

# KOINFEKTION VON HIV UND HEPATITIS B- UND C-VIREN

**Professorin Brigitte Autran**  
Abteilung Immunologie, Universitätsklinik  
Pitié-Salpêtrière,  
Zentrum für Immunologie  
und Infektionskrankheiten,  
UMR-S UPMC/Inserm 1135, Paris

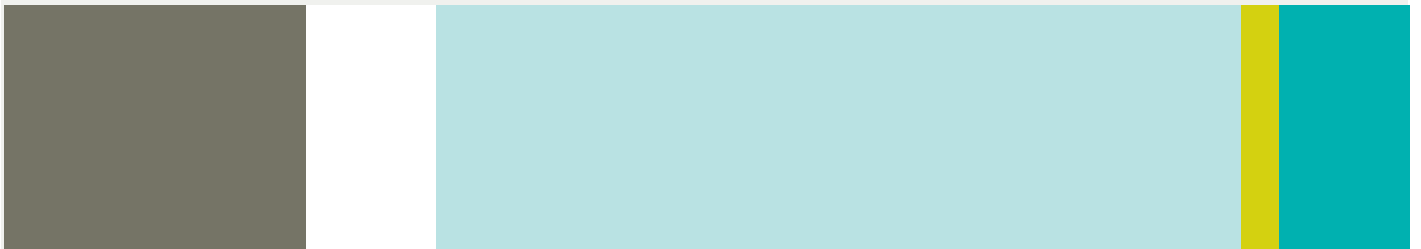


Koinfektion von HIV und  
Hepatitis-B und C- Viren  
**03**

HCV-Koinfektion  
**04**

HBV-Koinfektion  
**07**

Schlussfolgerung  
**09**



# Koinfektion von HIV und Hepatitis-B und C-Viren

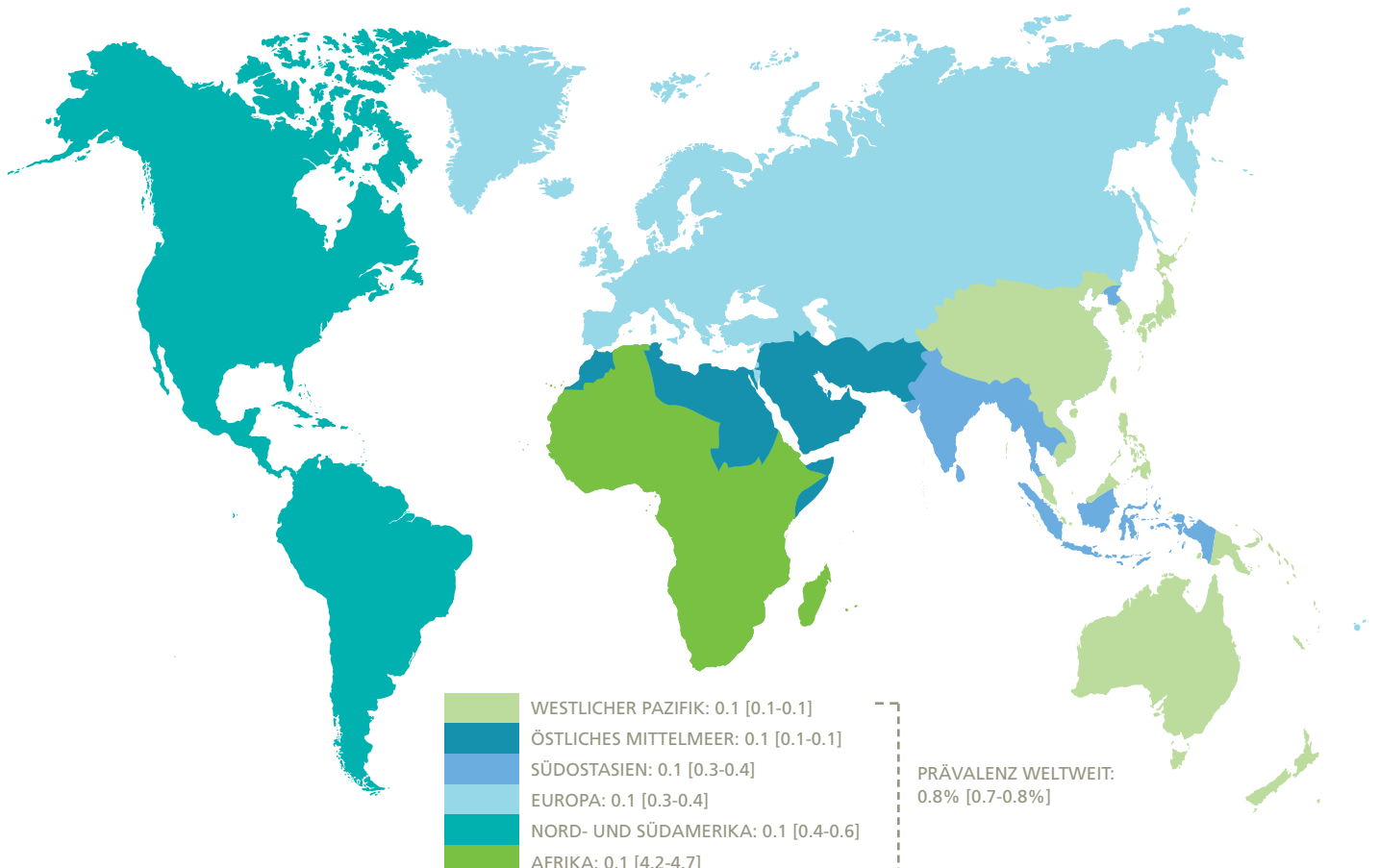
*Etwa 36 Mio. Personen leben weltweit mit HIV. Darüber hinaus sind 5 Mio. von ihnen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und 4 Mio. mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. In beiden Fällen beschleunigen das HIV und die von ihm verursachte Immundefizienz den Verlauf von Hepatitis B und C und bewirken einen Anstieg der Morbiditäts- und Mortalitätsrate dieser drei Infektionen.*

