

Aus der Klinik für Infektiologie und Gastroenterologie
des Auguste-Viktoria-Klinikums,
akademisches Lehrkrankenhaus der Charité – Universitätsklinikum
Berlin

DISSERTATION

**Nicht-invasive Fibrosegradbestimmung bei Patienten mit HIV-
Monoinfektion und Anzeichen für chronische Leberveränderungen
im Vergleich zu Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion und HCV-
Monoinfektion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

von Hannah Keim

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1 Hintergrund.....	7
1.2 Auswirkungen der Einführung der anti-retroviralen Therapie (ART).....	8
1.3 Leberwerterhöhungen bei HIV.....	8
1.3.1 Einfluss der Virusinfektion insbesondere der Koinfektion mit HCV.....	9
1.3.2 Einfluss der Medikamententoxizität.....	9
1.4 Steatosis hepatis (NAFLD) und NASH.....	11
1.5 Insulinresistenz.....	13
1.6 Fibroseentstehung und Komplikationen.....	14
1.7 Histologische Veränderungen der Leber bei HIV.....	14
1.8 Verfahren zur Fibrosegradbestimmung und Diagnose der Leberzirrhose.....	15
1.8.1 Invasive Methoden.....	15
1.8.2 Nicht-invasive Methoden.....	15
1.4.2.1 Serologische Marker.....	15
1.4.2.2 Nicht-invasive Tests.....	16
1.4.2.3. Bildegebende Verfahren.....	17
1.9 Methoden zur Beurteilung der Leberverfettung.....	18
1.10 Fragestellungen der Arbeit.....	19
2. Methoden und Material.....	20
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign.....	20
2.2 Transiente Elastometrie (FibroScan®).....	21
2.2.1 Prinzip der Untersuchung.....	21
2.2.2 Durchführung.....	22
2.2.3 Gültigkeitskriterien der Untersuchung.....	25
2.2.4 Beurteilung der Untersuchungsergebnisse.....	25
2.2.5 Reproduzierbarkeit und Fehlerquellen.....	26
2.3 Leberbiopsie und Histologie.....	26
2.4 Laborchemische Parameter.....	27
2.5 Statistische Analyse.....	28
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Patienten.....	29
3.2 Ergebnisse der Biopsie.....	30
3.3 Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik in der HCV-Gruppe.....	33
3.4 Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik in der HCV/HIV-Gruppe.....	34
3.5 Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik in der HIV-Gruppe.....	36
3.6 Beantwortung der Fragestellungen.....	38
4. Diskussion.....	43
4.1 Diskussion der Ergebnisse.....	43
4.2 Vorteile und Limitationen der nicht-invasiven Diagnostik gegenüber der Leberbiopsie bei HIV-monoinfizierten Patienten mit klinischen und/oder laborchemischen Anzeichen chronischer Leberveränderungen.....	51
4.3 Anregungen für weitere Forschung.....	51
5. Zusammenfassung.....	53
6. Literaturverzeichnis.....	55
7. Eidesstattliche Versicherung.....	60
8. Publikationsliste.....	63
9. Danksagung.....	64

I. Abstrakt

Nicht-invasive Fibrosegradbestimmung bei Patienten mit HIV-Monoinfektion und Anzeichen für chronische Leberveränderungen im Vergleich zu Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion und HCV-Monoinfektion

Einführung: Chronische Leberveränderungen bei HIV-monoinfizierten Patienten wurden bereits mehrfach beschrieben. Die Ursachen dieser Veränderungen sind vielfältig u.a. Leberverfettung, nicht-alkoholische Steatohepatitis und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Sie führen zu Leberfibrose und portaler Hypertension. Die Anwendbarkeit nicht-invasiver Methoden zur Fibrosegradbestimmung in dieser Patientengruppe soll untersucht werden.

Methoden: Wir führten Leberbiopsien, transiente Elastometrie (Fibroscan®) und Laboranalysen (FibroTest®, SteatoTest® und APRI-Score) bei HIV-monoinfizierten Patienten mit klin. oder laborchemischen Zeichen von Leberveränderungen, sowie bei HCV/HIV-koinfizierten und HCV-monoinfizierten Patienten durch.

Ergebnisse: 51 Patienten wurden eingeschlossen. Die drei Gruppen (HCV n=22, HIV/HCV n=17, HIV n=12) waren hinsichtlich Alter und BMI vergleichbar. Es waren signifikant mehr Frauen in der HCV Gruppe (p=0,015). AST war in der HIV Gruppe signifikant erhöht (0,023) ohne Unterschiede bezüglich der entzündlichen Paraklinik (CRP, Il-6).

Der Fibroscan® überschätzte regelmäßig den Fibrosegrad in der HIV Gruppe. Die Ergebnisse stimmten nur in 25% der Fälle mit dem Ergebnis der Biopsie überein, verglichen mit 77% in der HCV Gruppe und 53% in der HCV/HIV Gruppe. Die Bestimmung mittels laborchemischer Marker (FibroTest®, APRI-Score) ergab ebenfalls nur eine schlechte Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Biopsie (25% und 50%). Im Gegensatz hierzu sagte der SteatoTest® in ca. 88% der Fälle das Vorliegen einer signifikanten Steatose voraus.

Diskussion: Diese Untersuchung zeigt, dass die Bestimmung des Fibrosegrades mittels Fibroscan® das Ausmaß der Leberveränderungen in dieser Patientengruppe zu überschätzen scheint. Auch andere etablierte nicht-invasive Methoden der Fibrosegradbestimmung stimmen nur unzureichend mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung überein, so dass es in dieser Patientengruppe hinsichtlich des Stagings einer Lebererkrankung aktuell noch keine Alternative zur Leberbiopsie gibt.

Non-invasive assessment of liver-fibrosis in HIV monoinfected patients with signs of chronic liver disease compared to HIV/HCV-coinfected and HCV monoinfected patients

Background: Elevated liver function tests (eLFT) in HIV monoinfected patients (pts) have been previously reported, caused by several medical conditions such as hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) or drug toxicity. They may lead to liver fibrosis or portal hypertension. The best method to stage liver disease in those pts has not yet been established.

Methods: We performed liver biopsy, transient elastometry (Fibroscan®) and laboratory analysis (FibroTest®, SteatoTest® and APRI-Score) in HIV- and HCV infected pts and in HIV/HCV-coinfected pts.

Results: 51 pts were included. The three groups (HCV n=22, HIV/HCV n=17, HIV n=12) were comparable with regard to age, and BMI. There were significantly more women in the HCV-group (p=0,015). AST was significantly higher in the HIV group (0,023) with no difference regarding inflammatory markers (CRP, Il-6).

Fibroscan® estimated the fibrosis stage consistently higher compared to liver biopsy in HIV mono-infected pts. Assessment of significant fibrosis by transient elastometry was concordant with the liver biopsy in only 25% of cases in this group, while being 77% for HCV infected pts and 53% for HCV/HIV co-infected pts. Assessment based on laboratory markers (FibroTest®, APRI-Score) also showed poor concordance with histologic results (25% and 50% respectively). In contrast prediction of steatosis with the SteatoTest® showed good results, concordance being almost 88%.

Conclusion: This clinical trial shows a trend that HIV mono-infected patients with eLFTs may be falsely overestimated by fibrosis assessment with Fibroscan®. Other common non-invasive methods also seem to show a poor concordance with results of biopsy. Therefore liver-biopsy cannot yet be replaced in the assessment of liver fibrosis for this specific group of patients.

II. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alphafetoprotein
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
ALD	alcoholic liver disease
ALT	Alanin Aminotransferase
APRI	aminotransferase to platelet ratio index
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristics
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CHC	chronische Hepatitis-C
ChE	Cholinesterase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
DNA	desoxyribonucleine acid
GGT	Gammaglutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HCC	hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	human immunodeficiency virus
HOMA	Homeostasis Model Assesment
Il-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome
kPA	Kilo-Pascal
MRT	Magnetresonanz Tomographie
NAFLD	nonalcoholic fatty-liver disease
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
NPV	negativer Vorhersagewert
NNRTI	nicht-nucleoside Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nucleoside Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PIIINP	Aminoterminals Propeptid des Typ III Prokollagens
PI	Proteaseinhibitor
PPV	positiver Vorhersagewert
RNA	ribonucleine acid
ROC	Receiver Operating Characteristics
SIV	simian immunodeficiency virus
TE	transiente Elastometrie
TG	Triglyzeride
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TPZ	Thromboplastinzeit

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

In Deutschland sind etwa 70.000 Menschen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert (Robert-Koch-Institut, 2010). Kam die Erkrankung in früheren Jahren in den meisten Fällen einem Todesurteil gleich, konnte durch die Einführung anti-retroviraler Kombinationstherapien, die sogenannte HAART (hoch aktive anti-retrovirale Therapie), die Mortalität und Morbidität deutlich gesenkt werden. In der Folge rückten Langzeitnebenwirkungen der HIV-Medikamente und Begleiterkrankungen wie die Hepatitis C-Virus (HCV)-Koinfektion verstärkt in den Fokus der Behandler. Lebererkrankungen sind heute einer der wichtigsten Morbiditätsfaktoren bei HIV-infizierten Patienten, und die terminale Leberinsuffizienz ist für einen Großteil der HIV-assoziierten Todesfälle verantwortlich (Gill et al. 2010, Rosenthal et al. 2009, Weber et al. 2006). Neben der Koinfektion mit Hepatitisviren (insbesondere HCV und Hepatitis B Virus (HBV) sind auch andere Hepatopathien bei HIV-Patienten beschrieben worden. Hierzu gehören unter anderem die Fettleber (Steatosis hepatis), die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH), sowie vaskuläre Lebererkrankungen (Crum-Cianflone et al. 2009, Mallet et al. 2010). Diese Veränderungen können vermutlich durch die Virusinfektion selbst verursacht werden oder/und als Nebenwirkung der anti-retroviralen Therapie auftreten. Solch chronische Leberveränderungen können bei Fortschreiten zu Leberfibrose und -zirrhose sowie portaler Hypertension führen und nehmen somit Einfluss auf Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe. Entscheidend für die Prognose und die individuelle Therapieplanung ist das korrekte Staging der Lebererkrankung. Neben der Leberbiopsie, welche auch heute noch als der Goldstandard angesehen wird, haben sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend nicht-invasive Methoden der Fibrosegradbestimmung durchgesetzt. Hierzu gehören serummarkergestützte Methoden (u.a. APRI-Score, Forns Index, FIB-4, FibroTest®) und ultraschallgestützte Methoden wie die transiente Elastometrie (TE, FibroScan®) sowie weitere bildgebende Verfahren wie MRT oder Fibro-CT. Diese Methoden wurden vor allem in Kollektiven von Patienten, welche an chronischer Infektion mit Hepatitis-C-Viren (HCV) leiden, evaluiert. Ihre Anwendbarkeit bei HIV-monoinfizierten Patienten oder solchen mit HIV/HCV-Koinfektion ist noch wenig untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, einige dieser Methoden hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei HIV-monoinfizierten und HIV/HCV-koinfizierten Patienten zu vergleichen

1.2 Auswirkungen der Einführung der anti-retroviralen Therapie (ART)

Etwa seit den 90er Jahren ist die Kombination mehrerer anti-retroviraler Medikamente, welche an unterschiedlichen Stellen des Replikationszyklus ansetzen, zur Standardbehandlung bei HIV avanciert. Durch den verbreiteten Einsatz der HAART hat sich die Überlebenszeit HIV-infizierter Patienten signifikant verlängert (Pallela et al. 1998, Egger et al. 2002). Gleichzeitig steigt die Morbidität und Mortalität durch nicht-HIV-assoziierte Erkrankungen, u.a. auch durch chronische Leberveränderungen (Bica et al. 2001). Heute gehören Lebererkrankungen zu den häufigsten nicht-AIDS-assoziierten Todesursachen bei HIV-positiven Menschen und sind für etwa 14-18% der Todesfälle verantwortlich (Pallela et al. 2006, D.A.D. Study Group 2010). Es zeigt sich eine deutliche Zunahme metabolischer Störungen und hiermit assoziierter Komplikationen. Hierzu zählen Störungen in der Körperfettverteilung (Lipodystrophie), Dyslipidämie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Osteopenie (Schambelan et al. 2002, Lichtenstein et al. 2001, Carr et al. 2000, Tebas et al. 2000). Diese Risikofaktoren scheinen entscheidend an der Entstehung einer Fettleber (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) beteiligt zu sein. Das Risiko einer Progression zur NASH und in der Folge Fibroseentwicklung, scheint durch weitere Faktoren wie chronische Inflammation und Hepatitis-Koinfektion begünstigt zu werden. (Ristig et al. 2005). Blanco et al. identifizierten Hepatitis-C-Koinfektion, vorangegangenen Alkoholabusus, die Einnahme von Dideoxy-Nucleosiden, Insulinresistenz, hohes Alter und erhöhte Alanin Aminotransferase (ALT) als unabhängige Risikofaktoren für eine fortgeschrittene Leberfibrose bei HIV-infizierten Patienten (Blanco et al. 2010). Auf die wichtigsten Risikofaktoren (Koinfektion mit Hepatitisviren – siehe 1.2.1, Medikamententoxizität – siehe 1.2.2 und metabolische Störungen - siehe 1.3 und 1.4) soll im Folgenden eingegangen werden.

1.3 Leberwerterhöhungen bei HIV

Anhaltend erhöhte Leberwerte bei HIV-positiven Patienten können Ausdruck verschiedenster Krankheitsentitäten sein. Neben einer Koinfektion mit Hepatitis-Viren muss vor allem an die Nebenwirkungen der ART gedacht werden. Diese beiden Hauptursachen sollen im Folgenden näher betrachtet werden. Andere Ursachen, an die bei HIV-positiven Patienten gedacht werden sollte, sind z.B. alkoholinduzierte Leberschäden, primäre Leber- oder Gallenwegsmalignome oder Manifestationen anderer Tumorerkrankungen, hepatische Beteiligung bei opportunistischen Infektionen oder HIV-assoziierte Cholangitis sowie vaskuläre Lebererkrankungen.

1.3.1 Einfluss der Virusinfektion insbesondere der Koinfektion mit HCV

Aufgrund der ähnlichen Übertragungswege und der erhöhten Tendenz zur Chronifizierung im Vergleich zu HBV, ist vor allem die Koinfektion mit HCV eine häufige Komplikation der HIV-Infektion. In den USA und Europa sind etwa 30% der HIV-Patienten mit HCV koinfiziert (Staples et al. 1999). Die Studienlage zu den Wechselwirkungen der beiden Virusinfektionen im menschlichen Körper zeigt ein uneinheitliches Bild. Es gibt Hinweise dafür, dass das HI-Virus den Verlauf der HCV-Infektion auf unterschiedliche Weise beeinflussen kann. So ist z.B. eine Ausheilung (Spontanclearance) bei akuter HCV-Infektion bei HIV-koinfizierten Patienten nur etwa halb so wahrscheinlich wie bei Nicht-infizierten, da durch die Zerstörung der CD4-positiven T-Zellen die zelluläre Immunantwort beeinträchtigt ist (Thomas et al. 2000, Mehta et al. 2002). Lauer et al. zeigten außerdem, dass nicht nur CD4-positive, sondern auch CD8-positive Lymphozyten durch die Koinfektion in ihrer Immunantwort auf das HC-Virus beeinträchtigt sind (Lauer et al. 2002). Während frühere Studien einen Zusammenhang zwischen niedrigen CD4+-Zellzahlen im Blut und rascher Fibroseprogression postulierten (Benhamou et al. 1999, Benhamou et al. 2001 und Schiavini et al. 2006), konnten neuere Studien diese Erkenntnisse nicht bestätigen. So fanden weder Souza et al. (Souza et al. 2008) noch Sterling et al. (Sterling et al. 2010) einen signifikanten Unterschied in der Fibroseentstehung und -progression zwischen HCV-monoinfizierten und HIV-HCV-koinfizierten Patienten. Man geht heute davon aus, dass sich die Fibroseprogression zwischen HCV-HIV-koinfizierten Patienten mit stabilen Immunwerten und solchen mit alleiniger HCV-Infektion nicht unterscheidet.

Auch die alleinige HIV-Infektion scheint ein Risikofaktor für eine Fibroseentstehung der Leber darzustellen. So wurden Leberwerterhöhungen auch für therapienaive HIV-monoinfizierte Patienten beschrieben (Tien et al. 2002). DellaPiazza et al. beschrieben außerdem die HIV-Virämie als unabhängigen Risikofaktor für eine Fibroseentstehung bei HIV-monoinfizierten Patienten (DellaPiazza et al. 2010).

1.3.2 Einfluss der Medikamententoxizität

Es ist schwer, den genauen Einfluss der Medikamententoxizität auf die Entstehung einer Leberfibrose bei HIV-positiven Patienten zu beschreiben. Sie entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel vieler Faktoren. Da im Rahmen der HAART mehrere Medikamente gleichzeitig, bzw. bei Umstellung der Therapie auch nacheinander appliziert werden, lässt sich die toxische Wirkung nicht leicht auf einen einzigen Wirkstoff zurückführen. Auch kommt nicht selten die Einnahme

weiterer, potentiell hepatotoxischer Medikamente, wie z.B. antimikrobielle oder antimykotische Wirkstoffe, Lipidsenker, Antibiotika oder Antikonvulsiva, hinzu. Das Auftreten einer Leberschädigung im Rahmen der HAART hängt außerdem noch von vielen weiteren individuellen Risikofaktoren ab, so z.B. vom Vorliegen einer Koinfektion (insbesondere mit Hepatitisviren) und dem individuellen Alkoholkonsum. Hinzu kommt, dass aufgrund der genetisch determinierten Unterschiede eines jeden Stoffwechsels die Anreicherung aktiver Metabolite in der Leber sehr unterschiedlich sein kann, so dass sich keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung etablieren lässt. Eine ausführliche Übersicht über die komplexen Zusammenhänge zwischen HAART und Hepatotoxizität gibt die Arbeit von Núñez (Núñez 2010). Hier sollen die wichtigsten Mechanismen beispielhaft erläutert werden. Núñez schlägt eine grobe Einteilung in fünf verschiedene Hauptschädigungsmechanismen vor. Diese sind *Hypersensitivitätsreaktionen*, direkte *mitochondriale Schädigung*, Störungen im Lipid- und Glucosemetabolismus mit *Steatosis hepatis* und NASH, direkter *Zell-Stress* und *Immunrekonstitution* bei gleichzeitiger Koinfektion mit Hepatitisviren.

