

Aus der Klinik für Innere Medizin, Infektiologie und Gastroenterologie
des Auguste-Viktoria-Klinikums, Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

“HIV-positive
men who have sex with men are at high risk of
development of significant liver fibrosis after an episode of
acute hepatitis C“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Nikki Susanne Steininger

aus Köln

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt	1
Inhaltsverzeichnis.....	2
Zusammenfassungen.....	3
Abstract Englisch.....	3
Abstract Deutsch	4
Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung	6
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge).....	8
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	9
Lebenslauf.....	17
Komplette Publikationsliste.....	20
Danksagung	21

Abstract Englisch

Background: Acute hepatitis C virus infection remains a major health concern in human immunodeficiency virus(HIV)-infected men who have sex with men (MSM). New direct-acting antiviral agent (DAA) combination therapy has not yet been approved for the treatment for acute hepatitis C virus(HCV), thereby potentially causing deferral of HCV treatment.

Therefore, we aimed to study the course of liver disease after an episode of acute HCV.

Materials and Methods: This study is a retrospective single-centre cohort of HIV-positive MSM with acute HCV infection. Liver fibrosis was estimated by Fibroscan® and Fibrotest®. Liver-related and non-liver-related outcomes were documented.

Results: Overall 213 episodes of acute HCV infection in 178 men were documented. Median follow-up for all included patients was 38.7 months. Spontaneous HCV clearance was found in 10.8% of patients, which was significantly associated with older age, lower HCV RNA levels, and higher ALT levels upon initial acute HCV diagnosis.

Treatment with interferon-based therapy was initiated in 86.3% of cases, resulting in a sustained virological response(SVR) rate of 70.7%. After 3 years' follow-up, significant liver fibrosis of METAVIR F2 stage or higher was found in 39.4% of patients after first acute HCV diagnosis. Higher age, physician-declared alcoholism, and nonresponse to acute HCV therapy were independently associated with higher fibrosis stages. Ten patients died during the observation period (IR 1.4/100 patient-years) and four during interferon treatment.

Conclusion: Significant liver fibrosis is a common finding in HIV-positive MSM following acute HCV infection despite high treatment uptake and cure rates, suggesting the need for close liver disease monitoring particularly if HCV treatment is deferred.

Abstract Deutsch

Einleitung: Akute Hepatitis C Infektionen stellen immer noch einen bedeutenden Morbiditätsfaktor bei mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) infizierten Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben, dar. Die Kombinationstherapie mit neuen direct-acting-agents (DAA) ist für die akute Hepatitis C Virus (HCV) Infektion noch nicht zugelassen, wodurch es zum Aufschub einer HCV Therapie kommen kann. Deswegen haben wir mit dieser Studie den Verlauf von Lebererkrankungen nach einer Episode einer akuten HCV-Infektion untersucht.

Material und Methoden: Retrospektive Analyse aller Fälle von akuter Hepatitis C bei HIV-positiven MSM in einem Berliner Zentrum. Der Grad der Leberfibrose wurde mittels Fibroscan® und Fibrotest® ermittelt. Es wurden leberspezifische und nicht-leberspezifische Endpunkte ermittelt.

Ergebnisse: Insgesamt fanden wir 213 Episoden einer akuten Hepatitis C Infektion bei 178 Männern. Der Beobachtungszeitraum betrug im median 38,7 Monate. Eine Spontanclearance wurde bei 10,8% aller Patienten beobachtet. Diese war signifikant mit höherem Lebensalter, niedrigeren HCV-RNA-Werten sowie höheren ALT-Werten bei der initialen Diagnose einer akuten HCV Diagnose assoziiert. In 83,6% der Fälle wurde eine Therapie mit Interferon begonnen, wodurch in 70,7% der Fälle eine „sustained virological response“ (SVR) erzielt werden konnte. Nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren konnten bei 39,4% der Patienten nach der ersten akuten Hepatitis C eine Leberfibrose des METAVIR Levels F2 oder höher festgestellt werden. Höheres Lebensalter, vom Behandler diagnostizierter Alkoholismus und das Nicht-Ansprechen auf die Interferon Therapie waren jeweils unabhängig voneinander mit höheren Fibrose Leveln assoziiert.

Zehn Patienten starben während des Beobachtungszeitraums (IR 1,4/100 Patientenjahre) und vier davon unter Interferon-Therapie.

