

# Epidemiologie und therapeutische Maßnahmen bei dualer HCV/HIV-Infektion

Von J. K. ROCKSTROH, Bonn

## Prävalenz der HCV/HIV-Koinfektion

Für die USA wird geschätzt, dass bis zu einem Drittel der 800 000 lebenden HIV-Patienten gleichzeitig mit Hepatitis C koinfiziert sind (LAUER et al. 2001). Teilweise noch höhere Raten sind insbesondere für südliche europäische Länder angegeben worden. Hierbei erklärt sich die hohe Rate von Doppelinfektionen durch den hohen Anteil von Drogenabhängigen innerhalb des HIV-Patientenkollektivs. Bekanntermaßen werden sowohl Hepatitis C als auch HIV über Blut und Blutprodukte übertragen, so dass sich bei über 90 % der HIV-infizierten Hämophilen, aber auch HIV-infizierten Drogenabhängigen HCV-Antikörper nachweisen lassen. In der Abbildung 1 ist für die USA und verschiedene ausgewählte europäische Länder die entsprechende Prävalenz für die HCV/ HIV-Koinfektion dargestellt. Eine sexuelle Transmission von Hepatitis C tritt

deutlich seltener auf als die von HBV oder HIV. Demzufolge ist die HCV-Infektion bei homosexuellen Männern nur selten nachzuweisen (< 4 %). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass innerhalb der letzten sechs Monate vermehrt über eine Zunahme der HCV-Infektion bei homosexuellen Patienten mit häufigem Partnerwechsel und verletzungsanfälligen Sexualpraktiken berichtet worden ist (CRAIB et al. 2001, NELSON et al. 2001).

## Natürlicher Verlauf der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion

HIV/HCV-koinfizierte Patienten weisen einen rascheren Verlauf ihrer Lebererkrankung auf als HCV-monoinfizierte Patienten (EYSTER et al. 1993). Ein rascheres Fortschrei-