Letzteres, die Aminotransferasenerhöhung im Rahmen der *Immunrekonstitution* bei gleichzeitig vorliegender Virushepatitis ist allen Klassen der ART gemeinsam, da sie ein Ausdruck der Wirksamkeit der HAART ist (Crane et al. 2009). Störungen des Lipid- und Glucosemetabolismus, welche u.a. zu Leberverfettung und *Steatohepatitis* führen, werden fast allen Mitgliedern der drei Klassen anti-retroviraler Medikamente zugeschrieben: Nukleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NRTIs), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) und Proteaseinhibitoren (PIs) (Barbaro et al. 2006). Neuere Studien konnten zeigen, dass diese Effekte je nach Medikament variieren, wobei z.B. Nevirapine den Lipidstoffwechsel weniger ungünstig beeinflusst als andere Medikamente (Soriano, Arastéh et al. 2011). Die *mitochondriale Hepatotoxizität*, welche eine Folge der Verminderung mitochondrialer RNA durch die NRTI ist, ist spezifisch für diese Wirkstoffklasse. Klinisch macht sich dies durch einige Wochen bis Monate nach Therapiebeginn auftretende *Steatosis hepatis* und Laktatazidose bemerkbar (Montessori et al. 2003). *Hypersensitivitätsreaktionen* mit Leberbeteiligung sind vor allem bei NNRTIs häufig, können jedoch auch bei einzelnen Vertretern der anderen Klassen vorkommen (siehe Verschreibungsinformationen von Abacavir, Delavirdine, Efavirenz, Etravirine, Nevirapine, Maraviroc, Fosamprenavir). Direkter Stress *der Leberzellen* scheint die hepatotoxische Wirkung von Ritonavir und Tipranavir (beides PI) zu bedingen. Dies ist ein dosisabhängiges Phänomen (Sulkowski et al. 2003, Sulkowski et al 2004, Gathe et al. 2007). Deshalb kommt Ritonavir heute nur noch in

geringerer Dosis als Booster anderer PI zum Einsatz, womit sich das Risiko eines Leberschadens nicht zu erhöhen scheint (Sulkowski et al. 2004). Allerdings wurden einzelne Fälle von akuter Hepatitis mit Leberversagen bei einer kombinierten Therapie mit diesen beiden Wirkstoffen bekannt (Puoti et al. 2009). Auch andere Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten können das Risiko der Hepatotoxizität erhöhen. Dies scheint z.B. bei Stavudine und Didanosine der Fall zu sein (Boubaker et al. 2001, Lactic Acidosis International Study Group 2007). Aus diesem Grund sollte auch die gleichzeitige Gabe von Ribavirin (zur HCV-Therapie) und Stavudine vermieden werden, da sie insbesondere bei vorhandenem Leberschaden zur Dekompensation führen kann (Bani-Sadr et al. 2005).

1.4 Steatosis hepatis (NAFLD) und NASH

Die NAFLD umfasst ein morphologisches Spektrum von Leberläsionen, welche der alkoholischen Lebererkrankung (alcoholic liver disease, ALD) ähneln, aber nicht im Zusammenhang mit exzessivem Alkoholkonsum auftreten. Die Mehrzahl der Fälle ist mit dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms, in welchem die Insulinresistenz eine wichtige Rolle spielt, vergesellschaftet. Sie wird auch als primäre NAFLD bezeichnet (Diehl et al. 2005). Im Rahmen einer Infektion mit HIV können vielfältige Faktoren, u.a. Lipodystrophie, Koinfektion mit Hepatitis-Viren, ART, die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und damit auch einer NAFLD begünstigen (siehe auch 1.1.2). Obwohl bereits 1980 von Ludwig et al. beschrieben (Ludwig et al. 1980), ist die klinische Bedeutung dieser Krankheitsentität erst in den letzten Jahren deutlich geworden. Mehrere Studien belegen, dass NAFLD mit einer Prävalenz von 40-70% die häufigste histologische Diagnose bei Patienten mit chronisch erhöhten Leberwerten unklarer Genese ist (Skelly et al. 2001, de Lendhingen et al. 2004, Madan et al. 2004, Torezan-Filho et al. 2004). Epidemiologische Studien zeigen außerdem, dass die NAFLD über die Progression zur NASH, die wahrscheinlich wichtigste Ursache der zuvor als „kryptogen“ bezeichneten Leberzirrhose ist (Caldwell et al. 1999, Poonawala et al. 2000) und mit der Entstehung des hepatozellulären Karzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) in Verbindung steht (Bugianesi 2005). Der dieser Entwicklung zugrundeliegende Pathomechanismus ist komplex. Eine gute Übersicht über den Stand der Forschung gibt die Übersichtsarbeit von Hübscher (Hübscher 2006). Er beschreibt darin die „two-hit“-Hypothese: Ausgehend von einem Überangebot an freien Fettsäuren in den Hepatozyten, welche mit Stammfettsucht und Insulinresistenz sowie einem gestörten Fettsäuremetabolismus assoziiert ist, kommt es zur Anreicherung von Triglyceriden in den Leberzellen. Diese

scheinen in einem „Circulus vitiosus“ ihrerseits die Insulinresistenz zu befördern (Samuel et al. 2004). Diese Anreicherung von Fetten in den Hepatozyten wird als Steatosis hepatis bezeichnet. Sie ist potentiell reversibel. Kommt nun als „second-hit“ eine entzündliche Komponente hinzu, spricht man von NASH. Hier scheinen oxidativer Stress und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (pro-inflammatorische Zytokine, z.B. Tumornekrosefaktor- α , TNF- α) ebenso wie die Hemmung anti-inflammatorischer Zytokine (z.B. Adiponectin), eine entscheidende Rolle zu spielen (Hübscher 2006). Wechselwirkungen zwischen lipidhaltigen Hepatozyten, Kupfer'schen Sternzellen und Immunzellen bedingen die weitere Progression der NASH zu Fibrose und Zirrhose (Marra et al. 2005, siehe auch 1.4).

Histologisch betreffen die Leberveränderungen bei NAFLD, ähnlich wie bei der ALD, hauptsächlich das Leberparenchym und hier hauptsächlich den perivenösen Bereich. Zunehmend werden jedoch auch die portalen und periportalen Auffälligkeiten berücksichtigt. Bei den Parenchymläsionen werden drei Stufen unterschieden: NAFLD, NASH und Zirrhose. Die Übergänge zwischen den Stadien sind fließend und die histologischen Läsionen sind potentiell reversibel, wobei die Reversibilität jedoch mit zunehmender Zirrhose abnimmt. Die Leberverfettung bei der NAFLD ist hauptsächlich von makrovesikulärer Art. Die Quantifizierung erfolgt in Prozent der fettvakuolentragenden Hepatozyten. In Kollektiven mit HCV-positiven Patienten wurde folgende Schweregradeinteilung vorgeschlagen: <10% milde Leberverfettung, 10-30% mäßiggradige Leberverfettung und >30% hochgradige Leberverfettung (Castera et al. 2003, Fartoux et al. 2005). Eine andere Einteilung wurde von Poynard et al. (Poynard et al. 2005) verwendet: S0=keine Leberverfettung, S1=minimale Leberverfettung (bis zu 5%), S2=moderate Leberverfettung (6-33%), S3=ausgeprägte Leberverfettung (34-66%) und S4=schwere Leberverfettung (67-100%). Die Steatohepatitis (NASH) ist durch (über die einfache Verfettung hinausreichende) Leberzellschäden, Zeichen der Inflammation und Fibrosezeichen charakterisiert. Die wichtigste Veränderung ist das zelluläre „ballooning“ der Hepatozyten, welches mit dem Anfallen von Hyalin assoziiert ist. Dies wird in Form sog. Mallory-bodies angereichert, welche mittels immunhistochemischer Methoden dargestellt werden können. Typisch ist außerdem der Nachweis apoptotischer Hepatozyten. Megamitochondrien, wie sie für die ALD typisch sind, wurden ebenfalls beschrieben. Die Zeichen der Inflammation sind zumeist mäßig ausgeprägt. Es finden sich vor allem neutrophile Leukozyten sowie Lymphozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen. Die parenchymatöse Fibrose ist typischerweise perisinusoidal und/oder perizellulär verteilt. Sie kann bis zum Vollbild der Leberzirrhose voranschreiten (siehe auch 1.5). Die portalen und periportal

Auffälligkeiten sind teils durch entzündliche Läsionen wie bei chronischer Hepatitis, teils durch biliäre Veränderungen wie bei geringgradiger Gallenwegobstruktion, gekennzeichnet (Hübscher 2006).

Obwohl die Leberverfettung an sich gut durch nicht-invasive Methoden nachgewiesen werden kann, lässt sich die Unterscheidung zwischen NAFLD und NASH nur histologisch treffen (Joy et al. 2003).

1.5 Insulinresistenz

Die Rolle der Insulinresistenz in der Entstehung von fibrotischem Leberumbau wurde insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C (CHC) untersucht. Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der Insulinresistenz bei HCV-positiven Patienten zwischen 32-69% liegt (Harrison 2006, Moucari et al. 2008). Die Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln eines Diabetes mellitus ist in dieser Population deutlich erhöht (Mehta et al 2000, Mehta et al. 2003). Es konnte gezeigt werden, dass die Insulinresistenz im Rahmen der CHC-Infektion bereits früh und vor der Entwicklung der Leberzirrhose auftritt (Yazicioglu et al. 2004). Versuche am Tiermodell (mit transgenen Mäusen) zeigten ebenfalls, dass Insulinresistenz vor Störungen der Glukosetoleranz, Leberveränderungen oder Gewichtszunahme auftrat. Sie ist also eine direkte Folge der HCV-Infektion (Shintani et al. 2004). In einer früheren Studie konnten die Autoren außerdem zeigen, dass die Insulinresistenz der hepatischen Steatose vorangeht und somit eine Ursache und nicht Folge derselben ist (Moriya et al. 1997). Neuere Studien versuchen den Entstehungsmechanismus der Insulinresistenz und Fettleberhepatitis auf molekularer Ebene zu klären. Eine Zusammenfassung der neuesten Forschungsergebnisse findet sich bei Blonsky et al. (Blonsky et al. 2008). Die Entwicklung metabolischer Komplikationen ist vom Genotyp abhängig. So ist die Prävalenz und Schwere der Steatose bei Patienten mit HCV vom Genotyp 3 deutlich höher als bei Patienten mit anderem Genotyp (Adinolfi et al. 2001, Lonardo et al. 2006, Matos et al. 2006).

In Kollektiven mit Hepatitis-C-positiven Patienten gilt der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Fettleberhepatitis (NASH) und Fibroseentwicklung als bewiesen. Studien mit HIV-HCV-koinfizierten Patienten zeigen derzeit noch uneinheitliche Ergebnisse. So fanden Merchante et al. (Merchante et al. 2006) und Halfon et al. (Halfon et al. 2009) keinen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Fibroseentwicklung bzw. -progression bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten. 2009 zeigten Merchante et al. (Merchante et al. 2009) hingegen einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Lebersteifigkeit und Ryan et al. (Ryan et al. 2009) fanden eine Asso-

ziation von Insulinresistenz mit fortgeschrittener Leberfibrose und hohem BMI in dieser Patientengruppe.

1.6 Fibroseentstehung und Komplikationen

Als Leberfibrose bezeichnet man eine zunehmende Einlagerung kollagenen Bindegewebes in das Lebergewebe als Folge eines Parenchymschadens. Sie beginnt in der Regel in der Portalregion und breitet sich in Richtung der zentralen Lebervenen aus. Sie entsteht als Reaktion auf chronische Leberschädigung und wird daher auch als „Vernarbung“ der Leber bezeichnet. Das Endstadium des Umbaus, wenn ein Großteil des Parenchyms durch Bindegewebe ersetzt ist, wird als Leberzirrhose bezeichnet. Die Schädigung ist nun irreversibel (Török et al. 2008).

Die Komplikationen der Leberzirrhose sind zahlreich und meist schwerwiegend. Zu den gefürchtetsten zählen die Ösophagusvarizenblutung bei portaler Hypertension, spontane bakterielle Peritonitis bei Aszites, das Coma hepaticum bei hepatischer Enzephalopathie, das hepatorenale Syndrom und die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (Renz-Polster et al. Basislehrbuch Innere Medizin, 2004).

1.7 Histologische Veränderungen der Leber bei HIV

Nur wenige Studien haben sich bisher mit den histologischen Veränderungen der Leber bei HIV-infizierten Patienten mit chronisch erhöhten Leberwerten bzw. chronischer Lebererkrankung beschäftigt. Lemoine et al. (Lemoine et al. 2006) untersuchten 14 mit HAART behandelte HIV-positive Patienten, von denen 9 eine Insulinresistenz aufwiesen. Diese erhielten aufgrund unklarer chronischer Leberwerterhöhung eine Leberbiopsie. Es fand sich eine NASH bei sechs der neun insulinresistenten Patienten und bei zwei der fünf nicht-insulinresistenten Patienten. Verglichen mit einer nach Alter und BMI gematchten Gruppe von NAFLD-Patienten, fand sich keine signifikante Erhöhung der Fibroserate. Ingiliz et al. (Ingiliz et al. 2009) fanden bei einer Gruppe von 30 HIV-infizierten Patienten mit chronisch erhöhten Leberwerten, bei denen andere Ursachen, z.B. Koinfektion mit Hepatitisviren, Alkoholabusus, ausgeschlossen wurden, eine hohe Rate an histologischen Veränderungen (bei 22 von 30 Patienten). Am häufigsten fand sich eine NASH (16 Patienten). Eine signifikante Fibrose lag bei 18 Patienten vor, diese war bei 13 Patienten mit einer Steatose assoziiert. Das Vorliegen einer NASH war außerdem mit hohem Nüchternblutzucker und hohen Insulinwerten vergesellschaftet.

1.8 Verfahren zur Fibrosegradbestimmung und Diagnose der Leberzirrhose

1.8.1 Invasive Methoden

Zur Beurteilung des Fibrosegrades und Diagnose der Leberzirrhose gilt die Leberbiopsie weiterhin als „Goldstandard-Methode“. Die Entnahme einer Lebergewebeprobe mittels ultraschallgestützter Punktion stellt einen invasiven Eingriff dar. Hierbei kann es, trotz höchster Sorgfalt, zu Komplikationen kommen. Am häufigsten sind postinterventionelle Schmerzen durch peritoneale Reizung (Saadeh, Cammell et al. 2001). Weitere, zum Teil schwerwiegende Komplikationen können sein: Blutungen und Nachblutungen, arterielle Hypotension, Bakteriämie, die Entstehung eines subphrenischen Abszesses sowie Auftreten eines Hämato- oder Pneumothorax. Dies kann in seltenen Fällen einen Krankenhausaufenthalt oder eine Operation notwendig machen. Die Komplikationsrate wird mit etwa 0,6-5% angegeben (Gunneson, Menon et al. 2002). Die meisten Komplikationen werden, bis auf wenige Ausnahmen, in den ersten 24 Stunden nach Intervention erkannt (Piccinino et al. 1986). Eine ambulante Durchführung ist jedoch möglich, ohne dass eine erhöhte Komplikationsrate dokumentiert ist (Perrault et al. 1978, Sherlock et al. 1984).

1.8.2 Nicht-invasive Methoden

Während die Leberbiopsie weiterhin als „Goldstandard“ angesehen wird, wurden in den vergangenen Jahren verschiedene nicht-invasive Methoden der Fibrosegradbestimmung entwickelt. Sie sollen insbesondere die Beurteilung des individuellen Erkrankungsverlaufes erleichtern. Die Leberbiopsie eignet sich aufgrund der Invasivität, der hohen Kosten, des Risikos von Komplikationen und der geringen Akzeptanz durch den Patienten nur sehr eingeschränkt zur Verlaufsbeurteilung. Somit erscheinen nicht-invasive diagnostische Verfahren ein hilfreiches Instrument, um ein Fortschreiten der Fibrose oder Therapieerfolge zu monitoren (Afdahl et Nunes. 2004). Die verschiedenen Methodikansätze können grob in serummarkergestützte (z.B. FibroTest®, APRI-Score u.a.) und bildgebende Verfahren (z.B. FibroScan®) unterteilt werden. Bei ihrer Evaluation galt die Leberbiopsie als Referenzstandard. Die Mehrzahl dieser Methoden wurden bei Patienten mit chronischer Virushepatitis, meist Hepatitis-B oder -C, untersucht.

1.4.2.1 Serologische Marker

Serologische Marker der Fibroseentstehung können grob in unspezifische Marker und Indices und solche, die Proteine der extrazellulären Matrix darstellen, unterteilt werden.

Bei einer Schädigung der Leberzellen steigen die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie Bilirubin im Serum an. Die Höhe des Transaminasenanstiegs korreliert allerdings nur mäßig mit dem Ausmaß der Zellschädigung. Es konnte aber gezeigt werden, dass eine AST/ALT-Ration > 1 bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion positiv mit dem Fibrosegrad der Leber assoziiert ist. (Park, Lin et al. 2000). Im Endstadium der Leberzirrhose tritt ein Abfall des Serumalbumins auf. Ein weiterer Parameter für die Beurteilung der Leberfunktion ist die Thromboplastinzeit (TPZ, Quick-Wert, INR), da die zugrundeliegenden Gerinnungsfaktoren in den Leberzellen synthetisiert werden. Ein Abfall der TPZ korreliert hierbei mit einer schlechten Prognose. Karasu et al. (Karasu, Tekin et al. 2007) konnten außerdem bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und C zeigen, dass ein Abfall der Thrombozyten im Serum bei sekundärem Hypersplenismus, bei Leberzirrhose ebenfalls positiv mit dem Fibrosegrad korreliert.

Bestimmte Proteine der extrazellulären Matrix erlauben, ebenfalls Rückschlüsse auf die Fibrogenese der Leber zu ziehen (Rosenberg, Voelker et al. 2004). Hierzu gehören z.B. die Bestimmung von Hyaluronsäure (McHutchison, Blatt et al. 2000; Parise, Oliveira et al. 2006), der Nachweis des Glykoproteins YKL-40 im Serum (Johansen, Christoffersen et al. 2000; Saitou, Shiraki et al. 2005) sowie die laborchemische Bestimmung von PIIINP (Aminoterminales Propeptid des Typ III Prokollagens), welche ebenfalls eine positive Korrelation mit der hepatischen Fibrosierung aufweist (Serejo, Costa et al. 2001). Weiterhin fallen die Bestimmung von Laminin und Gewebismetalloproteinasen und ihrer Inhibitoren (TIMPs) in diese Kategorie (Oh, Afdahl. 2001).

1.4.2.2 Nicht-invasive Tests

Zunehmend gewinnen die ausgefeilteren nicht-invasiven Tests an Bedeutung. Sie werden anhand verschiedener Serummarker mit unterschiedlich komplexen mathematischen Algorithmen errechnet.

Der einfachste unter ihnen ist der APRI-Score, welcher 2003 von Wai et al. entwickelt wurde (Wai, Greenson et al. 2003). Er berücksichtigt den AST/Thrombozyten-Ratio Index. Bei einem errechneten Wert von $> 1,5$ ist eine Fibrose sehr wahrscheinlich, bei Werten $< 0,5$ gilt eine Fibrose als praktisch ausgeschlossen. Für das Vorliegen einer Leberzirrhose gilt ein Schwellenwert von > 2 . Weitere Studien bestätigten die positive Korrelation zwischen APRI-Score und hepatischer Fibrosebildung (Castera, Vergniol et al. 2005; Lackner, Struber et al. 2005; Loeza-del-Castillo, Paz-Pineda et al. 2008; Silva Jr, Fakhouri et al. 2008).

Aus dem Verhältnis von AST zu ALT, unter zusätzlicher Berücksichtigung der Thrombozytenzahl, errechnet sich der Pohl Score (Pohl, Behling et al. 2001). Der FIB-4-Index lässt sich anhand des Patientenalters, der Bestimmung der AST, ALT sowie der Thrombozytenzahl im Serum errechnen (Sterling, Lissen et al. 2006). Verschiedene Studien bestätigten einen verlässlichen Zusammenhang mit der Fibroseprogression (Vallet-Pichard, Mallet et al. 2007; Adler, Gulbis et al. 2008). Der 2002 von Forns et al. vorgeschlagene Forns-Index berechnet sich aus der Thrombozytenzahl, der Gammaglutamyltransferase (GGT), dem Patientenalter und dem Cholesterinspiegel (Forns, Ampurdanes et al. 2002).

Noch komplexer ist der FibroTest®. Er berücksichtigt die folgenden Laborparameter: α 2-Makroglobulin, Haptoglobin, GGT, Bilirubin und Apolipoprotein A1 sowie Alter und Geschlecht in einem mathematischen Algorhythmus (Imbert-Bismut et al. 2001, Poynard et al. 2003). Es gilt die folgende Korrelation mit dem METAVIR-Score: 0,00-0,21=F0, 0,22-0,27=F0-F1, 0,28-0,31=F1, 0,32-0,48=F1-F2, 0,49-0,58=F2, 0,59-0,72=F3, 0,73-0,74=F3-F4, 0,75-1,00=F4.

