV RNA erst zur zwölften Woche unter die Nachweisgrenze, so ist dies definiert als Early virological response (EVR). Ein End of treatment response (EOT) bezeichnet die negative HCV-PCR zum Abschluss der Behandlung. Bleibt der Patient nach Beendigung der Therapie für weitere zwölf bzw. 24 Wochen HCV-negativ, gilt dies als SVR12 bzw. SVR24 (Sustained virological response). Wird jedoch in der Beobachtungsphase nach Abschluss der Therapie wieder HCV-RNA nachgewiesen, spricht man von einem Relapse, wobei eine Reinfektion auszuschließen ist. Verläuft die medikamentöse Behandlung durchgehend erfolglos, definiert man jene Patienten als Non-Responder (NR).

2.6. Zentrallabor

Die Blutuntersuchungen erfolgten durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. med. Gunther Hartmann). Die Laborparameter wurden regelmäßig zu den Zeitpunkten Erstdiagnose, Therapiebeginn, Woche 4, 12, 24, 48 nach Therapiebeginn und Woche 24 nach Therapieende erhoben. Bezüglich der HCV-RNA wurde ebenfalls der Wert der Woche 4 nach Erstdiagnose ermittelt. Falls kein Wert zum benötigten Zeitpunkt vorhanden war, wurde der nächste Wert mit einer Toleranzspanne von ± 2 Wochen aufgenommen.

Es folgt die Auflistung aller Parameter samt klinikinterner Referenzbereiche, die über die gesamte Zeit der akuten Hepatitis C einschließlich der Nachbeobachtungsperiode erfasst wurden:

- Hämoglobin; Normbereich: ♂: 13,5-17,2 mg/dl ♀: 12-15,6 mg/dl
- Leukozyten; Normbereich: ♂: 3,9-10,2 G/l ♀: 3,9-10,2 G/l
- Thrombozyten; Normbereich: ♂: 150-370 G/l ♀: 150-370 G/l
- Alanintransaminase; Normbereich: ♂: <50 U/l ♀: <35 U/l
- CD4-Zellen (absolut); Normbereich: ♂: 754-2764 Zellen/ μ l ♀: 404-1612 Zellen/ μ l

- CD4-Zellen (relativ); Normbereich: ♂: 33-58 % ♀: 33-58 %
- CD8-Zellen (absolut); Normbereich: ♂: 220-1129 Zellen/ μ l ♀: 220-1129 Zellen/ μ l
- CD8-Zellen (relativ); Normbereich: ♂: 13-39 % ♀: 13-39 %
- CD4/CD8-Ratio; Normbereich: ♂: 0,6-6 ♀: :1-4,9
- Gamma-GT; Normbereich: ♂: <60 U/l ♀: <40 U/l
- Gesamtbilirubin; Normbereich: ♂: <1,4 mg/dl ♀: <0,9 mg/dl.

2.7 Virologie

2.7.1 HCV & HIV

Da die vorliegende Studie die Daten von Patienten aus einem größeren Zeitrahmen auswertet, haben sich auch im Laufe der Zeit die labortechnischen Geräte verändert. Da aber jedoch meist dieselben Serien verwendet wurden, sind hier die jeweils aktuellsten (2020) verwendeten Geräte im Institut für Virologie (Direktor: Prof. Dr. H. Streeck) an der Universitätsklinik Bonn aufgelistet.

Antikörper gegen das Hepatitis C Virus (Anti-HCV) wurden mit dem ARCHITECT i2000SR Immunoassaysystem[®] von Abbott nachgewiesen. Dieser enthält auch die Kombination aus HIV p24-Antigen-/Antikörper-Test und ist somit der 4. Generation von HIV-Tests zuzuordnen.

Bei positiven Anti-HCV Befunden wurde später mit höherer Spezifität auf das HCV-IgG mit dem recomLine[®] HCV IgG-Test untersucht.

Falls der hochsensitive Suchtest hinsichtlich des HI-Virus positiv ausfiel, wurde das Ergebnis mit einem Immunoblot von Fujirebio namens INNO-LIA[™] HIV I/II Score bestätigt.

Zur quantitativen Untersuchung hinsichtlich der Viruslast wurde das m2000 RealTime System[®] von Abbott verwendet. Mit diesem wurde die quantitative Echtzeit-PCR sowohl des HCV als auch des HIV durchgeführt. Die untere quantitative Nachweisgrenze für HCV lag bei 12 IU/ml und für HIV bei 40 Viruskopien/ml.

Folgende Parameter wurden über die gesamte Zeit der akuten Hepatitis C einschließlich der Nachbeobachtungsperiode erfasst:

- HCV-RNA in IU/ml
- HIV-Viruslast in Viruskopien/ml.

2.7.2 HBV

Die HBV-Diagnostik erfolgt wie die HCV- und HIV-Diagnostik im Institut für Virologie (Prof. Dr. Hendrik Streeck). Der Nachweis folgender Antikörper und Antigene im Rahmen der Hepatitis B-Diagnostik erfolgte mit dem ARCHITECT i2000SR Immunoassaysystem von Abbott®:

- Anti-HBs-IgG
- HBs-Ag
- Anti-HBc-IgG.

Mithilfe des m2000SP Abbott® wurde die HBV-DNA extrahiert und anschließend im m2000rt Abbott® durch eine Polymerasekettenreaktion quantitativ bestimmt.

2.8 Mikrobiologie (Lues)

Die Lues-Diagnostik wird im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie (Direktor: Prof. Dr. Achim Hörauf) durchgeführt. Der serologische Nachweis des Lues-Erregers *Treponema pallidum* besteht aus drei diagnostischen Tests. Im ersten Test, dem sogenannten Suchtest, werden mithilfe der *Treponema pallidum*-Partikel-Agglutination (TPPA) Antikörper gegen den Erreger der Syphilis nachgewiesen. Die TPPA erfolgt mit dem SERODIA® TP-PA Testkit von Fujirebio. Nach positivem Suchtest oder bestehendem Verdacht auf eine akute Syphilis-Infektion trotz negativem Suchtest folgt der Nachweis spezifischer Antikörper im Immunoblot als Bestätigungstest. Der Immunoblot wird mit dem EUROBlotMaster® von EUROIMMUN durchgeführt. Um die Entzündungsaktivität, die Therapiebedürftigkeit und den -erfolg zu bestimmen, werden im letzten Schritt nicht-treponemenspezifische Antikörper mit dem Rapid Plasma Reagin Testkit von Bio-Rad nachgewiesen.

2.9 Nichtinvasive Fibrosemarker

Zur nichtinvasiven Bestimmung der Lebersteifigkeit bzw. -fibrose mittels transienter Elastographie wurde das FibroScan® 502 Touch der Firma Echosens (Frankreich) verwendet. Die Berechnungen erfolgten nach den Richtlinien der immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn durch qualifizierte Ärzte und unter Berücksichtigung der folgenden Empfehlungen des Herstellers:

- mindestens zehn valide Messungen mit Interquartilrange < 30 % des Median

- mindestens 60 % Erfolgsrate.

Die Erfassung der Messwerte erfolgte direkt aus dem patientenbezogenen Speicher des FibroScan®, den Patientenakten oder dem Krankenhausinformationssystem ORBIS®. Da in der wissenschaftlichen Literatur noch recht unterschiedliche und voneinander stark abweichende Grenzwerte bezüglich der Graduierung der Messwerte in die Fibrosestadien der Leber bei HIV-/HCV-koinfizierten Patienten angegeben werden, wird hier auf eine genauere Klassifikation verzichtet.

Mögliche Cut-off-Werte werden in der folgenden Tabelle 2 aufgezeigt (Njei et al., 2016).

Tab. 2: Mögliche Cut-off-Werte einer FibroScan®-Messung zur Beurteilung der Leberfibrose bei HIV-/HCV-koinfizierten Patienten.

Autor	≤ F2-Fibrose Cut-off	F4-Fibrose Cut-off
Castera et al. (2014)	7,1 kPa	12,5 kPa
Sanchez-Conde et al. (2010)	7 kPa	14 kPa
Kirk et al. (2009)	9,3 kPa	12,3 kPa
Vergara et al. (2007)	7,2 kPa	14,6 kPa
de Ledinghen et al. (2006)	4,5 kPa	11,8 kPa

Histologisch kann die Leberfibrose anhand des METAVIR-Scores in folgende Stadien eingeteilt werden:

- F0 = keine Fibrose
- F1 = milde Fibrose / portale Fibrose ohne Septen
- F2 = moderate Fibrose / portale Fibrose mit einigen Septen
- F3 = schwere Fibrose / zahlreiche Septen ohne Zirrhose
- F4 = Zirrhose.

2.10 Statistische Auswertung

Für die Berechnung prädiktiver Faktoren bezüglich der SVR und der Spontanelimination wurden sowohl nominalskalierte als auch intervallskalierte Variablen hinzugezogen. Bei den nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt

und untersucht, ob sich durch die Abhängigkeit zweier Variablen die empirisch beobachteten Werte von den theoretisch erwarteten Werten unterscheiden. Zur Untersuchung der metrischen Variablen wurde der parametrische Test für unverbundene Stichproben Mann-Whitney-U-Test angewandt. Hierbei wurde überprüft, ob sich die zentralen Tendenzen zweier unverbundener Stichproben unterscheiden.

Es wurde bei allen Testdurchläufen ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt, sodass bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ die Nullhypothese verworfen wurde.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM® SPSS Statistics® (Version 25 für Mac).

2.11 Studienendpunkt

Primärer Studienendpunkt ist bei medikamentös unbehandelten Patienten die Spontanelimination des HCV, definiert als anhaltende negative HCV RNA. Für Patienten, bei denen die akute Hepatitis C nicht spontan ausheilte und daraufhin therapiert wurden, gilt das Erreichen einer SVR als Studienendpunkt, also eine 24 Wochen nach Therapieabschluss anhaltende nicht nachweisbare HCV RNA (SVR 24).

Es soll darauf hingewiesen, dass die folgenden Prozentangaben zur besseren Übersicht entsprechend auf- oder abgerundet wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Alter und Geschlecht

Von den insgesamt 44 HCV/HIV-koinfizierten Patienten waren 42 männlich (95,5 %) und zwei weiblich (4,5 %). Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 63 Jahren mit einem Median von 41 und einem arithmetischen Mittel von etwa 40,4 Jahren.

3.2 Klinische Symptome

Bei etwa 64 % der Patienten (n=28) verlief die akute Hepatitis C asymptomatisch. Jedoch klagten 16 Patienten (36 %) über die üblichen Beschwerden der akuten Hepatitis C wie zum Beispiel über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe und eine Dunkelfärbung des Urin. Ein Ikterus bzw. Sklerenikterus war bei drei (7 % aller Patienten) der symptomatisch verlaufenden Hepatitiden zu beobachten.

3.3 Transmissionsrisiko

Das mit Abstand am häufigsten beobachtete Transmissionsrisiko mit 93,2 % (n=41) war die Kategorie der Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Lediglich ein Patient (2 %) infizierte sich über eine Nadelstichverletzung im klinischen Berufsalltag. Ebenfalls mit jeweils nur einem Patienten vertreten sind die Transmissionsrisiken des intravenösen Drogenabusus (IVDA) und die des ungeschützten heterosexuellen Geschlechtsverkehrs (Abb. 2). Hierbei sollte jedoch auch erwähnt werden, dass es einige Überschneidungen zwischen den Kategorien MSM und IVDA gibt, da einige der MSM Patienten angaben, ebenfalls intravenös Freizeit-Drogen zu konsumieren („Chemsex“). Eine graphische Darstellung über die Häufigkeiten der Transmissionsrisiken bietet die Abbildung 2.

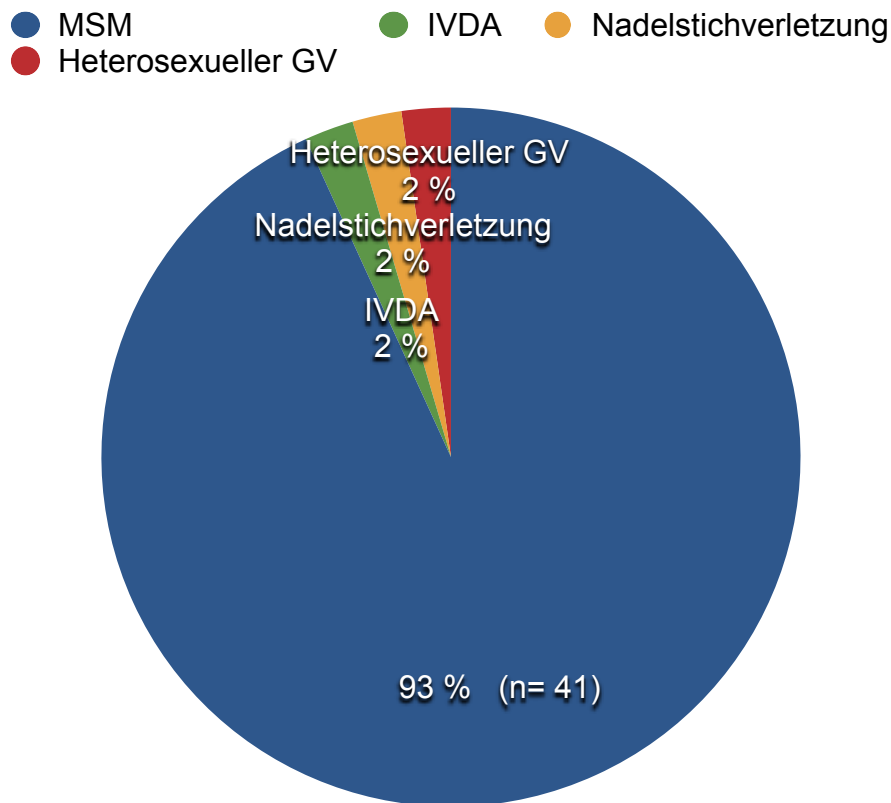


Abb. 2: Häufigkeiten der Transmissionsrisiken in vorliegender Studienpopulation (n_{Gesamt}=44). MSM= Männer, die mit Männern Sex haben; IVDA = intravenöser Drogenabusus.

3.4 Weitere Risikofaktoren

Weitere Faktoren, die eine HCV-Transmission begünstigen, wurden bis zum Zeitpunkt eines Jahres vor Erstdiagnose der akuten Hepatitis C untersucht. Bei sieben Patienten (16 %) wurden im genannten Zeitraum proktochirurgische Eingriffe durchgeführt, bei denen es sich hauptsächlich um die Exzision von Condylomata acuminata (Feigwarzen) oder Marisken handelte. Ebenfalls von sieben Studienteilnehmern wurde zugegeben, dass sie ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten, bei zweien dieser Fälle des ungeschützten Sex im Rahmen von Gruppensex (>2 Teilnehmer) ausgeführt. 18 % (n=8) der Patienten nahmen in den vergangenen zwölf Monaten Drogen zu sich. Zu

diesen zählten intravenöse, inhalative, nasale und zu rauchende Drogen wie beispielsweise Methyldamphetamin (Crystal Meth), Poppers oder Cannabis. Als weitere Variable, welche die HCV-Übertragung erleichtern kann, wurden die sexuell übertragbaren Krankheiten erfasst. Bei 19 Patienten (43 %) wurde im Laufe des vergangenen Jahres bis hin zur Diagnosestellung der akuten Hepatitis C eine Geschlechtskrankheit diagnostiziert. Zu den erfassten STDs gehörten Syphilis, Gonorrhoe, perianale Mollusca contagiosa und HPV-Infektionen erkenntlich durch Condyloma acuminata.

3.5 Lues-Serostatus

Von den insgesamt 44 Studienteilnehmern hatten 23 Patienten (52 %) schon mal eine Syphilis, wiesen jedoch zum Zeitpunkt der akuten Hepatitis C keine floride Lues auf. Sieben Personen (16 %) waren bis zum untersuchten Zeitraum der Studie bezüglich des *Treponema pallidum* seronegativ und zehn Patienten (23 %) hatten noch während Diagnosestellung der akuten Hepatitis C eine floride therapiebedürftige Syphilis. Bei 9 % der Teilnehmer (n=4) war der Serostatus bezüglich des Syphiliserregers unbekannt.

3.6 HBV-Serostatus

23 der 44 Patienten (52 %) wiesen keine Anti-HBc (Hepatitis B core-Antigen) Antikörper auf, sodass hier bislang keine HBV-Infektion oder stattgehabter Kontakt mit dem Hepatitis B Virus (HBV) vorlag. 41 % der Patienten (n=18) hingegen wiesen Anti-HBc-Antikörper bei gleichzeitig negativem HBs-Ag auf, sodass man annehmen kann, dass die Teilnehmer zwar eine früher stattgefundene Infektion mit dem Hepatitis B Erreger hatten, jedoch zum Zeitpunkt der akuten Hepatitis C keine floride HBV-Infektion vorlag. Lediglich ein Patient (2 %) war HBs-Ag (Hepatitis B surface-Antigen) positiv und wies eine chronische Hepatitis B-Infektion auf. Bei zwei Studienteilnehmern (5 %) war der HBV-Serostatus unbekannt.

3.7 CDC-Stadium

Die relative Verteilung der verschiedenen CDC-Stadien zur Einstufung der HIV-Infektion bei HCV-Erstdiagnose ist in der Abbildung 3 dargestellt.