Einerseits haben einige HCV- und HBV-Koinfektionen negative Auswirkungen auf den Verlauf der HIV-Infektion, indem sie die HIV-Replikation und die Depletion der CD4 T-Lymphozyten steigern, was sich auf alle Todesursachen auswirkt, andererseits reduzieren die HIV-Infektion und die von ihr verursachte Immundefizienz die Abwehrkräfte und die Fähigkeit zur Clearance der Hepatitis-B- und -C-Viren. Somit werden die Hepatozyten anfälliger für Entzündungen und fördern die Entwicklung einer hepatischen Fibrose.

Dennoch konnten in jüngster Zeit große Fortschritte bei der therapeutischen Behandlung dieser drei Infektionen verzeichnet werden, wodurch sich die Prognose insgesamt gewandelt hat und sogar eine endgültige Heilung der HCV-Infektion möglich ist. In dieser Publikation setzen wir uns sukzessive mit den Problemstellungen der HCV- und HBV-Koinfektion auseinander.

## HIV-PRÄVALENZ BEI ERWACHSENEN (15-49 JAHRE), NACH WHO REGIONEN 2013

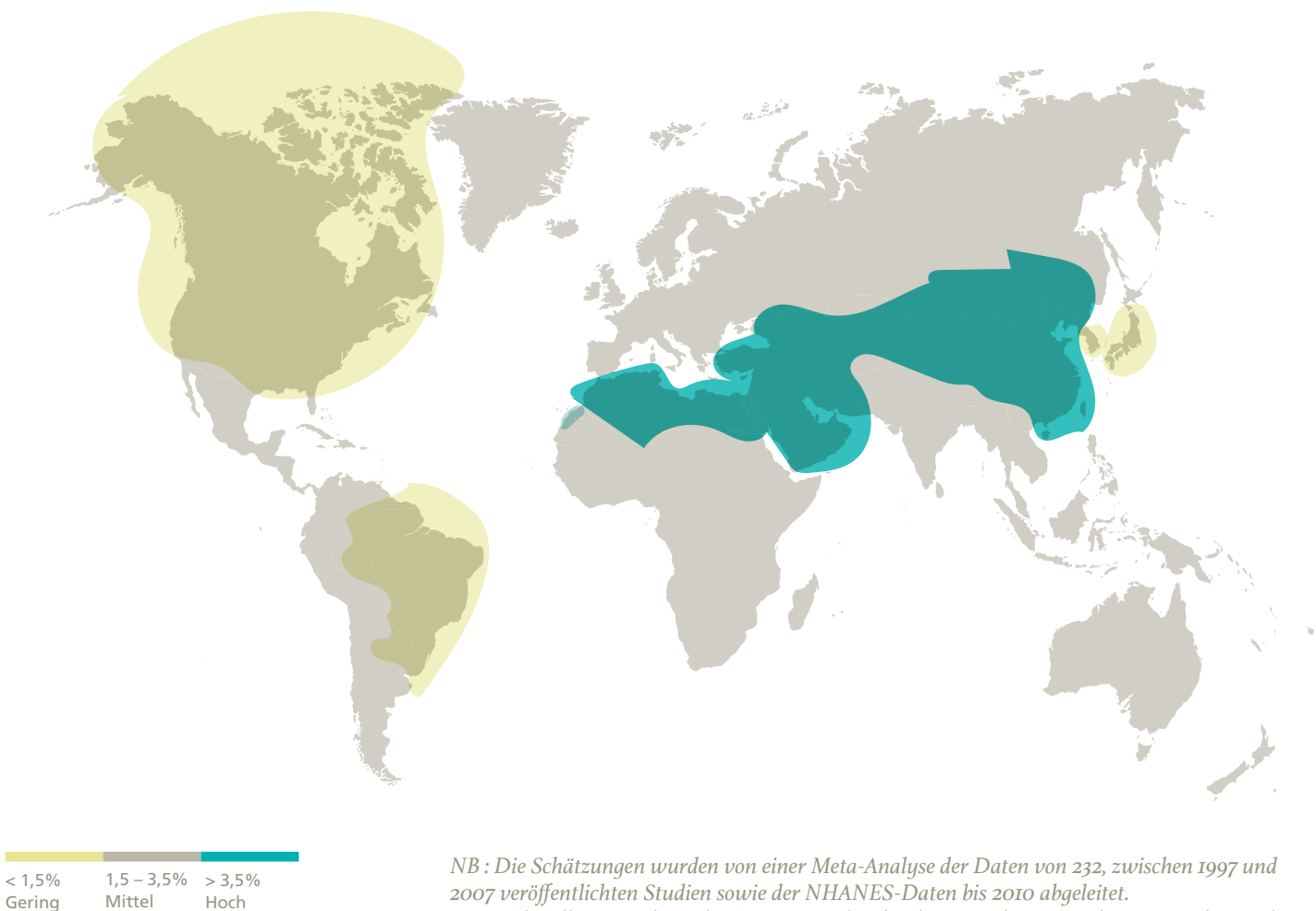
Quelle: Weltgesundheitsorganisation



# HCV-Koinfektion

Die äquivalente Art der Infizierung führt zu einer HIV-HCV-Koinfektionsrate von etwa 5 Mio. Menschen weltweit. Diese Koinfektion bewirkt eine beschleunigte Entwicklung der hepatischen Fibrose, die trotz der großen Fortschritte durch die hochaktive antiretrovirale Therapie des HIV (HAART) die häufigste Todesursache darstellt. Die Entwicklung neuer antiviraler, direkt gegen den HCV wirkenden Substanzen lässt jedoch auf beeindruckende Art und Weise die Heilung dieser Infektion zu. Damit beginnt eine neue spannende Ära hinsichtlich der Definition der Behandlungsparadigmen dieser Koinfektion.

## ANTI-HCV-SEROPRÄVALENZ NACH GBD-REGION, 2005 (GLOBAL BURDEN OF DISEASE)



NB : Die Schätzungen wurden von einer Meta-Analyse der Daten von 232, zwischen 1997 und 2007 veröffentlichten Studien sowie der NHANES-Daten bis 2010 abgeleitet. Die punktuellen Prävalenzschätzungen wurden durch Anwendung gewichteter Mittelwerte der Altersstruktur nach Region berechnet.

Quelle: Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, and Steven T. Wiersma HEPATOLOGY, Vol. 57, No. 4, 2013 1333-1342.