1.4.2.3. Bildegebende Verfahren

Verschiedene bildegebende Verfahren, wie die Abdomen-Sonographie, die MRT oder CT, können Hinweise auf eine fibrotische Leberveränderung geben. Sie zeigen in verschiedenem Ausmaß die knotige Parenchymveränderung, die höckerige Oberflächenstruktur, Organvergrößerung sowie Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszitesbildung, Splenomegalie, intraabdominelle Varizen sowie hepatozelluläre Karzinome. Eine verlässliche Einteilung des Fibrosegrades, insbesondere im präzirrhotischen Stadium, lassen sie aber nicht zu.

Um eine Beurteilung des Fibrosegrades mit bildegebenden Verfahren zu ermöglichen, wurde die auf Ultraschall basierende transiente Elastometrie bzw. Elsatographie (FibroScan®, Echosens, Paris, Frankreich) entwickelt. Sie ermöglicht die Steifigkeit des Lebergewebes zu messen und somit Rückschlüsse auf den Grad der Fibrosierung zu ziehen. In den vergangenen Jahren beschäftigten sich gleich mehrere Studien mit der Evaluation dieser Methode zur nicht-invasiven Fibrosegradbestimmung (Castera, Vergniol et al. 2005; Ziol, Handra-Luca et al. 2005; Carrion, Navasa et al. 2006; de Ledinghen, Douvin et al. 2006; Foucher, Chanteloup et al. 2006; Marcellin, Ziol et al. 2008, Kamphues et al. 2009).

Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Untersuchung des hepatischen Blutflusses mittels Doppler-Sonographie ebenfalls die Einschätzung des Fibrosegrades ermöglichen kann (Lutz et al, 2012)

1.9 Methoden zur Beurteilung der Leberverfettung

Da das Vorliegen einer signifikanten Hepatosteatose bzw. Steatohepatitis, wie bereits erläutert, einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung der Leberfibrose hat, soll hier noch einmal kurz auf die Beurteilung der Leberverfettung eingegangen werden.

Der Grad der Leberverfettung kann anhand der histologischen Untersuchung der, bei der Leberbiopsie gewonnenen Gewebeproben beurteilt werden. Hier wird der Anteil der Leberzellen, welche Fettablagerungen tragen, in Prozent angegeben. Außerdem kann zwischen einer Mikro- oder Makrovaskulären Verfettung unterschieden werden. Nachteil dieser Methode ist, dass nur ein kleiner Ausschnitt beurteilt werden kann, die Leberverfettung aber sehr inhomogen verteilt sein kann.

Einen Überblick über das gesamte Leberparenchym ermöglicht die Sonographie. Sie erlaubt jedoch nur eingeschränkte Aussagen über den Grad der Leberverfettung und wird durch das Bestehen einer fortgeschrittenen Leberfibrose verfälscht (Yao et al. 2001). Einen weiteren Hinweis auf eine signifikante Leberverfettung kann die Enzymdiagnostik liefern. Eine Erhöhung von ALT, GGT, Glutamatdehydrogenase (GLDH) und Cholinesterase (ChE) spricht für das Vorliegen einer Steatose. Das Ausmaß des Enzymanstiegs erlaubt jedoch keine Rückschlüsse auf den Grad der Leberverfettung.

Poynard et al.(Poynard et al. 2005) etablierten erstmals einen nicht-invasiven Test zur Beurteilung der Leberverfettung (SteatoTest®). Er berücksichtigt verschiedene Biomarker welche mit einer signifikanten Steatose assoziiert sind und errechnet in einem mathematischen Algorithmus den Grad der Leberverfettung, wobei S0=keine Leberverfettung, S1=minimale Leberverfettung (bis zu 5%), S2=mäßige/moderate Leberverfettung (6-32%), S3-4=schwere Leberverfettung (33-100%) entspricht.

1.10 Fragestellungen der Arbeit

Die folgenden Fragen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden.

1. *Finden sich bei HIV-monoinfizierten Patienten mit Anhalt für eine Lebererkrankung, (chronische ALT-Erhöhung, portale Hypertension) auch Leberparenchymveränderungen in der Biopsie?*
2. *Wie genau korrelieren die Ergebnisse der nicht-invasiven Verfahren in Bezug auf die Feststellung einer signifikanten Fibrose oder Steatose mit den Ergebnissen der Biopsie und wie unterscheidet sich die Konkordanz zwischen den drei Untersuchungsgruppen (HIV-monoinfizierte, HCV-monoinfizierte und HIV/HCV-koinfizierte Patienten)?*
3. *Gibt es Faktoren, die mit Diskordanz der Verfahren (hier insbesondere FibroScan® und Biopsie) vergesellschaftet sind und unterscheiden sich diese in den drei Untersuchungsgruppen?*

2. Methoden und Material

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Im Zeitraum von September 2008 bis Juni 2011 wurde eine retrospektive klinische Fall-Kontrollstudie mit 53 Patienten, welche sich aufgrund chronischer Leberveränderungen bei HIV- oder HCV-Monoinfektion oder HIV/HCV-Koinfektion in der ambulanten Lebersprechstunde des Auguste-Viktoria-Klinikums vorstellten, durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, welche zur weiteren Abklärung eines chronischen Leberschadens eine Leberbiopsie erhielten. Bei allen Patienten wurde darüber hinaus die Steifigkeit des Lebergewebes mittels transientser Elastometrie ermittelt sowie der APRI-Score, der FibroTest® und der SteatoTest® kalkuliert. Die Leberdichtemessungen fanden bevorzugt vor der Leberpunktion statt. Zwischen der Probenentnahme und der FibroScan®-Untersuchung wurde eine maximale Zeitdifferenz von drei Monaten definiert.

Einschlusskriterien waren:

- Unterschriebene Einwilligungserklärung zur Leberbiopsie
- Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit HIV-Infektion und erhöhten Transaminasen (mind. 2x innerhalb der letzten 6 Monate) oder Zeichen der portalen Hypertension
- Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit chronischer Hepatitis-C-Infektion
- Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit chronischer HIV/HCV-Koinfektion

Ausschlusskriterien waren:

- das Vorliegen einer Schwangerschaft bei weiblichen Probanden
- akute Hepatitis jedweder Genese
- aktive oder chronische HBV- oder HDV-Koinfektion
- Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen: Hämochromatose, M. Wilson, Autoimmunhepatitis, α 1-AT-Mangel oder einer anderen Hepatopathie
- Vorliegen einer akuten Sepsis

- Vorliegen einer Kontraindikation zur Leberbiopsie wie z.B. Aszites, schwere Gerinnungsstörungen, eitrige Cholangitis, Störungen der Thrombozytenaggregation, Verschlussikterus, Chilaiditi-Syndrom, Echinokokkuszysten, schweres Lungenemphysem, Leberhämangiome, rechtsseitiges Pleuraempyem oder subphrenischer Abszess, fehlende Einwilligung
- Opportunistische Infektion bei HIV oder Behandlung derselben in den letzten 6 Monaten

2.2 Transiente Elastometrie (FibroScan®)

2.2.1 Prinzip der Untersuchung



Abbildung 1: FibroScan® (Highleyman 2006)

Die transiente Elastometrie (TE) mittels FibroScan® (Echosens, Paris, France) beruht auf der Messung der Lebersteifheit mittels Ultraschall (Sandrin et al. 2003). Das Gerät hat einen speziellen Schallkopf, der in Leberhöhe zwischen den Rippen aufgesetzt wird (siehe Abb.1). Der Kopf enthält einen 50 Hertz-Vibrator, welcher eine niederfrequente Welle mit einer Ausbreitungsgeschwindigkeit von 1m/s aussendet. Weiterhin ist eine 5-MHz-Ultraschallsonde integriert. Je fester und unelastischer die Leber, desto schneller laufen die Wellen hindurch. Dies wird gleichzeitig mit der Ultraschallsonde beobachtet und gemessen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit steht in einer direkten Beziehung zur Gewebesteifheit (das elastische Modul E kann ausgedrückt werden als $E = 3qV^2$, wobei V die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle

und q die Massendichte des Gewebes ist). Die Verformung wird als quantitativer Wert in Kilo-Pascal (kPa) angegeben. Je stärker die Leber fibrosiert ist, desto geringer wird sie verformt und desto höher sind die Werte. Die TE misst die Steifheit des Lebergewebes über ein Volumen, das in etwa einem Zylinder von 1cm Durchmesser und 4cm Länge entspricht und zwi-

schen 25 und 65mm unterhalb der Oberfläche liegt. Dieses Volumen ist mindestens 100x größer als eine Biopsieprobe und somit weitaus repräsentativer für das gesamte Lebergewebe. Bei schwerem Übergewicht und Bauchwasser ist die Methode allerdings erschwert oder gar nicht durchführbar, da die Ultraschalleellen durch das Fett und die Flüssigkeit verlangsamt werden. Ein spezieller Schallkopf mit einer höheren Eindringtiefe wurde für übergewichtige Patienten entwickelt und kann eine Messung dennoch möglich machen. Die TE wurde bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion an großen Kollektiven validiert (Foucher J et al. 2006 und Ziol et al. 2005). Wie auch bei anderen Methoden, einschließlich der Leberbiopsie, nimmt ihre Sensitivität und Spezifität mit dem Ausmaß des Fibrosegrades zu. Weitere Anwendungsgebiete wie z.B. bei chronischer Hepatitis-B-Infektion und NASH wurden in den letzten Jahren erschlossen (Oliveri et al. 2008, Yoneda et al. 2007).

2.2.2 Durchführung

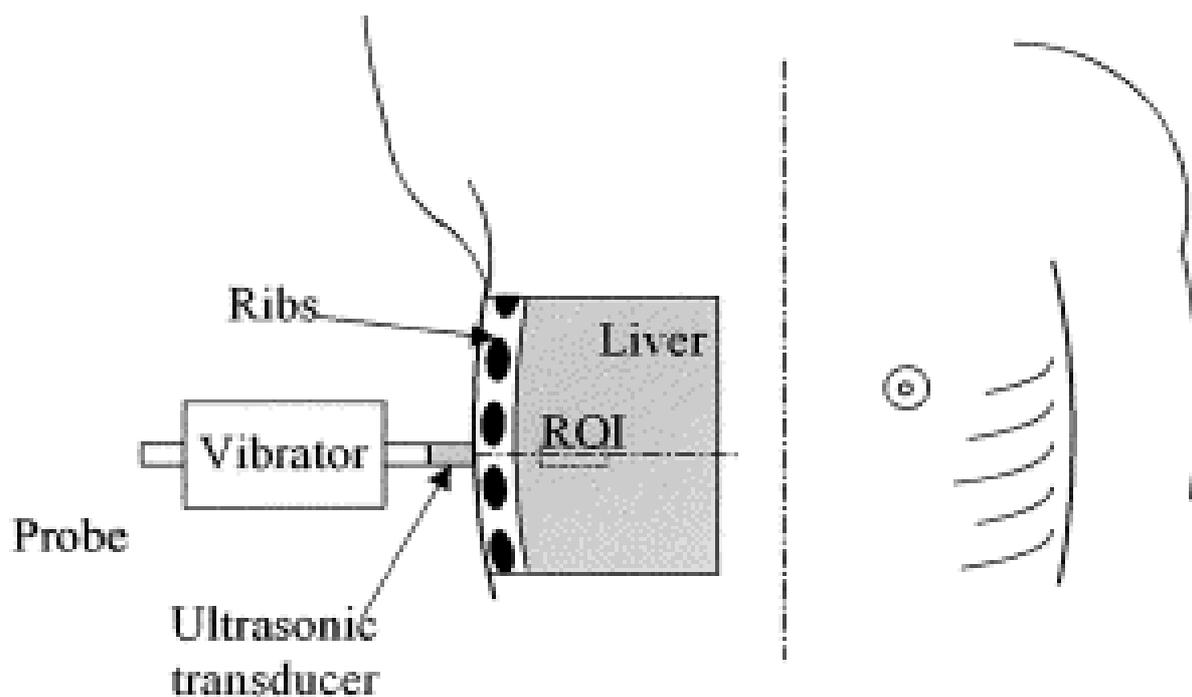


Abbildung 2: Positionierung der Ultraschallsonde (Sandrin, Fourquet et al. 2003)

Zur Durchführung der TE wird der Patient in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege positioniert. Der rechte Arm befindet sich in maximaler Abduktionsstellung über dem Kopf. Um ein optimales Untersuchungsergebnis zu erzielen, sollte der Patient während der Untersuchung nicht Sprechen und möglichst ruhig atmen.

Vor Beginn der Untersuchung wird etwas Ultraschallgel auf den Sondenkopf appliziert. Der Schallkopf wird dann interkostal über dem rechten Leberlappen auf der mittleren Axillarlinie, etwa in Höhe des Xiphoids senkrecht zur Körperoberfläche platziert. In dieser Position wird mit der höchsten Wahrscheinlichkeit der größte Leberquerschnitt erfasst (siehe Abb.2). In den Sondenkopf ist ein Druckfühler integriert, welcher den vom Untersucher ausgeübten Druck wahrnimmt. Eine Anzeige auf dem Display stellt diesen in Form von Balken dar (siehe Abb.4). Nur bei optimalem Druck (Balken befindet sich im grünen Bereich) kann die Messung gestartet werden. Bei zu hohem (Balken befindet sich im roten Bereich) oder zu niedrigem Druck (Balken befindet sich im orangefarbenem Bereich) findet keine Messung statt. Wichtig ist außerdem, auf den korrekten Messbereich zu achten. Größere Gefäße oder heterogenen Strukturen im Messbereich oder das versehentliche Messen über Lungengewebe können das Messergebnis verfälschen. Hierzu visualisiert der Monitor zwei Ultraschallbilder im A- und TM-Modus im linken oberen Bildschirmquadranten (siehe Abb.3).



Abbildung 3: Monitor des FibroScan® (Laurent Castera 2007)

Der A-Modus (A steht für Amplitudenmodulation) gibt das von der Sonde empfangene Echo in einem Diagramm wieder, wobei auf der x-Achse die Eindringtiefe und auf der y-Achse die Echostärke abgetragen wird. Für ein gutes Messergebnis sollte eine lineare Gerade angestrebt werden, da Auslenkungen oder ein konkavbogiger Verlauf auf Heterogenität im Messbereich hinweisen. In diesem Fall sollte die Sonde neu positioniert werden. Der TM-Modus (englisch für time motion) gibt das gesendete Signal in zeitabhängigen Graustufen wieder. Hier muss auf eine homogene Struktur geachtet werden, da heterogene Anteile, z.B. weiße Bereiche oder ein immer dunkler werdendes Signal auf größere Gefäße im Messbereich oder falsches Gewebe hinweisen. Auch in diesem Fall muss ein anderer Messbezirk ausgewählt werden.

Mittels eines Druckknopfes am Handgriff der Sonde wird die Messung gestartet, der Patient verspürt dabei einen kurzen Druck. Das jeweilige Messergebnis wird im Display angezeigt. Pro Patient werden zehn Messungen durchgeführt, die einzelne Messung dauert etwa 15 Sekunden. Als Endergebnis wird der Median von zehn gültigen Messungen angegeben. Bei einer geeigneten Sondenpositionierung erfolgen alle Messungen an derselben Stelle. Im rechten oberen Bildschirmquadranten wird der Deformationsgrad der Leber bildlich als weiße Gerade in Abhängigkeit von Zeit (horizontale Achse) und Tiefe (vertikale Achse) dargestellt. Ihr Verlauf gibt die Geschwindigkeit der Ausbreitung wieder, wobei die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwelle direkt proportional zur Neigung der weißen Linie ist. Je steiler die Linie abfällt, desto härter ist das Lebergewebe und desto fortgeschrittener die Fibrose (siehe Abb.3 und 4).

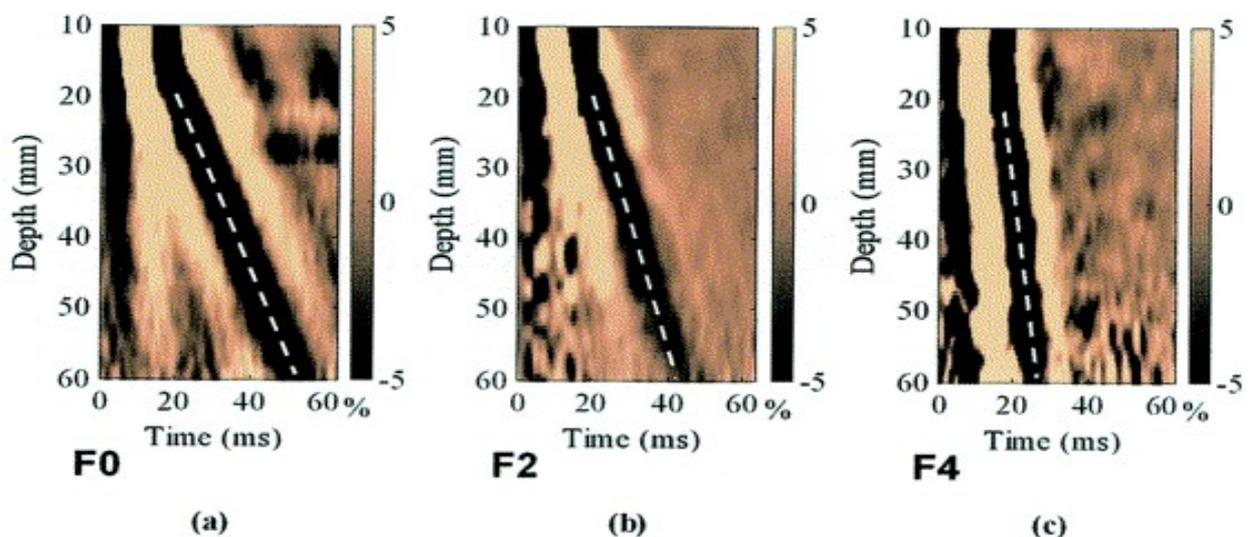


Abbildung 4: Unterschiedliche Elastographien am Beispiel verschiedener Deformationsgrad-darstellungen: (a) F 0 (keine Fibrose); (b) F 2 (signifikante Fibrose); (c) F 4 (Leberzirrhose) (Sandrin, Fourquet et al. 2003)

Diese Darstellung ermöglicht es, die Verwertbarkeit des Untersuchungsergebnisses direkt einzuschätzen. Weicht die hier dargestellte Gerade von der Idealform ab indem sie sich z.B. verbreitert oder abknickt, sollte die Messung in einem anderen Intercostalraum wiederholt werden.

2.2.3 Gültigkeitskriterien der Untersuchung

Um ein gültiges Ergebnis zu erzielen muss auf die korrekte Positionierung der Sonde wie unter 2.2.2 beschrieben, geachtet werden. Die Software bestimmt, ob eine Messung erfolgreich war oder nicht. Für ungültige Messungen wird kein Ergebnis ausgegeben. Das Untersuchungsergebnis (angegeben in kPa) entspricht laut Anweisung des Herstellers dem Median aus zehn gültigen Messungen. Die Steifheit des Lebergewebes wird in einem Rahmen von 2,5 – 75 kPa angegeben. Die Validität der Ergebnisse hängt weiterhin von zwei wichtigen Parametern ab:

1. dem IQR (interquartile range), welcher die Variabilität der validen Messungen wiedergibt und nicht über 30% des Medianwertes hinausgehen sollte (Lucidarme et al. 2007),
2. der Erfolgsrate (Anteil der erfolgreichen Messungen an der Gesamtzahl der Messungen), welche mindestens 60% betragen sollte.

2.2.4 Beurteilung der Untersuchungsergebnisse

„Normale“ Werte für die Steifheit des Lebergewebes wurden an 429 gesunden Probanden ohne Hinweise auf eine Erkrankung der Leber und mit normalen Leberenzymwerten, welche sich einer medizinischen Check-Up-Untersuchung unterzogen, ermittelt (Roulot et al. 2008). Der mittlere Wert der Lebersteifheit betrug $5.5 \pm 1,6$ kPa. Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Steifheit des Lebergewebes, jedoch waren die Werte bei männlichen Probanden signifikant höher als bei weiblichen (Corpechot et al. 2006) und zwar 5.8 ± 1.5 gegenüber 5.2 ± 1.6 kPa, $p = 0.0002$.