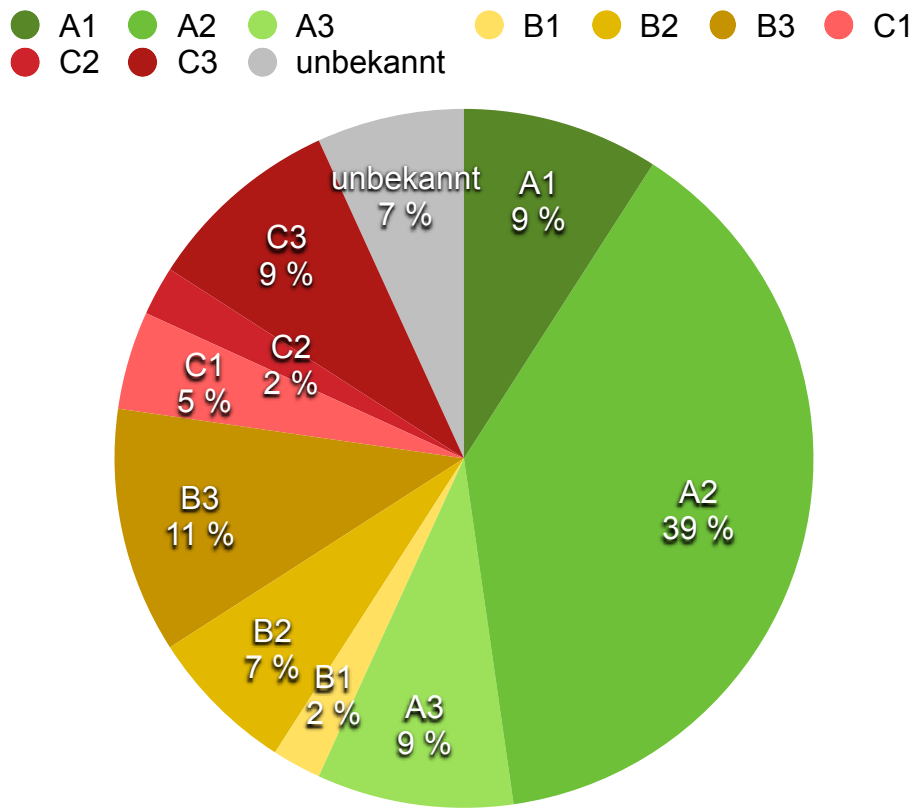


Abb. 3: Relative Verteilungen der CDC-Stadien der HIV-Infektion nach WHO-Klassifikation in vorliegender Studienpopulation ($n_{\text{Gesamt}}=44$).

3.8 Antiretrovirale Therapie

Zum Zeitraum der akuten Hepatitis C erhielten 39 der 44 Patienten (88,6 %) eine antiretrovirale Therapie (ART). Die verbleibenden fünf Personen (11,4 %) wurden bezüglich ihrer HIV-Infektion nicht medikamentös therapiert.

3.9 HCV-Genotypen

Mit 30 infizierten Patienten (68 %) war der Genotyp 1 am häufigsten vertreten. Dabei waren 24 mit dem Subtypen a und vier mit dem Subtypen b infiziert. Bei zwei Patienten wurde keine Subtypisierung durchgeführt. Nur ein Patient war mit dem Genotyp 2 infiziert (2 %). Dieser hatte den Subtyp b. Dem Genotyp 3 waren lediglich zwei Patienten zuzuordnen (5 %), wobei beide den Subtyp a hatten. Insgesamt zehn Patienten (23 %)

hatten sich mit dem Genotyp 4 angesteckt. Sechs trugen den Subtyp a und zwei den Subtyp d in sich. Bei zwei Patienten mit dem Genotyp 4 war der Subtyp unbekannt. Ein Patient eliminierte das HCV noch vor der Genotypisierung selbstständig, sodass dessen Genotyp unbekannt blieb. Die Abbildung 4 stellt die Genotypverteilung der Bonner akuten HCV-Kohorte graphisch dar.

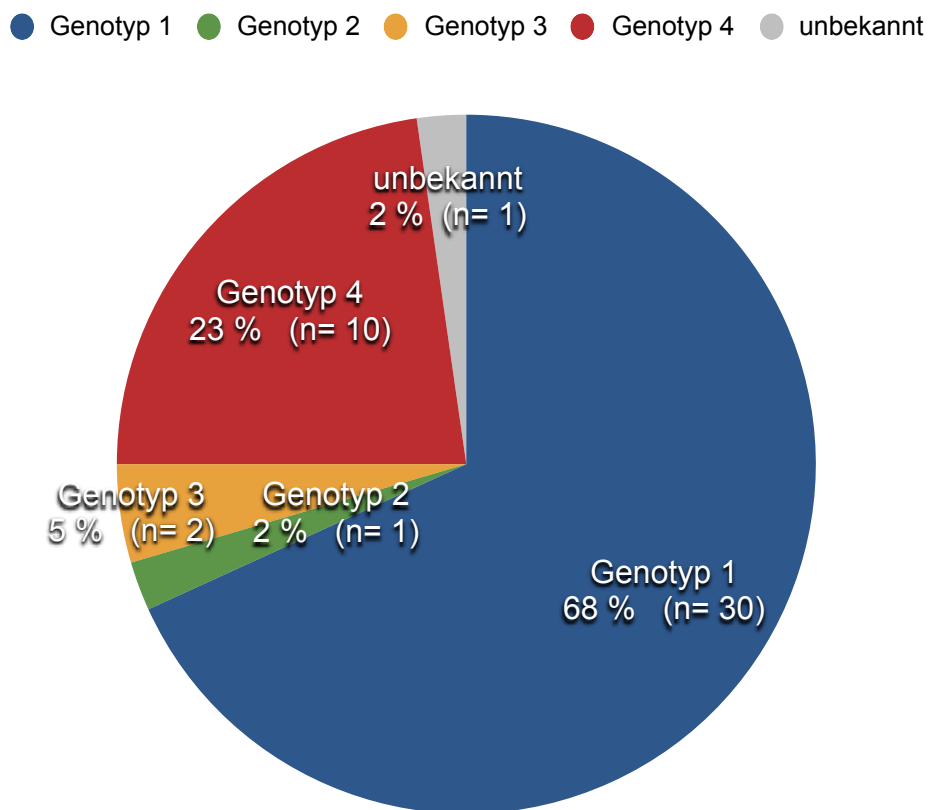


Abb. 4: Relative Verteilungen und absolute Häufigkeiten der HCV-Genotypen in vorliegender Studienpopulation.

3.10 HCV-Therapie

Die akute Hepatitis C wurde bei 18 von 44 Patienten (41 %) medikamentös behandelt. Die restlichen 26 Patienten (59 %) wurden verzögert in der frühen chronischen Phase - falls nicht spontan ausgeheilt - therapiert. Dabei bestand die Therapie bei allen akut behandelten Patienten aus der Kombination aus dem Nukleosid-Analogon Ribavirin und pegyliertem Interferon-alpha. Die genaue Dosierung ist in der Tabelle 3 festgehalten.

Tab. 3: Dosierungen der akuten Hepatitis C - Medikamente und die Anzahl behandelter Patienten.

Peginterferon α / Woche	Ribavirin / Tag	Anzahl: n (Gesamt = 18)
Pegasys® 100 μ g s.c.	Copegus® 800 mg p.o.	1
Pegasys® 100 μ g s.c.	Copegus® 1000 mg p.o.	1
Pegasys® 180 μ g s.c.	Copegus® 1000 mg p.o.	8
Pegasys® 180 μ g s.c.	Copegus® 1200 mg p.o.	7
Pegasys® 180 μ g s.c.	Copegus® 1600 mg p.o.	1

Bis auf einen Patienten war bei allen behandelten Patienten (17 von 18) die Ribavirindosis gewichtsadaptiert.

Im Durchschnitt wurde die HCV-Therapie etwa 11 Wochen nach Diagnose begonnen. Der früheste Behandlungsbeginn lag noch in der Woche der Diagnosestellung und der späteste befand sich in der 23. Woche nach Diagnose der akuten Hepatitis C. Neun Patienten wurden entsprechend der Viruskinetik unter Therapie 24 Wochen und acht Patienten 48 Wochen lang behandelt. Bei einem behandelten Patienten ließ sich die Therapiedauer aus den Krankenakten nicht genau erschließen.

3.11 Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Tabelle 4 fasst die Laborparameter aller Patienten zur Diagnosestellung der akuten Hepatitis C zusammen.

Tab. 4: Zusammenfassung der Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aller Patienten.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
HCV-RNA IU/ml	727	40.000.000	4.846.276	7.861.190
ALT U/l	11	1.161	287	256
CD4+ (abs.) Zellen/ μ l	181	1.377	546	275

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
CD4+ (rel.) %	13	46,4	28	9,1
CD8+ (abs.) Zellen/ μ l	253	2.013	943	401
CD8+ (rel.) %	22	74	49	14
CD4/CD8-Ratio	0,19	2,1	0,67	0,4
HIV-RNA Viruskopien/ml	<40	108.486	10.786	27.877
Hb g/dl	12,4	17,3	15,1	1,12
Leukozyten G/l	3,34	10,9	5,59	1,48
Thrombozyten G/l	85	326	208	58
Gamma-GT U/l	26	1.125	261	240
Gesamtbilirubin mg/dl	0,25	17,07	1,78	3,06

3.12 Hämatologische und klinisch-chemische Verlaufsparmeter

3.12.1 Hämoglobin

In der Abbildung 5 wird der Verlauf der Hämoglobinwerte der behandelten Patienten dargestellt. Ein Abfall der Hämoglobinwerte ist eine bekannte Nebenwirkung des Ribavirins. Während der Hämoglobinwert noch vor der Einnahme der ersten Ribavirindosis im Durchschnitt 15,26 g/dl betrug (Standardabweichung: 1,34; Range 12,4 - 17,3), fiel dieser Wert im Laufe der Therapie um etwa 18 % auf einen Tiefstwert von durchschnittlich 12,52 g/dl (Standardabweichung: 1,23; Range 10,0 - 14,6). Etwa 24 Wochen nach Einnahme der letzten Ribavirin Tablette normalisierte sich der Hämoglobinwert wieder auf durchschnittlich etwa 15,24 g/dl (Standardabweichung: 1,09; Range 13,1 - 17).

In allen folgenden Verlaufskurven ist beim letztgemessenen Zeitpunkt, welcher mit „24 Wochen n. EOT“ angegeben ist, 24 Wochen nach Therapieabschluss ohne jegliche Wertung des Therapieansprechens im Sinne der EOT-Definition gemeint.

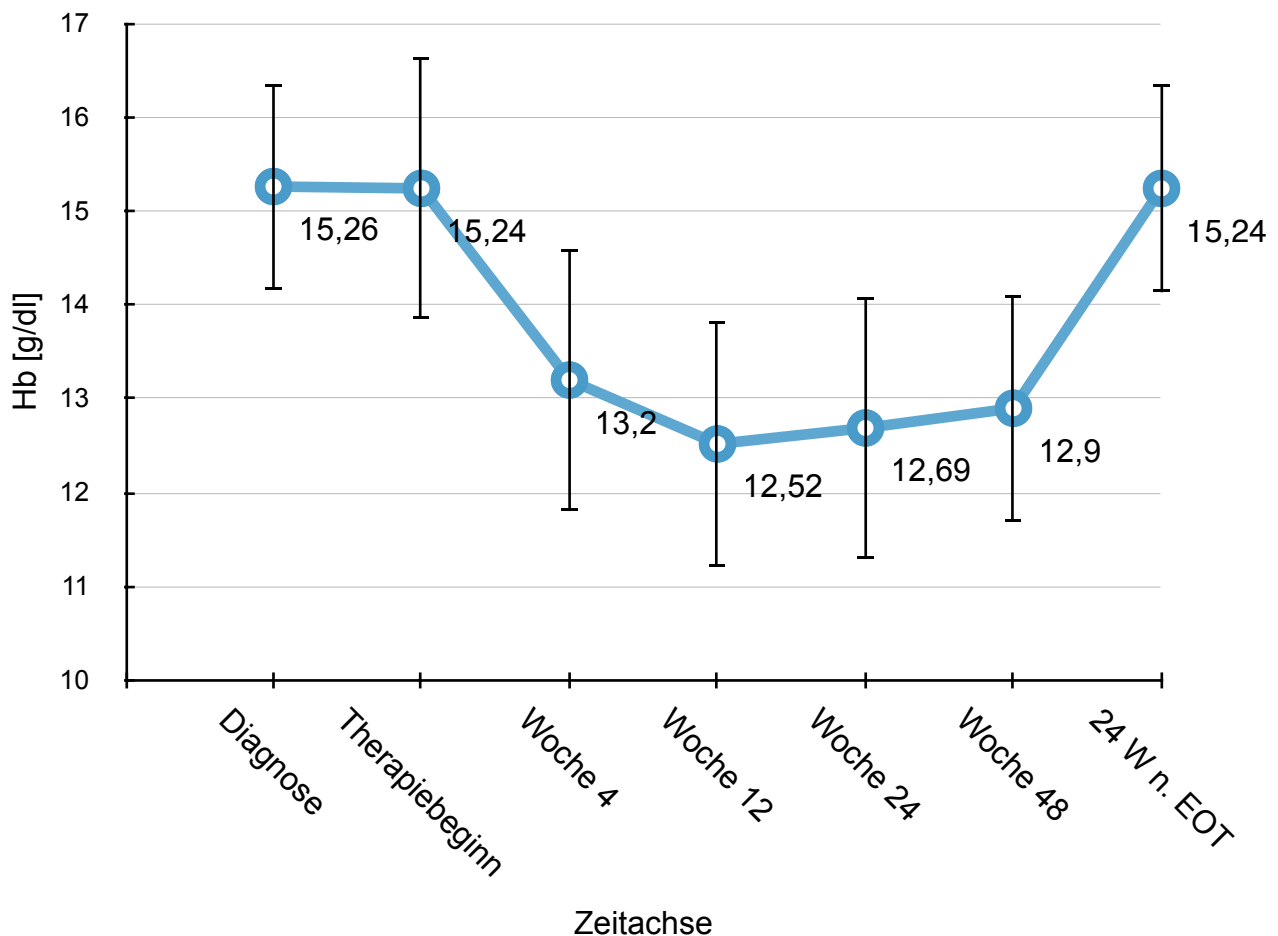


Abb. 5: Verlauf der durchschnittlichen Hämoglobinwerte aller behandelten Patienten in g/dl.

3.12.2 Leukozyten

Zu den Nebenwirkungen des PEG-IFN zählt man unter anderem eine vorübergehende Leukopenie. Diese reversible unerwünschte Arzneimittelwirkung ist in vorliegender Studienpopulation ebenfalls vorzufinden. Bei Diagnosestellung lag der durchschnittliche Leukozytenwert bei etwa 5,3 G/l (Standardabweichung: 1,67; Range 3,34 - 10,9). Dieser fiel im Rahmen der Therapie um ungefähr 41 % auf ein Minimum von 3,15 G/l in Woche 24 (Standardabweichung: 1,22; Range 1,54 - 6,1). In der Beobachtungsphase nach der medikamentösen Behandlung stieg die Leukozytenanzahl wieder auf durchschnittlich 5,68 G/l (Standardabweichung: 2; Range 3,29 - 11,8). Der Verlauf der durchschnittlichen Leukozytenwerte der behandelten Patienten wird in Abbildung 6 dargestellt.

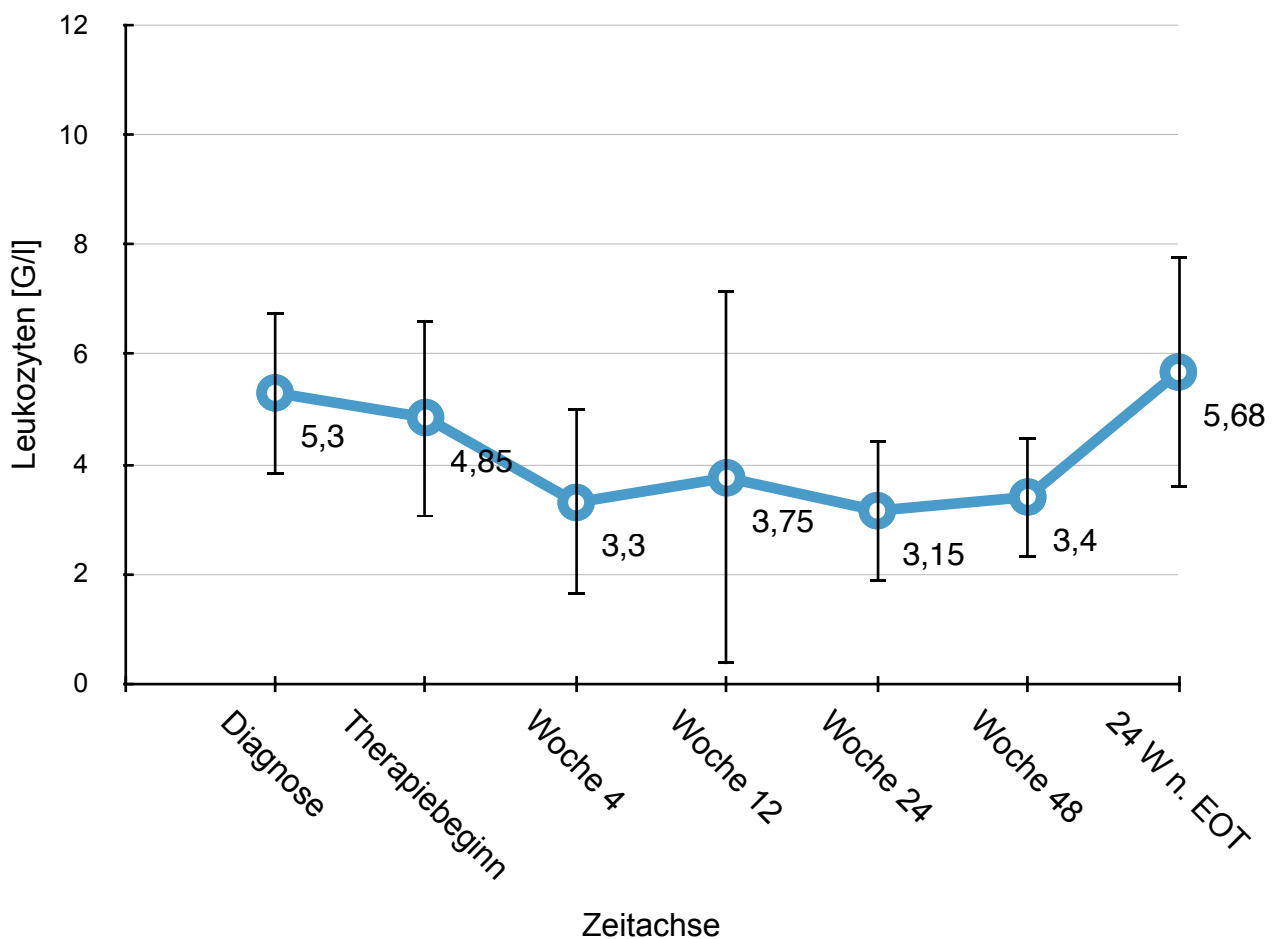


Abb. 6: Verlauf der durchschnittlichen Leukozytenwerte aller behandelten Patienten in G/l.