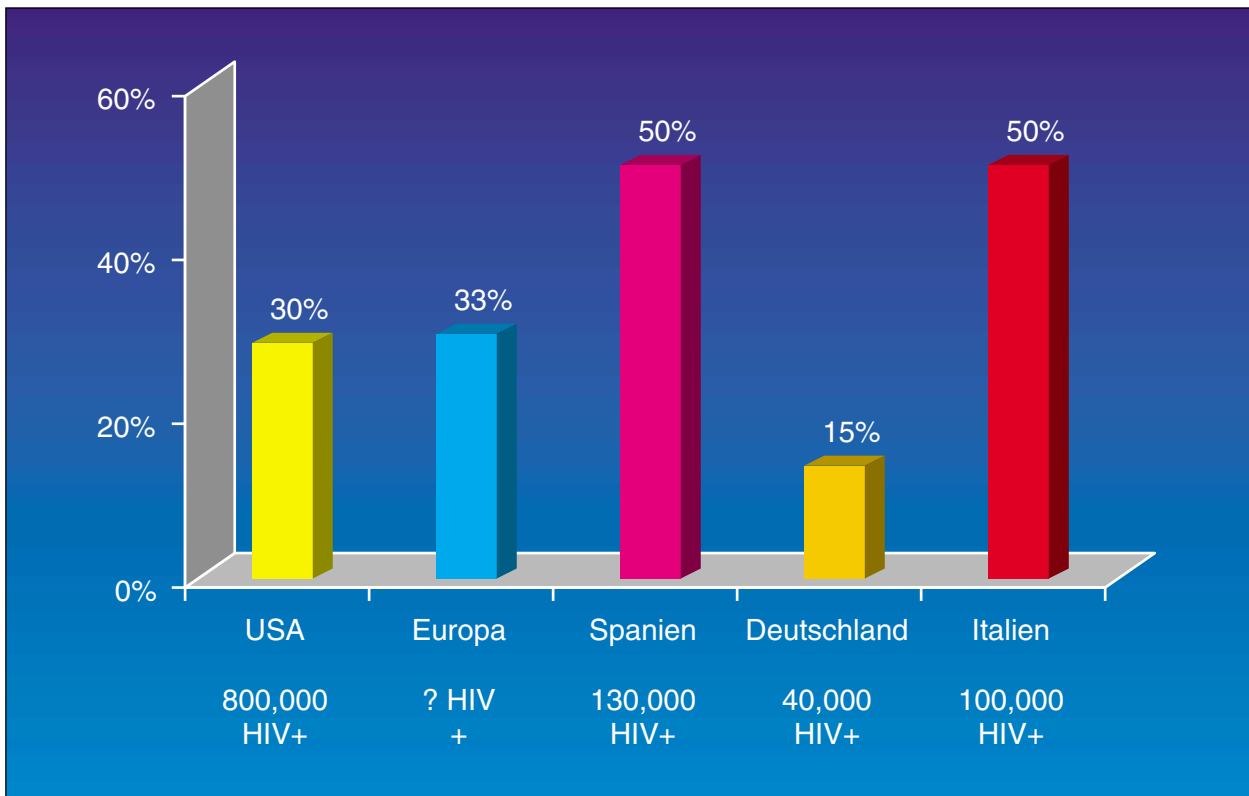


Abbildung 1: Prävalenz der HIV/HCV-Koinfektion in den USA und ausgewählten europäischen Ländern

## Duale HCV/HIV-Infektion

Tabelle 1: Vergleich des Vorkommens an lebererkrankungsassoziierten Todesfällen bei HIV Patienten in der Prä-HAART-Ära versus der HAART-Ära (modifiziert nach PUOTI et al. 2000 und SORIANO et al. 1999)

	Italien		Spanien	
	1987–1995	1998–1999	1991–1995	1996–2000
Anzahl Todesfälle bei HIV-Patienten im Krankenhaus	305	46	312	137
Lebererkrankungsassoziierte Todesfälle bei HIV-Patienten	35 (13 %)	16 (35 %)	15 (5 %)	36 (26 %)

ten der Lebererkrankung findet sich insbesondere bei Patienten mit Helferzellen  $< 100/\mu\text{l}$  (ROCKSTROH et al. 1996). In der Tat konnte gezeigt werden, dass die Zeit zwischen Erwerb der HIV-Infektion und der Entwicklung einer Leberzirrhose signifikant kürzer war bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten gegenüber HCV-monoinfizierten Patienten. Innerhalb einer spanischen Untersuchung entwickelten i.v. Drogenabhängige mit Hepatitis C Infektion nach 15 Jahren bei alleiniger Hepatitis C zu 6,5 % histologisch eine Leberzirrhose gegenüber 25 % der Patienten mit HIV/HCV-Doppelinfection im selben Beobachtungszeitraum (SOTO et al. 1997). Zusätzlich konnte auch gezeigt werden, dass das Auftreten hepatozellulärer Karzinome nach einer kürzeren Hepatitis C-Infektionsdauer und bei jüngerem Alter bei HIV-infizierten Patienten auftritt als bei Patienten mit alleiniger Hepatitis C (GARCIA-SAMANIEGO et al. 2001).

Als Folge des ungünstigen Verlauf der Hepatitis C bei HIV-Doppelinfection sind innerhalb der letzten zwei Jahre zunehmend Arbeiten veröffentlicht worden, die über eine deutliche Zunahme von lebererkrankungsbedingten Todesfällen innerhalb HIV/HCV-koinfizierter Kollektive berichten, während es gleichzeitig unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie zu einer deutlichen Abnahme entsprechender HIV-assoziiierter Erkrankungen und Todesfälle kommt. In Tabelle 1 sind entsprechend die Prävalenzen der Todesfälle bei HIV-Patienten im Krankenhaus in der Prä-HAART-Ära den Todesfällen der HIV-Patienten aus der HAART-Ära gegenübergestellt. Hierbei erkennt man eine dramatische Abnahme der entsprechenden HIV-assoziierten Todesfälle bei gleichzeitig deutlicher Zunahme der lebererkrankungsassoziierten Todesfälle einmal in einem italienischen und einmal in einem spanischen Patientenkollektiv.

### Verlauf der HIV-Infektion bei Hepatitis C-Doppelinfection

Während der schnellere Verlauf der Hepatitis C bei gleichzeitiger HIV-Infektion unbestritten ist, wird umgekehrt die Frage, ob eine gleichzeitige Hepatitis C auch den Verlauf

der HIV-Infektion ungünstig beeinflusst, derzeit noch kontrovers diskutiert. Daten aus der Schweizer Kohortenstudie legen allerdings nahe, dass die Progression zu einem neuen AIDS-definierenden Ereignis oder Tod bei Patienten mit Hepatitis C beschleunigt ist (GREUB et al. 2000). Möglicherweise ist der raschere Verlauf der HIV-Infektion bei den HCV-doppelinfizierten Patienten mit dem geringeren Helferzellenanstieg unter HAART wie bei HIV-monoinfizierten Patienten ohne Hepatitis C zu erklären. Auswertungen der JOHN HOPKINS-Kohorte aus Baltimore haben jedoch nach Korrektur für Gebrauch und Effektivität von HAART keinen ungünstigeren Verlauf der HIV-Infektion bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten versus Patienten mit alleiniger HIV-Infektion gefunden (SULKOWSKI et al. 2001).

