

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

**Prävalenz relevanter Leberfibrose bei Menschen mit
HIV- Infektion**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

Vorgelegt von

Alisha Kathrin Wahl

aus Wiesbaden

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

21. März 2023

Widmung

für Doktor-Mama

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VII
1. EINLEITUNG / ZIEL DER DISSERTATION.....	1
2. LITERATURDISKUSSION.....	4
LEBERFIBROSE	4
2.1.1 ANATOMIE UND FUNKTION DER LEBER	4
2.1.2 DEFINITION.....	5
2.1.3 EPIDEMIOLOGIE/PRÄVALENZ.....	6
2.1.4 ÄTIOLOGIE.....	6
2.1.5 KLASSIFIKATION	7
2.1.6 KLINIK/ SYMPTOME	7
2.1.7 DIAGNOSTIK	7
2.1.7.1 Leberbiopsie	7
2.1.7.2 Bildgebung.....	9
2.1.7.3 Blutbasierte Biomarker	11
2.1.8 THERAPIE.....	13
2.1.9 KOMPLIKATIONEN.....	16
2.1.10 PROGNOSE.....	17
2.1.11 PRÄVENTION.....	17
HIV	19
2.2.1 EPIDEMIOLOGIE	19
2.2.2 ÄTIOLOGIE.....	20
2.2.3 PATHOPHYSIOLOGIE.....	21
2.2.4 KLINIK / SYMPTOME.....	22
2.2.5 DIAGNOSTIK	23
2.2.6 THERAPIE.....	25
2.2.7 KOMPLIKATIONEN.....	28

2.2.8	PROGNOSE.....	33
3.	MATERIAL UND METHODEN.....	36
3.1	STUDIENKOLLEKTIV	36
3.2	MATERIALIEN	37
3.3	ERFASSUNG VON LEBERFIBROSE UND -STEATOSE	38
3.3	METHODEN.....	39
3.4	ABLAUF UND ERHEBUNG METABOLISCHER RISIKOFAKTOREN	39
3.5	TRANSFER IN KATEGORIALE VARIABLEN.....	40
3.6	STATISTISCHE ANALYSE.....	41
4.	ERGEBNISSE.....	43
4.1	FRAGESTELLUNG	43
4.2	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	44
4.3	METABOLISCHE KOMORBIDITÄTEN.....	45
4.4	ALKOHOLKONSUM	45
4.5	LABORWERTE	45
4.6	HIV-BEZOGENE PARAMETER.....	46
4.7	FIBROSCAN	48
4.8	VERGLEICHENDE DARSTELLUNG HINSICHTLICH LEBERFIBROSE ($E \geq 8$ kPa)	49
4.9	UNIVARIATE ANALYSE	51
4.10	MULTIVARIATE ANALYSE.....	52
5.	DISKUSSION.....	53
6.	ZUSAMMENFASSUNG	61
7.	ANHANG.....	VIII
	FRAGEBÖGEN.....	VIII
	DANKSAGUNG.....	XIV
	CURRICULUM VITAE	XIV
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	XXII

Abkürzungsverzeichnis

ABC	<i>Abacavir</i>
AFLD	<i>Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ALT	<i>Alanin Transaminase</i>
ART	<i>Antiretrovirale Therapie</i>
AUROC	<i>area under the receiver-operating characteristics curve</i>
AZT	<i>Zidovudin</i>
BIC	<i>Bictegravir</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
CAP	<i>Controlled Attenuation Parameter</i>
cART	<i>combined antiretroviral therapy</i>
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CT	<i>Computertomografie</i>
d4T	<i>Stavudin</i>
dB/m	<i>Dezibel pro Meter</i>
ddC	<i>Zalcitabin</i>
DDI	<i>Didanosin</i>
DTG	<i>Dolutegravir</i>
E	<i>Elastizität</i>
EFV	<i>Efavirenz</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ENF	<i>Enfuvirtid</i>
FTC	<i>Emtricitabin</i>
HbA1c	<i>Hämoglobin A1c</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IDV	<i>Indinavir</i>
IFG	<i>impaired fasting glucose</i>
INSTI	<i>Integrase Strand Transfer Inhibitor</i>

IQR	<i>Interquartile Range, Interquartile Range</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LSM	<i>liver stiffness measurement</i>
MAFLD	<i>Metabolic Associated Fatty Liver Disease</i>
MS	<i>metabolisches Syndrom, metabolisches Syndrom</i>
MSM	<i>men having sex with men</i>
MVC	<i>Maraviroc</i>
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NAS	<i>NAFLD Activity Score</i>
NFS	<i>NAFLD Fibrose Score</i>
NNRTI	<i>Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor</i>
NRTI	<i>Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor</i>
NVP	<i>Nevirapin</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEP	<i>Postexpositionsprophylaxe</i>
PI	<i>Protease-Inhibitor, Proteaseinhibitor</i>
RAL	<i>Raltegravir</i>
RNA	<i>Ribonukleinsäure</i>
RTV	<i>Ritonavir</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STI	<i>sexually transmitted infections</i>
SWE	<i>shear wave elastography</i>
TAF	<i>Tenofoviralfenamid</i>
TAG	<i>Tri(acyl)glyceride</i>
TDF	<i>Tenofovirdisoproxil</i>
u.a.	<i>unter anderem</i>
VCTE	<i>vibration controlled transient elastography</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm eingeschlossener Patienten	37
Abbildung 2 Kreisdiagramm Prävalenz relevanter Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa).....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika und metabolisches Profil.....	44
Tabelle 2 HIV-bezogene Parameter	47
Tabelle 3 FibroScan.....	48
Tabelle 4 Vergleich der Variablen bezüglich Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa).....	50
Tabelle 5 univariate Analyse unabhängiger Prädiktoren für Leberfibrose	51
Tabelle 6 multivariate Analyse inkl. BMI	52
Tabelle 7 multivariate Analyse inkl. Bauchumfang	52

1. Einleitung / Ziel der Dissertation

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung NAFLD ist weltweit eine der bedeutendsten Ursachen für Lebererkrankungen und wird voraussichtlich innerhalb der nächsten Jahrzehnte als führende Ursache für Lebererkrankungen im Endstadium zutage treten (1). Global betrachtet sind knapp ein Viertel der Weltbevölkerung betroffen. Schon bei Kindern steigen die Raten von Fettlebererkrankungen, vornehmlich aus industrialisierten Ländern, mit Adipositas als Hauptrisikofaktor für NAFLD (2). Dies unterstützen Daten, die eine Verdopplung von Übergewicht und Adipositas seit 1980 verzeichnen hin zu einem Ausmaß, dass sich nahezu ein Drittel der Weltbevölkerung als übergewichtig oder adipös definieren lässt (3). Als weitere metabolische Erkrankung steigen die Prävalenzen und Inzidenzen von Diabetes mellitus Typ 2 rapide an. Das Risiko, eine NAFLD zu entwickeln, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zweifach erhöht, gleiches gilt für den umgekehrten Zusammenhang (4). NAFLD wird als hepatische Komponente des metabolischen Syndroms verstanden, mit Insulinresistenz als gemeinsame Pathophysiologie. Metabolische Erkrankungen und NAFLD stehen folglich in einem komplexen Zusammenhang miteinander. So kann eine NAFLD einerseits das Auftreten weiterer metabolischer Erkrankungen begünstigen, andererseits kann eine NAFLD als Folge bereits vorliegender metabolischer Erkrankungen wie zentralem Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und Insulinresistenz entstehen (5). NAFLD beinhaltet eine Bandbreite an progressiven Lebererkrankungen, welche die einfache Lebersteatose, NASH, Fibrose bis hin zur Zirrhose umfasst (6). Die Schwere dieses Progresses voranschreitender Lebererkrankungen zeigen Daten, die NASH in den USA mittlerweile als zweithäufigste Indikation für eine Lebertransplantation nach chronischer Hepatitis C sehen (1). Ursachen von NAFLD sind multifaktoriell und können genetisch, epigenetisch, ethnisch, hormonell und umweltbedingt sein (7). Durch den zunehmenden Wohlstand in Industrienationen zeigt sich vermehrt ein inaktiver Lebensstil, der durch primär sitzende Tätigkeit und hochkalorische Ernährung geprägt ist und die Entstehung einer NAFLD weiter begünstigt. Zudem entstehen durch chronische Lebererkrankungen wie NASH zunehmend finanzielle Belastungen, die ein gesundheitsökonomisches Problem darstellen (8).

Neben der NAFLD gilt einer weiteren weit verbreiteten Erkrankung besondere Aufmerksamkeit in dieser Arbeit: HIV. Nach der Einführung der antiretroviralen

Therapie im Jahr 1996 erhöhte sich die Lebenserwartung von Menschen mit HIV entscheidend. Hauptgründe für Morbidität und Mortalität verlagerten sich vor allem in industrialisierten Ländern von opportunistischen Infektionen hin zu nicht-AIDS-bezogenen wie kardiovaskulären und hepatischen Erkrankungen (9). Global gesehen waren 2019 knapp 38 Millionen Menschen mit HIV infiziert (10). Die rückläufigen Todesraten HIV-1- Infizierter sanken in Europa seit 1995 auch dank neuer Kombinationstherapien (11). Während die ART zu einer Prognoseverbesserung für Menschen mit HIV führte, rücken metabolische Komorbiditäten zunehmend in den Fokus für heutige Ursachen erhöhter Mortalität. So zeigte sich eine vierfach höhere Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 in HIV-positiven Männern unter ART verglichen mit seronegativen Männern (12). Des Weiteren zeigte sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei HIV-Infizierten verglichen mit der Normalbevölkerung, unabhängig des Einsatzes antiretroviraler Therapie (13). Vor langem identifizierte Nebenwirkungen der cART können sich beispielsweise in Form des Lipodystrophie-Syndroms äußern (14). Der subkutane Fettabbau an Extremitäten gepaart mit Anreicherung von Fett am Körperstamm wird antiretroviralen Therapien zugeschrieben und verbleibt selbst bei neuen Therapieregimen inklusive Integrase-Inhibitoren als Risiko. Halten diese Umverteilungsstörungen von Fettgewebe an, sind deutliche Einschränkungen von Lebensqualität und -dauer festzustellen, nicht zuletzt einhergehend mit beschleunigter Entwicklung progressiver Lebererkrankungen bis hin zur Leberfibrose. Zudem geht von den NRTIs das Nukleotidanalogen TAF mit nachteiligen metabolischen Veränderungen wie Gewichtszunahme, Entwicklung von Übergewicht und verschlechterten Lipidwerten einher (15). Insbesondere das Zusammenspiel metabolischer Risikofaktoren und einer HIV-Monoinfektion für die (Leber-)Gesundheit verbleibt als näher zu beleuchtende Problemstellung. Das HI-Virus selbst greift einerseits in den hepatischen Fettstoffwechsel ein und führt dadurch zu einem metabolischen Phänotyp (16). Über diverse Wege kann HIV über die Schädigung der Leber schlussendlich eine Leberfibrose induzieren (9). Neben HIV tragen virale Hepatitiden, Alkoholkonsum und vor allem auch NAFLD zu dieser Pathophysiologie bei. Eine weitere Ursache für Hepatotoxizität ist die ART, welche unter Langzeittherapie zu klinisch signifikanten Bedenken hinsichtlich der Entwicklung einer Leberfibrose führt. Im Gegensatz zur NASH ist die Leberfibrose die Leberläsion, welche nachweislich unabhängig assoziiert ist mit langfristig erhöhter Sterblichkeit (17). Auch wirken sich chronische Lebererkrankungen negativ auf die