## NATÜRLICHER VERLAUF DER HIV-HCV-KOINFEKTION

HIV und HCV haben die gleichen Übertragungswege – Blutexposition, sexuelle Beziehungen und Mutter-Kind-Übertragung –, wobei die Übertragungseffizienz des HCV zehnmal höher liegt als die des HIV. Drogenabhängige, die sich intravenös mit dem HIV infiziert haben sind die Mehrzahl der HIV-HCV-Doppelinfectionen. Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), sind in der Minderheit, allerdings treten in einigen Großstädten entwickelter Länder Mikroepidemien auf. Dies unterstreicht die Bedeutung einer jährlichen HCV-Untersuchung bei HIV-infizierten MSM, deren Sexualverhalten mit einem hohen Risiko einhergeht. Die HIV-HCV-Koinfektion ist nicht mit einer Zunahme der AIDS-Entwicklung oder der HIV-Mortalität verbunden, sie könnte jedoch die CD4-Depletion verstärken.

Im Gegensatz dazu hat die HIV-Infektion Nachteile für den natürlichen Verlauf der HCV-Infektion, da die HCV-Vermehrung gefördert wird und die Rate der Spontanheilungen bei einer akuten HCV um die Hälfte reduziert (von 20 % auf 5-10 %) und insbesondere die Entwicklung von Fibrose und Leberkrebs beschleunigt wird. Eine französische Studie vor dem HAART Zeitalter ließ eine erhöhte Rate der Fibroseentwicklung bei koinfizierten Patienten erkennen, wobei der HIV-Status und die CD4-Zahl von der Progression unabhängige Risikofaktoren darstellten. Zudem sind die Leberinsuffizienzraten bei einer HIV-HCV-Koinfektion höher als bei einer HCV-Monoinfektion, mit einer Überlebensrate nach 5 Jahren von etwa 25 bis 50 % verglichen mit einer Rate von 45 bis 74 % bei der HCV-Monoinfektion.

Hinzu kommt, dass koinfizierte Patienten schneller ein hepatozelluläres Karzinom entwickeln als monoinfizierte Patienten. Unterdessen konnte die Einführung der HAART die Fibroseentwicklung teilweise beschränken, wie die Metaanalyse von 3.567 koinfizierten Patienten bewies. Die Metaanalyse lieferte die Bestätigung, dass das relative Zirrhoserisiko unter HAART von 2,9 auf 2,1 sinkt, wobei es dennoch zweimal höher liegt als bei einer Monoinfektion. Die Sterblichkeit bleibt unter HAART 12-mal höher (~4 für 100 Patientenjahre), im Wesentlichen aufgrund der terminalen Leberinsuffizienz. Dennoch ist es aufgrund des retrospektiven Charakters, der Heterogenität der untersuchten Gruppen sowie fehlender Daten schwierig, aus diesen Studien endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen. Zur besseren Bestimmung der Fibrosrisiken und der hepatischen Ursachen der Morbidität und Mortalität, insbesondere seit der Einführung der Anti-HCV-DAA (direkte antivirale Substanzen), sind weitere Studien notwendig.