### Therapie der Hepatitis C bei HIV-Doppelinfection

Innerhalb der letzten zwei Jahre wurde die Kombinationsbehandlung aus  $\alpha$ -Interferon und Ribavirin als Standardtherapie der Hepatitis C etabliert. Mittlerweile liegen auch einige Studienergebnisse zur Behandlung der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten mit der Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie vor. Tabelle 2 fasst die bislang wesentlichsten Studien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten zusammen.

Unter Berücksichtigung von den in vitro beobachteten antagonisierenden Wirkungen von Ribavirin auf die inhibitorischen Effekte verschiedener Nukleosidanaloga (wie z.B. Azidothymidin und Stavudin) auf die HIV-1-Replikation, waren zunächst Sicherheitsstudien zum gleichzeitigen Einsatz von Ribavirin mit Nukleosidanaloga durchgeführt worden. In vivo zeigte sich jedoch keine Beeinflussung der HIV-RNA-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von Ribavirin und Nukleosidanaloga (ZYLBERBERG et al. 2000). In neueren Untersuchungen ist jedoch von einer vermehrten mitochondrialen Toxizität bei der gleichzeitigen Gabe von DDI und Ribavirin berichtet worden, so dass möglichst kein gleichzeitiger Einsatz der beiden Substanzen erfolgen sollte (LAFEUILLE et al. 2001).

Tabelle 2: Therapie mit Interferon- $\alpha$  plus Ribavirin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten

Autor	Primäres Ansprechen bei Therapieende (Woche 24* oder 48)	Sustained response (Woche 48* oder 72)	Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen
LANDAU et al. 2001	15/51 (29 %)	11/51 (21 %)	15/51 (29 %)
BOCHET et al. 2001	9/30 (30 %)	6/30 (20 %)	n. a.
NASTI et al. 2001	5/17 (31 %)*	3/17 (19 %)	1/17 (6 %)
ROCKSTROH et al. 2001	3/23 (13 %)	3/23 (13 %)	6/23 (26 %)
SAULEDA et al. 2001	8/20 (40 %)	8/20 (40 %)	0/20 (0 %)
Gesamt	40/141 (28 %)	31/141 (22 %)	22/111 (20 %)

Tabelle 3: Therapie mit PEG-Interferon- $\alpha$  plus Ribavirin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten

Autor	Frühes Therapieansprechen (Woche 12)	Primäres Ansprechen bei Therapieende (Woche 24)	Behandlungsabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen
SORIONO et al. 2001	23/31 (75 %)	20/31 (65 %)	3/31 (10 %)
ROCKSTROH et al. 2001	12/25 (52 %)	n. a.	3/25 (12 %)

Unter Berücksichtigung der bislang vorliegenden Therapieergebnisse zu Interferon- $\alpha$  plus Ribavirin muss kritisch angemerkt werden, dass offensichtlich bei koinfizierten Patienten die Ansprechrate (Sustained response Woche 72) niedriger ausfällt als bei monoinfizierten Patienten, was erneut die Schwierigkeiten in der Therapie innerhalb dieses Patientenkollektivs unterstreicht.

Als weiterer Fortschritt in der Behandlung der Hepatitis C ist es innerhalb der letzten Monate zur Einführung von pegyliertem Interferonen zur Behandlung der Hepatitis C gekommen. Durch die Bindung von Interferon- $\alpha$  an Polyethylenglykol (PEG), auch als Pegylierung bezeichnet, gelingt eine Optimierung der Pharmakokinetik. Das Interferon-Protein wird durch Polyethylenglykol quasi wie in einer Klarsichthülle vor dem enzymatischen Abbau geschützt, wodurch sich die Halbwertszeit erheblich verlängert. Als Folge der optimierten Pharmakokinetik muss pegyliertes Interferon nur einmal in der Woche appliziert werden, und es kommt zu einem anhaltenden kontinuierlichen Wirkspiegel. Bei HCV-monoinfizierten Patienten erwies sich die Kombination aus pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin als wirksamer als die bisherige Standardtherapie aus Interferon- $\alpha$  plus Ribavirin. Dies galt insbesondere für Patienten mit dem HCV Genotyp 1. Daten zu Effektivität und Sicherheit einer entsprechenden Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten sind noch sehr spärlich. In *Tabelle 3* sind die bislang verfügbaren Studienergebnisse zusammengefasst.