3.12.3 Thrombozyten

Eine ebenfalls bekannte Arzneimittelnebenwirkung des pegyliertem Interferon-alpha ist die Abnahme der Blutplättchenzahl. Diese vorübergehende Thrombozytopenie ist in der Abbildung 7 dargestellt. Bei Erstdiagnose der akuten Hepatitis C betrug die durchschnittliche Thrombozytenanzahl der behandelten Patienten 199 G/l (Standardabweichung: 67; Range 85 - 326). Dieser fiel bis zur zwölften Therapiewoche um etwa 28 % auf ein Minimum von 144 Thrombozyten G/l (Standardabweichung: 46; Range 74 - 234). Nach Abschluss der medikamentösen Behandlung normalisierte sich die Blutplättchenanzahl und stieg auf durchschnittlich 207 G/l an (Standardabweichung: 64; Range 115 - 365).

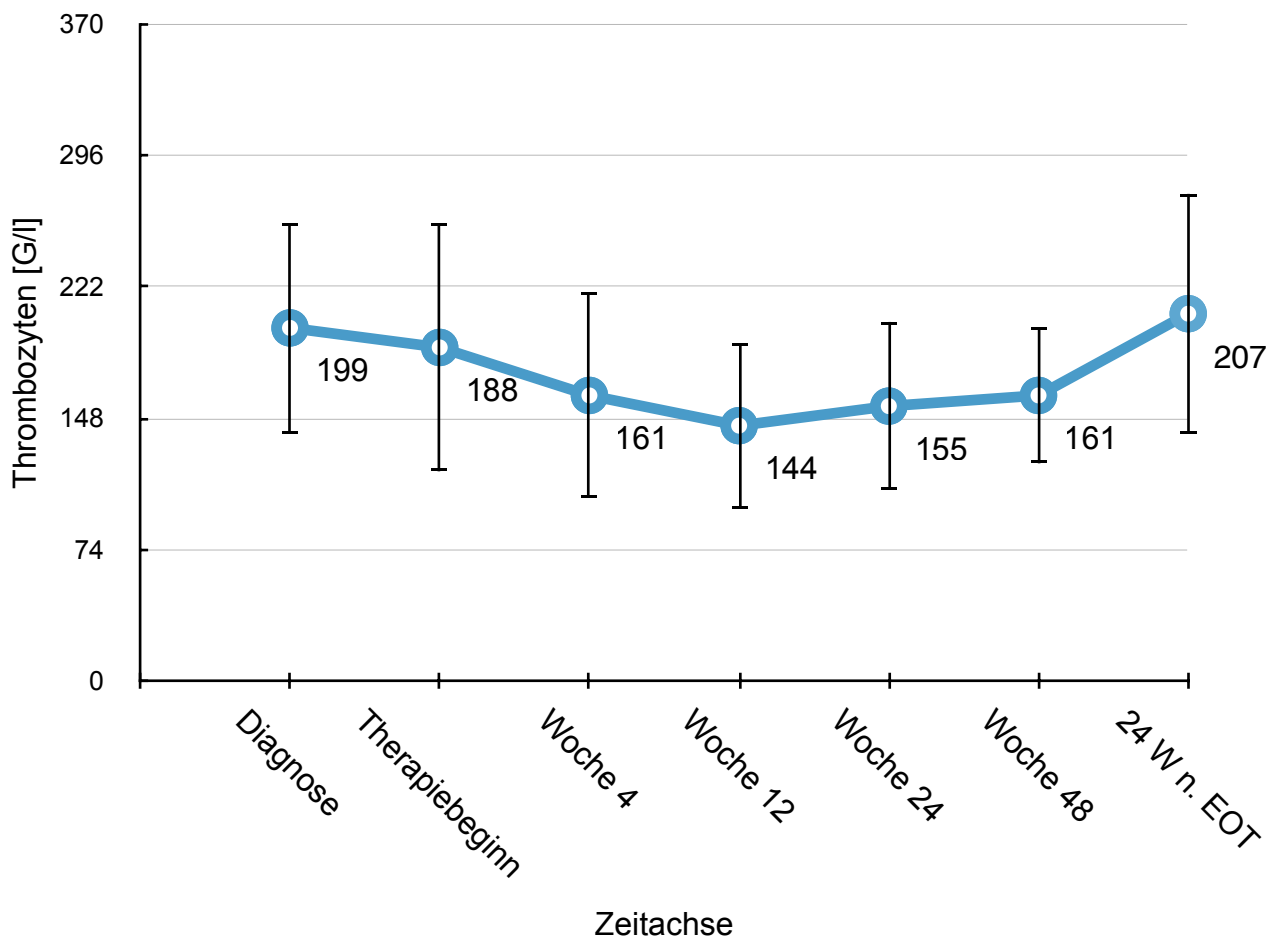


Abb. 7: Verlauf der durchschnittlichen Thrombozytenwerte aller behandelten Patienten in G/l.

3.12.4 CD4+ T-Zellen absolut und relativ

Die absolute CD4+-T-Lymphozytenzahl der behandelten Patienten sank von 450 Zellen/ μ l bei Erstdiagnose (Standardabweichung: 146; Range: 181 - 772) auf durchschnittlich 336 Zellen/ μ l in Woche 12 (Standardabweichung: 120; Range 174 - 640), und sogar auf nur 310 Zellen/ μ l in Woche 48 bei den Patienten mit dem längeren Therapieregime und erholte sich dann erst wieder in der Nachbeobachtungsphase auf 503 Zellen/ μ l (Range 284 - 837). Im Gegensatz dazu wies der relative Anteil der CD4+-T-Zellen einen anderen Verlauf im Zuge der Therapie. Dieser stieg von 26,5 % (Standardabweichung: 8,7; Range 13 - 46,4) am Tage der Diagnosestellung auf 30,5 % in Woche 24 (Standardabweichung: 7; Range 21 - 43) und zur 48. Woche sogar auf durchschnittlich 33,8 % (Standardabweichung: 8,3; Range 24 - 45). Nach Abschluss der Kombinations-therapie aus Ribavirin und pegyliertem Interferon-alpha fiel der relative Anteil der CD4-positiven T-Helferzellen an der Gesamtlymphozytenzahl auf 26,6 % (Standardabweichung: 5,8; Range 18 - 39). Der Verlauf der durchschnittlichen CD4+ T-Zellzahlen aller behandelten Patienten ist in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

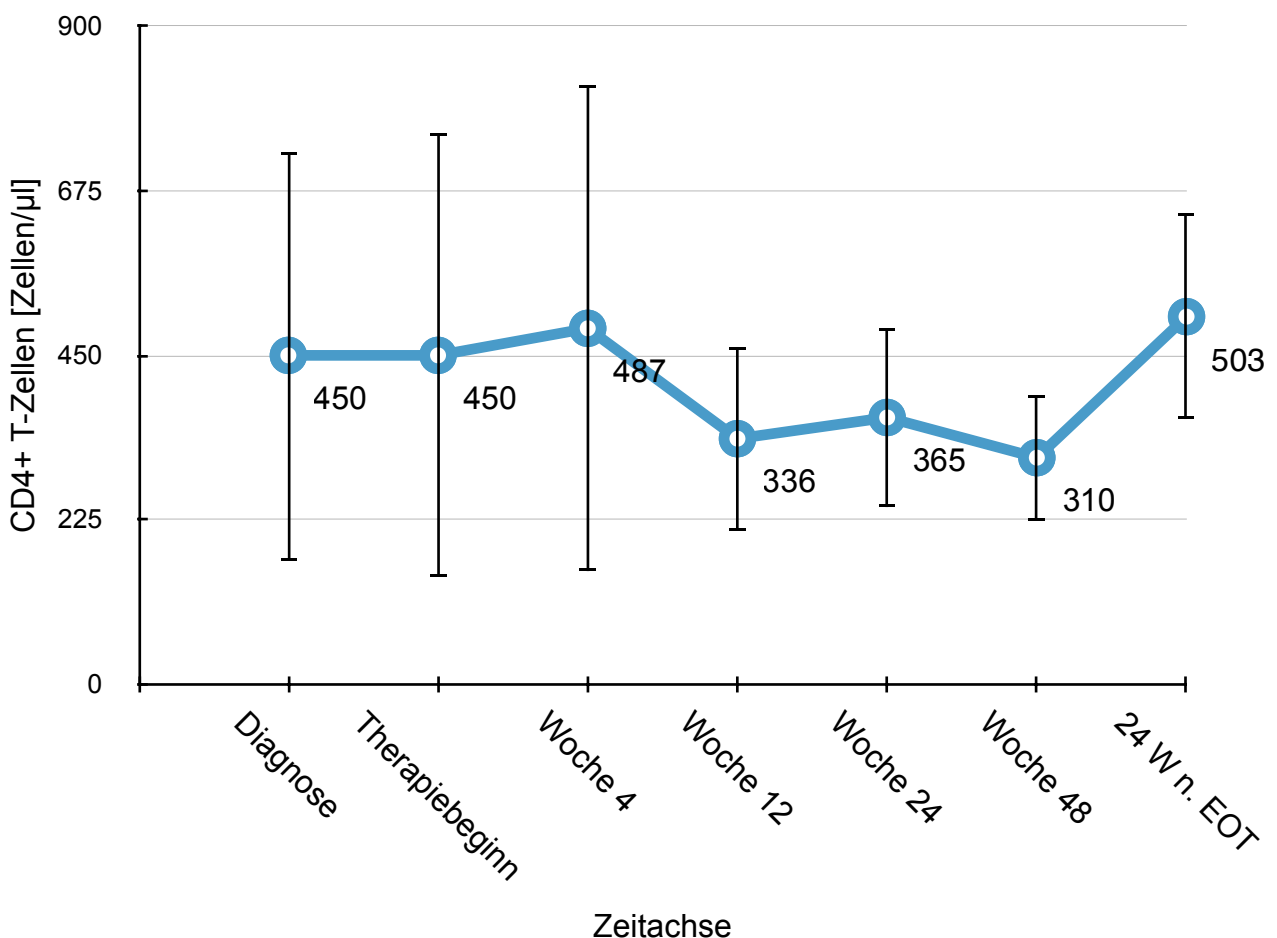


Abb. 8: Verlauf der durchschnittlichen CD4+ T-Zellen (absolut) aller behandelten Patienten in Zellen/ μ l.

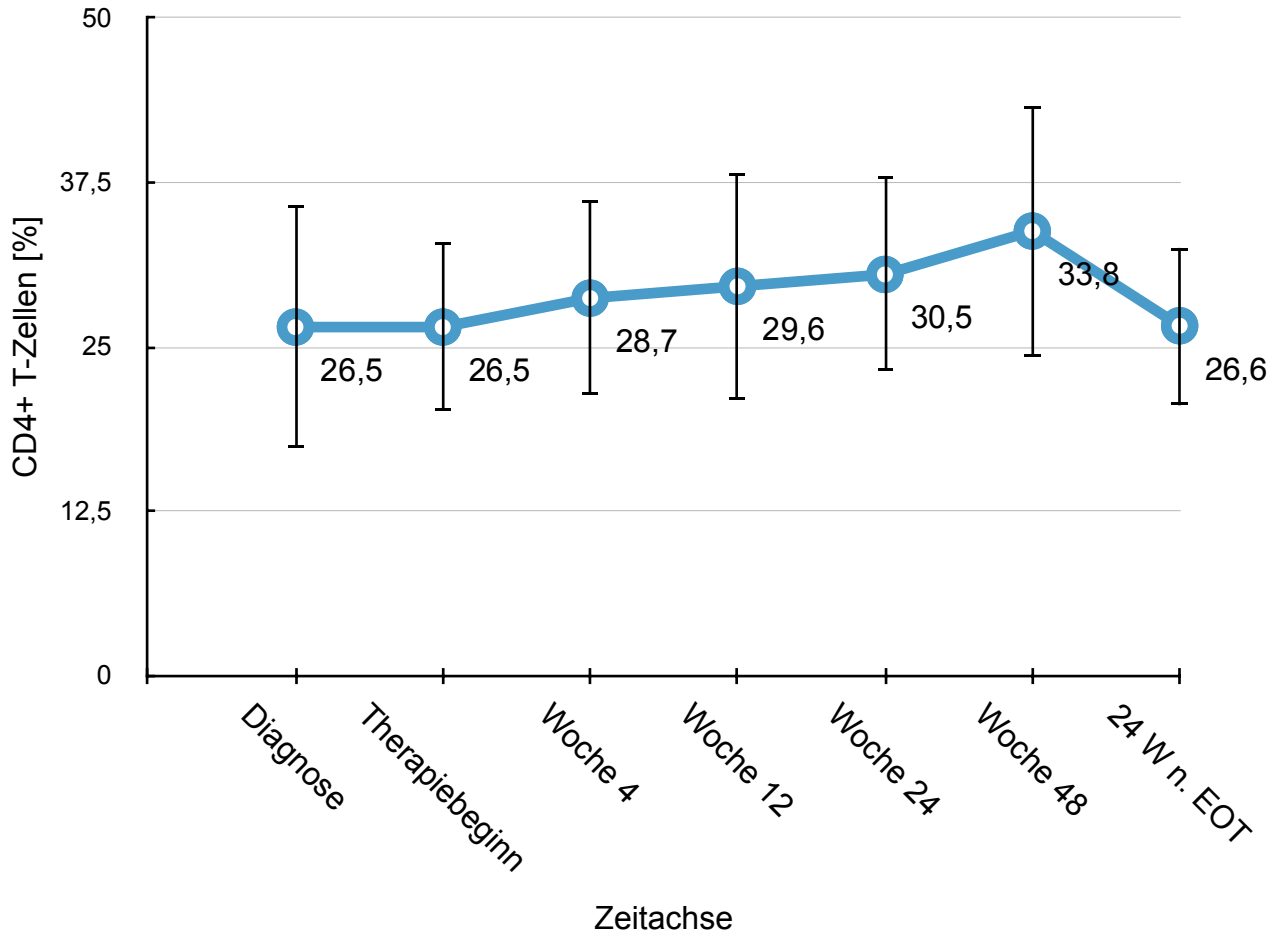


Abb. 9: Verlauf der durchschnittlichen CD4+ T-Zellen (relativ) aller behandelten Patienten in %.

3.12.5 CD4+/CD8+-Quotient

Entsprechend des Verlaufes der CD4+ T-Zellen (relativ) verhält sich der CD4+/CD8+-Quotient gleichermaßen. Die durchschnittliche Ratio betrug zur Diagnosestellung 0,66 (Standardabweichung: 0,48; Range 0,19 - 2,1) und stieg bis zur 48. Woche um etwa 44 % auf durchschnittlich 0,95 (Standardabweichung: 0,57; Range 0,48 - 2,15). Nach Abschluss der Therapie wurde man eine durchschnittliche Ratio von etwa 0,63 gemessen (Standardabweichung: 0,38; Range 0,31 - 1,56). Der Verlauf des durchschnittlichen CD4+/CD8+-Quotienten aller behandelten Patienten wird in der Abbildung 10 dargestellt.