## BEHANDLUNG DER HCV-INFektion

Die optimale Behandlung der HCV-Infektion bei einer HIV-HCV-Doppelinfektion wird aufgrund zahlreicher Neuentwicklungen der direkten antiviralen Substanzen ständig verbessert. Einige der neuen zugelassenen oder sich noch im Genehmigungsverfahren befindlichen Anti-HCV-DAA ermöglichen das Umgehen von Alpha-Interferon-Behandlungen und bewirken selbst im Zirrhose-Stadium oder nach einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung hohe nachhaltige Ansprechraten. Während die klassischen Behandlungen koinfizierter Patienten mit IFN-A und Ribavirin im Vergleich zu HCV-monoinfizierten Patienten eine niedrigere SVR-Rate (SVR für „Sustained Virological Response“ = anhaltende virologische Ansprechraten) bewirkten, scheint dieser Unterschied mit den DAA wegzufallen.

Die Europäische Konsensuskonferenz empfiehlt alle akuten HCV-Infektionen, auch von Patienten die mit HIV-koinfiziert sind, zu behandeln. Die DAA scheinen eine kürzere Behandlung von akuten Infektionen zu erlauben, auch wenn zusätzliche randomisierte Studien notwendig sind, um die optimale Wirkung und Dauer des interferonfreien Therapieregimes zu bestimmen. Zahlreiche Studien haben die erheblichen Vorteile der Behandlung von chronischer Hepatitis C bei koinfizierten Patienten, einschließlich bei Patienten im Fibrosestadium, aufgezeigt.

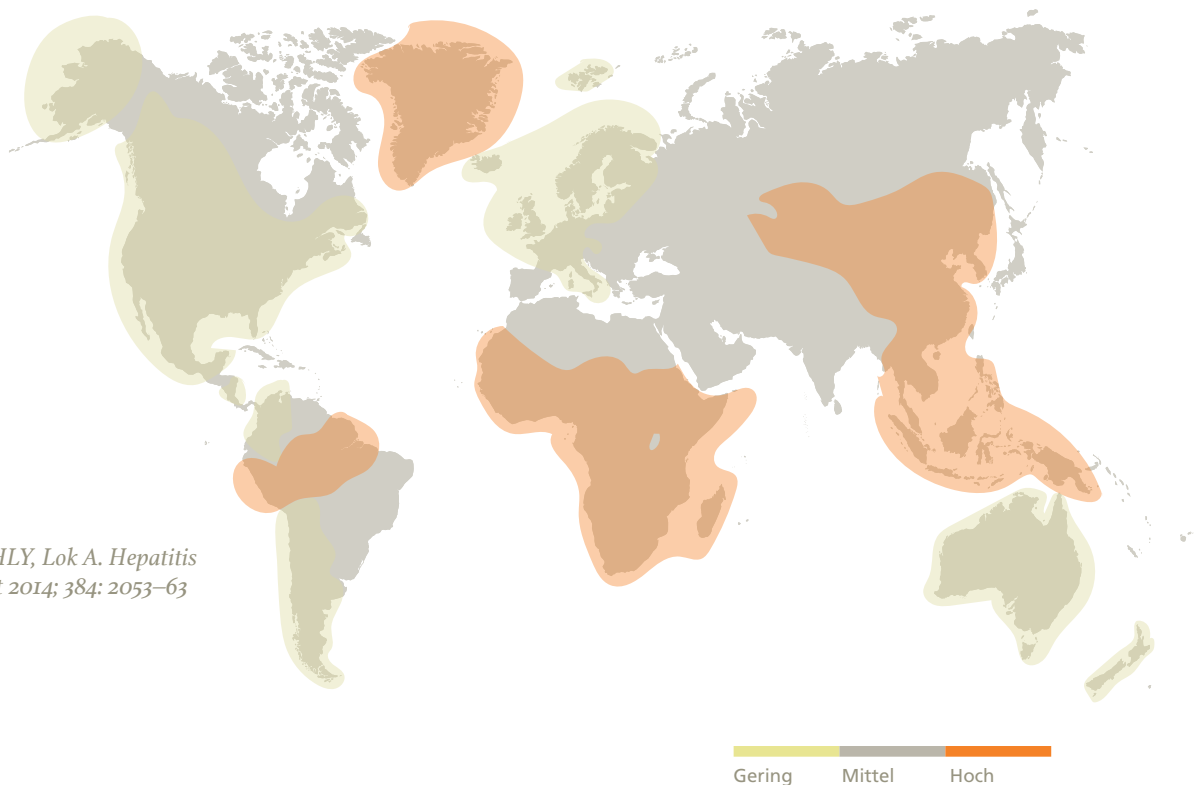
Trotz der ermutigenden Ergebnisse verhindern die Nebenwirkungen der 1. DAA-Generationen ihre Anwendung. Die 2. Generation ist besser verträglich. So bewirkte der Proteaseinhibitor Simeprevir in Verbindung mit IFN-a und Ribavirin bei mit Genotyp 1 koinfizierten Patienten nach 12 Wochen eine SVR-Rate von 74 %. Die pharmakologischen Wechselwirkungen mit den Proteaseinhibitoren des HIV und dem nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Efavirenz erfordern dennoch eine Substitution durch Integraseinhibitoren. Dieses Hindernis wurde mit den jüngeren DAA-Klassen wie beispielsweise Sofosbuvir, einem NS5B-Inhibitor des HCV, beseitigt. Letzterer verfügt über eine hohe antivirale Wirkung gegenüber allen C-Genotypen, einer hohen Resistenzbarriere, einer besseren Verträglichkeit als bei Behandlungen mit Interferon sowie einer Stoffwechselunabhängigkeit gegenüber dem Cytochrom P450. Sofosbuvir wurde in mehreren Studien über chronische HCV-Monoinfektionen mit erhöhten SVR-Raten in Verbindung gebracht, die denen der C-Monoinfektion gleichkommen. Die Studie PHOTON-A ergab, dass 16 von 17 HIV+ Patienten mit einer HCV-Koinfektion des Genotyps 3 nach 24 Wochen Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin ein SVR erzielten.