gesundheitsbezogene Lebensqualität aus (18). Um eventuelle Auswirkungen auf die Therapietreue zu optimieren und das Gesamtüberleben Betroffener zu verbessern, gilt es Risikopatienten zu erkennen. Hier gewinnt nichtinvasive Diagnostik wie die transiente Elastographie zunehmend an Bedeutung. So kann eine fortgeschrittene Leberfibrose durch VCTE sicher erkannt werden und die Notwendigkeit einer invasiven Diagnostik wie der Leberbiopsie in einigen Fällen umgangen werden (19). Vorherige Studien wiesen einen Zusammenhang zwischen HIV-Infektion und erhöhter Prävalenz für altersbezogene nicht ansteckende Komorbiditäten wie kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen nach (20). Auch wurde das Risiko für metabolisches Syndrom in Menschen mit HIV untersucht (13). Weiter wurden Zusammenhänge zwischen Steatose und HIV-Monoinfektion unter cART beleuchtet (21). Mit einem Fokus auf die Lebergesundheit ergänzten wir Daten bezüglich einer relevanten Leberfibrose in Menschen mit HIV-Monoinfektion und stellten diese in den Kontext metabolischer Funktionsstörungen.

Ziel der Dissertation

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz der relevanten Leberfibrose bei Patienten mit HIV in Deutschland zu untersuchen. Die Hauptzielgröße Fibrose wurde als Elastizität nichtinvasiv durch transiente Elastographie mittels FibroScan gemessen. Ein Grenzwert von 8 kPa wurde als relevante Leberfibrose definiert (19). Sekundäre Fragestellungen waren mit einer Leberfibrose assoziierte Risikofaktoren, die Prävalenz der Leberverfettung ($CAP > 248$ dB/m), HIV-Medikation und - Viruslast, Alkoholkonsum, weitere Komorbiditäten und vor allem metabolische Faktoren wie Übergewicht, Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie (22).

2. Literaturdiskussion

Leberfibrose

2.1.1 Anatomie und Funktion der Leber

Die Leber als das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers befindet sich im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells (23). Makroskopisch betrachtet ist sie circa 20 cm lang und reicht keilförmig nach links bis über den Magen. Topografisch lässt sie sich in zwei Lappen unterteilen: den Lobus hepatis dexter und sinister, jeweils getrennt durch Bindegewebssepten. Rein morphologisch gliedert sie sich in vier Lappen, wobei sich zwischen dem Lobus caudatus und quadratus die Leberpforte befindet. Diese Porta hepatis führt die portalen Trias aus dem Gallengang Ductus hepaticus communis und den eintretenden Gefäßen Vena portae hepatis und Arteria hepatica propria. Die funktionelle Gliederung ergibt die Unterteilung in acht Segmente, entsprechend der Versorgung mit je einem Ast der portalen Trias. Jedes Segment kann als funktionelle Untereinheit der Leber verstanden werden. Zur Gefäßversorgung der Leber selbst dient die bereits erwähnte Arteria hepatica propria, entstammend aus der Arteria hepatica communis des Truncus coeliacus. Der venöse Abfluss erfolgt über die Venae centrales in die Vena cava inferior. Zusätzlich zu den Vasa privata ist die Leber Teil des Pfortaderkreislaufs, welche als Vasa publica der Versorgung des ganzen Körpers dienen. Im Rahmen dessen führt die Vena porta hepatis als Pfortader nährstoffreiches, sauerstoffarmes Blut aus den unpaaren Bauchorganen zur Leber. Diese verzweigt sich zusammen mit der Arteria hepatica propria und den Gallengängen bis in die Sinusoide der Leber. Der venöse Abfluss der Vasa publica erfolgt ebenfalls über die Zentralvenen. Mikroskopisch betrachtet besteht die Leber aus wenigen Millimeter kleinen Strukturelementen, den Leberläppchen. Im Zentrum eines jeden Läppchens befindet sich eine Zentralvene. Zwischen drei dieser Leberläppchen befindet sich das periportale Feld, bestehend aus den oben genannten portalen Trias. Von hier aus fließt das Blut innerhalb der Sinusoide sternförmig zu einer Zentralvene. Neben der anatomischen Gliederung in Leberläppchen lassen sich mikroskopisch-funktionell Leberacini und Portalvenenläppchen unterscheiden. Ein Leberacinus ist die funktionelle Baueinheit der Leber in Form rautenförmiger Säulen aus Hepatozyten. Hier lassen sich verschiedene Stoffwechselzonen unterscheiden. Portalvenenläppchen beschreiben den Gallefluss von den Gallengängen zum

periportalen Feld. Die erwähnten Lebersinusoide sind breite Kapillaren, die Mischblut aus der Vena portae hepatis und Arteria hepatica propria enthalten, bis sie in der Zentralvene münden. Ihre Wand besteht aus diskontinuierlichem Endothel mit großen Poren. Der perisinusoidale Raum wird als Disse- Raum bezeichnet. In diesem Spalt zwischen Endothelzellen und Hepatozyten befinden sich Kupffer- und Ito-Zellen. Erstgenannte stellen leberspezifische Makrophagen dar, die Ito-Zellen hingegen speichern Vitamin A in Lipidtropfen. Zudem produzieren sie intralobuläres Bindegewebe. Im Stadium einer Leberzirrhose sind diese Zellen verantwortlich für den narbigen Umbau der Leber. Schließlich stellen die Hepatozyten als größter Anteil der Leberzellen spezialisierte Epithelzellen dar. Sie erfüllen diverse Stoffwechsell Aufgaben: Cholesterinbiosynthese, Harnstoffzyklus, Synthese von Serumproteinen und die Biotransformation. Zudem sezernieren sie die Galle; ihr Zytosol enthält unter anderem Glykogen und Mitochondrien. Die Einlagerung von Fettvakuolen in Hepatozyten zeigt sich klinisch als Steatosis hepatis. Zusammenfassend lässt sich erwähnen, dass die Leber folgende Aufgaben erfüllt: Sie ist am Energiestoffwechsel beteiligt (Glykolyse, Beta-Oxidation, Proteolyse), hat Synthesefunktionen (Gluconeogenese, Ketonkörpersynthese, Plasmaproteinsynthese, Cholesterinbiosynthese, Gallensäuresynthese, Fettsäuresynthese) inne, besitzt eine Regulationsfunktion (Glucosehomöostase, Säure-Basen- Haushalt), Speicherfunktion (Glykogen, Lipoproteine, Vitamine, Spurenelemente) und Entgiftungs- sowie Ausscheidungsfunktion (Erythrozytenabbau, Harnstoffzyklus, Biotransformation).

2.1.2 Definition

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung NAFLD ist definiert als das Vorhandensein von mindestens 5 % Fetteinlagerung in Hepatozyten, in Abwesenheit anderer Lebererkrankungen wie chronische Virushepatitiden, Einnahme von Steatose fördernden Medikamenten wie Amiodaron oder Tamoxifen und anderen chronischen Lebererkrankungen (u.a. Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Alkoholabusus) (24). Von der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung NAFLD gehen folgende Erkrankungen aus: Die Fettlebererkrankung an sich (Non-Alcoholic Fatty Liver, NAFL oder Steatosis hepatis), die Nicht-Alkoholische Steatohepatitis als Entzündung und Leberzellschädigung (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH), die NASH-Fibrose mit Bindegewebsvermehrung und Vernarbung und die NASH-Zirrhose als Endstadium der Leberschädigung. Aus einer NASH kann ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) als

primäre maligne Entartung der Hepatozyten resultieren. Histologisch betrachtet zeigen sich bei einer Steatosis lichtmikroskopisch Lipideinlagerungen in das Zytoplasma der Hepatozyten (25). Diese Leberzellverfettung kann mikro-, makrovesikulär oder als Mischform vorliegen. Die Akkumulation der Lipide, bei denen es sich vor allem um Triglyzeride handelt, erfolgt meist läppchenzentral (auch als perivenulär bezeichnet). Mikroskopische Kennzeichen einer NASH sind unter anderem entzündliche Infiltrate in Leberläppchen und Ballonierung im Sinne geschwollener Zellen meist in der Nähe steatotischer Hepatozyten. Halten diese Entzündungs- und Regenerationsprozesse an, resultiert eine Leberfibrose. Bei dieser sind zunächst perivenuläre und perisinusoidale Strukturen betroffen, teils auch perizelluläre (Maschendrahttyp). In fortgeschritteneren Stadien manifestiert sich eine portale Fibrose durch brückenbildende portoportale und portozentrale Septen. Die Abgrenzung zur alkoholischen Fettlebererkrankung (AFLD) liegt bei einem täglichen Alkoholkonsum ab 10 g bei Frauen und ab 20 g bei Männern (25). Zukünftig kann der Begriff der metabolisch assoziierten Fettlebererkrankung (MAFLD) ergänzend zur Definition der NAFLD Verwendung finden (26). Hintergrund ist eine positive Definition inklusive begleitender Lebererkrankungen, anstatt Kriterien wie hohen Alkoholkonsum aus dieser Diagnose auszuschließen.