Castera et al. (Castera et al. 2008) definierten für die Fibrosegradbestimmung bei chronischer Hepatitis-C-Infektion folgende Bereiche:

- 2,5-7,0 kPa: keine oder nur milde Fibrose, entspricht METAVIR F0-F1
- 7,1-9,5 kPa: signifikante Fibrose, entspricht METAVIR F2
- 9,6-12,5 kPa: schwere Fibrose entspricht METAVIR F3
- über 12,5 kPa: Zirrhose, entspricht METAVIR F4.

2.2.5 Reproduzierbarkeit und Fehlerquellen

Mehrere Studien haben die gute Reproduzierbarkeit der TE mit hoher Intra-Beobachter- (96-98%) und Inter-Beobachter- (89-98%) Übereinstimmung belegt (Konate et al. 2006, Fraquelli et al. 2006). Die Untersuchungstechnik ist leicht zu erlernen. Nur wenige Übungsstunden unter Anleitung genügen, um die Untersuchung eigenverantwortlich durchzuführen (Boursier et al. 2006).

Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) $> 28 \text{ kg/m}^2$ kann die Untersuchung erschweren, jedoch ist eine Untersuchung durch die Entwicklung neuer Schallsonden möglich. Studien an Patienten mit NAFDL haben gezeigt, dass eine Untersuchung sogar bis zu einem BMI von 40 kg/m^2 durchführbar ist (de Ledhingen et al. 2006, Takeda et al. 2006, Fukuzawa et al. 2006). Das Vorhandensein von Aszites macht die Untersuchung jedoch unmöglich, da die Vibration nicht auf das Lebergewebe übertragen wird. Weitere Fehlerquellen können die Weite des Intercostalraums, eine unsachgemäße Positionierung des Schallkopfes oder das Vorliegen einer akuten Hepatitis sein (Friedrich-Rust et al. 2007). Das Vorliegen einer Steatosis hepatis kann ebenfalls das Untersuchungsergebnis beeinträchtigen.

2.3 Leberbiopsie und Histologie

Voraussetzung für die Durchführung der Leberbiopsie ist das Vorliegen der unterschriebenen Aufklärung und Einwilligungserklärung und aktueller Gerinnungswerte. Kontraindikationen zur Untersuchung (siehe 2.1 Ausschlusskriterien 7.) müssen ausgeschlossen sein. Die Untersuchung wird von einem erfahrenen Internisten in der endoskopischen Ambulanz durchgeführt.

Eine besondere Prämedikation ist in der Regel nicht notwendig. Im Einzelfall kann man vor der Untersuchung 5–10 mg Diazepam (Valium) oder 3–5 mg Midazolam (Dormicum) intravenös verabreichen. Dabei müssen die Gefahren der Sedierung (z.B. respiratorische Insuffizienz) ebenso berücksichtigt werden, wie auch die beeinträchtigte Steuerung von Atembewegungen. Zunächst wird eine gründliche Hautdesinfektion und Lokalanästhesie mit Lidocain (0,5–2%) durchgeführt. Die Biopsie erfolgt in Rückenlage, eventuell auch mit etwas angehobener rechter Schulter, nach perkutorischer oder sonographischer Feststellung des geeigneten Intercostalraumes, unterhalb des Sinus phrenicocostalis, zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie in Expiration oder Atemmittellage.

In der ersten Stunde nach der Biopsie sollten Blutdruck und Pulsfrequenz 1/4-stündlich gemessen werden, in den folgenden 2 Stunden 1/2-stündlich. Bei hospitalisierten Patienten erscheint es sinnvoll, im Anschluss über weitere 5 Stunden stündliche Kontrollen durchzuführen. Es wird

darauf geachtet, dass bei ambulanter Durchführung der Punktion eine 6-8- stündige Bettruhe eingehalten wird. Die Patienten werden über die Möglichkeit einer sehr seltenen späteren Blutung informiert und angewiesen, sich bei entsprechenden Symptomen unverzüglich ärztlich untersuchen zu lassen.

Die so gewonnen Gewebeproben werden in Paraffin eingebettet und mittels Hämatoxylin-Eosin, Faser- und Eisenfärbung sowie PAS angefärbt. Ein erfahrener Pathologe untersucht und bewertet das entnommene Gewebe anhand standardisierter Kriterien. Der Fibrosegrad wird nach dem METAVIR-Score (Staging) eingeteilt. Hierbei gilt:

F0 - keine Fibrose

F1 - portale Fibrose ohne Septen

F2 - portale Fibrose mit wenigen Septen

F3 - zahlreiche Septen ohne Zirrhose

F4 - Zirrhose

(METAVIR Cooperativ Study Group, 1994).

Ebenso erfolgt die Einteilung der entzündlichen Aktivität (Grading) nach den METAVIR-Kriterien:

A0 - keine entzündliche Aktivität

A1 - geringe entzündliche Aktivität

A2 - mäßiggradige entzündliche Aktivität

A3 - ausgeprägte entzündliche Aktivität.

Maßgeblich für die Einteilung ist hier das Vorliegen von nekro-inflammatorischen Läsionen wie Mottenfraßnekrosen und lobulären Nekrosen (Bedossa et al. 1996). Um eine adäquate diagnostische Aussage zu gewährleisten, sollte die Gewebeprobe min. 15mm betragen und einen Durchmesser von 1,2-1,8 mm haben, um eine Mindestanzahl von 10 Portalfeldern zu gewährleisten (Schirmacher et al. 2004).

2.4 Laborchemische Parameter

Am Tag der TE erfolgt bei allen Patienten eine Blutentnahme. Es werden die folgenden Parameter bestimmt: Thrombozyten, AST, ALT, GGT, Bilirubin, nüchtern Blutzucker (BZ), Cholesterin,

Triglyzeride (TG), α -2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, Alphafetoprotein (AFP), Albumin, C-reaktives Protein (CRP), Quick, nüchtern Insulinspiegel, D-Dimere und Interleukin-6 (IL-6). Außerdem werden für jeden Patienten der FibroTest® und SteatoTest® sowie der APRI-Score und HOMA-Index berechnet.

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen werden auf einem PC mit dem Betriebssystem Windows 7 durchgeführt. Es werden die statistischen Funktionen der Open Office calc. Software sowie das Statistikprogramm SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) genutzt.

Aus den quantitativen Variablen werden die Mediane oder Mittelwerte sowie die Wertebereiche ermittelt. Die Konkordanz zwischen den Untersuchungsmethoden wird mittels Cohen's Kappa (K) beschrieben. Hierbei wird das Ergebnis der histologischen Gewebeprobeanalyse als Goldstandard angesehen. Ist $K=1$, so besteht eine vollkommene Übereinstimmung der Untersuchungsmethoden, $K=0$ würde der zufälligen Übereinstimmung beider Methoden entsprechen. K kann auch negative Werte annehmen, wenn die Übereinstimmung zwischen zwei Methoden unter der durch Zufall erwartbaren Übereinstimmung liegt. Werte unterhalb 0,4 werden als schlechte Übereinstimmung gewertet, Werte zwischen 0,4 und 0,6 als annehmbare Übereinstimmung und Werte oberhalb 0,75 als hervorragende Übereinstimmung. (Greve und Wentura, 1997). Eine Kalkulation der Receiver Operating Characteristics (ROC) bzw. der Area Under the ROC (AUROC) als Maß der diagnostischen Genauigkeit war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht möglich. Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen werden durch die einfaktorielle Analysis of variance (ANOVA) aufgedeckt. Ein Testergebnis von $p<0,05$ wird als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Im Zeitraum zwischen September 2008 und Juni 2011 wurden die Untersuchungsergebnisse aller Patienten der Lebersprechstunde des Auguste-Viktoria-Klinikums, welche zur Abklärung einer chronischen Lebererkrankung aufgrund einer Hepatitis-C- oder HIV-Infektion oder Hepatitis-C-HIV-Koinfektion eine Leberbiopsie erhielten, retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden 53 Patienten, welche die o.g. Einschlusskriterien erfüllten, identifiziert. Zwei Patienten mussten nachträglich ausgeschlossen werden, da das Ergebnis der histologischen Untersuchung nicht verwertbar war, so dass die Auswertung mit insgesamt 51 Patienten erfolgte, darunter 22 Hepatitis-C-Monoinfizierte, 17 HCV/HIV-Koinfizierte und 12 HIV-Monoinfizierte. Die drei Untersuchungsgruppen sind hinsichtlich Alter und BMI vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied bestand in der Geschlechtsverteilung, wobei in der HCV-Gruppe die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen ist, während in den anderen beiden Gruppen ein deutlich höherer Anteil an männlichen Patienten zu verzeichnen ist. In der HCV-Gruppe ist die Erkrankungsdauer der HCV-Infektion signifikant höher als in der Koninfizierten-Gruppe, hinsichtlich der Dauer der HIV-Infektion besteht kein signifikanter Unterschied. Die Viruslast ist sowohl hinsichtlich der HCV- als auch der HIV-Infektion vergleichbar. Mit Ausnahme der AST, welche in der HIV-Gruppe signifikant erhöht ist, sind die Standardlaborparameter, inklusive der entzündlichen Paraklinik und der Marker für Insulinresistenz, vergleichbar (siehe Tabelle 1).

Patientengruppe	HCV (n=22)	HCV/HIV (n=17)	HIV (n=12)	Signifikanz (p-Wert)
Mittleres Alter (Spanne)	47 (31-73)	42 (30-52)	46 (27-65)	0,105
Männlich [n] (%)	12 (54,5)	15 (88,2)	11 (91,7)	0,015
BMI [kg/m ²]	23,9±2,7	22,7±3,5	23,7±4,8	0,610
Dauer der HCV- Infektion [Jahre]	23,6±10,6	8,2±5,6		0,006
Dauer der HIV-Infektion [Jahre]		12,7±7,5	12,2±7,2	0,887
HCV-Viruslast [IU/ml x10 ⁶]	4,8±9,7	9,6±13,9		0,318

Tabelle 1: Patientencharakteristika Teil 1, wenn nicht anders angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

Patientengruppe	HCV (n=22)	HCV/HIV (n=17)	HIV (n=12)	Signifikanz (p-Wert)
HCV-Viruslast [log IU/ml]	6,2±0,7	6,6±0,6		0,181
HIV-Viruslast [IU/ml x 10 ³]		43,3±102	0,10±0,04	0,226
HIV-Viruslast [log IU/ml]		2,4±1,5	1,9±0,4	0,392
AST [IU/ml]	88,4±72	86,1±63	281,9±406	0,023
ALT [IU/ml]	130,4±147,7	99,2±98,9	89,7±106,8	0,598
GGT [IU/ml]	274,1±499,9	160,8±119,2	281,9±406,0	0,607
Nüchternblutzucker [mmol/l]	6,3±3,4	6,1±4,4	5,5±1,2	0,837
Nüchterninsulinspiegel [mU/l]	12,2±9,4	14,5±14,3	13,4±6,1	0,860
HOMA-Index	4,2±3,6	4,1±4,5	3,1±1,8	0,778
CRP [mg/dl]	4,0±7,7	3,2±5,1	7,0±9,4	0,385
Il-6 [ng/l]	4,1±3,2	5,5±5,9	3,3±2,2	0,507
D-Dimere [mg/l]	0,7±0,8	0,5±0,5	0,4±0,1	0,471
APRI-Score	1,7±1,4	2,8±4,8	1,7±1,3	0,426

Tabelle 2: Patientencharakteristika Teil 2, wenn nicht anders angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

3.2 Ergebnisse der Biopsie

Die durch die Biopsie entnommene Gewebeprobe wurde von einem erfahrenen Pathologen untersucht. Die Einteilung des Fibrose- und Aktivitätsgrades erfolgte nach der METAVIR Klassifikation. Die mediane Länge der Gewebeproben betrug 25mm in der HCV-Gruppe, 22mm in der HCV/HIV-Gruppe und 25,5mm in der HIV-Gruppe. Im Median wurden 13 Portalfelder in der HCV-Gruppe, 12 in der HCV/HIV-Gruppe und 8 in der HIV-Gruppe ausgewertet.

Patientengruppe	HCV (n=22)	HCV/HIV (n=17)	HIV (n=12)	Signifikanz (p-Wert)
Länge [mm] (Spanne)	25 (5-60)	22 (5-49)	25,5 (10-75)	0,771
Portalfelder (Spanne)	13 (4-23)	12 (2-32)	8 (5-22)	0,359
Steatose [%] (Spanne)	4,5 (0-75)	5,0 (0-35)	5,5 (0-50)	0,480
Fibrose [Grad nach METAVIR]	1,7±1,2	1,6±1,2	0,7±0,9	0,036
Aktivität [Grad nach METAVIR]	1±0,7	1,4±0,8	0,7±1,0	0,081

Tabelle 3: Biopsieergebnisse als Median (Spannbreite) oder Mittelwert±Standardabweichung

Keine oder milde Fibrosezeichen (F0-1) wurden in der HCV-Gruppe bei 11 Patienten (50%) und eine signifikante Fibrose (F2-4) bei 11 Patienten (50%) gefunden. In der HCV-HIV-Gruppe waren 10 (58,8%) Patienten ohne und 7 (41,2%) mit signifikanter Fibrose in der Biopsie und in der HIV-Gruppe 11 (91,7%) ohne und 1 (8,3%) mit signifikanter Fibrose. Keine oder geringe entzündliche Aktivität (A0-1) fand sich in der HCV-Gruppe bei 77,3% der Patienten, eine signifikante entzündliche Aktivität (A2-4) bei 22,7%. In der Gruppe der HCV/HIV-koinfizierten Patienten betrug das Verhältnis von Patienten ohne, zu Patienten mit signifikanter entzündlicher Aktivität 47% zu 53% und in der HIV-Gruppe 83,3% zu 16,7%. Die genaue Verteilung der Fibrose- und Aktivitätsgrade in den einzelnen Gruppen zeigen die folgenden Grafiken (Abb.5-7).

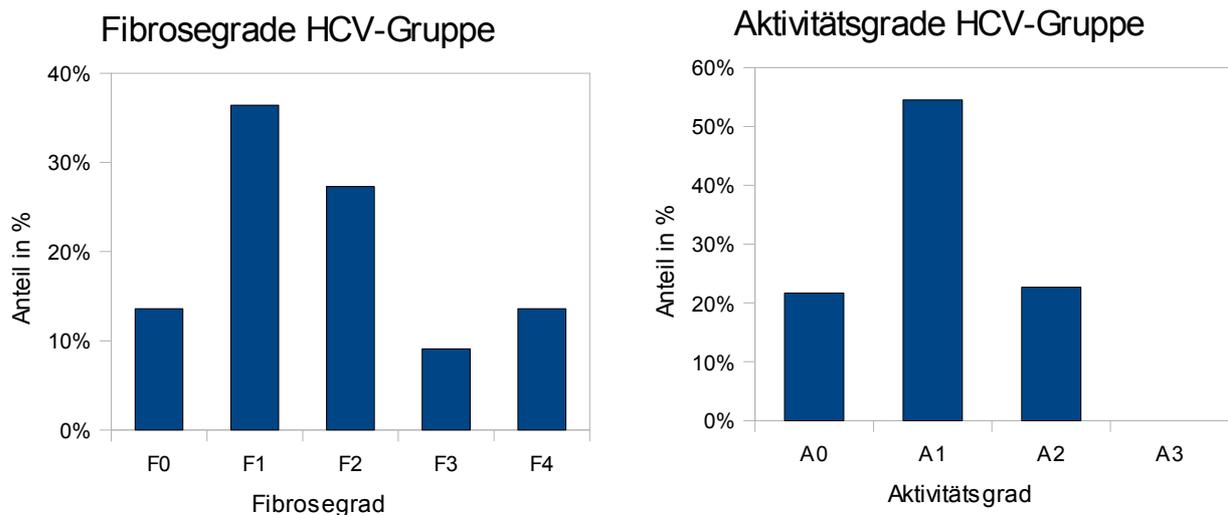


Abbildung 5: Histologie HCV-Gruppe

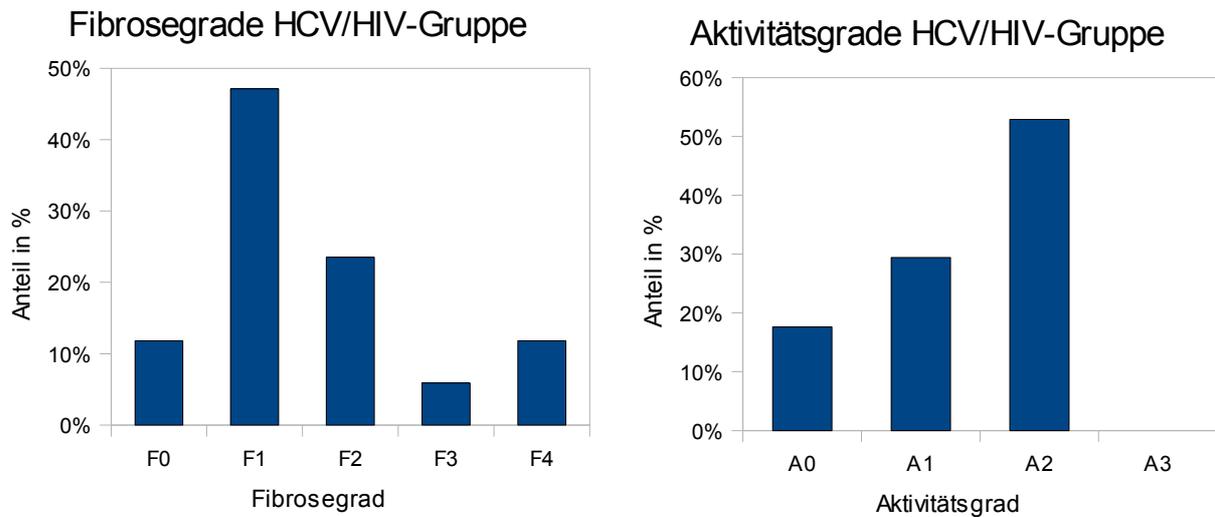


Abbildung 6: Histologie HCV/HIV-Gruppe

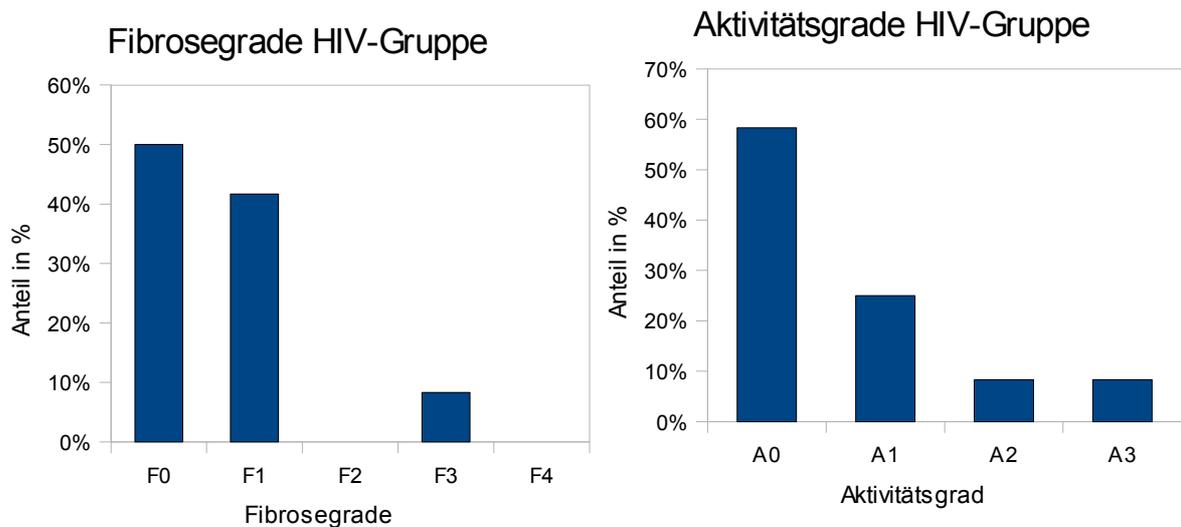


Abbildung 7: Histologie HIV-Gruppe

In der HCV-Gruppe fand sich bei 9 Patienten (40,9%) eine signifikante Leberverfettung (>5%), in der HCV/HIV-Gruppe bei 5 Patienten (29,4%) und in der HIV-Gruppe bei 6 Patienten (50%). Die mittlere Leberverfettung betrug 15,3% in der HCV-Gruppe (Bandbreite 0-75%), 8,2% (0-35%) in der HCV/HIV-Gruppe und 14,8% (0-50%) in der HIV-Gruppe.