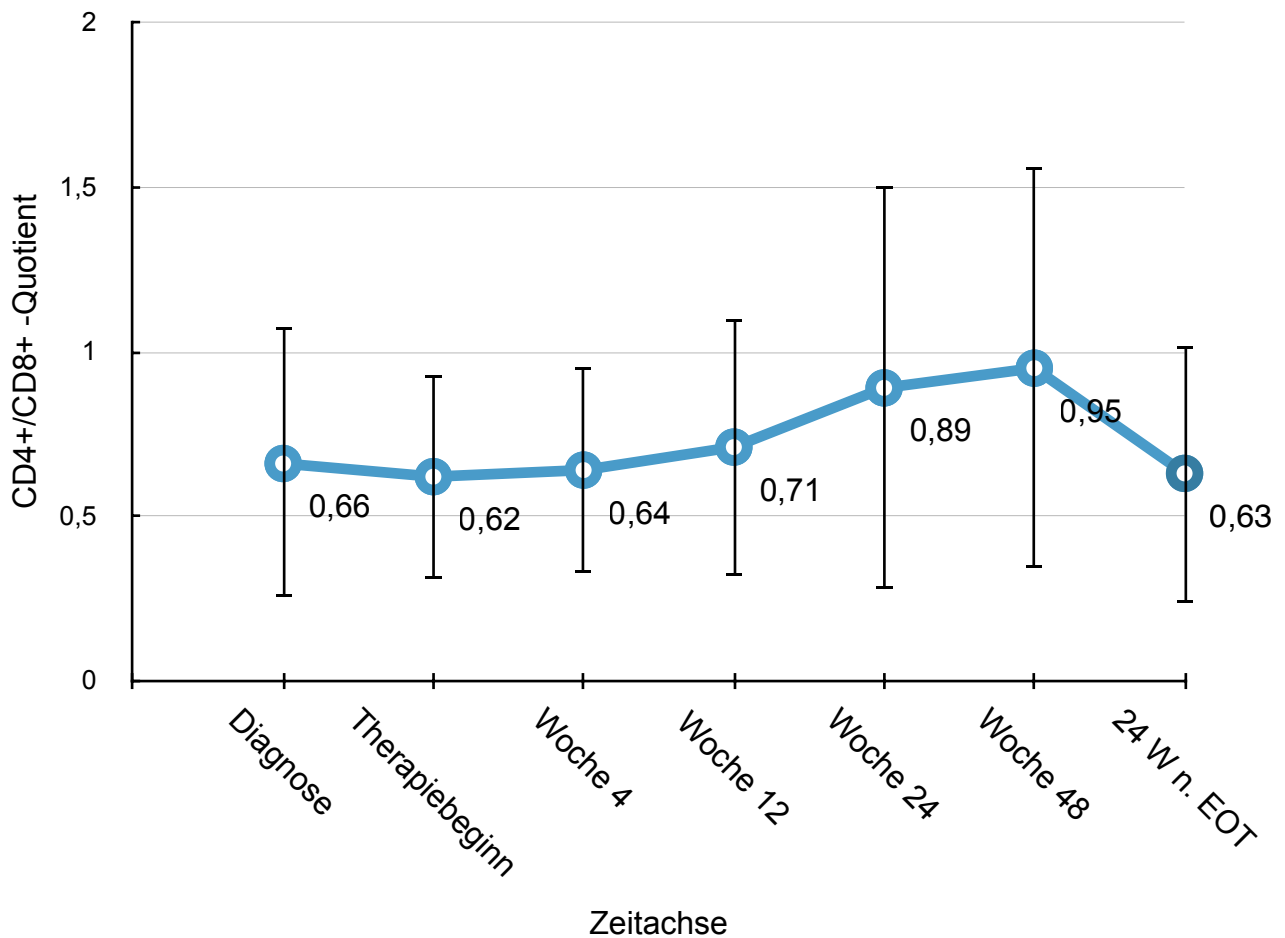


Abb. 10: Verlauf der durchschnittlichen CD4+/CD8-Quotienten aller behandelten Patienten.

3.12.6 HIV-Viruslast

Die HIV-Viruslast der Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, fiel erheblich im Zuge der HCV-Behandlung. Zur Diagnosestellung der akuten Hepatitis C wurden im Durchschnitt 101.000 Viruskopien/ml nachgewiesen. Bis zur vierten Woche der HCV-Therapie sank die Viruslast auf etwa 0,001% des Ausgangswertes mit durchschnittlich 100 Viruskopien/ml. Mit Abschluss der Therapie steigt die durchschnittliche Viruslast erneut auf 43.531 Viruskopien/ml (Range 856 - 68.544). Der Verlauf der durchschnittlichen HIV-Viruslast der Patienten ohne ART wird in der Abbildung 11 dargestellt.

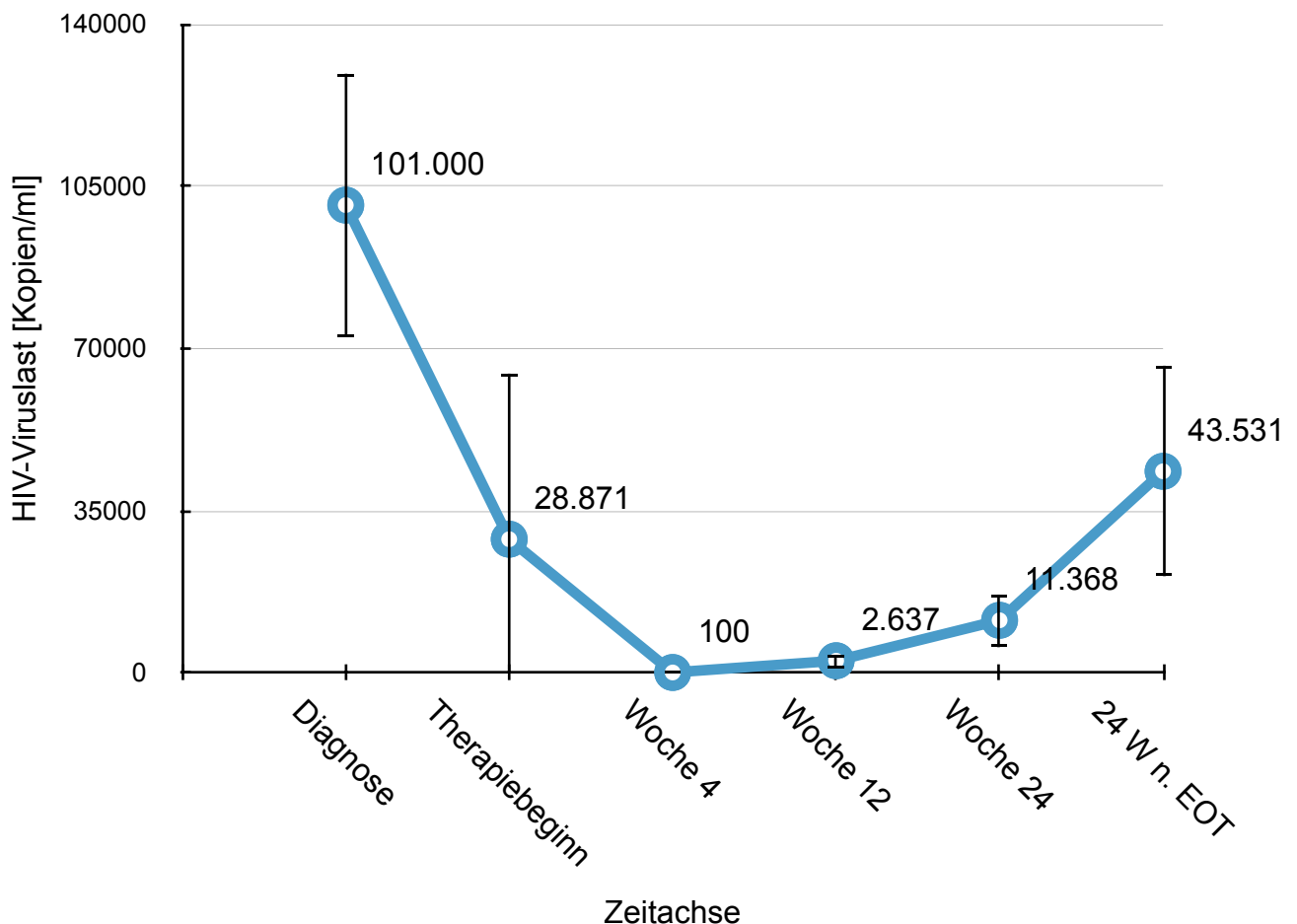


Abb. 11: Verlauf der durchschnittlichen HIV-Viruslasten aller HCV-behandelter Patienten, die keine ART erhielten in Kopien/ml.

Wertet man nun den Verlauf der HIV-Viruslast, der absoluten und relativen CD4+-Zellzahlen gemeinsam aus, so fällt es auf, dass die Therapie mit Ribavirin und PEG-IFN einen positiveren Verlauf der HIV-Infektion mit steigendem CD4+-Zellanteil und sinkenden Viruskopien induziert. Die vorübergehende Reduktion der absoluten CD4+ T-Zellen entsteht sehr wahrscheinlich im Rahmen der Leukopenie als Folge der unerwünschten Arzneimittelwirkung des PEG-IFN.

3.13 Virologisches Therapieansprechen

Das Ziel der Behandlung der akuten Hepatitis C mit den Therapeutika RBV und PEG-IFN ist die dauerhafte Abwesenheit der HCV-RNA im Blut des Patienten. Von den behandelten 18 Patienten kam es bei 16 (89 %) zu einem Therapieansprechen im Rahmen der EOT-Definition. Zwei Patienten (11 %) waren auch zum Abschluss der Therapie noch HCV-RNA-positiv und sind somit der Kategorie der Non-Responder zuzuordnen. Die Abbildung 12 stellt die relativen Anteile der Subgruppen von Non-Respondern und Patienten mit EOT dar.

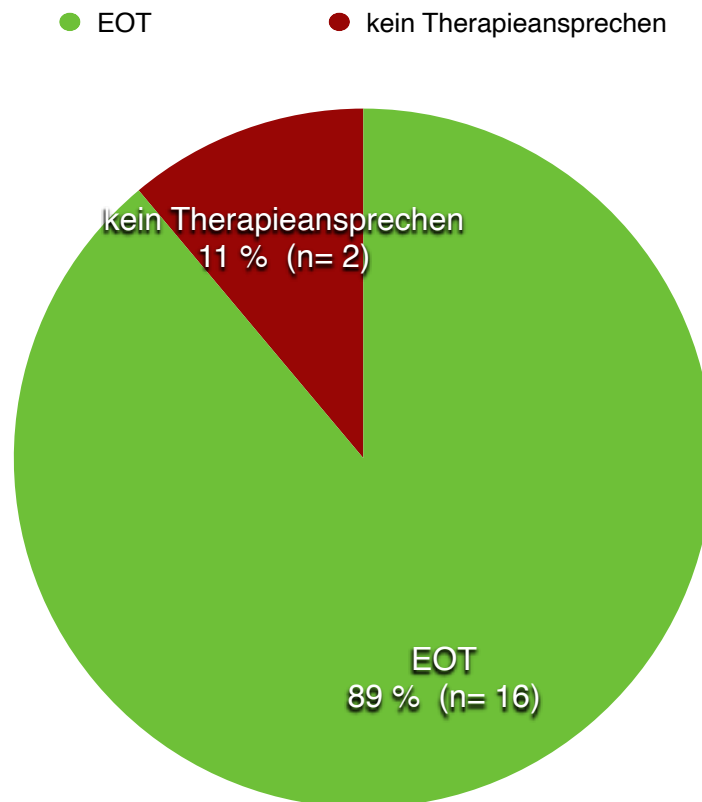


Abb. 12: Virologisches Therapieansprechen der behandelten Patienten unterteilt in ‚EOT (End of Treatment Response)‘ und ‚kein Therapieansprechen‘ (n_{Gesamt}= 18).

Von den 16 Patienten, die zu Therapieabschluss HCV-negativ waren (EOT), blieben 13 (72 %) auch in der Nachbeobachtungsperiode von 24 Wochen weiterhin negativ (SVR24). Drei Patienten (17 %) wurden bezüglich der HCV-RNA wieder positiv (Relapse). Die Abbildung 13 stellt die relativen und absoluten Häufigkeiten der Patientensubgruppen im Bezug auf das virologische Therapieansprechen in der Nachbeobachtungsperiode dar.

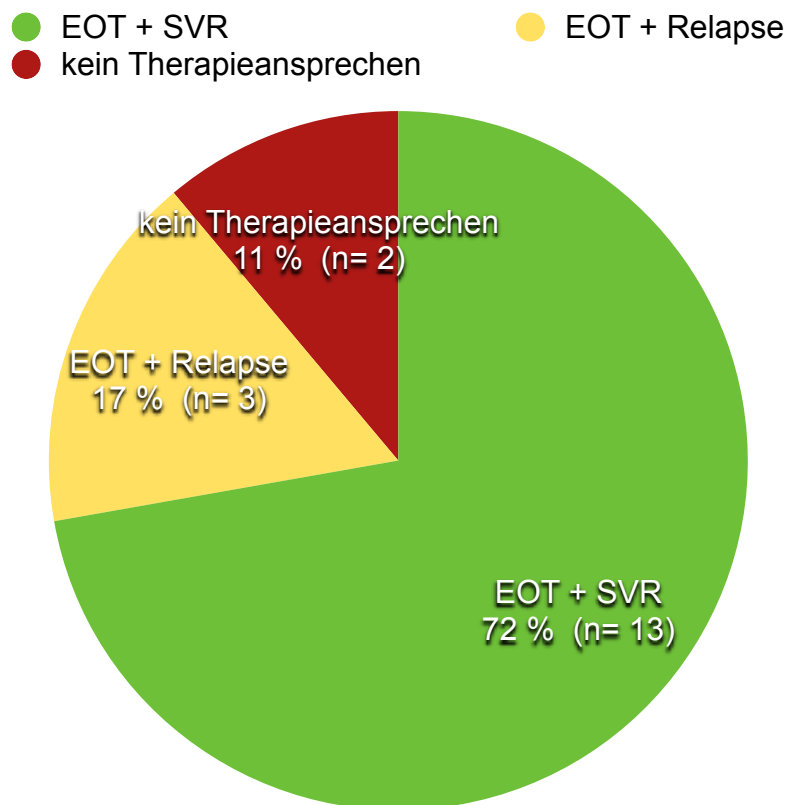


Abb. 13: Virologisches Therapieansprechen der behandelten Patienten unter Berücksichtigung der 24-wöchigen Beobachtungsphase nach Abschluss der Therapie unterteilt in ‚EOT + SVR (End of Treatment response + Sustained virological response)‘, ‚EOT + Relapse (End of Treatment response + Relapse)‘ und ‚kein Therapieansprechen‘.

3.14 RVR und EVR

In vorliegender Studiengruppe sind acht der 16 behandelten Patienten der Kategorie RVR und fünf weitere der Kategorie EVR zuzuordnen.

3.15 Biochemisches Therapieansprechen

Um das Therapieansprechen hinsichtlich der leberbezogenen Werte beurteilen zu können, wurde auch der ALT-Spiegel der Patienten im Verlauf der Behandlung dokumentiert. Die Kurven der ALT-Werte wurden je nach Therapieansprechen einzeln in folgender Abbildung dargestellt. Alle Patientengruppen fingen mit einem bis zu etwa zehnfach erhöhten ALT-Wert bei Diagnosestellung der akuten Hepatitis C an. Der durchschnittliche ALT-Wert lag für die SVR-Gruppe bei 430 U/l (Standardabweichung: 336), für die NR-Gruppe bei 338 U/l (Standardabweichung: 41) und für die Relapser bei 234 U/l (Standardabweichung: 133). Schon zur vierten Woche der Therapie sanken alle Patientengruppen auf einen durchschnittlichen Wert von etwa 70-85 U/l. Während die SVR-Patienten ab Woche 24 bis zur letzten ALT-Werterfassung in der Nachbeobachtungsphase im Normwertbereich von unter <50 U/l lagen, stieg der ALT-Spiegel der Relapsegruppe nach der Therapie mit Wiederauftreten der HCV-RNA in vortherapeutische Höhe von etwa 302 U/l. Die Nonresponder schwankten ab der vierten Woche um die obere Normwertgrenze hin und her zwischen 44-81 U/l. Die Abbildung 14 stellt den durchschnittlichen Verlauf der ALT-Werte der Patienten klassifiziert nach virologischem Therapieansprechen dar.