2.1.3 Epidemiologie/Prävalenz

NAFLD ist mit einer globalen Prävalenz von rund 25% die weltweit häufigste Ursache unter den chronischen Lebererkrankungen (27). Auch das Vorliegen von Adipositas ist stark ansteigend, was die Bedeutung dieses Spektrums unterstreicht. Eine Studie aus 2017 gibt eine Prävalenz von 35 % für NAFLD an, von 42 % für NASH und 22 % für eine Leberfibrose (28). In einer global erhobenen Studie aus dem Jahre 2015 lag die Prävalenz von NAFLD bei 25,24 % (24). Der Anteil derjenigen, die eine Fibrose-Progression aufwiesen, lag bei 40,76 %. Bereits zu diesem Zeitpunkt war absehbar, dass die globale Epidemie von Übergewicht zu metabolischen Zuständen führt, welche die NAFLD mit klinischen und wirtschaftlichen Herausforderungen einhergehen lässt. Zudem scheint die NAFLD-Prävalenz bei Menschen mit HIV höher zu sein als die der Gesamtbevölkerung, vermutlich aufgrund der ART und dessen Folgen (29).

2.1.4 Ätiologie

Eine Metaanalyse aus 2017 analysierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAFLD innerhalb HIV-monoinfizierten Populationen (28). Demnach waren der BMI, Bauchumfang, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Triglyzeride und erhöhte

CD4-Zellzahlen mit einer NAFLD assoziiert. Hingegen nicht mit dieser assoziiert waren die HIV-Viruslast, die Infektionsdauer, die Dauer der ART und niedrige CD4-Zellzahlen. Insbesondere einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Leberfibrose unterlagen HIV- Patienten mit hohem BMI, Abweichungen der Normwerte für Nüchtern-glucose und des Enzyms AST. Metabolische Störungen sind entscheidende Risikofaktoren einer NAFLD, unabhängig von Werten der HIV-Erkrankung selbst (28). Pharmakologische Ansatzpunkte der NASH mit Fibrose sollten Patienten mit HIV unbedingt einbeziehen. NASH ist ein eindeutiger Risikofaktor für das Voranschreiten einer Leberfibrose (17). Eine kürzlich erhobene Analyse aus 3589 Patienten zeigte, dass das Risiko für NAFLD in der amerikanischen Bevölkerung geringer war, wenn eine hochwertige Ernährung, vermehrt sportliche Aktivität und hoher Bildungsstand vorlag (30).

2.1.5 Klassifikation

Das Vorhandensein einer Leberfibrose ist mit einer verringerten Lebenserwartung verknüpft, unabhängig des Vorliegens einer NASH oder positiver Aktivitäts-Scores (31). Die Gesamtmortalität steigt laut einer Metaanalyse in durch Biopsie bestätigten Fällen mit höherem Fibrose-Stadium stetig an (32). Es ist daher lohnenswert, diese weiter zu klassifizieren.

2.1.6 Klinik/ Symptome

Eine NAFLD verläuft in den meisten Fällen eine lange Zeit asymptomatisch (1). Im Stadium der Leberzirrhose können unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Völlegefühl im Oberbauch, Pruritus, Ikterus und Bauchumfangsvermehrung bedingt durch Aszites auftreten (33). Leberhautzeichen können am Kopf (Lacklippen), Rumpf (Spider naevi, Caput medusae) und an den Extremitäten (Palmarerythem, Milchglasnägel) in Erscheinung treten. Auch hormonelle Störungen werden in späten Stadien in Form von Gynäkomastie, Bauch- / Brustglatze, Libido-Störungen und Amenorrhö symptomatisch.

2.1.7 Diagnostik

2.1.7.1 Leberbiopsie

Der aktuelle Referenzstandard zur Unterscheidung zwischen NAFL und NASH bleibt die Leberbiopsie (34). Nur so können oben genannte histologische Kriterien sicher gegeneinander abgegrenzt und eine finale Diagnose gestellt werden.

NAS- Score

Zur Einschätzung der Schwere einer Steatohepatitis dient der NAFLD Activity Score (NAS): Dieser beinhaltet die Komponenten Steatose, hepatozytäre Ballonierung und lobuläre Inflammation (34). Nach Semiquantifizierung und anschließender Addition ergibt sich ein Gesamtscore (25).

F0 – F4

Zum Staging des Fibrorestadiums existiert eine weitere Einteilung: Stadium 0 entspricht keiner Fibrose, Stadium 1 beinhaltet perisinusoidale oder periportale bzw. portale Fibrose, in Stadium 2 liegen beide dieser Kriterien vor. Stadium 3 ist zusätzlich durch brückenbildende Fibrose gekennzeichnet, in Stadium 4 liegt histologisch eine Zirrhose vor (35). Die Stadien F3 – F4 werden zusammen als fortgeschrittene Fibrose bezeichnet.

SAF- Score

Um das histologische Ergebnis untersucherunabhängig ausfallen zu lassen, wurde der Steatose-Aktivität-Fibrose-Score (SAF) entwickelt. Dieser beinhaltet neben dem Grad der Steatose die Krankheitsaktivität und das Stadium der Fibrose (36).

Limitationen

Folgende Limitationen der Leberbiopsie sind zu nennen: Die Verlässlichkeit der Auswertung von durch Hepathologen durchgeführten Leberbiopsien ist trotz einheitlicher Standards suboptimal (37). Dies hat zur Folge, dass Patienten unter Anderem in ausschlaggebenden Studien falsch klassifiziert werden und nachfolgend nicht korrekte Schlüsse gezogen werden. Zudem kann die Verteilung oben genannter Kriterien in der Leber ungleich vorliegen, sodass die histologische Diagnose nicht repräsentativ für das gesamte Organ sein muss (25). Dies kann zu Ungenauigkeiten im Staging und substanziellen Fehldiagnosen führen (38). Neben Schmerzen und Hypotonie können im Rahmen dieser invasiven Methode ernsthafte Blutungskomplikationen entstehen (39). Im Stadium der Leberfibrose zeigten sich unter Pathologen sehr gut reproduzierbare Ergebnisse (17). Die Leberbiopsie verbleibt weiterhin als mögliches Diagnostikum, vor allem wenn von dem Ergebnis konkrete Handlungskonsequenzen ausgehen (17). Da wirksame therapeutische Optionen zur Behandlung der NAFLD weiterhin rar sind, setzen viele behandelnde Ärzte die Leberbiopsie zurückhaltend ein, auch wenn sie von Leitlinien empfohlen wird (40). Zudem lehnen Patienten diese invasive Diagnostik oft ab.

2.1.7.2 Bildgebung

Aufgrund genannter Limitationen der Leberbiopsie gewinnen nicht-invasive Tests zunehmend an Bedeutung (41).

Lebersonografie

Die Lebersonografie als breit verfügbares Diagnostikum findet im klinischen Alltag ubiquitär Einsatz. Sie weist bei Steatose eine limitierte Sensitivität auf, so detektiert sie diese bei unter 20 % Verfettung nicht verlässlich und kann ab sehr hohem BMI ($> 40 \text{ kg/m}^2$) kaum Anwendung finden (34). Ein weiterer Nachteil ist die Untersucherabhängigkeit des Befundes. Vorteile in dieser Methode hingegen liegen bei der Differenzierung von moderater und schwerer Ausprägung und in der zusätzlichen Information über hepatobiliäre Strukturen. Somit dient die Sonographie einer soliden Ersteinschätzung.

Transiente Elastographie

Eine Optimierung der klassischen Sonografie stellt in diesem Kontext die transiente Elastographie dar. Die VCTE ermöglicht zum Einen die Messung der Lebersteifigkeit (liver stiffness measurement LSM bzw. Elastizität E) in kPa und dient somit der Abschätzung einer Leberfibrose, zum Anderen misst sie die dorsale Schallabschwächung (controlled attenuation parameter, CAP) quantitativ in dB/m zur Einordnung der Leberverfettung (25). Je höher die Dämpfung, desto höher der Grad der Verfettung der Hepatozyten. Der physikalische Mechanismus, der hinter dem ermittelten Gewebekontrast liegt, ist in Unterschieden der Schersteifigkeit begründet (42). Eine 50-Hz-Vibrations- bzw. Scherwelle wird über den Schallkopf auf die Haut und durch das Lebergewebe gesendet (43). Anhand der individuellen Reflexion kann die Gewebebeschaffenheit quantifiziert werden. Je schneller sich zum Beispiel die Scherwelle ausbreitet, desto höher die Steifigkeit des Lebergewebes. Die VCTE kann das Stadium der fortgeschrittenen Leberfibrose (F3 – 4) verlässlich identifizieren und somit die Notwendigkeit einer Leberbiopsie relativieren (19). So konnten in einer prospektiven US-Studie 45 % ($n = 74$) der Patienten mit geringem Risiko für eine fortgeschrittene Leberfibrose richtig klassifiziert werden. Bei einem Grenzwert für fortgeschrittene Leberfibrose von 9,9 kPa konnte hier eine Sensitivität von 95 %, Spezifität von 77 % und eine AUROC von 0,93 ermittelt werden. Für die Unterscheidung früherer histologischer Fibrotestadien hingegen ist die VCTE begrenzt geeignet. So zeigten sich die Ergebnisse bei Stadium F0 bis F2 als diskrepant (44).

Eine italienische Studie untersuchte Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mittels transienter Elastographie hinsichtlich der Reproduzierbarkeit vorhergesagter Leberfibrose (45). 200 Patienten wurden von 2 Personen jeweils zweimal mittels VCTE vermessen, sodass 800 Messungen zur Evaluation der Intra- und Interobserver-Variabilität vorlagen. Parallel wurden Leberbiopsien durchgeführt und beeinflussende Faktoren untersucht. Das Fazit lautete, dass transiente Elastographie gut reproduzierbar und benutzerfreundlich ist, um Leberfibrose bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu identifizieren. Die Reproduzierbarkeit der VCTE ist jedoch signifikant verringert, wenn Steatose, erhöhter BMI und frühe Stadien der Fibrose vorliegen.