3.3 Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik in der HCV-Gruppe

Von allen 22 Patienten dieser Gruppe liegt eine valide FibroScan®-Untersuchung vor. Die mediane Lebersteifigkeit beträgt 10,35 kPa (Bandbreite 4,6-70,6 kPa). Der mediane IQR betrug 1,75 kPa (0,5-10,1) und die mediane Erfolgsrate 100% (77-100%). In dieser Gruppe stimmt das Ergebnis der FibroScan®-Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($\geq F2$), in 77,3% der Fälle mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein. Dies entspricht einer Konkordanz der Methoden von $K=0,54$ (95%-Konfidenzintervall 0,20-0,88). Ein Fibrosegrad nach METAVIR F0 entspricht in dieser Gruppe einer mittleren Lebersteifigkeit von 7,43 kPa (Bandbreite 6,4-9 kPa). Dem Fibrosegrad F1 entspricht eine mittlere Steifigkeit von 7,1 kPa (Bandbreite 4,0-10,5 kPa), dem Fibrosegrad F2 von 16,41 kPa (Bandbreite 10,3-28,4 kPa), dem Fibrosegrad F3 von 23,2 kPa (Bandbreite 20,4-26 kPa) und dem Fibrosegrad F4 von 36,87 kPa (Bandbreite 16-70,4 kPa, siehe auch Abb. 8).

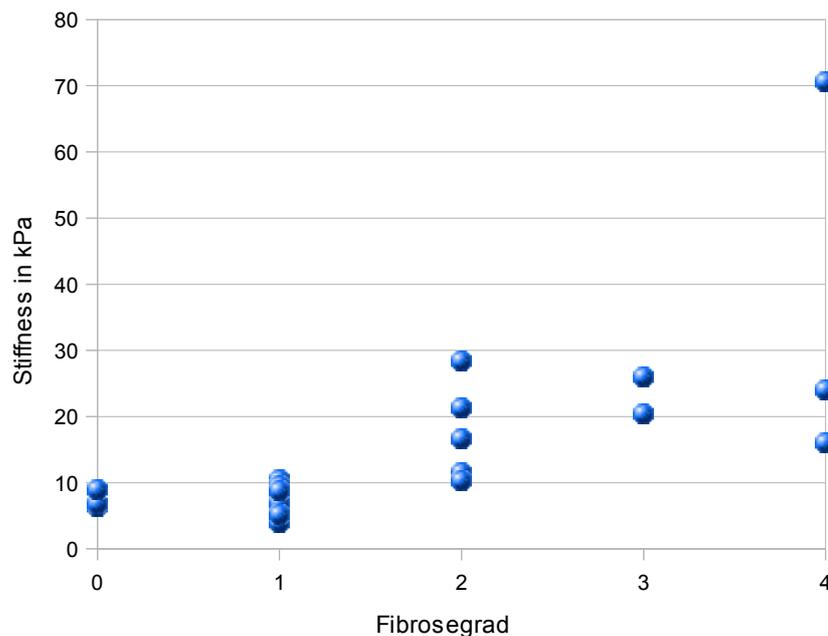


Abbildung 8: Mittels FibroScan® ermittelte Lebersteifigkeit (in kPa) in Korrelation zum Ergebnis der histologischen Untersuchung (METAVIR Klassifikation) in der HCV-Gruppe

Ein vollständiger FibroTest® lag in dieser Gruppe bei 17 Patienten vor. Das mediane Ergebnis betrug 0,42 (Bandbreite 0,05-1,0), was einem METAVIR-Score von F1-F2 entspricht. Das Ergebnis des FibroTest® stimmte im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in

76,5% der Fälle mit dem Biopsieergebnis überein. Es ergab sich eine Konkordanz der Methoden von $K=0,51$ (95%-Konfidenzintervall 0,1-0,93).

Der APRI-Score wurde für 21 Patienten dieser Gruppe berechnet. Das mediane Ergebnis betrug 1,29 (Bandbreite 0,23-3,87). Im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose stimmte das Ergebnis in 76,2% der Fälle mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein. Es ergab sich eine Konkordanz der Methoden von $K=0,53$ (95%-Konfidenzintervall 0,18-0,88).

Der SteatoTest® konnte für 16 Patienten dieser Gruppe berechnet werden. Das Ergebnis stimmte im Hinblick auf das Bestehen einer signifikanten Leberverfettung ($\geq S2$, $>5\%$) in 62,5% der Fälle überein. (Zum Vergleich der Methoden siehe Abb. 9)

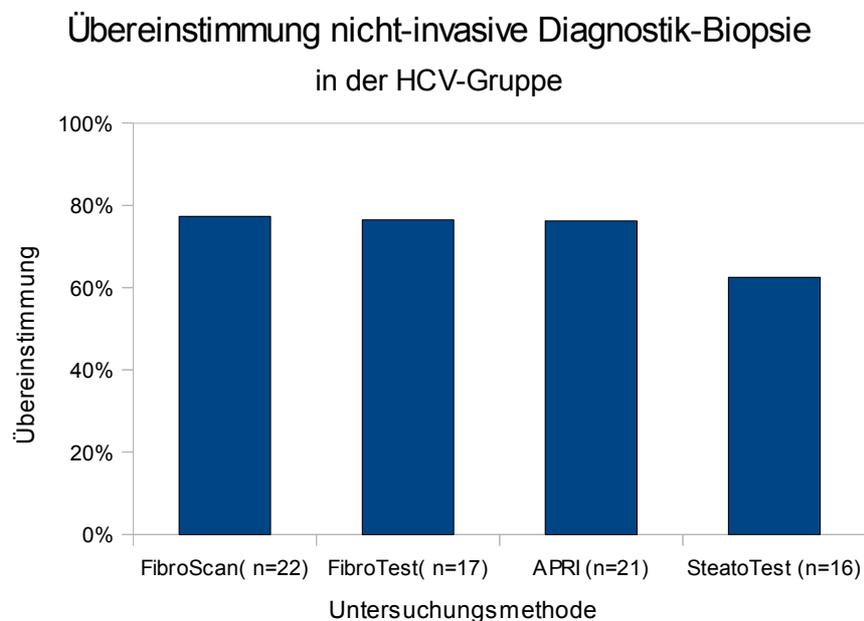


Abbildung 9: Übereinstimmung der nicht-invasiven Diagnostik mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($\geq F2$) bzw. signifikanten Steatose ($\geq S2$)

3.4 Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik in der HCV/HIV-Gruppe

Eine FibroScan®-Untersuchung liegt von allen 17 Patienten vor. Die mediane Lebersteifigkeit beträgt 10,7 kPa (Bandbreite 5,9-64 kPa). Der mediane IQR betrug 2,2 kPa (0,7-17,6) und die

mediane Erfolgsrate 100% (63-100%). In dieser Gruppe stimmt das Ergebnis der FibroScan®-Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($\geq F2$), in 52,9% der Fälle mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein. Dies entspricht einer Konkordanz der Methoden von $K=0,17$ (95%-Konfidenzintervall 0-0,40). In dieser Gruppe entspricht der Fibrosegrad F0 nach METAVIR einer mittleren Lebersteifigkeit von 6,75 (Bandbreite 5,9-7,6 kPa). Der Fibrosegrad F1 entspricht einer gemessenen mittleren Steifigkeit von 10 kPa (Bandbreite 7-23 kPa), ein Fibrosegrad F2 entspricht 13,6 kPa (Bandbreite 10,7-16,6 kPa), ein Fibrosegrad F3 entspricht 16,9 kPa (Bandbreite 16,9-16,9 kPa) und ein Fibrosegrad F4 45 kPa (Bandbreite 26-64 kPa, siehe auch Abb. 10).

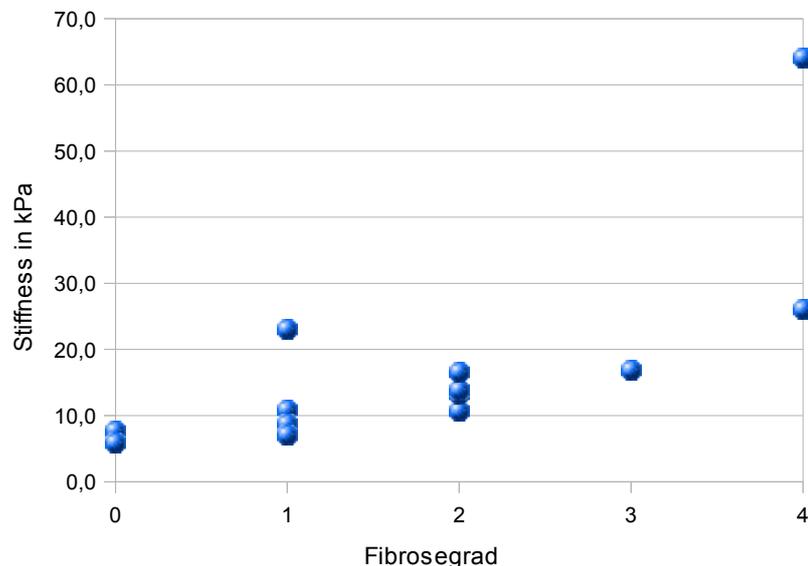


Abbildung 10: Mittels FibroScan® ermittelte Lebersteifigkeit (in kPa) in Korrelation zum Ergebnis der histologischen Untersuchung (METAVIR Klassifikation) in der HCV/HIV-Gruppe

Ein FibroTest® konnte in dieser Gruppe für 14 Patienten berechnet werden. Das mediane Ergebnis betrug 0,4 (Bandbreite 0,03-0,79). Das Ergebnis des FibroTest® stimmte im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in 71,4% der Fälle mit dem Biopsieergebnis überein. Es ergab sich eine Konkordanz der Methoden von $K=0,46$ (95%-Konfidenzintervall 0,09-0,84).

Der APRI-Score wurde bei 16 Patienten berechnet. Das mediane Ergebnis betrug 1,03 (Bandbreite 0,48-19,57). Im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose stimmte das Ergebnis in 93,75% der Fälle mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein. Es ergab sich eine Konkordanz der Methoden von $K=0,86$ (95%-Konfidenzintervall 0,6-1).

Der SteatoTest® wurde in dieser Gruppe bei 13 Patienten berechnet. Das Ergebnis stimmte im Hinblick auf das Bestehen einer signifikanten Leberverfettung ($\geq S2$, $>5\%$) in 46,15% der Fälle überein. (Zum Vergleich der Methoden siehe Abb. 11).

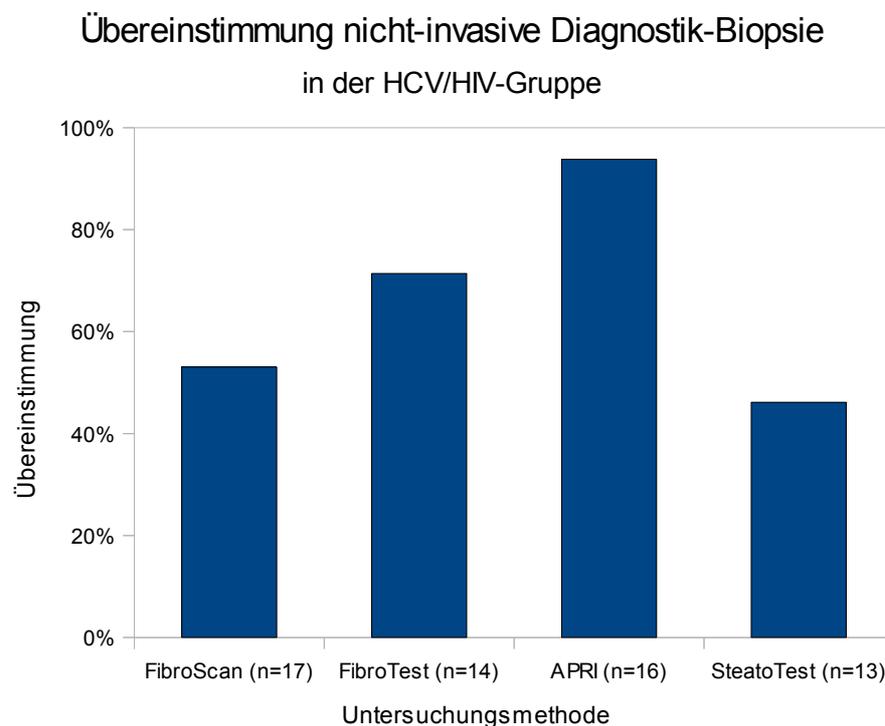


Abbildung 11: Übereinstimmung der nicht-invasiven Diagnostik mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($\geq F2$) bzw. signifikanten Steatose ($\geq S2$)

3.5 Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik in der HIV-Gruppe

Für alle 12 Patienten dieser Gruppe liegt eine gültige FibroScan®-Untersuchung vor. Die mediane Lebersteifigkeit beträgt 12,3 kPa (Bandbreite 5,7-30,7 kPa). Der mediane IQR betrug 2,05 kPa (0,8-5,1) und die mediane Erfolgsrate 100% (83-100%). In dieser Gruppe stimmt das Ergeb-

nis der FibroScan®-Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($\geq F2$), in 25% der Fälle mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein. Dies entspricht einer Konkordanz der Methoden von $K=0,0357$ (95%-Konfidenzintervall 0-0,1191). In dieser Gruppe entspricht dem Fibrosegrad F0 nach der METAVIR-Klassifikation eine mittlere Lebersteifigkeit von 12,58 kPa (Bandbreite 5,9-22,5 kPa). Dem Fibrosegrad F1 entspricht die mittlere Steifigkeit von 10,84 (Bandbreite 5,7-19,2 kPa), dem Fibrosegrad F3 30,7 kPa (Bandbreite 30,7-30,7 kPa). Keines der Biopsieergebnisse entsprach dem Fibrosegrad F2 oder F4. (Siehe auch Abb. 12).

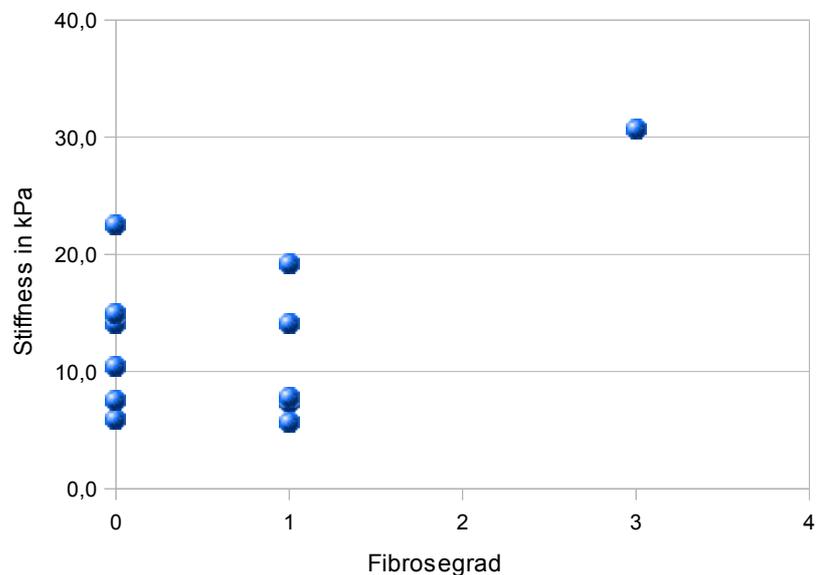


Abbildung 12: Mittels FibroScan® ermittelte Lebersteifigkeit (in kPa) in Korrelation zum Ergebnis der histologischen Untersuchung (METAVIR Klassifikation) in der HIV-Gruppe

Ein FibroTest® konnte lediglich bei 8 Patienten dieser Gruppe berechnet werden. Das mediane Ergebnis betrug 0,47 (Bandbreite 0,15-0,78). Das Ergebnis des FibroTest® stimmte im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in 25% der Fälle mit dem Biopsieergebnis überein. Es ergab sich eine Konkordanz der Methoden von $K=0$.

Der APRI konnte für alle Patienten der Gruppe kalkuliert werden. Das mediane Ergebnis betrug 1,17 (Bandbreite 0,34-4,30). Im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose

stimmte das Ergebnis in 50% der Fälle mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung überein. Es ergab sich eine Konkordanz der Methoden von $K < 0$.

Der SteatoTest® wurde in dieser Gruppe bei 8 Patienten berechnet. Das Ergebnis stimmte im Hinblick auf das Bestehen einer signifikanten Leberverfettung ($\geq S2$, $>5\%$) in 87,50% der Fälle überein. (Zum Vergleich der Methoden siehe Abb. 13).

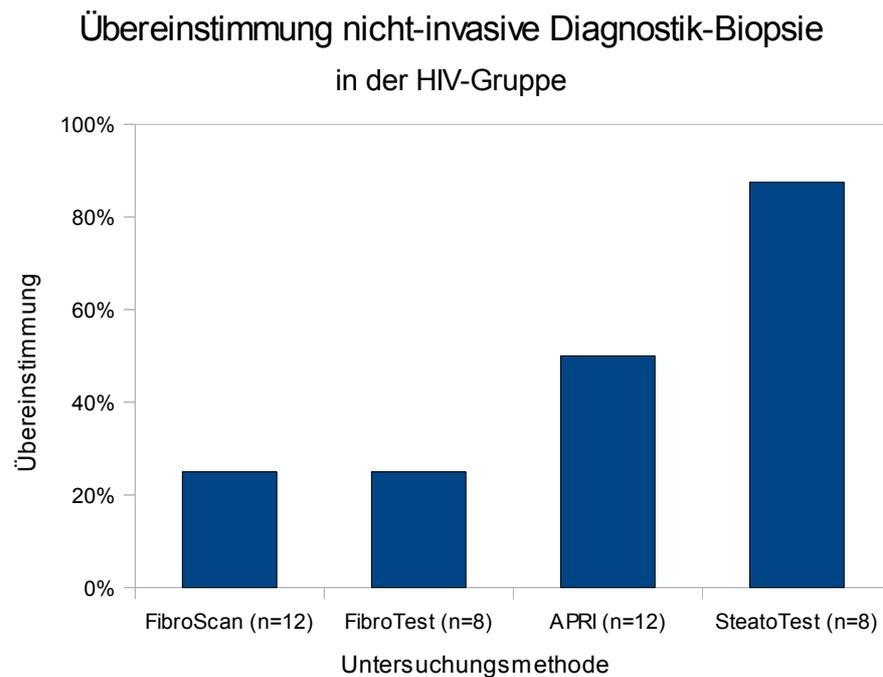


Abbildung 13: Übereinstimmung der nicht-invasiven Diagnostik mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($\geq F2$) bzw. signifikanten Steatose ($\geq S2$)

3.6 Beantwortung der Fragestellungen

Frage 1: Finden sich bei HIV-monoinfizierten Patienten mit Anhalt für eine Lebererkrankung (chronische ALT-Erhöhung, portale Hypertension) auch Leberparenchymveränderungen in der Biopsie?