Konklusion: Trotz einer hohen Therapie- und guten Heilungsraten beim Auftreten einer Episode einer akuten Hepatitis C Infektion bei HIV-positiven MSM fanden wir einen hohen

Prozentsatz an signifikanter Leberfibrose. Dies deutet darauf hin, dass besonders bei Aufschub der HCV-Therapie eine engmaschige Überwachung der Lebererkrankung notwendig ist.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Steininger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “HIV-positive men who have sex with men are at high risk of development of significant liver fibrosis after an episode of acute hepatitis C“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Katharina STEININGER, Anders BOYD, Stephan DUPKE, Ivanka KRZNARIC, Andreas CARGANICO, Mona MUNTEANU, Stefan NEIFER, Marcel SCHUETZE, Martin OBERMEIER, Keikawus ARASTEH, Axel BAUMGARTEN, Patrick INGILIZ

HIV-positive men who have sex with men (MSM) are at high risk of development of significant liver fibrosis after an episode of acute hepatitis C.

Journal of Viral Hepatitis 2017

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung der Datenbank und Datenbankanalyse, Erarbeitung der Ergebnisse, Ausarbeitung der Darstellung, Tabellen und Abbildungen, Erstfassung des Manuskriptes, Editieren des Manuskriptes, Revision des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus dem Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2015: 8/33 (Virology); 15/83 (Infectious Diseases);
17/79 (Gastroenterology & Hepatology)

InCites™ Journal Citation Reports®



**Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2015 Selected Editions: SCIE
Selected Categories: 'INFECTIOUS DISEASES' Selected Category Scheme:
WoS**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET INFECTIOUS DISEASES	14,964	21.372	0.053250
2	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	53,258	8.736	0.123010
3	Lancet HIV	209	8.364	0.000750
4	EMERGING INFECTIOUS DISEASES	25,266	6.994	0.062280
5	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,523	6.344	0.094820
6	Journal of the International AIDS Society	2,080	6.256	0.011290
7	Eurosurveillance	6,729	5.983	0.026090
8	Virulence	1,822	5.418	0.008200
9	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	25,252	4.919	0.053590
10	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	12,667	4.575	0.039950
11	CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES	3,283	4.439	0.010050
12	AIDS	20,134	4.407	0.046080
13	JOURNAL OF INFECTION	5,633	4.382	0.013220
14	Current Opinion in HIV and AIDS	1,777	4.378	0.008920
15	JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS	4,961	4.179	0.012510
16	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	9,051	4.097	0.019020
17	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	3,120	3.980	0.006840
18	JAIDS-JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES	13,282	3.806	0.036050
19	INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY	9,248	3.669	0.022690
20	INFECTION AND IMMUNITY	47,850	3.603	0.047450
21	AIDS PATIENT CARE AND STDs	3,035	3.578	0.007100
22	Current HIV/AIDS Reports	1,080	3.387	0.004820
23	HIV MEDICINE	2,329	3.341	0.007520
24	MALARIA JOURNAL	10,278	3.079	0.031030
25	SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS	4,598	3.015	0.014320

Druckexemplar der Publikation

<https://doi.org/10.1111/jvh.12707>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Originalarbeiten:

Steininger K, Boyd A, Dupke S, et al. HIV--positive men who have sex with men are at high risk of development of significant liver fibrosis after an episode of acute hepatitis C. J Viral Hepat. 2017;00:1–8. <https://doi.org/10.1111/jvh.12707>

Kongressbeiträge:

Akute Hepatitis C bei HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern haben (MSM): Eine 12-Jahresanalyse aus Berlin

K. Steininger, I. Krznaric, A. Boyd, A. Carganico, S. Neiffer, M. Schütze, M. Obermeier, S. Dupke, K. Arastéh, A. Baumgarten, P. Ingiliz
(7. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress 2015)

Acute hepatitis C virus (HCV) infection in the setting of HIV coinfection: a single-center 10-year follow-up

Ingiliz, P; Steininger, K; Schuetze, M; Dupke, S; Carganico, A; Krznaric, I; Wienbreyer, A; Baumgarten, A.
(HIV Drug Therapy Congress, Glasgow 2014)

Long-Term Follow-Up of HIV-Positive Men Who Have Sex With Men (MSM) With Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection: High Rates of Treatment and Low Rates of Liver-Related Complications

P Ingiliz; AC Boyd; K Steininger; A Carganico; S Dupke; I Krznaric; M Schuetze; S Neifer; M J Obermeier; A Baumgarten
(CROI 2015: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und zum guten Gelingen beigetragen haben.

Zuerst gebührt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Arastéh, für die Vergabe des spannenden Promotionsthemas, sowie die Betreuung und Begutachtung meiner Arbeit. Patrick Ingiliz danke ich für die sehr gute wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung, sowie die Geduld. Ein besonderer Dank gilt auch Anders Boyd für seine exzellente statistische Beratung und Hilfestellung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des MVZ Medizinische Infektiologie in Berlin bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke meinen Eltern und meinen Brüdern dafür, dass sie mich immer in allem was ich gemacht habe vertrauensvoll unterstützt haben.