Eine britische Studie untersuchte 450 Erwachsene hinsichtlich der Genauigkeit von CAP und LSM bei vermutlich vorliegender NAFLD. Nach Leberbiopsie als Referenz identifizierte der CAP eine Steatose mit einer AUROC von 0,87, der LSM eine Fibrose bei einer AUROC von 0,77 (46). Für fortgeschrittene Fibrose ($\geq F3$) lagen die AUROC bei 0,8. Bei der Interpretation der Lebersteifigkeit sollte bei gleichzeitigem Vorliegen einer ausgeprägten Steatose eine mögliche Überschätzung der Elastizität in Betracht gezogen werden (47). Als ausgeprägte Steatose wird ein Fettgehalt von über 60 % in der Leberbiopsie angegeben, auch die Detektion über den CAP sei aussagekräftig. Limitationen der M- Sonde sind bei vorliegender Adipositas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) gegeben (48). Um auch bei höherem Bauchumfang verlässliche Werte zu produzieren, wurde neben der Standardsonde die XL-Sonde entwickelt. So konnte die Fehlerrate von 16 % auf 1,1 % reduziert werden, sodass 10 valide Messungen und ein IQR $< 30\%$ vorlagen (49). Beachtet werden muss zusätzlich, dass der Median des LSM bei Verwendung der XL-Sonde geringer ausfällt (6,8 statt 7,8 kPa). Dies sollte zur Implementierung geringerer Cut-off-Werte für diese Sonde führen. Die französische Firma Echosens brachte mit dem FibroScan im Jahr 2003 das erste kommerziell verfügbare Gerät für VCTE auf den europäischen Markt (41). Der FAST- Score (FibroScan-AST) erwuchs aus der Möglichkeit, mittels VCTE CAP und LSM zu messen. Dieser ermöglicht auf effiziente Art, Risikopatienten für progressive NASH nicht- invasiv zu ermitteln (50). Somit werden diese Patienten vor unnötiger Leberbiopsie bei gleichzeitig geringer Wahrscheinlichkeit für signifikante Leberfibrose bewahrt. Durch Verrechnung von CAP, LSM und AST konnten für Cut-off-Werte von 0,35 eine Sensitivität von 90 % und höher und bei 0,67 eine Spezifität von ebenfalls

90 % erzielt werden. Der positiv prädiktive Wert lag bei 0,83, der negativ prädiktive Wert bei 0,85.

Scherwellenelastographie

Eine weitere ultraschallbasierte Methode ist die Scherwellenelastographie (SWE, shear wave elastography), auch ARFI (acoustic radiation force impulse) genannt (41). Diese Technik ist in gebräuchliche Ultraschall-Geräte integriert und ermöglicht so einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Setting. Der technische Unterschied zur VCTE liegt in der Erzeugung akustischer Signale, um die Lebersteifigkeit zu messen. Unter den Elastographie- Methoden ist die VCTE allerdings aktuell die validierteste. Dennoch finden beide Techniken in aktuellen Leitlinien keine flächenhafte Anwendungs- Empfehlung (25).

MR-Elastographie

Zur nicht-invasiven Detektion einer Leberfibrose ist die MR- Elastographie (MRE) sehr präzise. Mit einer AUROC von 0,95 können F3 / F4- Fibrosen zuverlässig erkannt werden (51). Jedoch ist die Verfügbarkeit über MRE in Deutschland eingeschränkt, unter anderem aufgrund hoher Kosten für diese Untersuchung (43).

Um bereits geringe Mengen Steatose von > 5 % nachzuweisen, bedient man sich der MRT- Proton density fat fraction (MRT- PDFF), welche dem CAP hier überlegen ist (52).

Computertomografie

Die Computertomografie (CT) als weitere Möglichkeit der Bildgebung spielt im Kontext der NAFLD eine untergeordnete Rolle, nicht zuletzt aufgrund der Strahlenbelastung (43). So ist die Sensitivität zur Erfassung einer Steatose niedriger als die MRT- basierter Methoden (53).

2.1.7.3 Blutbasierte Biomarker

Bislang existiert kein ausreichend valider nicht-invasiver Test, um Risikopatienten mit NAFLD sicher zu erkennen. In Europa und den USA werden aktuell große Anstrengungen unternommen, um neue Biomarker etablieren zu können (17).

NFS

Ein möglicher Surrogat Score ist der NAFLD Fibrose Score (NFS). Er stellt ein einfaches Punktesystem dar, welches NAFLD-Patienten präzise in mit oder ohne signifikante Leberfibrose trennen kann (54). Dies macht eine Leberbiopsie in vielen Fällen unnötig. Dieser validierte (AUROC 0,88) Score besteht aus Routine-

Laborparametern und klinisch leicht erhebbaren Werten: Durch die Kombination von Alter, BMI, IFG / Diabetes, AST, ALT, Thrombozyten und Albumin wird ein Gesamtwert errechnet. Die Abwesenheit einer signifikanten Fibrose liegt bei einem Wert von – 1,455 und niedriger vor, mit einem negativen prädiktiven Wert von 93 %. Die Bestätigung einer signifikanten Leberfibrose kann der NFS ab Werten von 0,676 und höher geben, mit einem positiven prädiktiven Wert von 90 %.

FIB- 4

Ein vereinfachter Score zur Identifikation einer signifikanten Leberfibrose ist der FIB-4 Score (Fibrosis 4 Calculator) (55). Dieser wurde ursprünglich für ein Patientenkollektiv mit HIV/HCV- Koinfektion entwickelt. Dieser verwendet das Alter, die Transaminasen AST und ALT sowie Thrombozyten. Der negativ prädiktive Wert zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose liegt bei 90 % mit einer 70 %-igen Sensitivität. Bei einem Cut-off ab 3,25 lag der positiv prädiktive Wert bei 65 % und die Spezifität bei 97 %.

APRI

Kurz erwähnt sei an dieser Stelle der APRI als weiterer Score, der sich jedoch im klinischen Umgang mit NAFLD im Vergleich zum NFS und FIB- 4 nicht durchgesetzt hat (43).

Direkte Fibrosemarker

Die Tatsache, dass eine zirrhotische Leber ungefähr viermal so viel Typ III - Kollagen enthält als eine gesunde, erklärt den Ansatz direkter Fibrosemarker (56). Während chronischer Lebererkrankungen findet durch die metabolische Inflammation ein dynamischer Prozess der Gewebsumgestaltung aus Fibrolyse und Fibrogenese statt. In einer gesunden Leber sind bestimmte Typen fibrillärer Kollagene vorhanden, welche meistens in der interstitiellen Matrix lokalisiert sind. Mit voranschreitender Fibrose ändern sich Typen und Verteilung dieser Kollagene. Im Rahmen dieser Vernarbungen fallen Spaltprodukte der extrazellulären Matrix (EZM) an. Hier sind unter anderem das N-Terminal type III collagen propeptide (PRO-C3), Hyaluronsäure, A2-Makroglobulin und TIMP1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) zu nennen. Diese können in diversen Kombinationsscores verrechnet werden. So existieren der ADPAT-Score, der FIBC3-Score und der ELF (enhanced liver fibrosis) -Test (43).

Indirekte Fibrosemarker

Als indirekte biochemische Fibrosemarker werden Leberenzyme (ALT, AST), Thrombozyten, Bilirubin und Albumin verwendet (43). Sie sind solide Grundpfeiler für

klinische Entscheidungsfindungen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Dennoch verbleiben unterschiedlich prognostische Wertigkeiten. Eine Studie wies nach, dass Baseline PRO-C3-Werte im Gegensatz zu ALT und AST unabhängige Prädiktoren für den Progress einer Leberfibrose in HCV-Infizierten sind (57). Es existieren keine optimalen Grenzwerte für ALT, die eine NASH oder fortgeschrittene Fibrose vorhersagen könnten (58). Direkte Biomarker wie PRO-C3 zeigten sich durch ihre Dynamik gegenüber indirekten Markern wie FIB-4 als diagnostisch überlegen in der Detektion einer fortgeschrittenen Leberfibrose, AUROC 0,81 (56).

Zusammen haben sowohl direkte als auch indirekte Biomarker eine gute Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik fortgeschrittener Leberfibrose (AUROC histologisch für F3 / F4 0,75 - 0,8) (51). Abschließend lässt sich sagen, dass nicht-invasive Tests für die Diagnose fortgeschrittener Fibrose (F3 - 4) sehr geeignet sind und somit NAFLD-Risikopatienten zielgerichtet erkennen können, um ihnen intensivere Betreuung zukommen zu lassen (17). Nicht-invasive Fibrosemarker können zudem zuverlässig eine Zirrhose erkennen und somit als Screening für ein HCC dienen. Dennoch müssen Grenzwerte und Leitlinien hierfür zukünftig besser definiert und ein Fokus auf das Erkennen früherer Stadien der Leberschädigung gelegt werden. Unter den nicht-invasiven Methoden zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Leberfibrose hat das LSM im Vergleich zu blut-basierten Surrogat Scores eine bessere Genauigkeit nachgewiesen (59).

2.1.8 Therapie

Ziele der Therapie sind die Prognoseverbesserung, so unter anderem die Senkung der Mortalität und die Verhinderung der Progression zur Zirrhose bis hin zum HCC (34). Vornehmlich in klinischen Studien wird der Rückgang histologischer Läsionen als Maßstab zur Bewertung der Therapie angesetzt. Es liegen wenige randomisiert kontrollierte Studien vor, die dies als primäres Ergebnis untersuchen.

Ernährung und Lebensstilveränderung

Aufgrund der engen Verbindung von ungesundem Lebensstil und NAFLD sind umfassende Lebensstilanpassungen obligatorisch. Ein Gewichtsverlust von 7 – 10 % sollte im Falle von Übergewicht/ Adipositas angepeilt werden, praktisch umgesetzt durch ein Kaloriendefizit von 500 - 1000 kcal pro Tag (34). Dies kann besser in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie erreicht werden. Vermieden werden

sollten Fructose-haltige Lebensmittel, der tägliche Alkoholkonsum sollte unter der Risikoschwelle von 30 g bei Männern und 20 g bei Frauen gehalten werden. Im Falle einer NASH-Zirrhose ist absoluter Verzicht auf Alkohol unabdingbar. Eine mediterrane Diät ist zu empfehlen. Neben der Ernährung hat Sport sogar in Abwesenheit einer Gewichtsreduktion zu Verbesserungen der hepatischen Steatose geführt (60). Progressive Steigerung physischer Aktivität im aeroben Bereich und Krafttraining an drei bis fünf Tagen pro Woche bringen einen nachweislichen Benefit. Auch die Reduktion von Zeit in sitzender Tätigkeit hat positive Auswirkungen auf den Rückgang einer NAFLD. Patienten ohne NASH oder Fibrose sollten also keine medikamentöse Therapie erhalten; hier sind Lebensstilinterventionen zielführender (34).

Medikamentöse Therapie und Nahrungsergänzungsmittel

Die zuvor beschriebenen Lebensstil- Interventionen erreichen einen erfolgreichen Rückgang von NASH und Fibrose. Die Notwendigkeit für eine Pharmakotherapie bleibt jedoch bestehen, wenn man die hohe Rate derer betrachtet, die dennoch keine Verbesserung der NASH erzielen (61). Eine Indikation zur Pharmakotherapie besteht ab einer progressiven NASH mit signifikanter Fibrose, alternativ bei NASH im Frühstadium in Kombination mit erhöhtem Risiko für eine Progression zur Leberfibrose (Alter > 50 Jahre, Diabetes mellitus Typ2, metabolisches Syndrom, erhöhte ALT-Werte, aktive NASH) (34). Es existieren aktuell keine Phase- III- Studien zur medikamentösen Therapie einer NASH, geschweige denn Zulassungen erprobter Medikation. Einem off-label Gebrauch stehen Risiken entgegen, die sich aus Polypharmazie und Interaktionen bei diversen Komorbiditäten ergeben.