Zusammengefasst legen die ersten Vorstudien-ergebnisse bessere Ansprechraten bei Einsatz von pegyliertem Interferon plus Ribavirin bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten vor, dennoch müssen hier die entsprechenden Studien-

ergebnisse abgewartet werden, bevor abschließend über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination beurteilt werden kann.

## Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des schnelleren Verlaufs der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten und des damit deutlich vermehrten Risikos einer Zirrhoseentwicklung sowie des Auftretens eines hepatozellulären Karzinoms ist eine entsprechende Behandlung der Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten von größter Bedeutung. Mit Einführung der pegylierten Interferone in Kombination mit Ribavirin ergeben sich erstmals therapeutische Optionen, die insbesondere bei Vorliegen günstiger Ansprechfaktoren (niedrige Hepatitis C-Viruslast, Genotyp 2 oder 3, kurze Hepatitis C-Dauer, weibliches Geschlecht) vermehrt berücksichtigt bzw. diskutiert werden sollten. Hierbei erweist sich eine Behandlung als besonders viel versprechend, wenn bei den Patienten noch eine uneingeschränkte Immunkompetenz (Helferzellen > 400 absolut/ $\mu$ l) vorliegt und noch keine Notwendigkeit einer antiretroviralen Therapie besteht. So lassen sich auch entsprechende ungünstige Interaktionen sowie zusätzliche Toxizitäten zwischen einer Interferon/Ribavirin-Kombinationsbehandlung und einer hoch aktiven antiretroviralen Therapie vermeiden. Allerdings sollte die HIV-RNA noch in einem vertretbar niedrigen viraemischen Bereich (< 30 000 Kopien/ml) liegen. Bei Patienten, die bereits einen fortgeschrittenen Immundefekt im Sinne einer Helferzellzahl < 300 absolut/ $\mu$ l oder aber eine hohe HI-Viruslast aufweisen, sollte zunächst eine antire-

trovirale Therapie begonnen und etabliert werden, um dann ggf. einen entsprechenden Behandlungsversuch bei inzwischen erholtem Immunsystem zu beginnen. Aufgrund der zum Teil recht komplexen Therapieführung bei HIV/HCV-doppeltinfizierten Patienten empfiehlt sich eine Behandlung der Patienten in einem entsprechenden spezialisierten Zentrum oder einer Schwerpunkteinrichtung, wo entsprechende Erfahrung im Bereich der Behandlung HIV/HCV-koinfizierter Patienten besteht.

### Literatur

- BOCHET M et al. Efficacy and tolerance of a-IFN plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients, AIDS Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001; 574
- CRAIB KJP et al. for the Vancouver Lymphadenopathy AIDS-Study. Evidence of sexual transmission of hepatitis C virus (HCV) in a cohort of homosexual men. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001; 561
- EYSTER M E et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multi-transfused hemophiliacs. Effect of coinfection with human immunodeficiency virus. J AIDS 1993; 6: 602–610
- GARCIA-SAMANIEGO J et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2001; 96:179–183
- GREUB G et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection. The Swiss HIV Cohort Study. Lancet 2000; 356: 1800–1805
- LAFEUILLE A et al. Increase mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV-coinfection. Lancet 2001; 357: 280–281
- LANDAU A et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon-a 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV- infected patients. AIDS 2000; 14: 838–844
- LANDAU A et al. Long-term efficacy of combination therapy of interferon-a 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2001; 15: 2149–2155
- LAUER G et al. Hepatitis C virus infection. New Engl J Med 2001; 345: 41–52
- NASTI G et al. Chronic hepatitis C and HIV-infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon-a 2b and ribavirin. AIDS 2001; 15: 1783–1787
- NELSON K E et al. Reciprocal interaction of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 867–870
- PUOTI M et al. Mortality for liver disease in patients with HIV-infection: a cohort study. J Acquir Immunodef Syndr 2000; 24: 211–217
- ROCKSTROH J K et al. HIV und Hepatitis Koinfektion – State of the art. In: MAUSS S, ROCKSTROH JK, JÄGER H (Hrsg): Hepatitis und HIV. Thieme Verlag, im Druck
- SAULEDA S et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus infected patients with congenital coagulation disorders. Hepatology 2001; 34: 1035–1040
- SORIANO V et al. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. Eur J Epidemiol 1999; 15: 1–4
- SORIANO V et al. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients, 1<sup>st</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires 2001; 42
- SOTO B et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997; 26: 1–5
- SULKOWSKI M et al. Effect of HCV-coinfection on HIV disease progression and survival in HIV-infected adults. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 2001; 34
- ZYLBERBERG H et al. Safety and efficacy of interferon and ribavirin combination therapy in HCV/HIV-coinfecting subjects: an early report. GUT 2000; 47: 694–697