Die DAA-Kombinationen bewirken bei alleinigen HCV-Infektionen eine hohe endgültige Heilungsrate. Demnach lag die SVR-Rate des Genotyps 1 für die Kombination von Sofosbuvir mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir, mit oder ohne Ribavirin, nach 12 Wochen bei 95 % (22). Die Kombination von Sofosbuvir und Simeprevir, mit oder ohne Ribavirin, führte bei den zirrhosefreien Stadien des Genotyps 1 nach erfolglosen klassischen Behandlungen zu einer SVR-Rate von 96 %. Eine weitere bedeutende Studie mit 55 koinfizierten Patienten, die sich keiner vorherigen Anti-HCV-Behandlung unterzogen hatten, zeigte nach 12-wöchiger Behandlung mit einer täglichen Dosis Ledipasvir und Sofosbuvir bei 98 % der Teilnehmer ein anhaltendes Ansprechen. Andere orale DAA-Kombinationen, die Ombitasvir, Paritaprevir (verbunden mit Ritonavir), Dasabuvir und Ribavirin bei mit einem Genotyp-1-Virus koinfizierten Patienten mit oder ohne Zirrhose verwenden, wurden in dem randomisierten Versuch TURQUOISE-I bei 63 Patienten getestet. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 94 % der Patienten nach einer Behandlungszeit von 12 Wochen erzielt. Diese hervorragenden Ergebnisse beweisen die Möglichkeit mit diesen zweiten DAA-Generationen (ohne schwere Nebenwirkungen) eine endgültige Heilung der HCV-Infektionen zu erreichen. Seit Anfang 2014 besteht in Frankreich der Zugang zur Behandlungen der Koinfektion mit Sofosbuvir plus Ribavirin, selbst in fortgeschrittenen Stadien von Lebererkrankungen. Die einzige derzeitige Limitierung bezüglich Sofosbuvir betrifft die äußerst hohen Kosten. Mit Spannung werden die Ergebnisse weiterer Phase-III-Studien über HIV-HCV-Koinfektion erwartet.

# HBV-Koinfektion

Im Gegensatz zu Hepatitis-C betreffen die HBV-Koinfektionen hauptsächlich die MSM in Europa und den USA. 5-15 % von ihnen besitzen Marker für eine chronische HBV-Infektion; die intravenöskonsumierenden Drogenabhängigen machen nur einen Anteil von 7-10 % der Personen mit Koinfektionen aus. Bedeutende therapeutische Fortschritte wurden dank der aktiven antiretroviralen Wirkstoffe zugleich bei HIV und HBV gemacht, allerdings führen diese nicht zur endgültigen Heilung der HBV-Infektion. Die Zahl der HBV-Neuinfektionen konnte durch eine hohe Anti-HBV-Durchimpfungsrate bei dieser Population reduziert werden.

## INFEKTIONSRATE DER CHRONISCHEN HEPATITIS B



Quelle: Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014; 384: 2053–63

## RELATIVE AUSWIRKUNG DER HIV-HBV-KOINFEKTIONEN

Während der HIV-Primoinfektion stellt die HBV-Koinfektion einen von der CD4-Depletion unabhängigen Prognosefaktor dar (R.R. 3,46) und erhöht in den 3 Jahren nach der HIV-Infektion das relative Risiko AIDS zu entwickeln (R.R. 1,80). Bei koinfizierten Patienten ist die Gesamtmortalität (außer AIDS) 3-mal höher als für eine alleinige HIV-Infektion.

Daher ist in diesem Zusammenhang eine regelmäßige Kontrolle der Koinfektion und des Schweregrads der Lebererkrankung geboten. Die Heilungsrate von akuter Hepatitis-B ist in der Tat 5-mal geringer wie bei einer Monoinfektion und die Clearance-Raten der HBe- und HBs-Antigene hängen in hohem Maße von dem Stand der Immunsuppression sowie den

ART ab. Darüber hinaus weisen Patienten mit einer HIV-HBV-Koinfektion eine beschleunigte Entwicklung von hepatischer Fibrose, Zirrhose, terminaler Leberinsuffizienz und hepatozellulärem Karzinom (HCC) auf. Die Superinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus verschlimmert die Komplikationen der HIV-HBV-Koinfektion.