Insulinsensitizer

Metformin zeigte sich in einer Studie im Vergleich zu einer Diät oder Vitamin E-Einnahme überlegen (62). Jedoch ist die Evidenz für eine histologische Verbesserung der NASH spärlich. Aus der Gruppe der Glitazone zeigte Pioglitazone eine Verbesserung aller histologischer Stadien ausgenommen der Fibrose und wies einen Rückgang der NASH im Vergleich zu Placebo nach (63). In Anbetracht der Nebenwirkungen (u.a. Gewichtszunahme, Frakturen) bei Einnahme von Glitazonen kann Pioglitazon bei ausgewählten NASH- Patienten mit bestehendem Diabetes mellitus empfohlen werden, wofür dann bereits eine Indikation vorliegt (34). Auch zur optimalen Dauer der medikamentösen Therapie können keine Aussagen getätigt werden. Bei Patienten mit erhöhten ALT- Werten sollte die Behandlung nach 6

Monaten unterbrochen werden, wenn diese keine eindeutige Reduktion dieses Markers bewirkt.

Antioxidantien, zytoprotektive und Lipidsenker:

Vitamin E

In einer Studie bewirkte die Einnahme von täglich 800 IU Vitamin E eine signifikante Verbesserung der Steatose, Inflammation und NASH in 36 % (im Vergleich zu Placebo 21 %) (63). Jedoch wird über langfristige Sicherheit bei Einnahme von Vitamin E diskutiert. So stehen manche Antioxidantien wie auch Vitamin E im Verdacht, die Mortalität zu erhöhen (64). Letztendlich könnte Vitamin E in nicht-zirrhosischer und nicht-diabetischer NASH Verwendung finden, vorher müssen aber mehr Studien erfolgen, um sichere Empfehlungen aussprechen zu können (34).

Statine

Statine zeigten bei Risikopatienten für NASH eine protektive Assoziation mit vielen Stadien von Leberschäden inklusive Fibroestadium F2 - F4 (65). Dieser Effekt war in Individuen stärker ausgeprägt, welche die Risiko-Variante I148M PNPLA3 nicht trugen. Adäquate randomisiert kontrollierte Studien zum Langzeiteinsatz von Statinen bei NAFLD- Patienten mögen zukünftig mehr Sicherheit in der Anwendung bieten.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Zu mehrfach ungesättigten Omega 3 – Fettsäuren existieren vorläufige Studien, die annehmen lassen, dass Supplementierung dieser eine Steatose reduzieren kann (66). Optimale Dosierungen sind weiterhin unklar und sollten in randomisiert kontrollierten Studien quantifiziert werden.

Eisenhaushalt

Die Akkumulation von Eisen in der Leber ist mit Insulinresistenz assoziiert. In NAFLD-Patienten werden hohe Ferritin-Werte häufig beobachtet. Aderlass zur Reduktion der Eisenspeicher stellt eine therapeutische Option dar, um der Insulinresistenz entgegenzuwirken. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich dadurch der NAS – Score verbessert, ohne eine Fibrose zu verschlechtern (67). Diese Methode zeigte sich zudem hinsichtlich der Verbesserung histologisch nachweisbarer Leberschäden in NAFLD überlegen, als wenn bei hohen Ferritin- Werten allein Lebensstilveränderungen vorgenommen wurden (68). Auch erhöhte Transaminase-Werte waren mit einem Aderlass in diesen Fällen rückläufig. Zu dieser Therapie werden ebenfalls noch weitere Daten benötigt (34).

Bariatrische Chirurgie

Die bariatrische Chirurgie ist eine weitere Option, um Übergewicht und metabolischen Folgen entschieden entgegenzutreten. Eine Studie aus den USA wies nach, dass der HbA1c deutlich stärker sinkt, wenn übergewichtige Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 statt Pharmakotherapie zusätzlich bariatrisch operiert werden (69). Auch auf sekundäre Endpunkte wie Körpergewicht, Gebrauch von Antidiabetika und Lebensqualität hatte diese Kombination günstige Effekte. Eine französische Studie konnte deutliche Verbesserungen durch eine bariatrische Operation bei krankhaft übergewichtigen Patienten herausstellen: so induzierte sie den kompletten Rückgang einer NASH in nahezu 85 % der 109 Teilnehmer (70). Für Patienten, die refraktär gegenüber Lebensstilveränderungen reagieren, sind Methoden wie der Magen- Bypass eine therapeutische Option, um sogar Stadien der Leberfibrose zu verbessern (34). Jedoch sollten die auf der Hand liegenden Vorteile einer bariatrischen Operation den peri- und postoperativen Komplikationen realistisch gegenüber gestellt werden und weitere Studien zu Langzeiteffekten erfolgen.

Lebertransplantation

Die NAFLD- assoziierte Zirrhose befindet sich in den USA unter den Top drei Indikationen für eine Lebertransplantation (71). Für diese Patienten ist diese Therapieform im Endstadium ihrer Lebererkrankung eine etablierte Option. Unter 35.781 Transplantierten zeigten sich bei einer Analyse eines amerikanischen Registers vergleichbare Überlebensraten bei NASH im Vergleich zu anderen Indikationen.

2.1.9 Komplikationen

In den USA ist die NASH neben alkoholischen Lebererkrankungen die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation bei Patienten ohne HCC (72). Auch ist die Inzidenz von koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt und Vorhofflimmern in Patienten mit NAFLD erhöht (73). Weiter führt NAFLD im Bereich der Onkologie zu einem geringen Risikoanstieg für Brustkrebs bei Frauen, Krebs der Genitalien bei Männern und bei beiden Geschlechtern für Hautkrebs (74). In einer großen Datenanalyse von gut 48 Tausend Patienten mit NAFLD wurden chronische Nierenerkrankungen ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für Patienten mit NAFLD herausgestellt (75). Zudem zeigte sich die NAFLD im psychiatrischen Formenkreis als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Depression oder Angsterkrankung (76). Die metabolische Entzündung, ausgehend von der Leber, wird für die zahlreichen organübergreifenden Folgen verantwortlich gemacht (77).

2.1.10 Prognose

Hepatische Steatose hat zusammen mit weiteren Komorbiditäten einen nachweislich negativen Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (78). Während die reine Steatosis hepatis noch reversibel ist, ist spätestens bei vorliegender Leberfibrose mit dauerhaften Komplikationen zu rechnen (25). Schreitet NAFLD noch langsam voran, ist bei einer Leberfibrose in 20 % der Fälle ein rapider Progress zu verzeichnen (34). Die Progressionsrate korrespondiert mit einem Fibrose-Stadium pro vierzehn Jahre in einer NAFL, in einer NASH entwickelt sich bereits nach sieben Jahren ein höheres Fibrose-Stadium. Liegt eine arterielle Hypertonie vor, so verdoppelt sich die Progressionsrate. Die Leberfibrose ist die einzige Läsion der Leber, die unabhängig mit erhöhter Gesamtmortalität, Risiko für eine Lebertransplantation und leberbezogenen Komplikationen assoziiert ist (17). Alle histologischen Stadien der NAFLD sind mit signifikant steigender Gesamtmortalität verbunden (79). Das Mortalitätsrisiko bei nicht-zirrhotoser Leberfibrose liegt im Vergleich zur Normalbevölkerung bei 18,4/1000 Personenjahren. Insbesondere die Fibrotestadien F3 und F4 stehen in Zusammenhang mit erhöhtem Risiko für leberbezogene Komplikationen und Tod (80). Zur Langzeitprognose von NAFLD können bislang nur limitiert Aussagen getroffen werden (25).

2.1.11 Prävention

Frühe Stadien der NASH werden in zu wenigen Fällen erkannt (12 %), Stadien fortgeschrittener Leberfibrose (F3- F4) hingegen werden zu 39 % diagnostiziert (8). Frühere Diagnosestellung durch verstärkte Aufmerksamkeit für NASH würde zukünftige Gesundheitskosten stark reduzieren. Zudem ist ein präventiver Ansatz bereits bei den bekannten Risikofaktoren im Sinne einer Lebensstil-Intervention überaus ratsam. Ziele zur Reduktion von NAFLD sind eindeutig strukturierte Programme für Lebensstil-Veränderungen mit gesunder Ernährung und Sport (34). Des Weiteren ist Kaffee invers mit der Schwere einer Steatohepatitis in Patienten mit NAFLD assoziiert (81). So verbessern sich Transaminasen in Risikogruppen für Lebererkrankung, Betroffene mit chronischer Lebererkrankung zeigen ein verringertes Risiko für Progressionen hin zur Leberzirrhose und Patienten mit bestehender Leberzirrhose unterliegen einer geringeren Mortalität.

Die Coronavirus- Pandemie forderte 2019 unverzügliches Handeln der Politik. Dies hatte weltweit Auswirkungen auf das tägliche Leben Aller mit dem Ziel, Leben zu retten und Gruppen mit hohem Risiko zu schützen. Im Widerspruch dazu verbleiben viele

Herausforderungen des Gesundheitswesens aus dem 21. Jahrhundert, wie zum Beispiel Übergewicht, Diabetes und Hypertonie, als chronisch, voranschreitend, unbemerkt und gar blind akzeptiert (82). Ungeachtet der bereits erschütternden Zahlen wird die Last durch NAFLD in den kommenden Jahrzehnten zunehmen (83). Mithilfe einer mathematischen Modellierung für die 8 Länder China, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Spanien, Vereinigtes Königreich und USA wird bis 2030 ein Anstieg der Prävalenz bei NASH um 15 - 56 % und als Folge alternder Bevölkerung mehr als eine Verdopplung fortgeschrittener Lebererkrankungen und -mortalität vorausgesagt. Da sowohl Übergewicht als auch Diabetes mellitus Typ2 reversibel sind, sollten Kampagnen des Gesundheitswesens auf eine Sensibilisierung für mehr Bewusstsein dieser Entwicklung ausgerichtet sein und gesunde Ernährung sowie sportliche Betätigung propagieren. Ansonsten werden insbesondere fortgeschrittene Stadien der NAFLD das individuelle Wohlergehen weiter gefährden, Kosten für das Gesundheitssystem steigen lassen und substanzielle wirtschaftliche Verluste fordern (8). Erkrankungen wie Übergewicht und Diabetes werden Betroffenen oft als selbstverschuldet zugeschrieben, implizierend dass eigene Verhaltensentscheidungen ausschlaggebende Faktoren für die Entwicklung solcher Umstände seien (82). Diese bequeme und vereinfachte Darstellung schreibt die Verantwortung dem Individuum zu, anstatt den Einfluss anzuerkennen, den eine fettleibige Umwelt auf Entscheidungen hat. Dieses Bild von persönlicher Schuld fördert Schamgefühle sowie Stigmatisierung und minimiert den Mut, Hilfe in Anspruch zu nehmen. Solange Richtlinien den Profit über die Gesundheit stellen, werden soziale Ungleichheit unsere Umstände formen und weiterhin massive Auswirkungen auf unser Verhalten haben. Einen permanenten Lebenswandel hinsichtlich eigener Gewohnheiten zu erzielen ist komplex. Erst wenn wir uns dieser vielschichtigen Realität stellen, können wir die Herausforderungen dieses Themenkomplexes angehen und die Zukunft besser gestalten.