- : Patienten mit Sustained virological response
- △ : Patienten mit Non-response
- : Patienten mit Relapse

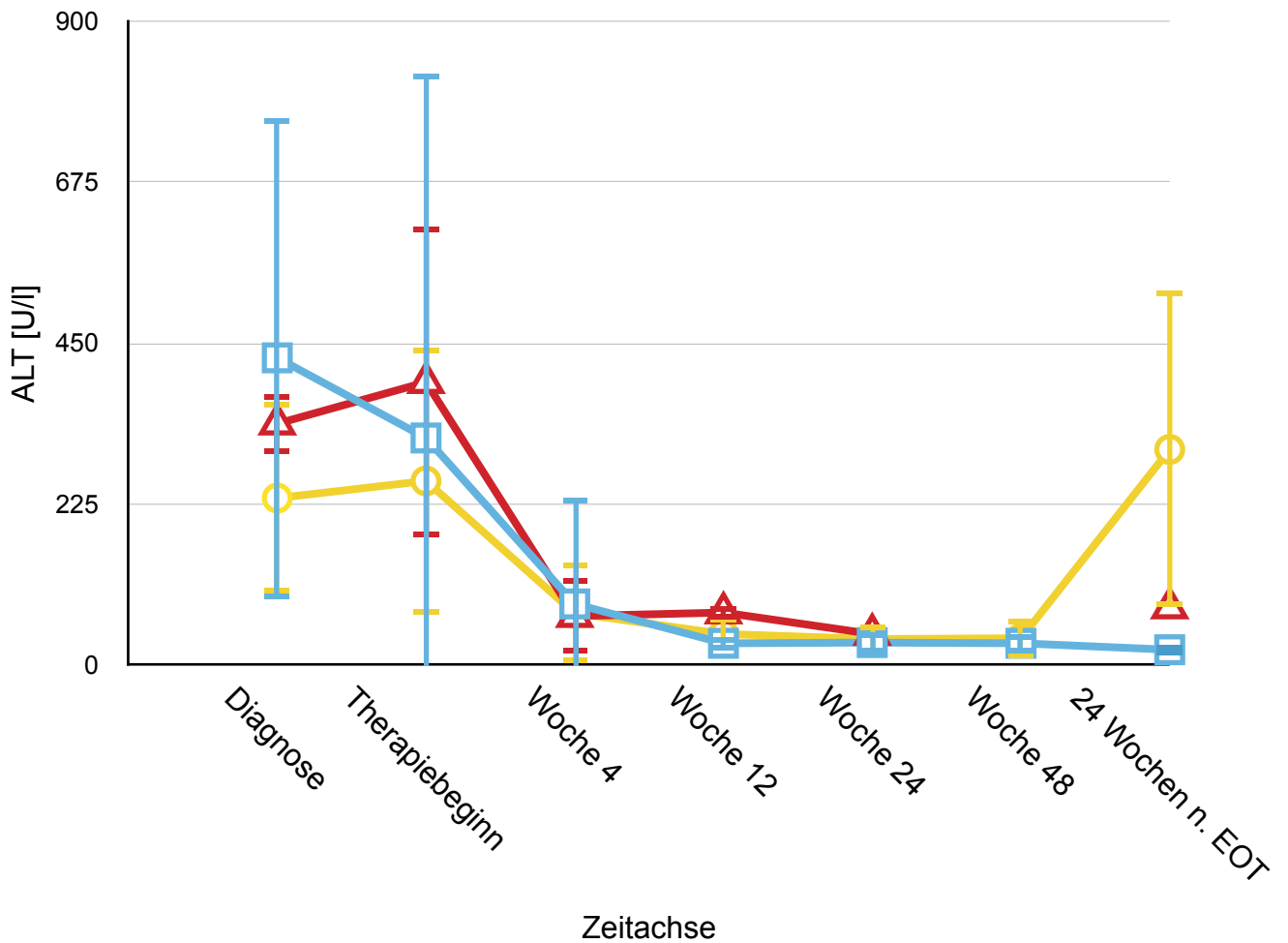


Abb. 14: Verlauf der durchschnittlichen ALT-Werte in U/l aller behandelten Patienten unterteilt in den Kategorien des virologischen Ansprechens (SVR = Sustained virological response (blau, viereckig); NR = Non-response (rot, dreieckig); Relapse (gelb, kreisförmig)).

3.16 Prädiktive Faktoren für SVR

Die Tabelle 5 fasst die statistischen Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver nominaler Variablen für eine SVR zusammen.

Tab. 5: Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver nominaler Variablen für eine SVR.

Nominale Variablen	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert
ART	1,385	0,239
HBV-Serostatus	8,654	0,013
Lues-Serostatus	1,364	0,506
Genotyp	2,366	0,306
CDC-Stadium	1,536	0,464
RVR	1,675	0,196
EVR	3,853	0,058
STD	0,042	0,838
Symptome	0,682	0,409

Die Tabelle 6 fasst die statistischen Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver metrischer Variablen für eine SVR zusammen.

Tab. 6: Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver metrischer Variablen für eine SVR.

Metrische Variablen	p-Wert
ALT-Diagnose	0,443
ALT-Therapiebeginn	0,279
CD4 absolut	0,733
CD4 absolut Woche 12	1,000
Fibrosegrad	0,352
Behandlungsbeginn nach Diagnose	0,387

Metrische Variablen	p-Wert
Patientenalter	0,566
erster negativer HCV-RNA Test	0,800
HCV-RNA (Diagnose)	1,000
HCV-RNA (Therapiebeginn)	0,799
CD4/CD8-Ratio	0,945
HIV-Viruslast	0,442
Gamma-GT	0,387
Gesamtbilirubin	0,583

Bezüglich der Sustained Virological Response konnte lediglich ein prädiktiver Faktor bestimmt werden. Patienten, die schon eine Hepatitis B-Infektion durchgemacht hatten, haben eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erlangen als diejenigen, die noch nicht mit der HBV-DNA in Kontakt kamen ($p=0,013$). Nur 38 % der Patienten, die HBcAg-negativ waren erhielten eine SVR, während alle (100 %) der Patienten mit durchgemachter Hepatitis B-Infektion ein dauerhaftes Ansprechen auf die HCV-Therapie nachweisen konnten. Alle anderen in der Tabelle aufgelisteten Variablen haben keinen Vorhersagewert darstellen können.

Es hat keinen signifikanten Unterschied zum Erlangen der SVR gemacht,

- ob der Patient antiretroviral behandelt wurde oder nicht
- ob der Patient Lues-negativ war oder eine floride Syphilis hatte
- mit welchem Genotyp der Patient infiziert war
- in welchem CDC-Stadium sich der Patient befand
- ob der Patient eine RVR/EVR erlangt hatte oder nicht
- ob der Patient STDs innerhalb des letzten Jahres hatte oder nicht
- ob die akute Hepatitis C symptomatisch oder asymptomatisch verlief
- wie hoch der ALT-Wert bei Diagnosestellung/ zu Therapiebeginn war
- wie hoch die CD4-Zellzahl (absolut) bei Diagnosestellung/ in Woche 12 war
- wie weit die Fibrose vorangeschritten war
- wie viele Wochen man nach Diagnosestellung mit der Therapie begonnen hatte
- wie alt der Patient war

- wann der Patient den ersten negativen HCV-RNA-PCR hatte
- wie hoch die HCV-RNA bei Diagnosestellung / zu Therapiebeginn war
- welchen CD4/CD8-Quotient der Patient nachweisen konnte
- wie hoch die HIV-Viruslast war
- wie hoch der Gamma-GT-Wert war
- wie hoch das Gesamtbilirubin war.

3.17 Spontanelimination des HCV

Nach erfolgter Diagnosestellung der akuten Hepatitis C wurden die Patienten zunächst hinsichtlich der Möglichkeit einer spontanen HCV-Elimination engmaschig verlaufs-kontrolliert, bevor eine Therapie bezüglich der HCV-Infektion eingeleitet werden konnte. Von den insgesamt 44 Studienteilnehmern eliminierten 14 Patienten (32 %) das Virus selbstständig, sodass die HCV-Infektion keiner weiteren Therapie bedurfte. Von besonderem Interesse ist es, diese Faktoren ausfindig zu machen, die eine Spontanelimination begünstigen bzw. darauf hindeuten.

3.18 Prädiktive Faktoren für die Spontanelimination

Die Tabelle 7 gibt die statistischen Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver nominaler Variablen für eine Spontanelimination des Hepatitis C Virus wieder.

Tab. 7: Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver nominaler Variablen für eine Spontanelimination des HCV.

Nominale Variablen	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert
Abfall um 2 Log-Stufen	11,667	0,001
Symptome	1,393	0,238
HBV-Serostatus	1,678	0,432
Lues-Serostatus	1,761	0,415
Genotyp	0,792	0,851
ART	0,143	0,706
STD´s	0,103	0,748

Nominale Variablen	Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert
CDC Stadium	0,393	0,822
HCV-RNA Cut-off 2*10 ⁶ IU/ml	7,525	0,006
ALT Cut-off 250 IU/ml	1,591	0,207
CD4-Zellzahl abs. Cut-off 600 Zellen/ μ l	3,978	0,046
ALT max. Cut-off 500 IU/ml	5,180	0,023
Leberfibrose Cut-off 6,4 kPa	4,197	0,040
CD4/CD8-Ratio Cut-off 0,8	7,159	0,007

In der Tabelle 8 sind die statistischen Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver metrischer Variablen für eine Spontanelimination des Hepatitis C Virus dargestellt.

Tab. 8: Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver metrischer Variablen für eine Spontanelimination des HCV.

Metrische Variablen	p-Wert
HCV-RNA	0,001
ALT	0,957
CD4-Zellzahl	0,163
ALT max.	0,046
Leberfibrose	0,402
Alter	0,116
CD4/CD8-Ratio	0,040
HIV-Viruslast	0,326
Gamma-GT	0,872
Gesamtbilirubin	1,000

Hinsichtlich der Spontanelimination haben sich gleich mehrere prädiktive Faktoren in der statistischen Analyse herauskristallisiert. Einen großen Vorhersagewert stellt der Abfall der HCV-RNA von zwei Log_{10} -Stufen zur vierten Woche dar ($p=0,001$). Wies der Patient diese HCV-RNA-Reduktion zu Woche 4 nach Diagnosestellung auf, so hatte er eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit von 66,67 % HCV spontan zu eliminieren. Im Gegensatz dazu betrug die Chance zur Spontanelimination bei Patienten ohne diesen HCV-RNA-Abfall nur noch 15 %. Bei Patienten, die zur Diagnose der akuten Hepatitis C mit ihrer HCV RNA unterhalb der Cut-off-Grenze von 2.000.000 IU/ml lagen, gab es einen signifikant höheren Anteil an Spontanausheilern als bei denjenigen, die oberhalb dieser Grenze lagen ($p=0,006$). 50 % der Patienten, die weniger als zwei Millionen HCV-RNA IU/ml aufwiesen, heilten spontan aus. Im Gegensatz dazu heilten bei den Patienten mit mehr als zwei Millionen HCV-RNA IU/ml nur 11 % spontan aus. Weitere Cut-offs mit signifikanten Unterschieden zwischen den Patienten fanden sich bei den CD4-Zellzahlen ($p=0,046$), beim maximalen ALT-Wert, beim FibroScan®-Wert und bei der CD4/CD8-Ratio. Von den Studienteilnehmern, die eine CD4-Zellzahl von über 600 Zellen/ μl hatten, eliminierten 55 % selbstständig das HCV. Die Teilnehmer der Gruppe mit einer CD4-Zellzahl von unter 600 Zellen/ μl hingegen hatten einen Anteil von nur 21 % an Spontanausheilern. Auch der Alanintransaminase-Spiegel hat einen prädiktiven Charakter für die Spontanelimination des HCV, jedoch ist nicht der ALT-Wert zur Diagnosestellung zu beachten ($p=0,957$), sondern der maximal erreichte ALT-Wert. Sowohl die metrische Gegenüberstellung des ALT-Werts zur Spontanelimination ($p=0,046$) als auch die Testung der Nominalvariable in Form eines Cut-offs ($p=0,023$) lieferten signifikante Werte. Teilnehmer, die im Verlauf der akuten Hepatitis C mit ihren ALT-Spiegeln durchgehend unter 500 U/l blieben, heilten zu 50 % spontan aus. Patienten, deren maximaler ALT-Spiegel die Grenze von 500 U/l übertrat, hatten nur noch eine Wahrscheinlichkeit von 17 % das Hepatitis C Virus selbstständig zu eliminieren. Auch eignet sich die CD4/CD8-Ratio, welcher auch als Marker für die Immunsuppression bei HIV-Patienten gesehen werden kann, als prädiktiver Faktor. Ebenfalls wurde hier zunächst der CD4/CD8-Quotient als metrische Variable als signifikant ($p=0,04$) beobachtet und in Folge darauf ein statistisch signifikanter Cut-off errechnet ($p=0,007$). Teilnehmer, die zur Diagnosestellung der akuten Hepatitis C eine Ratio von niedriger als 0,8 hatten, eliminierten zu 14 % den HCV spontan in der akuten

Phase der Infektion. Patienten mit einem besseren Immunstatus mit einer Ratio von gleich oder über 0,8 heilten zu 57 % spontan aus. Zuletzt sei auch die Rolle der Steifheit der Leber als Vorhersageparameter erwähnt. Während man hier bei der intervallskalierten Variable des reinen FibroScan®-Wertes keinen signifikanten p-Wert errechnen konnte, stellte sich bei der nominalen Gegenüberstellung ein statistisch bedeutender Cut-off fest ($p=0,04$). Patienten, deren FibroScan®-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unterhalb von 6,4 kPa lag, heilten zu 11 % spontan aus. Bessere Chancen hatten diejenigen, die einen FibroScan®-Wert von 6,4 kPa oder höher nachweisen konnten. Bei diesen Patienten betrug die Wahrscheinlichkeit zur spontanen Elimination 54 %.

Die prädiktiven Faktoren hinsichtlich der Spontanelimination sind in der Tabelle 9 aufgeführt.

Tab. 9: Zusammenfassende Tabelle zur Darstellung von vor- und nachteiligen Parametern für eine Spontanelimination des HCV.

	Vorteil	Nachteil
HCV-RNA	< 2.000.000 IU/ml	≥ 2.000.000 IU/ml
HCV-RNA Reduktion um 2 Log₁₀-Stufen zur Woche 4	ja	nein
maximaler ALT-Wert	< 500 U/l	≥ 500 U/l
CD4+-Zellen	≥ 600 Zellen/ μ l	< 600 Zellen/ μ l
CD4/CD8-Ratio	≥ 0,8	< 0,8
FibroScan®-Wert	≥ 6,4 kPa	< 6,4 kPa

4. Diskussion

4.1 Methodik und mögliche Fehlerquellen

4.1.1 Studiendesign

Aufgrund der retrospektiven Auswertung von Daten aus Patientenakten enthält die vorliegende Arbeit mögliche Fehlerquellen, die es zu beachten und diskutieren gilt. Die Studienpopulation umfasst Fälle vom Jahr 2002 bis 2017. Während man die Daten der aktuelleren Patienten leicht zugänglich am Computer erheben und auswerten konnte, musste man bei den Patienten vor der Umstellung auf das digitale Krankenhaus-Informationssystem ORBIS® die Befunde aus den Akten im Archiv heraussuchen. Hier könnte es möglich sein, dass nicht alle Befunde und Untersuchungen in die Akte aufgenommen wurden. In diesem großen Zeitraum haben sich zum Teil auch einige Messeinheiten der Laborparameter verändert wie beispielsweise die quantitative Angabe der HCV-Viruslast. Bis in das Jahr 2008 wurde die Viruslast hier mit Kopien/ml angegeben. Danach wurde auf die Einheit IU/ml umgestellt, sodass man die früheren Messwerte mit einem bestimmten Faktor umrechnen musste, wobei dieser nicht die exakt gleiche Viruslast wiedergibt. Auch wurden im Laufe der ausgewerteten Jahre die Laborgeräte besser und präziser, sodass mit niedrigeren Nachweisgrenzen für die Viruslast gearbeitet werden konnte. Es könnte auch sein, dass bei Patienten, die die zeitlich älteren Fälle darstellen, keine Virämie nachgewiesen werden konnte, die aber vielleicht mit der moderneren Methodik der chronologisch neueren Patienten als gering virämisch eingestuft werden könnten. Einen Unterschied bei der Erhebung der Patientendaten gibt es auch im Hinblick auf den Fibrosegrad der Leber. Während die älteren Fälle hauptsächlich per Biopsie in Betracht auf das Fibroestadium ausgewertet wurden, konnte man bei den neueren Patientenfällen den Fibrosegrad nicht-invasiv per Elastographie (FibroScan®) beurteilen.

4.1.2 Studienpopulation

Mit insgesamt 44 Patienten, von denen 42 männlich (41 MSM) und lediglich zwei weiblich sind, ist die vorliegende Studienpopulation recht homogen. Genauere Untersuchungen und Vergleiche zu Ergebnissen anderer Arbeiten im Hinblick auf Unterschiede innerhalb der verschiedenen Subgruppen, beispielsweise aufgeteilt nach

Geschlecht oder Transmissionsrisiko, konnten aufgrund der mangelnden Heterogenität nicht durchgeführt werden. Eine weitere mögliche Fehlerquelle kann sich auch aus der kleinen Stichprobengröße ergeben. Da die Patienten verständlicherweise nicht immer zu den Untersuchungen und Blutentnahmen kommen konnten oder es zu Verschiebungen der Termine kam, sind fehlende Messwerte und die daraus entstehenden Fehlerquellen unumgänglich.

4.2 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

4.2.1 Spontanelimination und prädiktive Faktoren

Von den insgesamt 44 Studienteilnehmern eliminierten 14 Patienten (32 %) HCV selbständig in der akuten Phase der Infektion. In einer Arbeit von Grebely et al. (2014) wurden bei einem Kollektiv aus neun verschiedenen Kohorten und hauptsächlich HCV-Monoinfizierten Quoten an Spontaneliminationen von 25 % beobachtet. Mit 32 % ist der Anteil bei uns vorliegender Studienpopulation vergleichsweise hoch, da HCV/HIV-koinfizierte Patienten einen prozentual geringeren Anteil an Spontaneliminationen aufweisen als HCV-monoinfizierte Patienten (Boesecke et al., 2018; Sulkowski, 2008). Dieser Unterschied wird bei Betrachten weiterer Studien nochmals verdeutlicht. In einer zusammenfassenden Metaanalyse, die insgesamt 31 Studien auswertet, wird der Wert für Spontaneliminationen bei HCV-Monoinfizierten mit 26 % angegeben (Micallef et al., 2006). Zum Vergleich wurde in anderen Studien mit HCV/HIV-koinfizierten Patienten ein Anteil von nur etwa 15 % erreicht (Boesecke et al., 2018; Schmidbauer et al., 2020; Smith et al., 2016; Thomson et al., 2010). Die geringeren Raten an Spontaneliminationen bei HIV-koinfizierten Patienten lassen sich durch die HIV-assoziierte Immunsuppression erklären. Durch diese oftmals unzureichende Immunantwort bei vorliegender HIV-Koinfektion bleibt nicht nur die Spontanelimination häufiger aus, sondern kommt es auch zur einer vergleichsweise schnelleren Progression der HCV-assoziierten Leberfibrose (Bräu et al. 2006; Hollande et. al, 2020; Miuma et al., 2018; Poynard et al., 2003; Sulkowski et al., 2007; Thein et al., 2008).