In diesem Patientenkollektiv zeigte sich, dass von den 12 untersuchten HIV-monoinfizierten Patienten, welche alle eines oder mehrere der o.g. Zeichen einer chronischen Lebererkrankung aufwiesen, die Biopsie lediglich bei einem Patienten (8,33%) eine signifikante Leberfibrose ($\geq F2$)

bestätigte. Der mittlere Fibrosegrad in dieser Gruppe lag bei 0,7 (nach METAVIR), verglichen mit 1,7 (in der HCV-Gruppe) und 1,6 (in der HCV/HIV-Gruppe). Er lag somit signifikant unter den Werten der Vergleichsgruppen ($p=0,036$). Der mittlere Aktivitätsgrad lag bei 0,7 (nach METAVIR) und war ebenfalls niedriger als in den beiden Vergleichsgruppen (1,0 in der HCV- und 1,4 in der HCV/HIV-Gruppe). Der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p=0,081$). Eine signifikante Steatose (Leberverfettung $\geq 10\%$) fand sich bei sechs (50%) der 12 Patienten verglichen mit neun von 22 (41%) in der HCV- und fünf von 17 (29%) in der HCV/HIV-Gruppe. Die mediane Leberverfettung betrug in dieser Gruppe 5,5% (Spannbreite 0-50%), verglichen mit 4,5% (0-75%) in der HCV- und 5% (0-35%) in der HCV/HIV-Gruppe ($p=0,480$). Eine signifikante Leberverfettung mit erhöhter Aktivität und/oder signifikanten Fibrose im Sinne einer beginnenden NASH fand sich bei zwei der 12 Patienten der HIV-Gruppe (17%), verglichen mit fünf Patienten der HCV- (23%) und fünf Patienten der HCV/HIV-Gruppe (29%).

Vor dem Hintergrund vergleichbarer Laborparameter im Hinblick auf Transaminasenanstieg, Entzündungsparameter und Insulinresistenz, mit der Ausnahme eines signifikant höheren AST-Anstiegs in dieser Gruppe (siehe Tabelle 2), deutet dies darauf hin, dass klinische und/oder laborchemische Hinweise auf chronische Leberveränderungen bei HIV-monoinfizierten Patienten nicht mit dem Ausmaß der histologischen Veränderungen korrelieren.

Frage 2: Wie genau korrelieren die Ergebnisse der nicht-invasiven Verfahren in Bezug auf die Feststellung einer signifikanten Fibrose oder Steatose mit den Ergebnissen der Biopsie und wie unterscheidet sich die Konkordanz zwischen den drei Untersuchungsgruppen (HIV-monoinfizierte, HCV-monoinfizierte und HIV/HCV-koinfizierte Patienten)?

Beim Vergleich der hier untersuchten nicht-invasiven diagnostischen Methoden mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung der Gewebeprobe zeigt sich, dass diese im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Fibrose (FibroScan®, FibroTest®, APRI-Score) bzw. Diagnose einer signifikanten Steatose (SteatoTest®) insbesondere in der Gruppe der HCV-Patienten eine gute Übereinstimmung aufweisen. Dies konnte bereits in vielfältigen Studien zur Validierung dieser Methoden in ebenjener Patientenpopulation bestätigt werden. In der Gruppe der HCV/HIV-koinfizierten Patienten ist die Übereinstimmung hinsichtlich der nicht-invasiven Fibrosegradbestimmung weniger gut, insbesondere der FibroScan® zeigt eine deutlich geringere Übereinstimmung. Das beste Ergebnis konnte hier mit dem APRI-Score erzielt werden. In der Gruppe

der HIV-monoinfizierten Patienten nähert sich die Übereinstimmung des FibroScan® sowie des FibroTest® mit dem Biopsieergebnis der zufällig zu erwartenden Übereinstimmung zweier Methoden an bzw. unterschreitet diese sogar. Insbesondere bei den FibroScan® Untersuchungen fällt auf, dass bei 10 von 12 untersuchten Patienten das Ergebnis auf eine signifikante Fibrose hindeutet, jedoch lediglich bei einem in der histologischen Untersuchung eine signifikante Fibrose bestätigt werden konnte. Betrachtet man weiterhin die Abbildungen 10, 12 und 14, so stellt man fest, dass in der HCV sowie in der HCV/HIV-Gruppe die Korrelation der FibroScan®-Werte mit den in der Biopsie bestimmten Fibrosegraden in diesen beiden Gruppen in etwa einer ansteigenden Geraden entspricht. Höhere Werte der Lebersteifigkeit korrelieren hier also mit einem höheren Fibrosegrad. Eine solche Korrelation lässt sich in Abbildung 14, also bei der HIV-Gruppe nicht feststellen. Dies weist darauf hin, dass diese Methoden in der Diagnostik erhöhter Leberwerte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Hinsichtlich der Diagnose einer signifikanten Steatose liefert der SteatoTest® in der HIV-Gruppe hingegen die beste Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Biopsie, während diese in den anderen beiden Gruppen nur mäßig ausgeprägt ist (siehe auch Abb. 14).

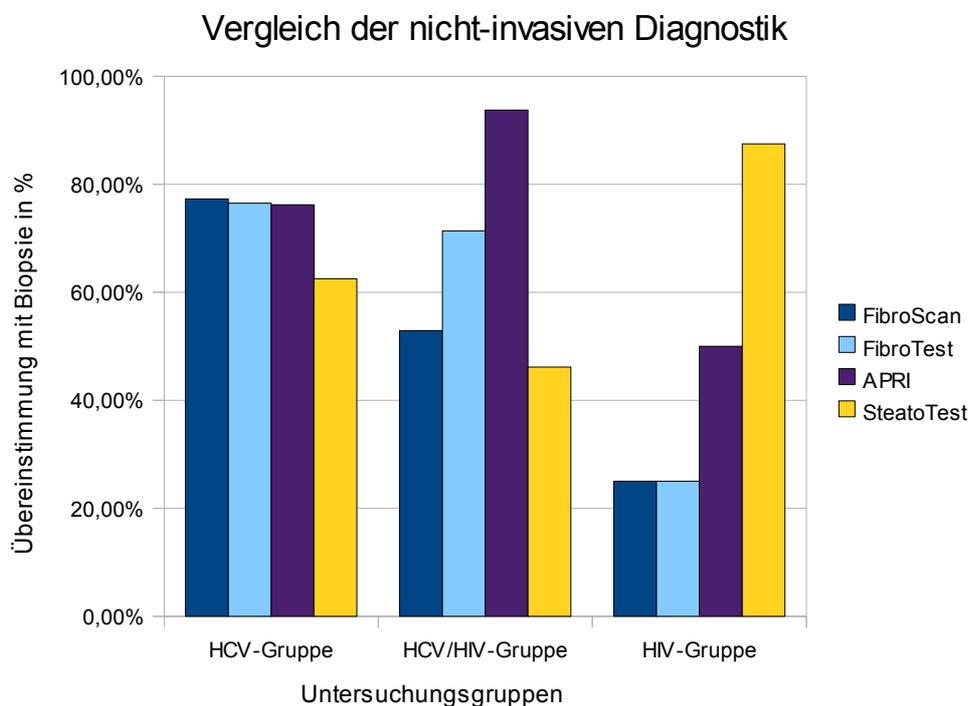


Abbildung 14: Vergleich der Übereinstimmung der nicht-invasiven Diagnostik mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung in den verschiedenen Untersuchungsgruppen

Frage 3: Gibt es Faktoren, die mit Diskordanz der Verfahren (hier insbesondere FibroScan® und Biopsie) vergesellschaftet sind und unterscheiden sich diese in den drei Untersuchungsgruppen?

Hier sollen insbesondere die Konkordanz von FibroScan® und Biopsie untersucht werden, da die Daten zu den anderen Untersuchungsmethoden (FibroTest® und APRI-Score sowie Steato-Test®) nicht vollständig erhoben wurden.

Vergleicht man alle in dieser Studie untersuchten Patienten, deren FibroScan®-Ergebnis hinsichtlich der Diagnose einer signifikanten Leberfibrose mit dem Ergebnis der Leberbiopsie übereinstimmt (n=29; konkordante Gruppe) mit denjenigen, bei denen diese nicht konkordant sind (n=24; nicht-konkordante Gruppe), zeigt sich, dass sich diese beiden Gruppen nur in wenigen Merkmalen signifikant unterscheiden. (Siehe auch Tab. 4)

FibroScan® - Biopsie	konkordant	nicht-konkordant	Signifikanz (p-Wert)
Gruppenzugehörigkeit [1=HCV; 2=HCV/HIV; 3=HIV]	1,52	2,18	0,002
Geschlecht	1,4	1	0,002
Alter [Jahre] (Spanne)	46,6 (30-73)	45,3 (27-63)	0,635
BMI (Spanne)	23,1 (15,5-29,0)	23,8 (19,2-32,1)	0,509
AST [IU/ml]	98,2	179,6	0,192
ALT [IU/ml]	105,2	117,4	0,729
GGT [IU/ml]	214,9	268,9	0,626
HOMA	3,7	4,2	0,662
CRP [mg/dl]	4,2	4,8	0,751
Il-6 [ng/l]	5,1	3,1	0,160
D-Dimere [mg/l]	0,6	0,4	0,208
Steatose [%]	17	7,2	0,067

Tabelle 4: Einflussfaktoren auf die Konkordanz zwischen FibroScan® und Biopsie

Ein signifikanter Unterschied besteht in der Zugehörigkeit zu den Untersuchungsgruppen. Wie bereits die vorherigen Ergebnisse zeigten, ist der Anteil an HCV/HIV-koinfizierten und HIV-infi-

zierten Patienten in der nicht-konkordanten Gruppe signifikant erhöht. Es gibt weiterhin einen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung mit deutlich mehr weiblichen Patienten in der konkordanten Gruppe. Bei den weiteren untersuchten möglichen Einflussfaktoren wie z.B. Alter, BMI, Transaminasenanstieg, Insulinresistenz (HOMA) und Entzündungsparametern, zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Annähernd signifikant unterscheidet sich der Grad der Leberverfettung. Entgegen der Erwartung, dass ein erhöhter Verfettungsgrad sich negativ auf die Genauigkeit des FibroScan® auswirken könnte, zeigt sich hier jedoch bei den Patienten der konkordanten Gruppe eine erhöhte mittlere Verfettung von 17% gegenüber 7,2 % in der nicht-konkordanten Gruppe ($p=0,067$).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der Einsatz nicht-invasiver Methoden zur Fibrosegradbestimmung wie FibroScan®, FibroTest® und APRI-Score, und zur Bestimmung der Leberverfettung (SteatoTest®) bei HIV-infizierten Patienten mit Anhalt für chronische Leberveränderungen untersucht und mit den Ergebnissen bei HCV-infizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten verglichen. Weiterhin wurde untersucht, welche Faktoren eventuell Auswirkungen auf die Genauigkeit, insbesondere der FibroScan®-Untersuchung, haben. Aufgrund der Invasivität der Methode und der möglichen Komplikationen, ist die Indikation zur Leberbiopsie in dieser Patientengruppe sehr eng und nur bei begründetem Verdacht auf einen Leberschaden zu stellen. Dies führt bei einer unizentrischen Pilotstudie wie dieser zu einer erschwerten Patientenrekrutierung und somit zu einer kleinen Stichprobe. Größere Stichproben können in der Zukunft mittels Kooperation mehrerer Zentren in einer multizentrischen Studie erreicht werden.

Trotz der geringen Fallzahl lassen sich vorerst die folgenden Thesen ableiten, welche es in weiteren Studien zu überprüfen gilt:

1. In der Gruppe der HIV-monoinfizierten Patienten mit klinischen oder laborchemischen Zeichen der chronischen Leberschädigung besteht, im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen, eine schlechte Konkordanz zwischen den Ergebnissen der FibroScan-Untersuchung und den Ergebnissen der Leberbiopsie.
2. Andere nicht-invasive Untersuchungsmethoden zur Fibrosegradbestimmung (FibroTest und APRI Score) bieten ebenso, im Vergleich mit den anderen Studiengruppen, eine schlechte Übereinstimmung mit den Biopsieergebnissen.
3. Der ebenfalls nicht-invasive SteatoTest zur Bestimmung der Leberverfettung zeigt eine hervorragende Übereinstimmung mit den Biopsieergebnissen in der Gruppe der HIV-Monoinfizierten, verglichen mit den anderen Untersuchungsgruppen.
4. Bei Patienten mit HIV-Monoinfektion und klinischen oder laborchemischen Zeichen der Leberfibrose finden sich selten fibrotische Veränderungen in der Leberbiopsie.
5. Die Faktoren, die die schlechte Konkordanz des FibroScan mit der Biopsie in dieser Untergruppe bedingen, sind bisher unbekannt.

Für die Gruppe der HIV-monoinfizierten Patienten mit den Anzeichen einer chronischen Leberveränderung (anhaltende Transaminasenerhöhung, portale Hypertension) ergab sich in unserer Studie eine sehr schlechte Übereinstimmung der FibroScan®-Untersuchung mit den Biopsieergebnissen ($K=0,04$). Insbesondere fällt auf, dass die Messung der Lebersteifigkeit konstant zu einer Überschätzung des Fibrosegrades führt. Hohe Werte in der FibroScan®-Untersuchung müssen also in dieser Patientengruppe mit Vorsicht betrachtet werden. Eine Korrelation mit hohen Leberfibrosewerten konnte für diese Studiengruppe nicht gezeigt werden. Zu diesem Zeitpunkt liegen keine weiteren Studien vor, die die Anwendbarkeit der transienten Elastometrie für die Fibrosegradbestimmung bei HIV-monoinfizierten Patienten mit Anzeichen einer chronischen Leberveränderung untersuchen. Da in dieser Studie nur eine kleine Stichprobe von 12 Patienten untersucht werden konnte, sollten weitere Studien durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu verifizieren und mögliche Einflussfaktoren zu determinieren. Diese Stichprobe weist, verglichen mit den Vergleichsgruppen der HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters oder BMI auf (siehe Tabelle 1 und 2). Signifikante Unterschiede fanden sich in der Geschlechterverteilung mit signifikant mehr männlichen Patienten in der HIV-Gruppe ($p=0,015$). Außerdem fiel eine signifikant erhöhte AST in dieser Gruppe auf ($p=0,023$). Da eine akute Hepatitis das Ergebnis der Untersuchung beeinträchtigen kann (Friedrich-Rust et al. 2007), könnte dies eine Hinweis auf die Ursache der schlechten Übereinstimmung sein. Allerdings unterschieden sich die Entzündungsparameter (CRP, IL-6) zwischen den Gruppen nicht ($p=0,385$, $p=0,507$). Hinsichtlich der Leberverfettung ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p=0,480$).

Im Vergleich hierzu bestätigte sich eine gute Übereinstimmung der TE mit den Biopsieergebnissen in den anderen Untersuchungsgruppen: So findet sich in der HCV-Gruppe eine annehmbare Übereinstimmung ($K=0,54$). Sie erreichen jedoch nicht die für die Fibrosegradbestimmung bei HCV-Patienten in zahlreichen Studien beschriebenen exzellenten Werte. So fanden z.B. Castera et al. (Castera, Vergniol et al. 2005) für die Feststellung einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) mittels FibroScan® eine AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristics; Werte nahe 1,0 bedeuten eine hohe diagnostische Genauigkeit) von 0,83 bei einem cut-off von 7,1 kPa und Zioli et al. (Zioli, Handra-Luca et al. 2005) fanden eine AUROC von 0,79 (für Gewebeprobe ab 25mm sogar 0,81) für einen cut-off von 8,8 kPa. Dieser Unterschied könnte durch die vergleichsweise kleine Stichprobe von 23 Patienten in dieser Studie bedingt sein, wohingegen in den vor-

angegangenen multizentrischen Studien Gruppen von 183 bzw. 251 Patienten untersucht werden konnten. Der mittlere BMI war in dieser Gruppe mit $23,9 \pm 2,7$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) mit dem in den anderen Studien vergleichbar (25 ± 4 bzw. $23,9 \pm 3,4$). Die abweichenden Ergebnisse sind also nicht durch eine höhere Rate an Adipositas zu erklären. Ebenfalls vergleichbar sind das mittlere Alter von 47 in dieser Studiengruppe, verglichen mit 51 und 47,5 Jahren in den o.g. Studien sowie der Anteil an männlichen Patienten von 54,5% gegenüber 56,8% und 61,8%. Mit einer medianen Länge von 25mm (Bandbreite 5-60mm), verglichen mit 17mm und 18,5mm, waren die in der Biopsie entnommenen Gewebeproben von guter Qualität. Es wurden allerdings zwei Patienten mit einer Biopsielänge unter 10mm eingeschlossen (5-9mm), bei welchen das Biopsieergebnis nicht sicher repräsentativ ist.

In der Gruppe der HCV/HIV-koinfizierten Patienten zeigte sich eine schlechtere Übereinstimmung ($K=0,17$, schlechte Übereinstimmung). Dies steht im Gegensatz zu anderen Studien, welche auch für diese Patientengruppe gute Übereinstimmungswerte gefunden haben. So fanden de Ledinghen et al. (de Ledinghen, Douvin et al. 2006) für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) eine AUROC von 0,72. Im Vergleich zu unserer Studie wurden auch hier deutlich mehr Patienten untersucht, und zwar 72 Patienten gegenüber 17 in unserer Studiengruppe, da es sich ebenfalls um eine multizentrische Studie handelte. Vergleichbar war auch hier der mittlere BMI von $22,7 \pm 3,5$ gegenüber $22,4 \pm 3,8$ und das Alter von 42 Jahren gegenüber 42,4. In unserer Studiengruppe fanden sich gegenüber der o.g. Studie etwas höhere mittlere Transaminasenwerte von AST 86 ± 63 IU/l gegenüber 66 ± 64 IU/l und ALT 99 ± 98 IU/l gegenüber 74 ± 55 IU/l. Dies könnte jedoch auch durch normale technische Unterschiede zwischen verschiedenen Laboren bedingt sein. Die mediane Länge der Gewebeproben betrug in unserer Studiengruppe 22mm (Bandbreite 5-49mm). Die Qualität der Gewebeproben ist mit der in der o.g. Studie vergleichbar, welche eine mediane Länge von 20mm (7-48mm) angibt.

Die Genauigkeit des FibroTest® im Vergleich zur Biopsie wurde bei HIV-monoinfizierten Patienten mit Anzeichen einer chronischen Leberveränderung bisher nicht evaluiert. Da in dieser Studie nur acht Patienten diesbezüglich untersucht werden konnten, lässt sich hierzu keine verlässliche Aussage machen. In dieser kleinen Stichprobe findet sich nur eine geringe Übereinstimmung der FibroTest®-Ergebnisse mit denen der Biopsie, vergleichbar in etwa mit der des FibroScan®.

Insgesamt lässt sich die Genauigkeit des FibroTest® in dieser Studie nur eingeschränkt beurteilen, da seine Berechnung aufgrund fehlender Daten nicht bei allen Patienten möglich war. In den Gruppen konnte der FibroTest® wie folgt erhoben werden: HCV-Gruppe 17 Patienten (77,3%), HCV/HIV-Gruppe 14 Patienten (82,4%) und HIV-Gruppe 8 Patienten (66,7%).