HIV

Das Humane Immundefizienz-Virus befällt vornehmlich T-Helferzellen, was in einer generalisierten Immunschwäche resultiert. 1981 als neu aufgetretenes Krankheitsbild unklarer Ursache beschrieben, war dies retrospektiv betrachtet bereits ein erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS) (84). Im Jahr 1983 gelang es der Wissenschaft schließlich, HIV-1 aus einem Patienten zu isolieren. Die Erstbeschreibung erfolgte in den USA, auch wenn HIV-Infektionen bereits in anderen Regionen wie Zentralafrika, der Karibik und Nordamerika verbreitet waren. Die Infektion mit HIV stellt eine lebenslange, bislang nicht heilbare und unbehandelt potenziell lebensbedrohliche Infektion dar (85).

2.2.1 Epidemiologie

Vor allem HIV-1 hat sich weltweit ausgebreitet und sorgt für Epidemien unterschiedlicher Schweregrade (84).

Prävalenz

Die globale Prävalenz von mit HIV lebenden Menschen lag 2019 bei 37,9 Millionen, davon lebten über 80 % in weniger entwickelten Ländern, vornehmlich in Regionen der Subsahara Afrikas (10). In Deutschland lag die Prävalenz von Menschen mit HIV im Jahr 2020 bei 91.400, was einen Anstieg im Vergleich zum Vorjahr bedeutet (86). Dies entspricht einer Prävalenz von 0,11 %, bezogen auf Bevölkerungszahlen aus 2020 (83,16 Millionen) (87). Der Anstieg ist unter anderem zurückzuführen auf verminderte Sterblichkeit vor allem in höheren Altersgruppen seit Einführung der ART. Die Zahl älterer Menschen (> 50. Lebensjahr), die mit HIV leben, liegt global bei etwa 17 % (88). Nachhaltig hohe Verfügbarkeit der ART in Ländern mit hohem Einkommen hat diese Zahl bis 2016 auf 31 % ansteigen lassen, verglichen mit 25 % in 2010. Welche Verflechtungen daraus für die Gesundheitsversorgung resultieren, gilt es zu beachten.

Inzidenz

Im Jahr 2018 wurden weltweit 1,7 Millionen Neuinfektionen mit HIV verzeichnet, was 500 Neuinfektionen täglich entsprach (10). In Deutschland wurde die Zahl der Neuinfektionen mit HIV für das Jahr 2020 auf 2.000 geschätzt, was einem Rückgang im Vergleich zum Vorjahr entspricht (86).

Eine multizentrische Studie aus Chicago wies nach, dass die Inzidenz für Diabetes mellitus Typ2 in Männern mit HIV unter ART um ein Vielfaches höher war als bei

seronegativen Männern (12). So lag die Prävalenz eines Typ 2 Diabetes unter HIV-infizierten Männern bei 14 % (n = 57), verglichen mit 5 % (n = 33) bei HIV-seronegativen Männern. Die Inzidenz eines Typ 2 Diabetes lag in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren bei 4,7 pro 100 Personenjahre unter Männern mit HIV im Vergleich zu 1,4 pro 100 Personenjahren bei Männern ohne HIV.

Mortalität

Im Jahr 2018 starben 770.000 Menschen an AIDS (10). Für Deutschland wurden Todesfälle bei HIV-Infizierten im Jahr 2020 auf 380 geschätzt (86).

2.2.2 Ätiologie

Infektionswege

Übertragen wird das HI- Virus durch Blut und andere infektiöse Körperflüssigkeiten wie Sperma, Darm- und Vaginalsekret (84). Das statistische Übertragungsrisiko liegt bei 0,1– 1 %, was der Übertragung bei einer von 100 – 1.000 Expositionen entspricht (85). Begünstigt werden Übertragungen durch Schleimhautläsionen, diese stellen aber keine Voraussetzung dar (84). Weitere Kofaktoren, die sowohl die Infektiosität als auch die Reizbarkeit beeinflussen, sind andere sexuell-übertragbare Infektionen. Der häufigste Transmissionsweg verläuft horizontal über ungeschützte Sexualkontakte. Durch den Kontakt virushaltiger Körperflüssigkeiten mit rektaler/ vaginaler Schleimhaut oder der des Glans penis kann die Übertragung von HIV erfolgen. Orale Schleimhaut birgt ein sehr geringes Übertragungsrisiko, ausgenommen sei das Stillen eines Neugeborenen. Ein weiterer wichtiger horizontaler Übertragungsweg verläuft parenteral durch Einbringen kontaminierten Blutes. Dies kann durch gemeinsame Verwendung von mit HIV kontaminierten Injektionsnadeln, durch Stich- oder Schnittverletzungen kontaminierter Instrumente, Kontakt von Wunden und beispielsweise der Schleimhaut des Auges mit kontaminiertem Material oder durch kontaminierte Bluttransfusionen sowie Organtransplantate geschehen. Vertikale Übertragung von HIV kann von einer Schwangeren auf ihr Kind erfolgen. Dies ist sowohl prä-, peri- als auch postnatal (durch Stillen) möglich. Der häufigste vertikale Übertragungsweg verläuft perinatal im Rahmen der Geburt. Mit Präventionsmaßnahmen wie cART der Mutter, einer PEP des Kindes und durch Verzicht auf Stillen kann dieses Risiko auf unter 1 % gesenkt werden. Zusammengefasst besteht das höchste Infektionsrisiko für HIV bei ungeschütztem Analverkehr, wobei das Übertragungsrisiko für den aufnehmenden (rezeptiven) Partner höher ist. Dies liegt in der höheren Viruslast im Ejakulat verglichen mit dem

Darmsekret begründet. Kein Infektionsrisiko hingegen geht von sozialen Kontakten aus, die beispielsweise Geschirr oder sanitäre Einrichtungen gemeinsam nutzen. Auch von Speichel, Tränenflüssigkeit, Trinkwasser, Kontakt intakter Haut mit virushaltiger Körperflüssigkeit oder bei unterdrückter Viruslast (< 50 RNA-Kopien/mL) geht keine Ansteckungsgefahr aus. Ausgenommen sind hier eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme und ein weniger als 3 Monate zurückliegender Beginn der ART.

Deutschland zeigt im europäischen Vergleich eine niedrige Prävalenz von HIV. Auch lässt sich feststellen, dass sich HIV-Infektionen in Deutschland im Wesentlichen auf bestimmte Bevölkerungsgruppen mit besonders hohem Infektionsrisiko beschränken. So sind 65 % der neu diagnostizierten Infektionen mit HIV ursächlich in gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten zwischen Männern (MSM) und weitere 10 % in Hochprävalenzregionen und i.v.-Drogenkonsum begründet. 24 % der in Deutschland diagnostizierten HIV-Infektionen werden über heterosexuelle Kontakte erworben, entstammen aber einer der drei zuvor genannten Hauptbetroffenengruppen.

Infektiosität

Eine HIV-infizierte Person ist potenziell lebenslang ansteckungsfähig (84). Grundsätzlich gilt, dass je höher die Viruslast im jeweiligen Sekret, desto höher die Infektiosität ist. Liegt die Viruslast im Plasma durch ART unterhalb der Nachweisgrenze (< 20 Kopien/ml), so ist die Ansteckungsfähigkeit fast aufgehoben. Besonders hoch ist die Ansteckungsfähigkeit innerhalb der ersten Wochen nach Infektion (spezifische Immunzellen wurden noch nicht gebildet) und im Stadium des fortgeschrittenen Immundefekts im Sinne eines AIDS (< 200 CD4⁺-T-Zellen/ μ L).

2.2.3 Pathophysiologie

Erreger

Die Humanen Immundefizienz-Viren sind Lentiviren aus der Familie der Retroviren und befallen bevorzugt Lymphozyten (84). Aufgebaut sind die Viruspartikel jeweils aus zwei RNA-Strängen, umgeben von einem Kapsidprotein (p24) und einer Lipidmembran mit Hüllproteinen (gp120, gp41). HIV bringt zwei eigene Enzyme mit, die es im Rahmen der Replikation einsetzt: die reverse Transkriptase und Integrase. Der Mensch gilt als einziges Reservoir. Unterschieden werden die Subtypen HIV-1 und HIV-2 sowie davon ausgehende weitere Untergruppen und Subtypen. Am meisten

verbreitet sind die HIV-1 Gruppe M und rekombinante Formen (CRF). Selten kommen die Gruppen N oder P vor. Die HIV-1 Gruppe O wird fast ausschließlich in Westafrika, speziell Kamerun, beobachtet. Auch HIV-2 ist weitestgehend auf Westafrika beschränkt ist macht in Deutschland lediglich 0,5 % der HIV- Infektionen aus.

Replikationszyklus von HIV

Die Vermehrung des HI-Virus beginnt mit der Bindung an die Wirtszelle: HIV bindet über das Glykoprotein gp41 an CD4-Rezeptoren einer Wirtszelle (89). Es folgt die Fusion mit der Wirtszelle: Eine Verbindung zwischen gp41 und dem Corezeptor CCR5 der Wirtszelle wird hergestellt, konsekutiv fusionieren beide Membranen miteinander. Die HIV-RNA wird in das Zytsosol der Wirtszelle freigesetzt, danach finden eine Enthüllung und Entkapselung des Virus statt. Dann wird die Virus-RNA durch das viruseigene Enzym reverse Transkriptase in DNA umgeschrieben. Ein weiteres viruseigenes Enzym, die Integrase, baut die neu synthetisierte HIV-DNA in das menschliche Genom ein. Es folgen die übliche Transkription und Translation der Wirtszelle, welche durch die Integration in ihr Genom automatisch neue Virusbestandteile produziert. Anschließend bringt die posttranslationale Prozessierung der entstandenen Virusproteine nach einem Reifeprozess neue infektiöse Viruspartikel hervor. Diese werden aus der Zelle freigesetzt und befallen weitere menschliche Zellen.