Als prädiktive Faktoren haben sich in der vorliegenden Studie folgende Parameter herausgestellt: HCV-Viruslast zur Diagnosestellung, HCV-RNA Reduktion um zwei Log₁₀-Stufen zur vierten Woche nach Diagnosestellung, maximaler ALT-Spiegel, CD4/

CD8-Ratio, absolute CD4+ T-Zellzahl und der FibroScan®-Wert. Hinsichtlich dieser Parameter zeigen sich in den aktuellen wissenschaftlichen Studien sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Cut-off bezüglich der CD4+ T-Zellen gesehen, der bei 600 Zellen/ μ l liegt. Auch in den Studien von Thomson et al. (2010) und Gilleece et al. (2005) wurden entsprechende Grenzen der CD4+ T-Zellzahlen ermittelt, die mit höherer Wahrscheinlichkeit auf eine Spontanelimination hindeuten. Hier lagen die Cut-offs bei 650 Zellen/ μ l (Thomson et al., 2010) und 500 Zellen/ μ l (Gilleece et al., 2005). Patienten mit einem besser gestellten Immunsystem, verdeutlicht an höheren CD4+ Zellzahlen sind eher in der Lage HCV spontan zu eliminieren, als jene Patienten mit einem bereits eingeschränkten Immunsystem, verdeutlicht an Zellzahlen unterhalb der angegebenen Grenzen.

Die absolute HCV RNA zur Diagnosestellung hat insofern einen Vorhersagewert, dass die Hälfte aller Probanden dieser Arbeit mit einer Viruslast von unter $2 \cdot 10^6$ IU/ml das HCV spontan eliminierten. Im Gegensatz dazu ging die akute Hepatitis C bei 82 % der Patienten mit einer Viruslast oberhalb dieser Grenze in eine chronische Hepatitis C mit anhaltender Virämie über. Dieser Effekt einer geringeren Virämie wurde auch in der Studie von Gilleece et al. (2005) und Steininger et al. (2017) beobachtet. Die mediane HCV RNA der Patienten, die eine Spontanelimination aufzeigten, lag bei 12,589 IU/ml und diejenigen, die in eine chronische Phase der Virusinfektion übergingen, zeigten eine mediane HCV RNA von 2,500,000 IU/ml (Gilleece et al., 2005).

Nicht nur die quantitative HCV RNA zum Zeitpunkt der Diagnose der akuten Hepatitis C, sondern auch der weitere kinetische Verlauf der Viruslast spielt eine relevante Rolle in der Prognose der akuten Hepatitis C. Patienten mit einer Viruslast-Reduktion um zwei Log_{10} -Stufen zur vierten Woche nach Diagnosestellung zeigten mit 66 % versus 15 % eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit das HCV spontan zu eliminieren. Diese prognostisch günstige Wirkung der raschen Abnahme der Viruslast in den frühen Stadien der akuten Hepatitis C wurde auch in anderen Arbeiten bewiesen (Beinhard et al., 2013; Hofer et al., 2003; Thomson et al., 2010). In der Studie von Thomson et al.

(2010) wurde die Reduktion der Viruslast mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit auf Spontanelimination jedoch als Abfall der HCV RNA um 2,2 Log₁₀-Stufen innerhalb von 100 Tagen definiert.

Bisher wurde in den wissenschaftlichen Studien nicht unbedingt das Hauptaugenmerk auf die CD4/CD8-Ratio hinsichtlich der prädiktiven Funktion auf eine Spontanelimination gerichtet, jedoch konnte man auch hier eine vorhersagende Eigenschaft nachweisen. Studienteilnehmer mit einer dem gesundem Normwert näherliegenden CD4/CD8-Ratio von $\geq 0,8$ hatten mit 57 % versus 14 % eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit das Hepatitis C Virus noch in der akuten Phase selbstständig zu eliminieren, als diejenigen mit einer geringeren Ratio. Diese geringere Ratio resultiert aus der HIV-assoziierten Immunsuppression und geht mit der mangelnden Kompetenz einer spontanen Elimination des HCV einher. In einer vergleichbaren aktuellen Studie von Kuniholm et al. (2016) wurde jedoch der gegenteilige Effekt beobachtet. Dort waren eliminierte HCV-Infektionen im Vergleich zu chronischen HCV-Infektionen mit niedrigeren CD4/CD8-Quotienten assoziiert.

In der durchschnittlichen Verteilung der Bilirubin-Werte der beiden Gruppen (Spontaneliminierer versus Nicht-Spontaneliminierer) haben sich bei vorliegender Arbeit statistisch keine signifikanten Unterschiede gezeigt. In einigen Studienergebnissen waren jedoch höhere Bilirubin-Werte mit einer Spontanelimination assoziiert (Beinhardt et al., 2013; Thomson et al., 2010). Thomson et al. (2010) gab hier etwa 2,4 mg/dl als Grenze an, und Beinhardt et al. (2013) definierte den Cut-off bei 6 mg/dl. Diese Assoziation zwischen Spontanelimination und hohen Bilirubinwerten, die schon einen Ikterus oder Sklerenikterus auslösen können und unter die Definition einer akuten Hepatitis C mit klinischer Symptomatik fallen, wurde auch in vielen anderen Studien beobachtet (Fedorchenko et al., 2019; Gerlach et al., 2003; Hofer et al., 2003; Mondelli et al., 2005; Seef, 1997; Villano et al., 1999). Die erhöhten Bilirubinwerte könnten als Ausdruck einer stärkeren hepatozytotoxischen T-Zellantwort eine kompetentere Immunantwort darstellen.

Dass erhöhte ALT-Spiegel eher mit einer Spontanelimination einhergehen, konnte hier nicht nachgewiesen werden. Ganz im Gegenteil war es sogar retrospektiv für die Patienten günstiger, wenn ihr maximaler ALT-Wert nicht über 500 IU/ml lag, da die Hälfte dieser Patienten das HCV eliminierten. Patienten, die auch Werte über 500 IU/ml aufzeigten, heilten nur noch zu 17 % spontan aus. Im Widerspruch dazu beobachteten Thomson et al. (2010), dass Patienten mit Alanintransaminasen von ≥ 1000 IU/ml eher zur Spontanelimination neigten. Für die Beobachtung von Thomson et al. (2010) würde die vorhin erwähnte hepatozytotoxische T-Zellantwort als Ausdruck einer kompetenteren Immunantwort sprechen.

Vorteilhaft für die Patienten war es, höhere Werte bei der nichtinvasiven Elastographie nachzuweisen. 54 % der Patienten mit einem FibroScan®-Wert von $\geq 6,4$ kPa eliminierten das Virus selbstständig. Diese signifikant höhere Neigung im Vergleich zu dem Anteil an Spontaneliminierern der Patienten (11 %), die unterhalb des genannten FibroScan®-Wertes lagen, könnte durch eine stärkere zytotoxische CD8+ T-Zellimmunantwort auf die HCV-Infektion mit einhergehender stärkeren akuten Entzündung des Leberparenchyms erklärt werden.

Eine signifikante Assoziation jüngeren Alters mit einer Spontanelimination wurde bei vorliegender Arbeit nicht beobachtet. Im Widerspruch dazu beobachteten Fedorchenko et al. (2019) und Seaberg et al. (2015) eine stärkere Neigung zur Spontanelimination bei jüngeren Patienten.

Einige weitere Variablen, die in wissenschaftlichen Studien als prädiktive Faktoren beobachtet wurden, konnten hier leider aufgrund der mangelnden Heterogenität der Patientenpopulation nicht untersucht werden. Zu diesen Variablen gehört beispielsweise das weibliche Geschlecht, welches prognostisch eher mit einer Spontanelimination assoziiert ist (Beinhardt et al., 2013; Fedorchenko et al., 2019; Grebely et al., 2014; Inoue et al., 2000; van den Berg et al., 2011; Yamakawa et al., 1996). Da die vorliegende Studienpopulation nur einen Patienten mit positivem HBsAg beinhaltete, konnte man leider auch keine weiteren Analysen in Bezug auf den Status einer HBV-Koinfektion als prädiktiven Faktor durchführen. Die vorliegende Infektion mit dem

Hepatitis B-Virus im Rahmen einer Hepatitis C könnte aufgrund der reziproken Inhibition der Virusreplikation günstig für den weiteren Verlauf der HCV-Infektion wirken (Boesecke und Rockstroh, 2012; Liu, 2006; Sagnelli et al., 2000; Soriano et al., 2008; van den Berg et al., 2011). Weiterhin wurde nicht bei allen Patienten der IL28B-Genotyp bestimmt, um so bei CC-Genotyp eine stärkere Neigung zur Spontanelimination zu untersuchen wie es in vielen Studien beobachtet wurde (Aisyah et al., 2019; Beinhardt et al., 2013; Clausen et al., 2011; Fedorchenko et al., 2019; Grebely et al., 2014).

4.2.2 Sustained Virological Response und prädiktive Faktoren

Von den 44 Patienten wurden 18 mit einer kombinierten Gabe aus PEG-IFN und RBV medikamentös therapiert. Von diesen 18 Patienten erreichten 13 Teilnehmer (72 %) eine SVR definiert als dauerhaft negative HCV RNA über 24 Wochen nach Therapieabschluss. Viele international durchgeführte Studien bezüglich des Erlangen einer SVR im Rahmen einer dualen Therapie aus Ribavirin und PEG-IFN beobachteten ebenfalls Werte von etwa 60-80 % (Boesecke et al., 2016; Dominguez et al., 2006; Dorward et al., 2011; Hesamizadeh et al., 2019; Liu et al., 2015; Piroth et al., 2010; Steininger et al., 2017).

Als prädiktive Faktoren für eine SVR hat sich bei vorliegender Arbeit nur der HBV-Serostatus herausgestellt. Alle Patienten (100 %), die eine HBV-Infektion durchgemacht hatten (n=9) und der einzige Patient mit einer chronischen HBV-Infektion erreichten eine SVR. Dagegen hatten Patienten, die noch keinen Kontakt zum HBV hatten und somit HBcAg-negativ waren, mit 38 % einen signifikant geringeren Anteil an SVR. Die beobachtete Assoziation könnte damit erklärt werden, dass Patienten mit einer durchgemachten und erfolgreich eliminierten HBV-Infektion eine ausreichend starke immunologische Reaktion auf Virusinfekte entgegenstellen können. Das dauerhaft erfolgreiche Therapieansprechen des einzigen Patienten mit chronischer HBV-Infektion könnte sich durch die reziproke Replikationsinhibition zugunsten des HBV erklären (Boesecke und Rockstroh, 2012; Liu, 2006; Sagnelli et al., 2000; Soriano et al., 2008; van den Berg et al., 2011). Hier besteht weiterhin Untersuchungsbedarf.

Zu den Variablen, die in der wissenschaftlichen Forschung als prädiktive Faktoren einer SVR beobachtet worden sind, in vorliegender Arbeit jedoch nicht nachgewiesen werden konnten, zählen der Genotyp, das Geschlecht, die Viruslast, die Kinetik der HCV-RNA, der Fortschritt der Leberfibrose und IL28B-Polymorphismen.

Es wurde in vielen Arbeiten beobachtet, dass die Genotypen 2 und 3 bei der Therapie der chronischen Hepatitis C häufiger eine SVR erlangen als der Genotyp 1 (Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004; Manns et al., 2006; Núñez et al., 2007; Pérez-Olmeda et al., 2003; Seeff und Hoofnagle, 2003; Torriani et al., 2004). Dabei lagen die SVR-Raten beim Genotyp 1 etwa zwischen 30-50 % und bei den Genotypen 2/3 ungefähr zwischen 60-75 %. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der dualen Therapie der akuten Hepatitis C aus PEG-IFN und Ribavirin gemacht. Boesecke et al. (2016) bewiesen in ihrer Arbeit, dass die Genotypen 2 und 3 mit höheren SVR-Raten assoziiert sind. Auch bei einer Monotherapie der akuten Hepatitis C mit nur pegyliertem Interferon ohne Ribavirin zeigten die Genotypen 2 und 3 mit 100 % und 93 % in einer Studie von Kamal et al. (2006) weitaus bessere SVR-Raten als der Genotyp 1 mit 72 %. Da lediglich ein Patient mit dem Genotyp 2 aus vorliegender Studienpopulation behandelt wurde, konnten keine vergleichenden Untersuchungen diesbezüglich vorgenommen werden. Der Genotyp ist der wichtigste virale prädiktive Faktor.

Zu den wichtigsten Wirtsfaktoren, die ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen prognostizieren, gehören bestimmte IL28B-Polymorphismen. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in Genen, die für IFN- λ kodieren, gehören zu den stärksten prädiktiven Faktoren. So haben Patienten mit dem IL28B-C/C-Genotyp eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erlangen als jene mit einem IL28B-T/T-Genotyp (Cavalcante et al., 2012; Ge et al., 2009; Mangia et al., 2010; Tanaka et al., 2009; Urban et al., 2010).

Einen hohen Stellenwert hat auch die Kinetik der HCV-RNA. So haben Fried et al. (2010) beobachtet, dass 88-100 % (Genotypen 1-4) der Patienten, die eine RVR aufzeigen konnten, auch eine SVR erlangten. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Effekt der raschen Abwesenheit der HCV-RNA nicht nachgewiesen werden. Weder die

RVR- noch die EVR-Patienten konnten signifikante Unterschiede bezüglich der SVR darlegen. Das Kriterium EVR ist mit $p=0,058$ knapp nicht signifikant.

Bezüglich des Geschlechts zeigen sich in der wissenschaftlichen Literatur prognostisch günstigere Werte hinsichtlich der SVR für jüngere Frauen, die noch nicht in der Menopause sind (Codes et al., 2007; Di Marco et al., 2013; Villa et al., 2011). Die vorliegende Studienpopulation enthält zwar zwei weibliche Probanden, diese wurden jedoch im Stadium der akuten Hepatitis C nicht behandelt.

Bei der Kombinationstherapie aus PEG-IFN und Ribavirin ist eine fortgeschrittene Leberfibrose hinderlich bezüglich eines dauerhaften Therapieansprechens (Cavalcante und Lyra, 2015; Seeff und Hoofnagle, 2003). Eine dementsprechende Assoziation konnte bei vorliegender Arbeit nicht nachgewiesen werden.

4.3 Die HIV-Infektion unter der HCV-Therapie

In der uns vorliegenden Studie konnten auffällige Veränderungen einiger Parameter, die mit der HIV-Infektion korrelieren, unter der HCV-Therapie beobachtet werden. Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, konnten eine signifikante Reduktion der HIV-Last im Zuge der Therapie der akuten Hepatitis C aufweisen. Vergleichend mit der internationalen Fachliteratur ist dies wahrscheinlich auf die antivirale Wirkung des pegyliertem Interferon-alpha zurückzuführen (Marucco et al., 2007; Pillai et al., 2012; Poli et al., 1989; Torriani et al., 2004). Interferon-alpha inhibiert über die Induktion antiretroviraler Proteine verschiedene Schritte der Virusreplikation der HI-Viren. Zu diesen Interferon-induzierten antiviralen Proteinen zählen Tetherin (auch genannt: BST-2, CD317 oder HM1.24) und Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide-like 3G (APOBEC3G). In vielen Studien wurde beobachtet, dass Tetherin die Knospung der HIV-Partikel aus der Wirtszelle verhindert und dementsprechend die Viruslast der Patienten unter Interferon-Gabe signifikant abnimmt (Blasius et al., 2006; Goto et al., 1994; Iwami et al., 2015; Neil et al., 2007; Neil et al., 2008; Pillai et al., 2012; Sneha et al., 2019; Tokarev et al., 2009; Van Damme et al., 2008). APOBEC3G hingegen führt über die Desaminierung des Cytidin zu Uridin zu einer Degradierung der

zellfremden HIV-DNA, wodurch jene Viruslast abnimmt. (Albin und Harris, 2010; Bishop et al., 2004; Chen et al., 2006; Colson et al., 2020; Ikeda et al., 2019; Peng et al., 2006; Pillai et al., 2012; Stenglein et al., 2010; Tanaka et al., 2006). Auch wenn in der uns vorliegenden Arbeit keine genaueren Messungen zu den Konzentrationen dieser Interferon-induzierten Proteine gemacht wurden sind, so ist die Reduktion der HIV-Last dennoch auf jene höchstwahrscheinlich zurückzuführen. Pillai et al. (2012) beobachteten bei HIV-koinfizierten HCV-Patienten, die keine hochaktive antiretrovirale Therapie erhielten, aber mit Interferon-alpha hinsichtlich der Hepatitis C behandelt wurden sind, eine antiproportionale Beziehung zwischen steigender Interferon-alpha-/Tetherin-/APOBEC3G-Konzentration und fallender HIV-Last. Doch aufgrund der vielen Nebenwirkungen, die durch eine hochdosierte Interferontherapie auftreten, der heute verfügbaren wirksamen HAART, und den viralen Antagonisten, die die HI-Viren jenen antiviralen Proteinen entgegenstellen wie beispielsweise Viral infectivity factor (Vif) und Viral Protein U (Vpu), ist es heute nicht mehr elegant eine HIV-Infektion mit Interferon zu behandeln.