## OPTIMIERTE HBV-BEHANDLUNG

Die Anti-HBV-Behandlung hat das Ziel, die Virusreplikation zu stoppen, die Leberentzündung zu verringern und die Entwicklung der Zirrhose und des HCC zu verhindern. Die Wirkung der Anti-HBV-Behandlungen wurde durch die umfassende Verwendung von aktiven antiretroviralen Wirkstoffen gegen HBV erheblich gesteigert. Derzeit können mehrere Substanzen verwendet werden, einschließlich pegyliertem Interferon (peg-INF), Lamivudin (LAM), Emtricitabin (FTC), Adefovir (ADV), Entecavir (ETV) und Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF). LAM, FTC und TDF sind gegen HBV und HIV wirksam. Die Haupteinschränkung des Lamivudin besteht im raschen Auftreten von Mutationen im Gen der HBV-Polymerase (20 % pro Jahr). Es wird daher empfohlen, bei allen Patienten, die ART einsetzen müssen, eine Anti-HBV-Doppeltherapie anzuwenden. Die Verwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF), einem sehr wirksamen Reverse-Transkriptase-Inhibitor gegen den HBV, hat zu großen Fortschritten bei nicht vorbehandelten oder mit Lamivudin vorbehandelten Patienten geführt, wodurch die vom HBV verursachte terminale Leberinsuffizienz verhütet werden konnte. TDF in Verbindung mit wirksamen ART-Kombinationen stellt derzeit die Behandlungsoption mit dem höchsten Wirkungsgrad bei koinfizierten Patienten dar.

Nach einer Behandlungsdauer von 5 Jahren wird bei 95 % der Patienten eine Virussuppression erreicht. Die Clearance des HBe-Antigens tritt nach einer Behandlungsdauer von 3 bis 5 Jahren jedoch lediglich in 35-45 % der Fälle und die Clearance des HBs-Antigens bei 3-12 % ein. Es wurden ebenfalls bedeutende Verbesserungen des histologischen Status festgestellt, selbst bei Patienten mit Zirrhose.

Wichtige Fragen sind jedoch noch offen. So die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den Einsatz von TDF bei Doppelinfektion. Die europäischen Empfehlungen der EACS (European AIDS Clinical Society) raten dazu, mit der Bestimmung des Zirrhose-Grades und des HBV-DNA-Spiegels zu beginnen (mit einem Grenzwert von 2.000 IU/ml), gefolgt von der Bestimmung der ALT-Spiegel. Die beste Behandlungsoption besteht im frühzeitigen Beginn der ART, einschließlich TDF, in Verbindung mit entweder Lamivudin oder Emtricitabin. Bei Fibrose wird eine Anti-HBV-Doppeltherapie empfohlen. Bei Patienten mit HBV-Genotyp A, erhöhtem ALT-Spiegel und niedrigem HBV-DNA-Spiegel wird vorgeschlagen eine einjährige Behandlung mit IFN- $\alpha$  zu versuchen. Eine andere Frage betrifft die langfristig zu verfolgende Strategie bei einer anhaltenden HBV-Replikation unter TDF. Es wurden Intensivierungsstrategien vorgeschlagen,

die aber noch bestätigt werden müssen. Das Monitoring der Behandlung der HBV-Infektion erfolgt mithilfe der HBV-DNA-Spiegel (alle 6 Monate) und einer jährlichen serologischen HBV-Untersuchung, um die Patienten mit Virussuppression und HBe/HBs-Clearance zu ermitteln, obwohl ein derartiges Ergebnis die Ausnahme bildet. Die HBV-DNA-Spiegel sind in Bezug auf die HBe/HBs-Clearance-Prognose wenig aussagekräftig. Der HBe-Spiegel über die letzten 12 Monate trifft Voraussagen über die Clearance über 36 Monate und HBs-Spiegel von <400 UI/ml bei Behandlungsbeginn sind äußerst aussagekräftig in Bezug auf die zukünftige HBs-Clearance. Trotzdem muss die klinische Relevanz dieser Marker noch bestätigt werden, da der Abbruch der Behandlung nicht vor der Clearance stattfinden kann. Die Persistenz von nachweisbaren HBV-DNA-Spiegeln ist Zeichen einer suboptimalen Behandlung oder eines Therapieversagens und muss zur Suche viraler Resistenzen führen. Die therapeutische Wirkung muss ebenfalls hinsichtlich der Fibroseregression auf Grundlage nicht-invasiver Marker beurteilt werden. Die Anti-HBV-Behandlung reduziert zudem das Risiko der Entwicklung eines HCC.

### BEDEUTUNG FÜR DIE VERSICHERUNGSMEDIZIN

**Seit dem Einsatz der Dreifachtherapie hat sich die Prognose für HIV-infizierte Personen wesentlich verbessert. Unter bestimmten Bedingungen besteht für diese Personengruppe die Möglichkeit eine Lebensversicherung abzuschließen.**

Bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion, haben die Behandlungen in der Regel nicht das Hepatitis-Virus vollständig eliminiert, sondern nur die Replikation reduziert. Daher kann nicht von einer Ausheilung der Hepatitis B gesprochen werden. Die langfristige Prognose ist nach wie vor schwierig zu beurteilen und erfordert für eine Versicherbarkeit in der Lebensversicherung eine umfassende Analyse des Einzelfalles. Für Personen

hingegen, die mit dem Hepatitis-C Virus koinfiziert sind und nicht auf Interferon-Ribavirin ansprechen (Non-Responders), bleibt die mittelfristige Prognose schlecht. Die Entwicklung neuer Medikamente hat diese Situation verändert und es stehen immer mehr Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die mit Hilfe der neuen Medikamente erzielten Heilungsraten sind bei koinfizierten Personen genauso hoch wie bei Patienten nur mit Hepatitis C.