Frühere Studien berichten über eine gute diagnostische Genauigkeit des FibroTest® bei HCV-Patienten. So fanden z.B. Imbert-Bismut et al. (Imbert-Bismut et al. 2001) hinsichtlich der Diagnose einer signifikanten Fibrose ($\geq F2$), eine AUROC von 0,78 mit einer Sensitivität von 68% und Spezifität von 81% bei einem Cut-Off von $>0,48$. Insgesamt untersuchten Imbert-Bismut et al. 339 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren. Obwohl in dieser Studie die Patientengruppe deutlich kleiner ist ($n=22$), fand sich auch hier eine annehmbare Übereinstimmung hinsichtlich der Diagnose einer signifikanten Leberfibrose (76,5%, $K=0,51$) in der HCV-Gruppe. Die beiden Studiengruppen waren in etwa vergleichbar hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung: mittleres Alter 47 gegenüber 47 Jahre bei Imbert-Bismut et al., Anteil männlicher Patienten 54,5% gegenüber 58%. Der Anteil an Patienten mit signifikanter Fibrose lag bei dieser Studie in der HCV-Gruppe bei 41%, verglichen mit 40% bei Imbert-Bismut et al. Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse also diejenigen der vorangegangenen Studien.

Die diagnostische Genauigkeit des FibroTest® bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten wurde 2003 von Myers et al. (Myers et al. 2003) an 130 Patienten untersucht. Sie fanden hier, verglichen mit HCV-Patienten, eine ebenfalls sehr gute diagnostische Genauigkeit gegenüber der Biopsie mit einer AUROC von 0,86 für einen Cut-Off von 0,6. Dieses exzellente Ergebnis bestätigt sich in dieser Studie nicht. Es fand sich hier lediglich eine Übereinstimmung mit dem Biopsieergebnis von 71,4 % ($K=0,46$), was einer annehmbaren Übereinstimmung entspricht. Hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung waren die Patienten bei Myers et al. etwas jünger mit einem mittleren Alter von 38 Jahren, verglichen mit 42 Jahren und wiesen einen etwas geringeren Anteil an männlichen Patienten auf, 72% gegenüber 88%. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die höhere Patientenzahl von Myers et al. bedingt sein (130 gegenüber 18 Patienten). Es muss jedoch auch erwähnt werden, dass Myers et al. keine Angaben zu der Qualität der durchgeführten Biopsien machen.

Da dies auch die erste Studie ist, die die Übereinstimmung des APRI-Score mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung bei HIV-Patienten mit klinischen oder laborchemischen Zeichen der Leberfibrose untersucht, kann das Ergebnis nicht weiter eingeordnet werden. Es findet

sich jedoch eine etwas bessere Übereinstimmung der Ergebnisse der Biopsie hinsichtlich der Vorhersage einer signifikanten Fibrose, als bei den anderen beiden nicht-invasiven Untersuchungsmethoden. Aufgrund der geringen Gruppengröße ergibt sich hier trotzdem ein Übereinstimmungskoeffizient von $K < 0$, was einer Übereinstimmung noch unter der zufällig erwartbaren liegt.

Der APRI-Score wurde von Wai et al. (Wai et al. 2003) für Patienten mit HCV validiert. Hier konnte eine exzellente Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Biopsie mit einer AUROC von 0,94 gezeigt werden, bei einer Sensitivität von 57-89% und Spezifität von 75-93%. Dieses sehr gute Ergebnis konnte in dieser Studie nicht ganz bestätigt werden. Es zeigte sich aber in der Gruppe der HCV-Patienten eine annehmbare Übereinstimmung ($K=0,53$) mit einer Konkordanzrate mit der Biopsie von 76,2% im Hinblick auf die Diagnose einer signifikanten Fibrose. Für diese Diskrepanz muss auch hier die deutlich geringere Patientenzahl angeführt werden. Wai et al. untersuchten, jeweils in einem Trainings-Set und einem Validations-Set, insgesamt 270 Patienten, während die Gruppengröße in dieser Studie lediglich 22 Patienten aufwies. Ansonsten waren die Untersuchungsgruppen hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung annähernd vergleichbar mit einem mittleren Alter von 47 in dieser Studie und 46,8 bzw. 47,7 bei Wai et al. und einem Anteil männlicher Patienten von 54,5% gegenüber 64% und 66%. Der Anteil an Patienten mit einer signifikanten Fibrose lag in dieser Studie bei 50%, verglichen mit 47% und 50% bei Wai et al.

Der APRI-Score wurde in mehreren Studie für Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion untersucht. Hier wurden AUROCs von 0,71-0,85 beschrieben (u.a. Kelleher et al. 2005, Al-Mohri et al. 2005), also etwas geringer als bei HCV-monoinfizierten Patienten. Im Gegensatz hierzu zeigte diese Untersuchung in der Gruppe der HCV/HIV-koinfizierten Patienten eine bessere Übereinstimmung des APRI-Score mit den Biopsieergebnissen als in der HCV-Gruppe, und zwar mit einem $K=0,86$, also einer guten Übereinstimmung. Die Größe der Untersuchungsgruppe lag hier bei 17 Patienten, verglichen mit 95 und 46 in den anderen beiden Studien. Das mittlere Alter von 42 Jahren ist vergleichbar mit dem in den Studien von Kelleher et al. und Al-Mohri et al.: 45 und 42 Jahre mit einem Anteil von männlichen Patienten von 88%, verglichen mit 63% und 89%. Der Anteil an Patienten mit signifikanter Fibrose lag bei 41%, verglichen mit 28% und 72%. Der Anteil an Patienten mit signifikanter Fibrose lag also bei Al-Mohri et al. deutlich höher. Im Gegensatz zu der Arbeit von Kelleher et al., mit einer medianen Biopsielänge von >10 mm und die-

ser Studie, bei der die mediane Länge 22mm betrug, wurden hier keine Angaben zur Qualität der untersuchten Gewebeproben gemacht.

Die Genauigkeit des SteatoTest® wurde nie bei Patienten mit HIV-Koinfektion oder HIV-Monoinfektion untersucht, so dass das etwas schlechtere Ergebnis bei den HCV/HIV-koinfizierten Patienten und die sehr gute Übereinstimmung bei den HIV-Patienten nicht weiter einzuordnen sind. Aufgrund der kleinen Gruppengröße können sie lediglich als Hinweis für weitere Untersuchungen angesehen werden.

Der SteatoTest® wurde konzipiert in einer Trainingsgruppe mit 310 Patienten mit HCV, HBV, ALD und NASH und validiert in drei Gruppen mit HCV vor Behandlung, HCV mit sustained response auf die Therapie und ALD, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe von Poynard et al. (Poynard et al. 2005). Für die Validationsgruppen I und II (mit HCV) ergaben sich AUROCS von jeweils 0,80 und 0,86, was einer guten diagnostischen Genauigkeit entspricht. Verglichen damit fand sich in dieser Studie nur eine mäßige Übereinstimmung von 58,8%. Allerdings wurde hier nur ein Bruchteil der Patientenzahlen der Studie von Poynard et al. erreicht (22 Patienten gegenüber 171 und 201 Patienten). Die Patientengruppen dieser Studie waren mit einem mittleren Alter von 47 Jahren etwas älter als bei Poynard et al. (44 und 43,6 Jahre). Die Geschlechterverteilung war mit einem etwas geringeren Anteil von männlichen Patienten von 54,5% gegenüber 65% und 61%, annähernd vergleichbar. Die Patienten dieser Studie wiesen außerdem einen geringeren BMI von im Mittel $23,9 \pm 2,7$ auf, verglichen mit $27,7 \pm 5,0$ und $26,5 \pm 4,8$. Die mittlere Länge der Gewebeproben betrug $25,8 \pm 13,8$, verglichen mit $16,6 \pm 15,5$ und $17,0 \pm 8,2$ und war somit von guter Qualität.

Diese Studie ist eine von bisher drei Studien weltweit, welche Leberbiopsien bei HIV-monoinfizierten Patienten mit klinischen oder laborchemischen Anzeichen chronischer Leberveränderungen untersucht haben. 2006 verglichen Lemoine et al. (Lemoine et al. 2006) die Ergebnisse der histologischen Untersuchung von Gewebeproben von 14 HIV-infizierten Patienten unter HAART (neun davon mit nachgewiesener Insulinresistenz definiert als $HOMA > 2$ (64%) und fünf (36%) ohne), mit denen von neun HIV-negativen Patienten mit NAFDL und zehn Kontrollpatienten ohne Steatose. Sie fanden eine NASH bei insgesamt acht der 14 HIV-Patienten (57%, sechs davon mit und zwei ohne Insulinresistenz). Sie folgerten daraus, dass HIV-monoinfizierte Patien-

ten, welche unter HAART eine Insulinresistenz mit oder ohne Lipodystrophie entwickeln, auch ohne Koinfektion mit Hepatitis-B oder -C oder Alkoholabusus eine NASH mit konsekutiver Fibroseentstehung entwickeln können. Im Vergleich dazu fand sich in dieser Studie in der HIV-Gruppe ein geringerer Anteil an Patienten mit histologischen Zeichen einer NASH, und zwar vier von 12 Patienten (33,3%). Eine nachgewiesene Insulinresistenz ($\text{HOMA} > 2$) fand sich in dieser Studie bei sechs Patienten der HIV-Gruppe (50%), zwei Patienten wiesen keine Insulinresistenz (17%) auf. Bei vier Patienten (33%) konnte der HOMA aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden. Die Patientenkollektive beider Studien sind hinsichtlich Alter, BMI und Geschlechterverteilung in etwa vergleichbar: Das mediane Alter betrug in dieser HIV-Gruppe 48 Jahre (Spannbreite 27-65 Jahre), verglichen mit 43,5 Jahren (31-58 Jahre) bei Lemoine et al., der mediane BMI betrug 20,9 (19,6-32,1) gegenüber 22,8 (18,6-33,2), der Anteil männlicher Patienten 92% gegenüber 86%. Ein Vergleich der beiden Studien wird allerdings durch die unterschiedliche Einteilung der histologischen Ergebnisse erschwert. Lemoine et al. benutzten in ihrer Studie eine modifizierte Einteilung nach Brunt et al. (Brunt et al. 1999), während hier die Einteilung nach dem METAVIR-Score erfolgte.

2009 werteten Ingiliz et al. (Ingiliz et al. 2009) die Ergebnisse der Leberbiopsien von 30 HIV-monoinfizierten Patienten unter kombinierter ART mit einer Transaminasenerhöhung über einen Zeitraum von min. sechs Monaten aus, welcher nicht durch Alkoholabusus oder andere Erkrankungen erklärbar war. Sie fanden histologische Veränderungen bei 22 dieser Patienten (73,3%). Z.B. eine Steatose (über 5% der Hepatozyten) bei 18 Patienten (60%), schwere Steatose (über 30% der Hepatozyten) bei 9 Patienten (30%). Eine NASH wurde bei 16 der Patienten (53,3%) gefunden. Eine Leberfibrose wurde bei 19 Patienten (63%) beschrieben, drei davon mit einem Fibrosegrad F4 nach METAVIR, einer mit F3, zwei mit F2 und 13 mit F1. Eine nekroinflammatorische Reaktion nach METAVIR (Aktivität 1-3) fand sich in diesem Kollektiv bei 16 Patienten (53%). Verglichen mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist der Anteil an Patienten mit Steatose in etwa vergleichbar, 50% gegenüber 60% bei Ingiliz et al., ebenso der Anteil an Patienten mit schwerer Steatose, 25% gegenüber 30%. Eine NASH fand sich in dieser Studiengruppe nur bei einem geringen Anteil an Patienten, und zwar bei 33,3% gegenüber 53,3%. Auch der Anteil an Patienten mit Fibrose (F1-4) ist vergleichbar: 50% gegenüber 63%, wobei auch in dieser Studiengruppe der größte Anteil auf den Fibrosegrad F1 entfällt. Betrachtet man die Aktivität (METAVIR A1-3), so ergibt sich hier ein etwas geringerer Anteil von 41,7% gegenüber 53%. Die beiden Studiengruppen waren im Hinblick auf Alter, BMI und Geschlechterverteilung vergleichbar:

Das mediane Alter betrug in dieser HIV-Gruppe 48 Jahre (Spannbreite 27-65 Jahre), verglichen mit 46 Jahren (31-67 Jahre) bei Ingiliz et al., der mediane BMI betrug 20,9 (19,6-32,1) gegenüber 23 (22-24), der Anteil männlicher Patienten 92% gegenüber 97%. Auch die mediane Erkrankungsdauer von 10 Jahren (Spannbreite 3-24 Jahre) ist vergleichbar mit der von Ingiliz et al. angegebenen medianen Dauer von 13 Jahren (Spannbreite 9-15 Jahren) Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen trotz einer etwas kleineren Studienpopulation in etwa die Ergebnisse von Ingiliz et al., hinsichtlich der Inzidenz und Schwere histologischer Veränderungen bei HIV-monoinfizierten Patienten mit einer chronischen Transaminasenerhöhung unklarer Genese unter ART.

Bei der Betrachtung möglicher Einflussfaktoren auf die Konkordanz der FibroScan®-Untersuchung mit den Ergebnissen der Biopsie, unterschieden sich zwischen den Patienten mit Konkordanz der Ergebnisse und solchen ohne, lediglich zwei Faktoren. Es handelt sich hier insbesondere um die Zugehörigkeit zu den Untersuchungsgruppen mit einem deutlich erhöhten Anteil der Patienten der HIV-Gruppe in der Gruppe der Nicht-kokordanten. Dies ist die logische Folge der Feststellung, dass in dieser Gruppe nur eine schlechte Konkordanz der Untersuchungsgruppen erreicht werden konnte.

Der zweite Faktor ist das Geschlecht mit einem signifikant höheren Frauenanteil in der Gruppe der konkordanten Patienten. Auch dies ist am wahrscheinlichsten auf die ungleiche Geschlechterverteilung in den Untersuchungsgruppen zurückzuführen, mit einem signifikant höheren Frauenanteil in den Gruppen der HCV-Monoinfizierten und HCV/HIV-Koinfizierten. Aufgrund der aktuellen Studienlage erscheint ein Einfluss des Geschlechts auf das Ergebnis der TE nicht wahrscheinlich. Zuletzt zeigte eine große Studie mit 241 Patienten, welche den Einfluss verschiedenster Faktoren auf die TE bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und C im Vergleich mit großen Biopsien (<24mm) untersuchte (Verveer et al., 2012), dass das Geschlecht die Untersuchungsergebnisse nicht beeinflusst.

Erstaunlicherweise wiesen in dieser Untersuchungsgruppe die Patienten mit konkordanten Untersuchungsergebnissen eine höhere mittlere Leberverfettung auf, dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant. Dies ist insofern verwunderlich, da mehrere Studien eine Überschätzung der Leberfibrose bei Patienten mit NAFLD, NASH und ALD beschrieben haben. Zuletzt

konnte dieser Effekt auch in einer Reihe von Modellversuchen bestätigt werden (Cournane et al., 2012).

4.2 Vorteile und Limitationen der nicht-invasiven Diagnostik gegenüber der Leberbiopsie bei HIV-monoinfizierten Patienten mit klinischen und/oder laborchemischen Anzeichen chronischer Leberveränderungen

Bei dieser Betrachtung der Anwendbarkeit nicht-invasiver Methoden der Fibrosegradbestimmung bei Patienten mit HIV-Moninfektion und klinischen und/oder laborchemischen Anzeichen chronischer Leberveränderungen wurde ein besonderes Augenmerk auf den FibroScan® gerichtet. Die Vorteile des FibroScan® gegenüber der Biopsie liegen offensichtlich in der einfachen und schmerzfreien Durchführung ohne die Risiken einer invasiven Untersuchung, welche diese Untersuchungsmethode zum idealen Instrument einer Verlaufsbeurteilung macht, wie sie in diesem Patientenkollektiv wünschenswert ist. Es zeigte sich jedoch, dass der FibroScan in dieser Pilotuntersuchung regelmäßig eine zu hohe Lebersteifigkeit bei den HIV-monoinfizierten Patienten anzeigte. Bekannte Limitationen des FibroScan® wie z.B. Adipositas und Steatosis hepatis, wie sie in zahlreichen Studien (u.a. Ganne-Carrie, Ziol et al. 2006, Yoshioka, Kawabe et al. 2008) beschrieben sind, scheinen in dieser Untersuchungsgruppe keine Rolle zu spielen. Die in der Gruppe der HIV-Patienten gefundene signifikant erhöhte AST ($p=0,019$) könnte für eine erhöhte Rate an akuter Hepatitis sprechen, welche ebenfalls das Untersuchungsergebnis des FibroScan® verfälschen kann (Fiedrich-Rust et al. 2007). Gegen diese Erklärung spricht jedoch die Tatsache, dass weder die Entzündungswerte im Blut noch die necroinflammatorische Aktivität in der Histologie in dieser Gruppe erhöht sind. Die Ursache für die konstante Überschätzung des Fibrosegrades mittels FibroScan® bleibt also zunächst ungeklärt. Weitere Ursachen wie z.B. Blutstauung bei portaler Hypertension müssen dabei in Erwägung gezogen werden.

4.3 Anregungen für weitere Forschung

Die Vorteile nicht-invasiver Untersuchungsmethoden zur Evaluierung des Fibrosegrades und damit Einschätzung des bereits erfolgten Leberschadens sowie die Verlaufsbeobachtung desselben, sind unbestritten. Aufgrund der veränderten Mortalität und Morbidität seit Einführen der HAART, könnten auch Patienten mit HIV-Moninfektion und klinischen und/oder laborchemischen Anzeichen chronischer Leberschädigung von diesen profitieren. Weitere, möglichst multizentrische Studien werden benötigt, um diese Methoden in diesem Patientenkollektiv zu evaluieren.

ren, da nur so eine ausreichende Anzahl an Patienten rekrutiert werden kann, um die Hinweise dieser Pilotstudie zu verifizieren.

Sollte sich im Falle des FibroScan® die schlechte diagnostische Genauigkeit bestätigen, so wäre es interessant, die Ursache dieser Diskrepanz zu ergründen. Möglicherweise ließe sich das Verfahren an die besonderen Gegebenheiten dieser Patientengruppe anpassen bzw. wäre es möglich diejenigen Patienten zu erfassen, bei denen die FibroScan®-Untersuchung zu validen Ergebnissen führt (z.B. Patienten, bei denen eine portale Hypertension ausgeschlossen ist).

Die serologischen Tests (FibroTest®, APRI-Score) zeigten ebenfalls unbefriedigende Ergebnisse. Lediglich der SteatoTest® zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit den Biopsieergebnissen. Hier wäre es ebenfalls sinnvoll, die gefundenen Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv zu kontrollieren. Sollte sich das Ergebnis bestätigen, wäre es interessant, serologische Fibrosemarker in diesem Kollektiv zu erforschen und somit neue Untersuchungsmethoden für diese Indikation zu etablieren oder bekannte Tests für diese Patientengruppe zu modifizieren. Dies könnte helfen, in der Zukunft invasive Maßnahmen wie die Leberbiopsie, auf ein Mindestmaß zu begrenzen z.B nur bei widersprüchlichen Ergebnisse in der nicht-invasiven Diagnostik.

5. Zusammenfassung

Durch die Einführung der HAART konnte die Mortalität und Morbidität von HIV-infizierten Patienten deutlich gesenkt werden. In der Folge kommt den Langzeitauswirkungen der Virusinfektion und -therapie mit antiretroviralen Medikamenten eine immer bedeutendere Rolle zu. Hier spielen insbesondere die chronischen Leberveränderungen mit der Entwicklung von Leberfibrose bis hin zur -zirrhose, die Leberverfettung sowie die Entstehung von Insulinresistenz, eine wichtige Rolle. Für eine adäquate Prognose und Behandlung dieser Komplikationen ist die genaue Bestimmung des Fibrosegrades unerlässlich. Hier ist der Goldstandard noch immer die histologische Untersuchung von Gewebeproben, welche bei einer Leberbiopsie gewonnen werden. Andere nicht-invasive Untersuchungsmethoden, insbesondere die transiente Elastometrie und Auswertung serologischer Marker, gewinnen jedoch zunehmend an Bedeutung. Da diese hauptsächlich für Patienten mit HCV- oder HBV-Infektion evaluiert wurden, sollte in dieser Pilotstudie die Anwendbarkeit bei HIV-monoinfizierten Patienten mit klinischen oder laborchemischen Anzeichen einer chronischen Leberveränderung untersucht werden.