Verlauf

HIV ist ein sich schnell replizierendes, zytotoxisches Virus (90). Der Progress der Erkrankung durch HIV jedoch verläuft sehr langsam. In der Phase der akuten Infektion sorgt eine hohe Viruslast zu einer Aktivierung des Immunsystems. Es folgt eine Latenzphase, die Teil der mittlerweile chronischen Infektion ist. Das körpereigene Immunsystem kann die Viruslast eindämmen; der HIV-Infizierte ist meist asymptomatisch. Eine hohe Proliferation schafft es, die Depletion der CD4⁺-T-Zellen zu kompensieren. Schließlich geht die Latenzphase in ein symptomatisches Stadium der chronischen Infektion über: die Serumspiegel der CD4⁺-T-Zellen sinken, die Viruslast steigt. Im Endstadium der HIV-Infektion, dem AIDS, ist das körpereigene Immunsystem erschöpft, die Viruslast ist hoch und die Depletion der CD4⁺-T-Zellen ist ausgeprägt.

2.2.4 Klinik / Symptome

Inkubationszeit

Meistens tritt nach zwei bis drei Wochen nach der Infektion ein akutes, unspezifisches Krankheitsbild auf (84). Oft werden die Symptome als grippaler Infekt interpretiert.

Klinische HIV- Stadien

Die akute Infektion entspricht dem HIV-Stadium 1. Die Symptome sind ähnlich der einer Grippe bzw. Mononukleose: Fieber, akute Lymphknotenschwellung, diskretes stammbetontes Exanthem, Schluckbeschwerden und Durchfall können wenige Wochen nach Infektion auftreten und ein bis zwei Wochen anhalten. Das HIV-Stadium 2 bezeichnet den Zeitraum nicht- AIDS- definierender Erkrankungen. Dieser Zeitraum der chronischen HIV-Infektion kann jahrzehntelang andauern; Symptome werden intermittierend berichtet zwischen beschwerdefreien Phasen mit langsamer Progredienz. Die Verläufe innerhalb dieses Stadiums sind sehr individuell und vielfältig. Mögliche Symptome, die als nicht-AIDS-definierend gelten, sind: unspezifische (u.a. reduzierter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, generalisierte Lymphknotenschwellungen), spezifische (kardiovaskulär, Nephropathie, Polyneuropathie u.a.), Zytopenien und Knochenmarksuppression, opportunistische Infektionen (beispielsweise äußere Candidose in Form von Mundsoor) und Dys- bzw. Neoplasien (orale Haarleukoplakie u.a.) (91). AIDS entspricht dem klinischen HIV-Stadium 3, für welches aktuell 26 AIDS-definierende Erkrankungen existieren (92). In 70 % der Fälle tritt dieser schwere Immundefekt als Folge bis dahin unerkannter oder nicht antiretroviral behandelter HIV-Infektion auf (84). Die Folge sind lebensbedrohliche opportunistische Infektionen wie die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, eine innere Candidose des Ösophagus, CMV-Infektionen, zerebrale Toxoplasmose oder atypische Mykobakteriose und Malignome wie das Kaposi-Sarkom oder Non-Hodgkin-Lymphome.

CDC - Stadien

Um das Stadium bei Erstdiagnose einordnen zu können und den Krankheitsprogress zu beurteilen, bedient man sich der CDC-Stadien. Die klassische Einteilung der CDC-Stadien berücksichtigt die klinischen HIV-Stadien 1-3 in Kombination mit der quantitativen Anzahl an CD4⁺-T-Zellzahlen pro μL (93). So werden jeweils A1-3, B1-3 und C1-3 unterschieden, 1 jeweils bei ≥ 500 CD4⁺-T-Zellen, 2 zwischen 200 - 499 und 3 bei < 200 CD4⁺-T-Zellen pro Mikroliter.

2.2.5 Diagnostik

Im Rahmen der HIV- Diagnostik wird nach spezifischen viralen Antigenen, Nukleinsäuren und Antikörpern gesucht (84). HIV-Tests werden in Form von

Zweistufentests durchgeführt: auf einen Screening-Test folgt ein Bestätigungstest. Dies erfolgt an je zwei Blutproben, um Verwechslungen auszuschließen und das Ergebnis zu bestätigen. Zu erwähnen ist die diagnostische Lücke nach einer HIV-Infektion: so ist ein Nachweis spezifischer Nukleinsäuren frühestens ab elf Tagen nach Infektion, Antigene ab sechzehn Tagen und Antikörper ab zweiundzwanzig Tagen verzögert möglich. Das Vorgehen ist wie folgt: Obligat ist zunächst die ärztliche Aufklärung und das schriftliche Einverständnis des Patienten.

Screening- / Suchtest

Zuerst erfolgt dann der Screeningtest mittels Immunoessay, zum Beispiel durch ELISA (94). Dieser kann in der vierten Generation als kombinierter Antikörper- Antigen (p24)-Test eingesetzt werden und bietet eine hohe Sensitivität zur Detektion möglichst aller HIV-Infizierten. Fällt das Ergebnis negativ aus und liegt die Exposition mindestens sechs Wochen zurück, so kann eine HIV-Infektion mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Bestätigungstest

Der darauf folgende Bestätigungstest mittels Western Blot ist bei positivem Ergebnis aus dem Screeningtest obligat. Er selektiert durch seine hohe Spezifität möglichst alle falsch-positiven Ergebnisse aus dem ELISA durch Antikörper-Nachweis, indem die Bindungsspezifität der Antikörper an die Antigene geprüft wird. Auch kann in diesem Zuge eine Differenzierung zwischen HIV-1 oder HIV-2 vorgenommen werden. Ist der Screeningtest negativ ausgefallen oder grenzwertig, erfolgt bei dringendem Verdacht auf eine HIV-Infektion (aufgrund klinischer Symptomatik) ein HIV-PCR, um die Nukleinsäure nachzuweisen. Mit hoher Sensitivität und Spezifität kann dieser Test ≥ 1.000 RNA-Kopien/ml als positiv nachweisen. Ist das Testergebnis aus der HIV-PCR unklar (< 1.000 RNA-Kopien/ml), so erfolgt ein Western Blot. Wurde dieser bereits durchgeführt, ist eine Verlaufskontrolle in einer bis drei Wochen angeraten. Eine Differenzierung zwischen HIV-1 und HIV-2 kann auch mittels typspezifischer PCR durchgeführt werden.

prognostische Marker

Weitere relevante Untersuchungen sind die Messung der Anzahl an CD4⁺-T-Zellen, die Viruslast im Blut (Viruskopien/ml Plasma) und gegebenenfalls die Bestimmung von Medikamentenspiegeln im Plasma bzw. Resistenztestungen. Auch die Suche nach Koinfektionen (HCV, HBV, Tuberkulose, STI) sollte erfolgen.

Selbsttest

Zugelassene und zertifizierte HIV- Selbsttests stellen eine weitere Möglichkeit der schnellen Diagnostik von zu Hause aus dar. Diese Antikörper-Tests weisen zwar eine hohe Sensitivität (100 %) und Spezifität (99,8 %) auf, jedoch ist die Rate falsch-positiver Testergebnisse aufgrund der niedrigen HIV-Prävalenz in Deutschland hoch. Ein Zweistufentest bleibt hier sicherlich sinnvoll.

2.2.6 Therapie

Ziel

Nach derzeitigem Stand kann HIV nicht geheilt werden, da eine Viruselimination aktuell nicht möglich ist (84). Die ART als Dauertherapie hat das Ziel, einen klinisch relevanten Immundefekt zu vermeiden. Es kann aber eine vollständige Vermehrung unterdrückt, die Infektiosität reduziert und eine Resistenzentwicklung verhindert werden. Die ART verlangsamt den Krankheitsprogress und stellt die zelluläre Immunität wieder her. Insgesamt kann dadurch die Lebensqualität verbessert und die Lebenserwartung normalisiert werden.

Indikation

Eine HIV- Infektion stellt grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar, so auch laut Behandlungsleitlinien der deutschen AIDS- Gesellschaft (DAIG) (95). Unterschieden werden kann zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten. In Abhängigkeit von der CD4⁺-T-Zellzahl kann so der Zeitpunkt und die Dringlichkeit der Therapieeinleitung festgelegt werden. Auch in asymptomatischen Stadien bleibt die antiretrovirale Therapie indiziert. Bei bestehender Symptomatik soll unbedingt eine Therapie erfolgen, der Therapiebeginn muss jedoch bei opportunistischen Infektionen gegebenenfalls verzögert werden. Die Therapiewahl ist abhängig von den individuellen Wünschen des Patienten, der Lebenssituation, Komorbiditäten, möglichen Primärresistenzen und eventuellen Arzneimittelinteraktionen.

Resistenzentwicklung

Wird die Virusreplikation nicht ausreichend supprimiert, entstehen schnell Resistenzen. Um den Therapieerfolg zu gewährleisten, muss die ART ab Therapiebeginn lebenslang ohne Unterbrechung durchgeführt werden. Dafür werden Kombinationen verschiedener Wirkstoffe eingesetzt, meistens finden drei verschiedene Substanzen Anwendung. Ein hohes Maß an Compliance ist unabdingbar, um die Viruslast dauerhaft < 50 RNA-Kopien/ml zu halten.

Substanzen

Aus den Erkenntnissen der Pathophysiologie ergeben sich die pharmakotherapeutischen Ansatzpunkte. Es stehen fünf Substanzgruppen zur Verfügung, die allesamt als Enzyminhibitoren fungieren (84).

NRTI, nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, hemmen das Enzym reverse Transkriptase des HIV durch den Einbau falscher Bausteine in neu synthetisierte DNA-Stränge, es kommt konsekutiv zum Kettenabbruch. Wirkstoffe der Nukleosidanaloga sind Emtricitabin (FTC), Zalcitabin (ddC), Lamivudin, Abacavir (ABC), Zidovudin (AZT), Didanosin (DDI) und Stavudin (d4T), ein Nukleotidanalogen ist Tenofovir. Hier kann zusätzlich zwischen Tenofovirdisoproxil (TDF) und Tenofoviralafenamid (TAF) unterschieden werden.