Das Monitoring der Behandlung und die Beurteilung ihrer Wirkung erfolgt für Hepatitis C durch die Messung der Viruslast (HCV-RNA). Die behandelten Personen, die HCV-RNA negativ sind und normale Leberfunktionswerte haben, weisen eine verbesserte Langzeitprognose sowie eine verringerte Mortalität auf. Sie haben unter diesen Bedingungen ebenfalls die Möglichkeit eine Lebensversicherung abzuschließen.



## PRÄVENTION DER HBV-INFektion BEI HIV-INFIZIERTEN PERSONEN

Während der Diagnose der HIV-Infektion wird empfohlen das Vorliegen einer HBV-Infektion zu prüfen, bevor Wirkstoffe gegen Retroviren eingesetzt werden. Im Fall einer HBV-Koinfektion sollte die Leberfunktion überprüft werden. Das Vorhandensein von Anti-HBs-Antikörpern in Höhe von > 10 IU/Liter ist mit einer Seroprotektion und ein Wert von > 100 IU/Liter mit einem langfristigen Schutz verbunden. Bei negativem HBs-Antigen und Anti-HBs- und Anti-HBc-Antikörpern wird eine Anti-HBV-Impfung empfohlen. Allerdings ist ihre Wirkung durch die Immundefizienz bei vorliegender HIV-Infektion eingeschränkt. Durch die verbesserte Wirkung der Anti-HBV-Impfung mittels Verabreichung einer zusätzlichen Dosis des Impfstoffs konnte der HBV-Übertragung bei HIV-infizierten Patienten besser vorgebeugt werden.

## LEBERTRANSPLANTATION UND LEBERINSUFFIZIENZ BEI HBV-INFektion

Die Fortschritte bei HIV-Therapien haben zu einem erhöhten Behandlungsbedarf der chronischen Hepatitis B geführt. In den meisten Fällen von terminaler Leberinsuffizienz ist die Lebertransplantation die beste Alternative. Sie geht mit ähnlichen Überlebensraten einher, wie die von Personen mit einer HBV-Monoinfektion. Sobald Zeichen einer Leberinsuffizienz auftreten, muss eine Transplantation unverzüglich in Betracht gezogen werden.

# SCHLUSSFOLGERUNG

*Bemerkenswerte Fortschritte wurden bei der Behandlung dieser beiden Hepatitiden in Verbindung mit einer HIV-Infektion erzielt, welche die Prognose erheblich verbessert haben.*

*Auch wenn es noch zu früh ist, um die Wirksamkeit der neuen Anti-HCV-Medikamente bei der Prävention von Zirrhose und dem hepatozellulären Karzinom vorherzusagen, müssten die laufenden Studien doch in Kürze lang ersehnte Ergebnisse liefern. Die Studien könnten die Indikationen für diese Behandlungen, welche bisher durch die äußerst hohen Kosten begrenzt sind, völlig verändern.*

*Die Wirksamkeit bestimmter antiretroviraler Substanzen bei Hepatitis B führte zu eher bescheidenen therapeutischen Fortschritten, da die Heilung eher die Ausnahme als die Regel ist. Dennoch haben sie die Entwicklung innovativer Strategien zur Behandlung sowie zur wirksamen Prävention der Hepatitis B gefördert. Die neue Herausforderung besteht in der Entwicklung von Behandlungen, die tatsächlich zu einer Eradikation des Hepatitis-B-Virus im Zusammenhang mit der HIV-Koinfektion führen.*