Hierfür wurden im Zeitraum zwischen September 2008 und Juni 2011 die Untersuchungsergebnisse aller Patienten der Lebersprechstunde des Auguste-Viktoria-Klinikums, welche zur Abklärung einer chronischen Lebererkrankung aufgrund einer HCV-, HIV- oder HCV-HIV-Koinfektion eine Leberbiopsie erhielten, retrospektiv ausgewertet. Eingeschlossen wurden 51 Patienten, 22 mit HCV-Monoinfektion, 17 mit einer HCV-HIV-Koinfektion und 12 HIV-Monoinfizierte. Verglichen wurden die Ergebnisse der nicht-invasiven Diagnostik (FibroScan®, FibroTest®, SteatoTest® und APRI-Score) mit denen der histologischen Untersuchung der Gewebeproben.

Die drei Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich Alter und BMI vergleichbar. Unterschiede zeigten sich in der Geschlechterverteilung mit einem signifikant erhöhten Frauenanteil in der HCV-Gruppe ($p=0,015$) und in der Erkrankungsdauer der HCV-Infektion mit einer signifikant längeren Erkrankungsdauer in der Gruppe der HCV-Patienten gegenüber den Koinfizierten ($p=0,006$). Ebenfalls vergleichbar waren die untersuchten Laborparameter. Es fiel lediglich ein signifikant erhöhter AST-Wert in der Gruppe der HIV-Monoinfizierten auf ($p=0,023$), jedoch ohne signifikanten Unterschied in den Entzündungsparametern.

Das besondere Augenmerk der Studie galt der transienten Elastometrie. Es zeigte sich, dass es in der Gruppe der HIV-Monoinfizierten mit dieser Untersuchungsmethode regelmäßig zu einer

Überschätzung des Fibrosegrades kam. Nur in 25% der Fälle stimmten die Ergebnisse der beiden Untersuchungen miteinander überein. Es fiel auf, dass in dieser Gruppe das Vorhandensein von klinischen und laborchemischen Zeichen einer Leberschädigung nur selten mit dem Ergebnis der histologischen Untersuchung korrelierte. Ingesamt lag die Fibroserate in dieser Gruppe signifikant unter denen der Vergleichsgruppen ($p=0,006$).

Die auf serologischen Markern basierenden Methoden der Fibrosegradbestimmung (FibroTest® und APRI-Score) wiesen ebenfalls in der Gruppe der HIV-Monoinfizierten eine schlechtere Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Biopsie auf, wobei der APRI-Score noch die beste Übereinstimmung erreichte (50%). Dagegen konnte der SteatoTest® in dieser Gruppe hinsichtlich der Vorhersage einer signifikanten Leberverfettung eine hervorragende Übereinstimmung erzielen (87,5%). Da dieser jedoch nur bei 8 der 12 Patienten berechnet wurde, ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses als gering zu erachten.

Hinsichtlich der Ursachen für das schlechte Abschneiden der nicht-invasiven Fibrosegradbestimmung mittels TE, ergaben sich in dieser Pilotstudie keine konkreten Hinweise. Im Vergleich der Patienten mit übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen mit denen ohne Übereinstimmung, konnte lediglich die Zugehörigkeit zur HIV-Gruppe als signifikanter Unterschied ausgemacht werden.

Größere multizentrische Studien werden benötigt, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie zu verifizieren. Dies könnte helfen, nicht-invasive Untersuchungsmethoden für diese Patientengruppe zu adaptieren und so die invasive Diagnostik auf ein Mindestmaß zu begrenzen.

6. Literaturverzeichnis

- Abacavir full prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, October 2006. http://us.gsk.com/products/assets/us_ziagen.pdf.
- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358–1364
- Adler M, Gulbis B et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* 2008;47(2): 762-763; author reply 763
- Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1160–1174
- Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med.* 2005;6(6):375–378
- Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:47-52
- Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy–associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J Ther* 2006;13:248-260
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–293
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients: the Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30: 1054–1058
- Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy *Hepatology* 2001; 34:283–287
- Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492–497
- Blanco F et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *Journal of Viral Hepatitis* 2010. 1365-2893
- Blonsky JJ, Harrison SA. Review Article: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C Virus -- Partners in Crime. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2008;27(10):855-865
- Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1931-1937
- Boursier J, Guilluy M, Gorea G et al. Liver stiffness measurement by transient elastography (FibroScan): is training necessary? *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 465A
- Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467–2474
- Bugianesi E. Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;22 (Suppl. 2):40–43
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespdenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664–669
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423–1430. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51–58
- Carrion JA, Navasa M et al. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(12): 1791-1798
- Castera L, Forns X, Alberti A: Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography, *Journal of Hepatology* 2008; 48: 835–847
- Castera L, Vergniol J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2): 343-350
- Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52:288–292
- Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006;44:513–514
- Cournane S, Browne JE, Fagan AJ. The effects of fatty deposits on the accuracy of the Fibroscan® liver transient elastography ultrasound system *Phys Med Biol* 2012;57(12):3901-3914
- Crane M, Oliver B, Matthews G, Avihingsanon A, Ubolyam S, Markovska V, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/Hepatitis B Virus (HBV)-coinfecting individuals after the initiation of HBVactive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;199:974-981
- Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, Campin R, Medina S, Goodman Z, Parker R, Lifson A, Capozza T, Bavaro M, Hale B, Hames C. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(5):464-473
- Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Group TDCoAEoA-HIVdS:

- factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D study. *AIDS* **2010**;24:1537–1548
- Delavirdine full prescribing information. New York, NY: Pfizer Inc., June **2006**. Available at http://www.pfizer.com/files/products/uspi_rescriptor.pdf.
- de Ledhingen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastro enterologie Clinique et Biologique*. **2008**; 32:58-67
- de Ledhingen V, Beaugrand M, Kelleher TB et al. Prediction of liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): risk-factors and diagnostic potential of liver elasticity using FibroScan. *J Hepatol* **2006**; 44 (Suppl 2): S39A
- de Ledhingen V, Douvin C et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2006**;41(2): 175-179
- de Ledhingen V, Combes M, Trouette H et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2004**;16:879–883
- DellaPiazza M, Amorosa VK, Localio R, Kostman JR, Lo Re III V. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients *BMC Infectious Diseases* **2010**;10:116
- Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* **2005**;54: 303–306
- Efavirenz full prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb, March **2008**. Available at http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf
- Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* **2002**;360:119–129.
- Etravirine full prescribing information. Raritan, NJ: Tibotec Therapeutics, January **2008**. Available at http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/PDF/TMC125.pdf
- Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* **2005**;41:82–87
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. **2002**;36:986–992
- Fosamprenavir full prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, March **2008**. Available at http://us.gsk.com/products/assets/us_lexiva.pdf
- Foucher J, Chanteloup E et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* **2006**;55(3): 403-408
- Fraquelli M, Rigamonti C, Conte D et al. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis. *Hepatology* **2006**; 44 (Suppl 1): 444A
- Friedrich-Rust M, Zeuzem S. Nicht invasive Beurteilung des Leberfibrosestadiums mit der transienten Elastographie (FibroScan): Aktueller Stand und Perspektiven. *Z Gastroenterol* **2007**; 45:387-394
- Fukuzawa Y, Kizawa S, Ohashi T et al. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantified-evaluation by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Hepatology* **2006**; 44(Suppl 1):649A
- Ganne-Carrie N, Ziol M et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* **2006**;44(6): 1511-7
- Gathe JC Jr, Pierone G, Piliero P, Arasteh K, Rubio R, Lalonde RG, et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2007**;23:216-223
- Gill MJ, May M, Lewden C, Saag M, Mugavero M, Reiss P, Ledergerber B, Mocroft A, Harris R, Fux CA, Justice A, Costagliola D, Casabona J, Hogg RS, Khaykin P, Lampe F, Vehreschild J, Sterne JAC. Causes of Death in HIV-1 Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies *Clin Infect Dis* **2010**;50:1387-1396
- Greve W, Wentura D: Wissenschaftliche Beobachtung: Eine Einf uhrung. PVU/Beltz, Weinheim **1997**, S.111
- Gunneson TJ, Menon KV et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant. *Am J Gastroenterol* **2002**; 97(6): 1472-1475
- Halfon P, P enaranda G, Carrat F et al. Influence of insulin resistance on hepatic fibrosis and steatosis in hepatitis C virus (HCV) mono-infected compared with HIV–HCV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* **2008**;30:61–70
- Harrison SA. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. *Hepatology* **2006**;43:1168–9
- H ubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* **2006**;49:450-465
- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. **2001**;357:1069–1075
- Ingiliz P, Valentin MA, Duvivier C et al. Liver Damage Underlying Unexplained Transaminase Elevation in Human Immunodeficiency Virus-1 Monoinfected Patients on Antiretroviral Therapy. *Hepatology* **2009**;49(2):436-441
- Johansen JS., Christoffersen P et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* **2000**;32(6): 911-920
- Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2003**; 15:539– 543
- Kamphues C, Lotz K, R ocken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann UP. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant*. **2009** [Epub ahead

of print]

- Karasu Z, Tekin F et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* **2007**; 52(6):1535-1539
- Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol*. **2005**;43(1):78–84
- Konate A, Boursier J, Reaud S et al. Liver stiffness measurement by transient elastography: predictive factors of accuracy, success and reproducibility. *Hepatology* **2006**; 44 (Suppl 1):452A
- Lackner C, Struber G et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **2005**;41(6): 1376-1382
- Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* **2007**;21:2455-2464
- Lauer GM, Nguyen TN, Day CL, Robbins GK, Flynn T, McGowan K, Rosenberg ES, Lucas M, Klennerman P, Chung RT, Walker BD: Human immunodeficiency virus type 1-hepatitis C virus coinfection: intraindividual comparison of cellular immune responses against two persistent viruses. *J Virol* **2002**; 76: 2817–2826
- Lemoine M, Barbu V, Girard PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR γ is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS* **2006**;20:387-395
- Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* **2001**;15:1389–1398.
- Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol* **2008**;7(4): 350-357
- Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat* **2006**; 13:73–80
- Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Castera L, Villars S, Forzy G, et al. The ratio interquartile range/median value of liver stiffness measurements is a key factor of accuracy of transient elastography (FibroScan) for the diagnosis of liver fibrosis. *Hepatology* **2007**;46:318A
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* **1980**;55:434–438
- Lutz HH, Gassler N, Tischendorf FW, Trautwein C, Tischendorf JJW. Doppler Ultrasound of Hepatic Blood Flow for Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis Compared with Liver Biopsy and Transient Elastography *Dig Dis Sci* **2012** DOI 10.1007/s10620-012-2153-0
- Madan K, Batra Y, Panda SK et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: implications in diagnostic approach. *J Gastroenterol. Hepatol.* **2004**;19:1291–1299
- Mallet VO, Sultanik PS, Vallet-Pichard A, Pol S. HIV-associated obliterative portopathy (HIV-OP) underlies cryptogenic liver disease in HIV-seropositive patients. *HIV Med.* **2010**;11(8):540-541. Epub 2010 Mar 8
- Maraviroc full prescribing information. New York: Pfizer Labs, August **2007**. Available at: http://media.pfizer.com/files/products/uspi_maraviroc.pdf
- Marcellin P, Zioli M et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* **2008**
- Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti F. Review article: the pathogenesis of fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2005**;22(Suppl. 2):44–47
- Matos C, Perez R, Pacheco M, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relationship to the virus and host risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* **2006**;21:1236–1239
- McHutchison JG, Blatt LM et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* **2000**; 15(8): 945-951
- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* **2003**;38:50–56
- Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, Strathdee SA, Vlahov D, Thomas DL: Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* **2002**; 359: 1478–1483
- Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* **2000**;133:592–599
- Merchante N, Rivero A et al. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* **2009**;58:1654–1660
- Merchante N, Macias J, Ramayo E et al. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of Viral Hepatitis* **2006**;13:449–456
- Montessori V, Harris M, Montaner J. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* **2003**;23:167-172
- Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* **1997**;78:1527–1531
- Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* **2008**;134:412–23
- Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* **2003**; 17:721–725
- Nevirapine full prescribing information. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., June **2008**.

- Available at <http://bidocs.boehringer-ingenheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath/Prescribing+Information/Pls/Viramune/Viramune.pdf>
- Núñez M. Clinical Syndromes and Consequences of Antiretroviral-Related Hepatotoxicity. *Hepatology*. **2010**;52(3): 1143-1155
- Oh S, Afdhal NH. Hepatic fibrosis: are any of the serum markers useful? *Curr Gastroenterol Rep*. **2001**;3:12–18
- Oliveri F, Coco B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* **2008**;14(40):6154-6162
- Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* **1998**;338:853–860.
- Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2006**;43:27–34
- Parise EA, Oliveira AC et al. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* **2006**; 26(9): 1095-1099
- Park GJ, Lin BP et al. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* **2000**; 15(4):386-390
- Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: Complications in 1000 patients and outpatients. *Gastroenterology* **1978**; 74: 103-6
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68276 biopsies. *J Hepatol* **1986**; 2: 165-73
- Pohl A, Behling C, Oliver D, et al. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. **2001**;96:3142–3146
- Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* **2000**;32:689–692
- Poynard T et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comparative Hepatology* **2005**; 4:10
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology*. **2003**;38:481–492
- Puoti M, Nasta P, Gatti F, et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. *J Int Association Physicians AIDS Care* **2009**;8:30–42
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin 3. Auflage März 2004* © Elsevier GmbH, München, Leberzirrhose 670-681
- Ristig M, Drechsler H, Powderly WG. Review Hepatic Steatosis and HIV Infection. *AIDS Patient Care and STDs* **2005** 19:356-365
- Robert-Koch-Institut, 2010 http://www.rki.de/clin_178/nn_195960/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EckdatenDeutschland.pdf
- Rosenberg WM, Voelker M et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study." *Gastroenterology* **2004**; 127(6): 1704-1713
- Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C et al. and the Mortavic/Mortalité 2005 Study Group. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Medicine* **2009**;10:282–289
- Roulot D, Czernichow S, Le Cle'siau H, Costes J-L, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* **2008**;48:606–613
- Ryan P, Berenguer J, Michelaud D et al. Insulin Resistance Is Associated With Advanced liver Fibrosis and High Body Mass Index in HIV/HCV Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2009**;50(1):109-110
- Saadeh S, Cammell G et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* **2001**; 33(1): 196-200
- Saitou, Y, Shiraki K et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* **2005**;11(4): 476-481
- Samuel VT, Liu ZX, Qu X et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Biol. Chem.* **2004**;279:32345–32353
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* **2003**;29:1705–1713
- Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;31:257–275.
- Schiavini M, Angeli E, Mainini A, et al. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985–2002. *HIV Med* **2006**;7:331–337
- Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis-Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol* **2004**; 42:175-185
- Serejo F, Costa A et al. Alpha-interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C: clinical significance of the serum

- N-terminal propeptide of procollagen type III. *Dig Dis Sci* **2001**;46(8): 1684-1689
- Sherlock S, Dick R, Van Leeuwen DJ. Liver biopsy today. The Royal Free Hospital Experience. *J Hepatol* **1984**; 1: 75-85
- Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* **2004**;126:840–848
- Silva Jr RG, Fakhouri R et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients. *Braz J Infect Dis* **2008**;12(1): 15-19
- Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. **2001**;35:195–199
- Soriano V, Arastéh K, Migrone H, Lutz T, Opravil M, Andrade-Villanueva J, Antunes F, Di Perri J, Podzamczar D, Taylor S, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antiviral therapy* **2011**;16(3):339-48
- Souza AR, Tovo CV, Mattos AA, Chaves S. There is no difference in hepatic fibrosis rates of patients infected with hepatitis C virus and those co-infected with HIV. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2008**;41: 223-228
- Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V. A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* **1999**;29:150–154
- Sterling RK, Lissen E et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* **2006**;43(6): 1317-1325
- Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV-infected patients: Analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2010** Dec;8(12):1070-6. Epub 2010 Aug 20
- Sulkowski M. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis* **2003**;23:183-194
- Sulkowski M, Mehta S, Chaisson R, Thomas D, Moore R. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* **2004**;18:2277-2284
- Takeda J, Yasuda T, Kimura M et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis using elastometry. *Hepatology* **2006**; 44(Suppl 1): 652A
- Tebas P, Powderly W, Yarasheski K. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* **2000**;14:F63–F67
- The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **1994**;20:15–20
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* **2000**;284:450–456
- Tien PC, Grunfeld C. The fatty liver in AIDS. *Semin Gastrointest Dis* **2002**;13:47–54
- Török NJ. Recent advances in the pathogenesis and diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* **2008**; 43: 315–321.
- Torezan-Filho MA, Alves VA, Neto CA, Fernandes HS, Strauss E. Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: a follow-up study. *Liver Int.* **2004**;24:575–581
- Vallet-Pichard A, Mallet V et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* **2007**;46(1): 32-36
- Verveer C, Zondervan PE, Ten Kate FJ, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver Int.* **2012**;32:622–628
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* **2003**;38:518–526
- Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* **2006**;166:1632–1641
- Yao W, Zhao B, Zhao Y, Wang W, Qian G. Ultrasonographic texture analysis of parenchymatous organs by the four-neighborhood-pixels algorithm: clinical experiment. *J Ultrasound Med* **2001**; 20:465-471
- Yazicioglu G, Isitan F, Altunbas H, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C. *Int J Clin Pract* **2004**;58:1020–1022
- Yoneda M et al. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* **2007**;56(9):1330-1331. Epub 2007 Apr 30
- Yoshioka, K, Kawabe N et al. Transient elastography: Applications and limitations. *Hepatol Res* **2008**;38(11):1063-8
- Zioli M, Handra-Luca A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **2005**;41(1):48-54

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hannah Elisabeth Keim, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Nicht-invasive Fibrosegradbestimmung bei Patienten mit HIV-Monoinfektion und Anzeichen für chronische Leberveränderungen im Vergleich zu Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion und HCV-Monoinfektion** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

8. Publikationsliste

Transient elastometry (Fibroscan®) appears not to be applicable in HIV monoinfected patients with elevated liver function test H. Keim, M. Berger, J. Hartikainen, U. Jopek, J. Kirchberg, M.K. Mausolf, H. Stocker, C. Weber, K. Arasteh, R. Weiss, P. Ingiliz **XVIII International AIDS Conference Vienna Austria, Monday 19. Juli 2010, Posternummer MOPE0179**

Transiente Elastometrie mittels Fibroscan® scheint bei HIV-monoinfizierten Patienten mit erhöhten Leberwerten nicht anwendbar zu sein" H. Keim, M. Berger, J. Hartikainen, U. Jopek, J. Kirchberg, M.K. Mausolf, H. Stocker, C. Weber, K. Arasteh, R. Weiss, P. Ingiliz **10. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin - KIT 2010 - 23.-26. Juni 2010 Posternummer P59**

9. Danksagung

Herrn PD Dr. K. Arastéh möchte ich sehr herzlich für die Überlassung meines Dissertationsthemas sowie die Betreuung dieser Arbeit danken.

Ich danke Patrick Ingiliz für viele gute Ratschläge und jederzeit ein offenes Ohr.

Ich danke dem gesamten Ärzte- und Pflorgeteam des Zentrums für Infektiologie und HIV des Auguste-Viktoria-Klinikums für Ihre Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung und ganz besonders dem Team der Tagesklinik.

Ich danke Prof. Dr. Hermann Herbst und seinem Team für die Aufbereitung und histologische Begutachtung der Gewebeproben.

Bei meinen Eltern und meiner Familie bedanke ich mich herzlichst für die intensive Unterstützung während meines Studiums. Vielen Dank, dass Ihr immer für mich da wart und mir zu jeder Zeit beiseite standet. Und besonderen Dank liebe Mama für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Und zuletzt vielen Dank lieber Domenico für deine Geduld und dein Verständnis.