4.4 Hämatologische Nebenwirkungen der Therapie aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin

Im Zuge der Therapie der akuten Hepatitis C konnte bei den behandelten Patienten eine reversible Anämie, Leukopenie und Thrombopenie beobachtet werden. Durchschnittlich sank der Hämoglobinwert von 15,26 mg/dl um 18 % auf 12,52 mg/dl, die Leukozytenzahl fiel von 5,3 G/l um 41 % auf 3,15 G/l und die Thrombozyten wurden von 199 G/l um 28 % auf 144 G/l reduziert. Alle Werte erholten sich nach der Behandlung auf vortherapeutische Höhen. Die vorübergehende Leuko- und Thrombozytopenie ist hier sehr wahrscheinlich auf die unerwünschte Nebenwirkung des pegyliertem Interferon-alphas zurückzuführen (Hirsch et al., 1986; Kamphuis et al., 2006; McLaughlin et al., 1985; Okanoue et al., 1996; Shrestha et al., 1995; Testi et al., 2020). Die reversible hämolytische Anämie ist als unerwünschte Arzneiwirkung des Ribavirin ebenfalls schon länger wissenschaftlich bekannt und bewiesen (De Franceschi et al., 2000; Fried et al., 2002; Hesamizadeh et al., 2019; Manns et al., 2001; McHutchison et

al., 2009; Morello et al., 2008; Russmann et al., 2006; Sulkowski et al., 2004; Sulkowski et al., 2013; Tanaka et al., 2005).

4.5 Beantwortung der Fragestellungen

4.5.1 Gibt es prädiktive Faktoren für die Spontanelimination des Hepatitis C Virus bei HIV-koinfizierten Patienten?

In der vorliegenden Studie wurden prädiktive Faktoren für das spontane Ausheilen der akuten Hepatitis C identifiziert. Zu diesen Faktoren zählen die quantitative HCV-RNA, die rasche Reduktion der HCV RNA um zwei Log_{10} -Stufen zur vierten Woche, die CD4+ T-Helferzellzahlen, der maximale ALT-Spiegel, die CD4/CD8-Ratio und der FibroScan®-Wert.

4.5.2 Gibt es prädiktive Faktoren für das Erlangen einer SVR im Rahmen der Kombinationstherapie aus PEG-IFN und Ribavirin?

Hinsichtlich des dauerhaften Therapieerfolges hat sich nur der HBV-Serostatus als signifikanter Faktor herausgestellt. Dabei hatten Patienten mit einer durchgemachten HBV-Infektion in Abwesenheit der HBV-DNA eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit dauerhaft HCV-negativ zu bleiben.

4.5.3 Wie verhalten sich bestimmte Labor- und Blutwerte im Rahmen der Kombinationstherapie aus PEG-IFN und Ribavirin?

Im Verlauf der medikamentösen Behandlung sind auch in dieser Studienpopulation die bereits bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die das Blutbild betreffen, aufgetreten. Der durchschnittliche Hämoglobinwert sank von etwa 15,26 mg/dl auf 12,52 mg/dl, der Thrombozytenwert fiel von 199 G/l auf 144 G/l, und die Leukozytenanzahl fiel von etwa 5,3 G/l auf 3,15 G/l. Im Zuge der Leukopenie sank auch die absolute Anzahl an CD4+ T-Zellen.

4.5.4 Beeinflusst die HCV-Therapie die HIV-Therapie/-Infektion?

Betrachtet man die immunologischen Parameter, die in Folge einer chronischen HIV-Infektion meist reduziert sind, so sieht man eine deutliche Besserung dieser Marker unter der Therapie der akuten Hepatitis C. Diese Besserung wird durch eine starke

Reduktion der HIV-Viruslast mit konsekutiv steigender CD4/CD8-Ratio und Anstieg der relativen CD4+ T-Zellzahlen verdeutlicht. Wie in Kapitel 4.3 diskutiert, ist dieser Effekt auf die antiretrovirale Wirkung des Interferon-alphas zurückzuführen. Dass das Interferon-alpha eine antiretrovirale Wirkung gegen HIV aufweist und als Therapieoption bei einer HIV-Infektion in Erwägung gezogen werden kann, wurde schon in den früheren Jahren der HIV-Forschung bewiesen und diskutiert (De Wit et al., 1988; Hatzakis et al., 2001; Lane et al., 1988; Lane et al., 1990). Von der Nutzung des Interferon-alphas als Therapeutikum bei einer HIV-Infektion ist man heute aufgrund der Nebenwirkungen und aktuell verfügbaren wirksameren Medikamente abgekommen.

4.6 Ausblicke

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf den prädiktiven Faktoren für eine spontane Elimination des HCV und auf dem dauerhaften virologischen Therapieansprechen der akuten Hepatitis C im Rahmen einer dualen medikamentösen Behandlung aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin. Diese Kombinationstherapie galt jedoch nur etwa zwischen 2001 und 2011 als Standardtherapie für die Behandlung einer HCV-Infektion. Mit der Zulassung neuer und wirksamerer Medikamente, mit jenen man in deutlich kürzerer Therapiezeit mit wesentlich weniger Nebenwirkungen viel höhere SVR-Raten von etwa 90-100 % erreicht (Carvalho et al., 2020; Cordie et al., 2020; Marcellin et al., 2020; Mauss et al., 2018), rückte die in vorliegender Arbeit untersuchte Therapieoption in den Hintergrund. Heute (Stand: 2020) wird bei Nicht-Hochrisikopatienten in der akuten Phase der Hepatitis C nicht medikamentös interveniert. Als Standardbehandlung gilt eine interferonfreie, nebenwirkungsärmere und viel wirksamere Therapie aus DAA's, welche jedoch nur in der chronischen Phase der Hepatitis C zugelassen ist. Laut Therapieempfehlungen der European AIDS Clinical Society (EACS) kann dennoch bei Hochrisikopatienten, also beispielsweise bei HIV-positiven MSM, und bei jenen, die keine HCV RNA Reduktion um zwei Log₁₀-Stufen zur vierten Woche aufweisen oder jenen, die zwölf Wochen nach Diagnosestellung weiterhin virämisch sind, ein früherer Beginn der Medikation mit DAA's in der akuten Phase der Hepatitis C in Erwägung gezogen werden (European AIDS Clinical Society, 2019). Aufgrund dieser Tatsache sind die prädiktiven Faktoren zum Erlangen einer SVR im Rahmen einer PEG-IFN/RBV-Therapie zumindest in reichen Nationen nun von

geringerer Relevanz. Ärmere Länder und jene, die keinen Zugriff auf die vergleichsweise teuren DAA's haben, sind jedoch weiterhin auf die Behandlung mit Ribavirin und pegyliertem Interferon angewiesen. Hier ist es vorteilhaft, diese Faktoren zu kennen, sowohl um Kosten zu sparen, als auch um die für den Patienten nebenwirkungsreiche Therapie zu optimieren. Die Kosten für eine 12-wöchige Therapie mit DAA's, belaufen sich auf etwa 40.000 Euro (Bostelmann et al., 2020). Insgesamt kostete die Behandlung der Hepatitis C das deutsche Gesundheitssystem im Jahre 2014 etwa 750 Millionen Euro (Gaub, 2017). Um diese Ausgaben weit möglichst einzugrenzen, sollte der behandelnde Arzt zunächst unter Beachtung der prädiktiven Faktoren für eine Spontanelimination gemäß den Therapieempfehlungen der EACS mindestens vier Wochen nach Diagnosestellung abwarten, ehe er in Erwägung zieht jene Medikamente zu verschreiben (European AIDS Clinical Society, 2019).

5. Zusammenfassung

Vor knapp 20 Jahren wurden weltweit in den Metropolen vieler Nationen gehäuft Fälle von Hepatitis C-Infektionen bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern hatten, beobachtet. Aufgrund der gemeinsamen Transmissionsrisiken ist die Prävalenz an HCV-Infektionen bei HIV-Patienten mit 25 % vergleichsweise hoch. Da durch die HIV-assoziierte Immunsuppression die Hepatitis C mit ihren Risiken einer Leberzirrhose, Leberdekompensation und eines hepatozellulären Karzinoms schneller voranschreitet, bedarf es bei koinfizierten Patienten sowohl einer angemessenen HAART als auch einer wirksamen HCV-Therapie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, prädiktive Faktoren für eine Spontanelimination und für das dauerhafte virologische Therapieansprechen bei einer akuten Hepatitis C ausfindig zu machen. Dabei wurden die entsprechenden Patientengruppen gegenübergestellt und bestimmte Variablen und Parameter verglichen. Zu den Faktoren, die signifikant stärker mit einer spontanen Eliminierung des HCV assoziiert waren, zählten die absolute HCV RNA ($p=0,006$), die Kinetik der HCV RNA ($p=0,001$), der maximale Alanintransaminase-Spiegel ($p=0,023$), die absolute CD4+ T-Zellzahl ($p=0,046$), die CD4/CD8-Ratio ($p=0,007$) und der FibroScan®-Wert ($p=0,004$). Vorteilhaft waren eine HCV-Viruslast von unter $2 \cdot 10^6$ IU/ml (50 % versus 11 %), eine Reduktion der HCV RNA um zwei Log_{10} -Stufen zur vierten Woche nach Diagnosestellung (66,67 % versus 15 %), CD4+ T-Zellen von über 600 Zellen/ μl (55 % versus 21 %), maximale ALT-Werte von unter 500 U/l (50 % versus 17 %), ein CD4/CD8-Quotient von über 0,8 (57 % versus 14 %) und ein FibroScan®-Wert von über 6,4 kPa (54 % versus 11 %). Bezüglich der HCV Viruslast, der HCV RNA Kinetik und den CD4+ T-Zellzahlen befinden sich ähnliche Assoziationen in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. Hinsichtlich der Alanintransaminase-Werte wurden jedoch in verschiedenen international durchgeführten Studien unterschiedliche Ergebnisse beobachtet. Für das Erlangen einer SVR wurde lediglich der HBV-Serostatus ($p=0,013$) als vorhersagender Faktor ermittelt. Patienten, die eine HBV-Infektion durchgemacht hatten oder chronisch HBV-infiziert waren, hatten mit 100 % versus 38% eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit nach Abschluss der Therapie dauerhaft HCV-negativ zu bleiben. Weitere Parameter, die in der aktuellen medizinischen Forschung für den Verlauf und die Therapie der akuten Hepatitis C als prognostisch günstige Faktoren gelten, wie beispielsweise das weibliche Geschlecht, jüngeres Alter, bestimmte

Transmissionsrisiken und IL28B-Polymorphismen, konnten in der vorliegenden Arbeit entweder nicht beobachtet oder nicht untersucht werden. Die vorliegenden Ergebnisse sollten sowohl in wohlhabenderen Staaten als auch in Staaten ohne Zugriff auf DAA's genutzt werden, um die teils nebenwirkungsreiche interferonhaltige Therapie und die teure Therapie mit DAA's individuell zu optimieren.

6. Abbildungsverzeichnis

1.	Empfohlener Therapiealgorithmus der akuten Hepatitis C (2001-2011).	17
2.	Häufigkeiten der Transmissionsrisiken in vorliegender Studienpopulation (n Gesamt= 44). MSM= Männer, die mit Männern Sex haben; IVDA = intravenöser Drogenabusus.	24
3.	Relative Verteilungen der CDC-Stadien der HIV-Infektion nach WHO- Klassifikation in vorliegender Studienpopulation (n _{Gesamt} = 44).	26
4.	Relative Verteilungen und absolute Häufigkeiten der HCV-Genotypen in vorliegender Studienpopulation.	27
5.	Verlauf der durchschnittlichen Hämoglobinwerte aller behandelter Patienten in g/ dl.	30
6.	Verlauf der durchschnittlichen Leukozytenwerte aller behandelter Patienten in G/ l.	31
7.	Verlauf der durchschnittlichen Thrombozytenwerte aller behandelter Patienten in G/l.	32
8.	Verlauf der durchschnittlichen CD4+ T-Zellen (absolut) aller behandelter Patienten in Zellen/ μ l.	33
9.	Verlauf der durchschnittlichen CD4+ T-Zellen (relativ) aller behandelter Patienten in %.	34
10.	Verlauf der durchschnittlichen CD4+/CD8-Quotienten aller behandelter Patienten..	35

- 11 Verlauf der durchschnittlichen HIV-Viruslasten aller HCV-behandelter Patienten, die keine ART erhielten in Kopien/ml.36
12. Virologisches Therapieansprechen der behandelten Patienten unterteilt in ‚EOT (End of Treatment Response)‘ und ‚kein Therapieansprechen‘ (n_{Gesamt}= 18).37
13. Virologisches Therapieansprechen der behandelten Patienten unter Berücksichtigung der 24-wöchigen Beobachtungsphase nach Abschluss der Therapie unterteilt in ‚EOT + SVR (End of Treatment response + Sustained virological response)‘, ‚EOT + Relapse (End of Treatment response +Relapse)‘ und ‚kein Therapieansprechen‘.38
14. Verlauf der durchschnittlichen ALT-Werte in U/l aller behandelten Patienten unterteilt in den Kategorien des virologischen Ansprechens (SVR = Sustained virological response (blau, viereckig); NR = non-response (rot, dreieckig); Relapse (gelb, kreisförmig))..40

7. Tabellenverzeichnis

1.	Klassifikation der HIV-Infektion in CDC-Stadien. * = CD4+ T-Zellen; A = symptomlos, B = Symptome/Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, C = AIDS-definierende Erkrankungen.	11
2.	Mögliche Cut-off-Werte einer FibroScan®-Messung zur Beurteilung der Leberfibrose bei HIV-/HCV-koinfizierten Patienten.	21
3.	Dosierungen der akuten Hepatitis C - Medikamente und die Anzahl behandelter Patienten.	28
4.	Zusammenfassung der Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aller Patienten.	28-29
5.	Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver nominaler Variablen für eine SVR.	40-41
6.	Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver metrischer Variablen für eine SVR.	41-42
7.	Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver nominaler Variablen für eine Spontanelimination des HCV.	43-44
8.	Statistische Ergebnisse zur Bestimmung prädiktiver metrischer Variablen für eine Spontanelimination des HCV.	44
9.	Zusammenfassende Tabelle zur Darstellung von vor- und nachteiligen Parametern für eine Spontanelimination des HCV.	46

8. Literaturverzeichnis

Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, O'Brien A, Hayward A. IDDF2019-ABS-0125 Host genetic factors associated with hepatitis C spontaneous viral clearance: a meta-analysis. *Gut*. 2019; 68: 51

Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *Journal of Hepatology*. 2005; 42: 615-624

Albin JS, Harris RS. Interactions of host APOBEC3 restriction factors with HIV-1 in vivo: implications for therapeutics. *Expert reviews in molecular medicine*. 2010; 12

Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology*. 2006; 44: 6-9

Andreoni M, Giacometti A, Maida I, Meraviglia P, Ripamonti D, Sarmati L. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16: 1473-1483

Arends JE, Leoni MC, Salmon-Ceron D. Acute Hepatitis C. In: Ozaras R, Salmon-Ceron D, eds. *Viral Hepatitis: Chronic Hepatitis C*. Springer, 2019: 197-217

Ayoub HH, Chemaitelly H, Omori R, Abu-Raddad LJ. Hepatitis C virus infection spontaneous clearance: Has it been underestimated?. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; 75: 60-66

Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, Nugeyre M, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220: 868-871

Beinhardt S, Payer B, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 972-977

Bishop KN, Holmes RK, Sheehy AM, Davidson NO, Cho SJ, Malim MH. Cytidine deamination of retroviral DNA by diverse APOBEC proteins. *Current biology*. 2004; 14: 1392-1396

Blasius AL, Giurisato E, Cella M, Schreiber RD, Shaw AS, Colonna M. Bone marrow stromal cell antigen 2 is a specific marker of type I IFN-producing cells in the naive mouse, but a promiscuous cell surface antigen following IFN stimulation. *The Journal of Immunology*. 2006; 177: 3260-3265

Boesecke C, Rockstroh J. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2011; 6: 278-284

Boesecke C, Rockstroh J. Acute Hepatitis C in Patients with HIV. *Seminars in Liver Disease*. 2012; 32: 130-137

Boesecke C, Ingiliz P, Reiberger T, Stellbrink H, Bhagani S, Page E et al. Dual treatment of acute HCV infection in HIV co-infection: influence of HCV genotype upon treatment outcome. *Infection*. 2016; 44: 93-101

Boesecke C, Wasmuth J. Hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology - A clinical Textbook*. 8th ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2017: 55-67

Boesecke C, Mauss S, Rockstroh J. Management of HCV/HIV coinfection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology - A clinal textbook*. 8th ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2017: 399-415

Boesecke C, Martínez EM, Nelson M, Ingiliz P, Lutz T, Scholten S. Fueling the epidemic: Low rates of spontaneous clearance of acute HCV coinfection. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2018; 4-7

Bostelmann R, Petridis A, Meder A, Fröhlich S. Wer profitiert von medizinisch-technischen Innovationen?. *Der Orthopäde*. 2020; 49: 32-38

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. *Journal of hepatology*. 2006; 44: 47-55

Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver International*. 2014; 35: 65-70

Castera L, Winnock M, Pambrun E, et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV medicine*. 2014; 15: 30–39

Carvalho L, Pillai S, Daniels E, Sellers P, Whyte R, Eveson L, Foxton M, Nelson M. Higher sustained virological response rates at 12 weeks in HIV-HCV co-infection; a tertiary centre experience. *Journal of Infection*. 2020; 80: 232-254

Cavalcante L, Lyra A. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7: 1617

Cavalcante L, Abe-Sandes K, Angelo A, Machado T, Lemaire D, Mendes C et al. IL28B polymorphisms are markers of therapy response and are influenced by genetic ancestry in chronic hepatitis C patients from an admixed population. *Liver International*. 2012; 32: 476-486

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexual transmission of hepatitis C virus among HIV-infected men who have sex with men--New York City. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60: 945-950