- Chen, J. Y. et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 362–371 (2014); published online 18 February 2014; doi:10.1038/nrgastro.2014.
- Hsin-Yun Sun, Wang-Huei Sheng, Mao-Song Tsai, Kuan-Yeh Lee, Sui-Yuan Chang, Chien-Ching Hung Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review *World J Gastroenterol* 2014 October 28; 20(40): 14598-14614. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
- Kim, A. Y. & Chung, R. T. Coinfection with HIV 1 and VHC—a one-two punch. *Gastroenterology* 137, 795–814 (2009).
- Smith, C. et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 24, 1537–1548 (2010).
- Quan, V. M. et al. Risks for HIV, VHB, and VHC infections among male injection drug users in northern Vietnam: a case–control study. *AIDS Care* 21, 7–16 (2009).
- Van de Laar, T. et al. Evidence of a large, international network of VHC transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 136, 1609–1617 (2009).
- Vogel M, Dominguez S, Bhagani S, Azwa A, Page E, Guiguet M, Valantin MA, Katlama C, Rockstroh JK, Nelson M. Treatment of acute VHC infection in HIV-positive patients: experience from a multicentre European cohort. *Antivir Ther.* 2010;15(2):267-79. doi: 10.3851/IMP150.
- Rockstroh, J. K. et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 9, 82–88 (2008).
- European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 25, 399–409 (2011).
- Hernando, V. et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by VHC co infection. *J. Hepatol.* 57, 743–751 (2012).
- Chen, T. Y. et al. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1605–1615 (2009).
- Benhamou, Y. et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30, 1054–1058 (1999).
- Pineda, J. A. et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1274–1282 (2009).
- Giron-Gonzalez, J. A. et al. Natural history of compensated and decompensated VHC-related cirrhosis in HIV-infected patients: a prospective multicentre study. *Antivir. Ther.* 12, 899–907 (2007)
- Thein, H. H. et al. 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* 22, 1979–1991 (2008).
- Klein MB, Rollet-Kurhajec KC, Moodie EE, Yaphe S, Tyndall M, Walmsley S, et al. Mortality in HIV-hepatitis C co-infected patients in Canada compared to the general Canadian population (2003-2013). *AIDS* 2014; 28:1957-1965.
- Van der Meer, A. J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 308, 2584–2593 (2012).
- Berenguer, J. et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 50, 407–413 (2009).
- Lawitz, E. et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 13, 401–408 (2013).
- Lawitz, E. & Gane, E. J. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 369, 678–679 (2013).
- Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA* 2014; 312:353-361.
- Lawitz, E. et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6737\(13\)62121-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6737(13)62121-2).
- Jacobson, I. M. et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS 7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic VHC genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study [abstract LB-3]. Presented at the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC (2013).
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA.* 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31. doi: 10.1001/jama.2015.1328.

- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015 Mar 24;313(12):1232-9. doi: 10.1001/jama.2015.1373.
- Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV-VHB coinfection-- a global challenge. *N Engl J Med* 2012; 366: 1749-1752 [PMID: 22571198 DOI: 10.1056/NEJMp1201796].
- Lacombe K, Rockstroh. HIV and viral hepatitis coinfections: advanced and challenges. *Guy* 2012;61(Supp 1):i47ei58. doi:10.1136/gutjnl-2012-302062.
- Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, Peel SA, Jagodzinski LL, Weintrob AC, Ganesan A, Wortmann G, Crum-Cianflone NF, Maguire JD, Landrum ML. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis* 2012; 205: 185-193 MID: 22147794 DOI: 10.1093/infdis/jir720].
- Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, Schmid P, Battegay M, Calmy A, Egger M, Furrer H, Rauch A. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis* 2013; 208:1454-1458.
- Hung CC, Wu SM, Lin PH, Sheng WH, Yang ZY, Sun HY, Tsai MS, Lee KY, Huang MS, Chang SF, Su YC, Liu WC, Chang SY. Increasing incidence of recent hepatitis D virus infection in HIV-infected patients in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1625-1633
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.
- Lopes VB, Hassing RJ, de Vries-Sluijs TE, El Barzouhi A, Hansen BE, Schutten M, de Man RA, van der Ende ME. Long-term response rates of successful hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine* 2013; 31: 1040-1044.
- De Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Kauffmann RH, Leyten EM, Mudrikova T, Brinkman K, den Hollander JG, Kroon FP, Janssen HL, van der Ende ME, de Man RA. A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 2011; 203: 984-991.
- Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuino C, Silva EF, Mendonça RM, Moreira RB, Barroso PF. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012; 30: 5973-5977.
- Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al; ANRS HB03 VIH-VAC-B Trial. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1432e40.
- (OARAC) OoARAC. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. *AIDS info website* 2013. Available from: URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL>.
- EACS European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 7.0. 2013 Available from: URL: [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf).
- Schildgen O, Schewe CK, Vogel M, et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS* 2004;18:2325e7.
- De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934e41.
- Boyd A, Lasnier E, Molina JM, et al. Liver fibrosis changes in HIV-VHB-coinfected patients: clinical, biochemical and histological effect of long-term tenofovir disoproxil fumarate use. *Antivir Ther* 2010;15:963e74.
- Maylin S, Boyd A, Lavocat F, et al. Kinetics of HBs and HBe antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-VHB infected patients. *AIDS* 13 February 2012. doi:10.1097/QAD.0b013e328352224d.
- Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t) ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-356 [PMID: 20483498 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.035].
- Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, Medja F, Lombres A, Jardel C, Teicher E, Sebahg M, Roche B, Castaing D, Samuel D, Duclos-Vallee JC. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009; 23: 1069-1076.
- Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, Ragni M, Regenstein FG, Sherman KE, Roland ME, Terrault NA. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-VHB coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1268-1275.

**Herausgeber**  
Paolo De Martin

life@scor.com

© Mai 2016 - ISSN : 2417-5390

Alle Rechte vorbehalten. Weitergabe und Vervielfältigung dieser Publikation oder von Teilen daraus sind ohne die ausdrückliche Genehmigung des Herausgebers nicht gestattet. SCOR ist nach Kräften bemüht, für die Richtigkeit der zur Verfügung gestellten Informationen zu sorgen. Eine Haftung im Fall von ungenauen, unrichtigen oder unvollständigen Informationen ist jedoch ausgeschlossen.

Bildnachweis ©

**SCOR**  
Global Life

SCOR Global Life  
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16  
France  
[www.scor.com](http://www.scor.com)