Chen K, Huang J, Zhang C, Huang S, Nunnari G, Wang FX, Tong X, Gao L, Nikisher K, Zhang H. Alpha interferon potently enhances the anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of APOBEC3G in resting primary CD4 T cells. *Journal of virology.* 2006; 80: 7645-7657

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989; 244: 359-362

Clausen L, Weis N, Astvad K, Schønning K, Fenger M, Krarup H et al. Interleukin-28B polymorphisms are associated with hepatitis C virus clearance and viral load in a HIV-1-infected cohort. *Journal of Viral Hepatitis.* 2011; 18: 66-74

Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Parana R et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut.* 2007; 56: 390-395

Colson P, Dhiver C, Tamalet C, Delerce J, Glazunova OO, Gaudin M, Levasseur A, Raoult D. Full-length title: Dramatic HIV DNA degradation associated with spontaneous HIV suppression and disease-free outcome in a young seropositive woman following her infection. *Scientific Reports.* 2020; 10: 1-9

Cordie A, Elsharkawy A, Abdel Alem S, Meshaal S, El Akel W, Abdellatif Z, Kamal W, Al Askalany M, Kamel S, Abdel Aziz H, Kandeel A. Sustained virologic response and changes in liver fibrosis parameters following 12-wk administration of generic sofosbuvir

and daclatasvir in HIV/HCV-coinfected patients with HCV genotype 4 infection. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020

Cornberg M, Höner zu Siederdisen C, Maasoumy B, Manns M, Wedemeyer H. Standard therapy for chronic hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, eds. *Hepatology - A clinical textbook*. 8th ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2017: 253-321

Cotte L, Pugliese P, Valantin M, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16: 345

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

de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2006; 41: 175–179

De Wit R, Boucher CB, Veenhof KN, Schattenkerk JM, Bakker PM, Danner S. Clinical and virological effects of high-dose recombinant interferon- α in disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. *The Lancet*. 1988; 332: 1214-1217

Di Marco V, Covolo L, Calvaruso V, Levrero M, Puoti M, Suter F, Gaeta GB, Ferrari C, Raimondo G, Fattovich G, Santantonio T. Who is more likely to respond to dual treatment with pegylated-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C? A gender-oriented analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2013; 20: 790-800

Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P, Caumes E, Pialoux G, Benhamou Y, Thibault V, Katlama C. Efficacy of early treatment of acute

hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *Aids*. 2006; 20: 1157-1161

Dorward J, Garrett N, Scott D, Buckland M, Orkin C, Baily G. Successful treatment of acute hepatitis C virus in HIV positive patients using the European AIDS Treatment Network guidelines for treatment duration. *Journal of Clinical Virology*. 2011; 52: 367-369

European AIDS Clinical Society, 2019: Guidelines (Part V Clinical Management and Treatment of Viral Hepatitis Co-infections in PWLH).

https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf (Zugriffsdatum: 28.02.2020)

Fedorchenko SV, Klimenko A, Martynovich T, Liashok O, Yanchenko V. IL-28B genetic variation, gender, age, jaundice, hepatitis C virus genotype, and hepatitis B virus and HIV co-infection in spontaneous clearance of hepatitis C virus. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019; 30: 436

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves Jr FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 975-982

Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2011; 55: 69-75

Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, Shearer G, Kaplan M, Haynes 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

Gallo R, Sarin P, Gelmann E, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman V et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220: 865-867

Gaub L, 2017: Hepatitis C: Heilung möglich, aber hohe Kosten. *Apotheken Umschau*. <https://www.apotheken-umschau.de/Hepatitis-c/Hepatitis-C-Heilung-moeglich-aber-hohe-Kosten-544841.html> (Zugriffsdatum 06.06.2018)

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399

Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, albrecht Schirren C, Waechtler M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003; 125: 80-88

Gilleece YC, Browne RE, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, Gazzard BG, Nelson MR. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005; 40: 41-46

Goto T, Kennel SJ, Abe M, Takishita M, Kosaka M, Solomon A, Saito S. A novel membrane antigen selectively expressed on terminally differentiated human B cells. *Blood*. 1994; 84: 1922-1930

Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014; 61: 45-57

Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, Kim AY. The effects of female sex, viral genotype, and

IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014; 59: 109-120

Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*. 2004; 140: 346-355

Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, Lazanas M, Sypsa V, Anastassopoulou C, Vigklis V, Sambatakou H, Botsi C, Paraskevis D, Stalgis C. Low-dose IFN- α monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2001; 21: 861-869

Hesamizadeh K, Tavakoli A, Nikbin M. Peg-interferon Plus Ribavirin Combination Therapy in HCV Mono-infected and HCV/HIV Co-infected Patients in Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2019; 33:63

Hirsch RL und Johnson KP. The effects of long-term administration of recombinant alpha-2 interferon on lymphocyte subsets, proliferation, and suppressor cell function in multiple sclerosis. *Journal of interferon research*. 1986; 6: 171-177

Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, Gangl A, Ferenci P. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003; 37: 60-64

Hollande C, Parlati L, Pol S. Micro-elimination of hepatitis C virus. *Liver International*. 2020; 40: 67-71

Ikeda T, Molan AM, Jarvis MC, Carpenter MA, Salamango DJ, Brown WL, Harris RS. HIV-1 restriction by endogenous APOBEC3G in the myeloid cell line THP-1. *Journal of General Virology*. 2019; 100: 1140-1152

Inoue G, Horiike N, Michitaka K, Onji M. Hepatitis C virus clearance is prominent in women in an endemic area. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2000; 15: 1054-1058

Iwami S, Sato K, Morita S, Inaba H, Kobayashi T, Takeuchi JS, Kimura Y, Misawa N, Ren F, Iwasa Y, Aihara K. Pandemic HIV-1 Vpu overcomes intrinsic herd immunity mediated by tetherin. *Scientific reports*. 2015; 5: 12256

Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, He Q, Koziel MJ, El Naggar KM, Rasenack J, Afdhal NH. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006; 130: 632-638

Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2008; 103: 1283

Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, Forster R, Kalinke U. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood*. 2006; 108: 3253-3261

Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; 48: 963–972

Kuniholm MH, O'Brien TR, Prokunina-Olsson L, Augenbraun M, Plankey M, Karim R, Sarkar M, French AL, Pierce C, Strickler HD, Anastos K. Association of hepatitis c virus infection with CD4/CD8 ratio in HIV-positive women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016; 72: 162

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012; 61: 47-58

Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17: 107-115

Lane HC, Feinberg J, Davey V, Deyton L, Baseler M, Manischewitz J, Masur H, Kovacs J, Herpin B, Walker R, Metcalf J. Anti-retroviral effects of interferon- α in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *The Lancet*. 1988; 332: 1218-1222

Lane HC, Davey V, Kovacs JA, Feinberg J, Metcalf JA, Herpin B, Walker R, Deyton L, Davey RT, Falloon J, Polis MA. Interferon- α in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) infection: a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1990; 112: 805-811

Liu Z, Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) dual infection. *International journal of medical sciences*. 2006; 3: 57

Liu CH, Sheng WH, Sun HY, Hsieh SM, Lo YC, Liu CJ, Su TH, Yang HC, Liu WC, Chen PJ, Chen DS. Peginterferon plus ribavirin for HIV-infected patients with treatment-naïve acute or chronic HCV infection in Taiwan: a Prospective Cohort Study. *Scientific reports*. 2015; 5: 17410

Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, Mottola L, Petruzzellis D, Bacca D, Carretta V. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*. 2010; 139: 821-827

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, Albrecht JK, International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001; 358: 958-965

Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006; 55: 1350-1359

Marcellin F, Di Beo V, Aumaitre H, Mora M, Wittkop L, Duvivier C, Protopopescu C, Lacombe K, Esterle L, Berenger C, Gilbert C. Patient-reported symptoms during direct-acting antiviral treatment: A real-life study in HIV-HCV coinfecting patients (ANRS CO13 HEPAVIH). *Journal of Hepatology*. 2020; 72: 588-591

Marucco DA, Veronese L, de Requena DG, Bonora S, Calcagno A, Cavecchia I, Sinicco A, De Rosa FG, Cariti G, Di Perri G. Antiretroviral activity of pegylated interferon alfa-2a in patients co-infected with HIV/hepatitis C virus. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007; 59: 565-568

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361: 580-593

McLaughlin P, Talpaz M, Quesada JR, Saleem A, Barlogie B, Gutterman JU. Immune thrombocytopenia following α -interferon therapy in patients with cancer. *JAMA*. 1985; 254: 1353-1354

Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of viral hepatitis*. 2006; 13: 34-41

Miuma S, Hidaka M, Takatsuki M, Natsuda K, Soyama A, Miyaaki H, Kanda Y, Tamada Y, Shibata H, Ozawa E, Taura N. Current characteristics of hemophilia patients co-infected with HIV/HCV in Japan. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018; 15: 2148-2155

Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2005; 42: 108-114

Morello J, Rodríguez-Novoa S, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patients with chronic hepatitis C. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 62: 1174-1180

Mutimer D, Shaw J, Neuberger J, Skidmore S, Martin B, Hubscher S, McMaster P, Elias E. Failure to incriminate hepatitis B, hepatitis C, and hepatitis E viruses in the aetiology of fulminant non-A non-B hepatitis. *Gut*. 1995; 36: 433-436

Neil SJ, Sandrin V, Sundquist WI, Bieniasz PD. An interferon- α -induced tethering mechanism inhibits HIV-1 and Ebola virus particle release but is counteracted by the HIV-1 Vpu protein. *Cell host & microbe*. 2007; 2: 193-203

Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature*. 2008; 451: 425

Njei B, McCarty TR, Luk J, Ewelukwa O, Ditah I, Lim JK. Use of transient elastography in patients with HIV–HCV coinfection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016; 31: 1684-1693.

Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, Arazo P, Cervantes M, de los Santos I, San Joaquín I, Echeverría S. 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

Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, Katagishi T, Nakagawa Y, Tada H, Sawa Y. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 1996; 25: 283-291

Peng G, Lei KJ, Jin W, Greenwell-Wild T, Wahl SM. Induction of APOBEC3 family proteins, a defensive maneuver underlying interferon-induced anti-HIV-1 activity. *Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203: 41-46

Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, Pedreira J, Barreiro P, García-Samaniego J, Martín-Carbonero L, Jiménez-Nácher I. Pegylated IFN- α 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *Aids*. 2003; 17: 1023-1028

Pillai SK, Abdel-Mohsen M, Guatelli J, Skasko M, Monto A, Fujimoto K, Yukl S, Greene WC, Kovari H, Rauch A, Fellay J. Role of retroviral restriction factors in the interferon- α -mediated suppression of HIV-1 in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109: 3035-3040

Piroth L, Larsen C, Biquet C, Alric L, Auperin I, Chaix ML, Dominguez S, Duval X, Gervais A, Ghosn J, Delarocque-Astagneau E. Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: The HEPAIG study. *Hepatology*. 2010; 52: 1915-1921

Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, Thamm M. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013; 56: 707-715

Poli G, Orenstein JM, Kinter A, Folks TM, Fauci AS. Interferon-alpha but not AZT suppresses HIV expression in chronically infected cell lines. *Science*. 1989; 244: 575-577

Poynard T, Mathurin P, Lai C, Guyader D, Poupon R, Tainturier M et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2003; 38: 257-265

Robert-Koch-Institut, 2019a: Epidemiologisches Bulletin. Hepatitis C im Jahr 2019. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/30_19.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 27. Februar 2020)

Robert-Koch-Institut, 2019b: Epidemiologisches Bulletin. HIV Jahresbericht 2019. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 27. Februar 2020)

Rockstroh J, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004; 4: 437-444

Russmann S, Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Current medicinal chemistry*. 2006; 13: 3351-3357

Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Filippini P, Santantonio T, Stroffolini T, Piccinino F. Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology*. 2000; 32: 1106-1110

Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *Journal of viral hepatitis*. 2010; 17: 280–286

Schmidbauer C, Chromy D, Schmidbauer V, Bauer D, Apata M, Nguyen D, Mandorfer M, Simbrunner B, Rieger A, Mayer F, Schmidt R. Epidemiological trends in HCV transmission and prevalence in the Viennese HIV+ population. *Liver International*. 2020

Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, der Heiden MA, Baillot A, Krznaric I, Radun D. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case-control study. *PloS one*. 2011; 6: 17781

Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, Young S, Phair JP, Thio CL. Spontaneous clearance of the hepatitis C virus among men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61: 1381-1388

Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26: 21-28

Seeff LB, Hoofnagle JH. The National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of Hepatitis C 2002. *Clinics in liver disease*. 2003; 7: 261-287

Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical infectious diseases*. 2002; 34: 831-837

Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, Everson GT. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *American Journal of Gastroenterology*. 1995; 90: 1146-1147

Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59: 318-327

Smith DJ, Jordan AE, Frank M, Hagan H. Spontaneous viral clearance of hepatitis C virus (HCV) infection among people who inject drugs (PWID) and HIV-positive men who have sex with men (HIV+ MSM): a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2016; 16: 471

Sneha P, Shah U, Balaji S. In Silico Insights into HIV-1 Vpu-Tetherin Interactions and Its Mutational Counterparts. *Medical Sciences*. 2019; 7: 74

Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, Peters L, Karlsson A, Katlama C, Toro C, Kupfer B. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *Journal of Infectious Diseases*. 2008; 198: 1337-1344

Steininger K, Boyd A, Dupke S, Krznaric I, Carganico A, Munteanu M, Neifer S, Schuetze M, Obermeier M, Arasteh K, Baumgarten A. HIV-positive men who have sex with men are at high risk of development of significant liver fibrosis after an episode of acute hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2017; 24: 832-839

Stenglein MD, Burns MB, Li M, Lengyel J, Harris RS. APOBEC3 proteins mediate the clearance of foreign DNA from human cells. *Nature structural & molecular biology*. 2010; 17: 222

Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, Afdhal NH, Singhs HL, Pedicone LD, Koury KJ, Sniukiene V. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*. 2013; 57: 974-984

Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of hepatology*. 2008; 48: 353-367

Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, Moore RD, Afdhal NH, Thomas DL. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *Aids*. 2007; 21: 2209-2216

Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 2004; 11: 243-250

Tanaka H, Miyano M, Ueda H, Fukui K, Ichinose M. Changes in serum and red blood cell membrane lipids in patients treated with interferon ribavirin for chronic hepatitis C. *Clinical and experimental medicine*. 2005; 5: 190-195

Tanaka Y, Marusawa H, Seno H, Matsumoto Y, Ueda Y, Kodama Y, Endo Y, Yamauchi J, Matsumoto T, Takaori-Kondo A, Ikai I. Anti-viral protein APOBEC3G is induced by

interferon- α stimulation in human hepatocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 341: 314-319

Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature genetics*. 2009; 41: 1105

Testi I, Rousselot A, Agrawal R, Pavesio C. Treatment of Uveitic Macular Edema. In: Pichi F, Neri P, eds. *Complications in Uveitis*. Springer, 2020: 205-216

Thein H, Yi Q, Dore G, Krahn M. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22: 1979-1991

Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, Smith J, McClure MO, Karayiannis P. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut*. 2011; 60: 837-845

Tokarev A, Skasko M, Fitzpatrick K, Guatelli J. Antiviral activity of the interferon-induced cellular protein BST-2/tetherin. *AIDS research and human retroviruses*. 2009; 25: 1197-1210

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette Jr H. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351: 438-450

UNAIDS, 2020. [UNAIDS.org](https://www.unaids.org) (Zugriffsdatum: 27. Februar 2020)

Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, Fellay J, Schuppan D, Cronin KD, Hong L, McKenzie A, Patel K, Shianna KV, McHutchison JG. IL28B genotype is associated with

differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010; 52: 1888-1896

Van Damme N, Goff D, Katsura C, Jorgenson RL, Mitchell R, Johnson MC, Stephens EB, Guatelli J. The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is downregulated from the cell surface by the viral Vpu protein. *Cell host & microbe*. 2008; 3: 245-252

van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, van de Laar T, Molenkamp R, van Houdt R, Coutinho RA, van Baarle D, Prins M. Female sex and IL28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort. *PLoS one*. 2011; 6: 27555

Vergara S, Macias J, Rivero A, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 45: 969–974

Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A, Petta S, Losi L, Taliani G, Trande P, Lei B. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140: 818-829

Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999; 29: 908-914

Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Grüner NH, Baumgarten A, Jung MC, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK, German Hepatitis Group and Hep-Net. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals—experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clinical infectious diseases*. 2009; 49: 317-319

Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2014; 61: 58-68

WHO, 2019: Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
(Zugriffsdatum: 26.02.2020)

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. *Annals of internal medicine*. 1991; 115: 111-112

Yamakawa Y, Sata M, Suzuki H, Noguchi S, Tanikawa K. Higher elimination rate of hepatitis C virus among women. *Journal of viral hepatitis*. 1996; 3: 317-321

9. Danksagung

Zunächst bedanke ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. Jürgen Rockstroh für die Überlassung dieses Themas und seiner sehr hilfreichen Betreuung.

Ebenfalls danke ich vom tiefsten Herzen Herrn Dr. Christoph Boesecke für all die zeitintensiven Betreuungsgespräche, Ratschläge und Lehren.

Für die Unterstützung bei der Datenerfassung und Einführung in den Umgang mit den Patientenakten bedanke ich mich sehr bei den Mitarbeitern der Immunologischen Ambulanz, ganz besonders bei Arite!

Außerdem bedanke ich mich sehr bei Herrn Dr. Souhaib Aldabbagh für das Wissen und die Zeit, die Er mit mir geteilt hat.

Zu guter Letzt richte ich meine liebsten Dankeswünsche meiner Mutter, die mir allzeit zur Seite stand und mir immer Kraft und Motivation gegeben hat.