NNRTI sind nicht-nukleosidische reverse-Transkriptase-Inhibitoren und wirken über eine nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase. Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Rilpavirin, Efavirenz (EFV), Nevirapin (NVP) und Etravirin.

Der Wirkmechanismus von Protease-Inhibitoren (PI) ist in der Hemmung des gleichnamigen Enzyms begründet, welches an der Bildung reifer infektiöser Viruspartikel beteiligt ist. Beispiele sind Darunavir, Atazanavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Saquinavir, Indinavir (IDV) und Ritonavir (RTV). Booster wie Ritonavir oder Cobicistat verlangsamen den Abbau von Protease-Inhibitoren und unterstützen so deren Wirkung.

Eine weitere Substanzklasse sind Integrase-Inhibitoren (INSTIs): sie verhindern die Integration der HIV-DNA in die genomische DNA des Wirts. Beispiele für Integrase-Inhibitoren sind Elvitegravir, Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Bictegravir (BIC) und Cabotegravir .

In der Initialtherapie derzeit nicht empfohlen sind CCR5-Inhibitoren wie Maraviroc (MVC, Hemmung des Korezeptor CCR5 im Rahmen der Fusion) und Fusions-Inhibitoren wie Enfuvirtid (ENF), welche das Glykoprotein gp41 bei der Fusion inhibieren.

Neben der HIV-gerichteten Therapie existieren weitere Empfehlungen zur Behandlung opportunistischer Infektionen, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Auch psychosoziale Unterstützungsangebote stehen in Form von Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen zur Verfügung.

Therapieerfolg

Die kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) vereint in einer Tablette (Single-Tablet-Regime) drei verschiedene Medikamente, beugt so einer Resistenzentwicklung vor und optimiert die Compliance des Patienten. Der Therapieerfolg kann im Rahmen regelmäßiger Kontrollen alle drei bis sechs Monate objektiviert werden. So sollen dauerhaft eine Viruslast < 50 RNA-Kopien/ml und möglichst hohe CD4⁺-T-Zellen erreicht werden, um opportunistischen Infektionen keinen Nährboden zu bieten. Eine Kombinations-ART (cART) reduziert nachweislich die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität, auch wenn sie die Infektion nicht heilen kann (96). Frühe und anhaltende cART zum Zeitpunkt der Primärinfektion korreliert mit niedrigeren Mengen an HIV-1-Reservoirs. Eine signifikant zu verzeichnende Reduktion der Mortalität kann der ART und im Verlauf entwickelten Kombinationstherapien zugeschrieben werden (11). So sanken Todesraten bei HIV-Infizierten in Europa um 1998 seit Weiterentwicklung der ART deutlich.

Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Insbesondere der Prävention einer HIV-Infektion bei HIV-Negativen kommt eine besondere Bedeutung zu (85). Neben Barriere-Methoden wie Kondomen und Verhaltensmodifikation sei hier die medikamentöse Prophylaxe erwähnt. Indiziert ist die PrEP bei substanziellem HIV-Infektionsrisiko. Dazu zählen unter anderem serodiskordante Paare, bei denen der HIV-Infizierte Partner entweder keine cART einnimmt, die Viruslast unter cART nicht supprimiert ist oder der Partner sich in der Anfangsphase der cART befindet. Des Weiteren zählen hierzu MSM, die ungeschützten Analverkehr haben oder die in den letzten 12 Monaten eine STI aufwiesen, i.v.-Drogenkonsumenten ohne den Gebrauch steriler Injektionsmaterialien und Sexarbeiter. In Deutschland ist für die Chemoprophylaxe des HIV-Negativen ein orales Kombinationspräparat aus TDF/FTC zugelassen. So kann das relative Transmissionsrisiko um bis zu 99 % gesenkt werden. Eine wirksame Schutzimpfung ist bislang leider noch nicht verfügbar (97).

Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Nach erfolgter Exposition zu Körperflüssigkeiten einer HIV-positiven Person kann die Gabe von antiretroviralen Medikamenten eine HIV-negative Person vor Etablierung einer HIV- Infektion schützen (98). Bei rechtzeitigem Beginn kann die PEP das Infektionsrisiko deutlich senken. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt,

dass die Wirksamkeit der PEP maßgeblich von einem kurzen Zeitraum zwischen Exposition und Beginn der medikamentösen Therapie sowie dessen Dauer abhängig ist (99). Aus experimentellen Untersuchungen lässt sich schließen, dass ein Zeitraum von zwei Stunden vergeht, bis HIV nach der Aufnahme an die Wirtszelle anhaftet (98). Nach zwölf Stunden wird die erste Virus-RNA produziert, nach weiteren zwölf Stunden entstehen die ersten Viruspartikel. Es lässt sich also folgern, dass eine PEP umso besser wirkt, je früher sie begonnen wird. Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung ist proportional zur exponierten Virusmenge. Das statistische Basisrisiko, gemittelt für unterschiedliche Übertragungswege, liegt ungefähr zwischen 1 Infektion pro 100 bzw. 1000 Kontakten. Für die perkutane Exposition mit HIV-1-positivem Blut wird ein Übertragungsrisiko von 0,3 % angegeben (100). Neben der Art des übertragenen Materials und der Viruskonzentration bestimmt auch die Art der Exposition das Übertragungsrisiko. Tiefe Stich- und Schnittverletzungen gehen mit einem 16-fach erhöhten Risiko einer HIV-Transmission in Relation zum mittleren Risiko von 0,3 % einher. Bei rezeptivem Analverkehr liegt das Risiko für eine HIV-Übertragung bei ungeschütztem Sex (ohne Kondom, keine HIV-PrEP) bei 138 von 10.000 Expositionen (101). Empfehlungen für eine PEP bestehen, wenn eine Verletzung mit HIV-kontaminierten Instrumenten aufgetreten ist, offene Wunden oder Schleimhäute mit HIV-kontaminierter Flüssigkeit in Kontakt gekommen sind, ungeschützter Geschlechtsverkehr mit einer wahrscheinlich HIV-infizierten Person stattgefunden hat oder HIV-kontaminiertes Injektionsbesteck verwendet wurde (98). Liegt dieser mit relevantem Übertragungsrisiko verbundene Kontakt weniger als 72 Stunden zurück und ist das Vorliegen einer HIV-Infektion wenigstens wahrscheinlich, so sind die Voraussetzungen für eine ärztliche Empfehlung zur PEP gegeben. Ein HIV-Test zur Dokumentation des negativen HIV-Status zu Beginn der Therapie ist obligat, das Ergebnis muss jedoch noch nicht vorliegen. Nach Stellen der Indikation soll eine PEP unverzüglich begonnen und über einen Zeitraum von dreißig Tagen fortgeführt werden. Empfohlene Kombinationen sind hierfür TDF/FTC/RAL, alternativ als anderen Integrase-Inhibitor in dieser Kombination DTG oder die Kombination aus TAF/FTC/BIC.

2.2.7 Komplikationen

Nach Einführung der ART im Jahre 1996 verlagerten sich die Ursachen für Morbidität und Mortalität in Menschen mit HIV, vor allem jenen in Industrieländern (9). Waren opportunistische Infektionen vorher führende Gründe erhöhter Sterblichkeit bei

Menschen mit HIV, so sind dies mittlerweile nicht-AIDS-bezogene Erkrankungen, vornehmlich kardiovaskulärer und hepatischer Genese. Dank effizienter Kontrolle der HIV-Infektion sind Gründe für Leberbeteiligungen nun nicht mehr opportunistische Infektionen und Lymphome, sondern Koinfektionen mit HCV oder HBV, medikamentenassoziiert, alkoholische oder nichtalkoholische Fettlebererkrankungen. Als Hauptursachen für das Auftreten speziell einer Leberfibrose in HIV-Infizierten haben sich Koinfektionen mit HCV oder HBV, Alter und Alkoholkonsum herausgestellt.

Therapie-assoziiert

Das Lipodystrophiesyndrom kann als Nebenwirkung der ART auftreten, insbesondere bei Protease-Inhibitoren und Thymidin-Analoga in NRTIs, verbunden mit steigender Prävalenz von Übergewicht (14). Klinisch sehr variabel zeigt sich eine Umverteilung des Fettgewebes meist hin zu einer zentralen Fettleibigkeit in Kombination mit einer Lipoatrophie an Gesicht und Extremitäten. Damit einher gehen metabolische Veränderungen wie eine gestörte Glucosetoleranz und Hyperlipoproteinämien. Die Mechanismen solcher Fettverteilungsstörungen sind komplex, multifaktoriell und noch nicht vollständig verstanden. Bekannt ist, dass sie teilweise eine Fibrose beschleunigen, mikrobielle Veränderungen hervorrufen und in vermehrten Gewebsentzündungen resultieren.

Die zwei häufigsten HIV-assoziierten Komplikationen, die Todesfälle verursachen können, sind die Nicht-Adhärenz für regelmäßige Einnahme der ART und eine sich entwickelnde Resistenz gegenüber der Kombinationstherapie (22). Eine Studie aus 4580 Patienten verdeutlicht den Nutzen einer frühzeitigen Initiierung der ART ab HIV-Infektion (102). So lag eine Leberfibrose in ART-naiven HIV-Infizierten mit hohen CD4⁺-T-Zellzahlen selten vor. Es ist davon auszugehen, dass sich eine frühe therapeutische Intervention mit ART protektiv auf die Progression einer Leberfibrose auswirkt.

NRTIs als die erste zugelassene Wirkstoffklasse im Jahr 1987 weisen eine Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf, vor allem die erste Generation (9). So führen AZT, DDI, ddC und d4T zu Dyslipidämie, Insulinresistenz, peripherer Neuropathie, Myopathie, Laktatazidose und schwerer Hepatotoxizität. Eine seltene, aber mögliche Langzeitkomplikation unter Einnahme von DDI kann eine nicht-zirrhatische portale Hypertension sein. Mitochondriale Toxizität und Hypersensitivitätsreaktionen zählen zu den Hauptmechanismen von NRTI-induzierten Leberschäden. Eine Analyse aus 258 HIV-Monoinfizierten erfasste das Vorliegen von

Leberfibrose mittels VCTE (103). Hier zeigten sich unabhängige Assoziationen von der Dauer der DDI-Einnahme, Alter, vorherige Einnahme von ABC, vermehrtem Alkoholkonsum und $CD4^+$ -T-Zellzahlen $< 200/ml$ hinsichtlich signifikanter Leberfibrose. Tenofovir- basierte Therapie ist unter den ART fester Bestandteil der Erstlinientherapie. Im Vergleich zu TDF hat TAF zwar ein besseres Profil hinsichtlich renaler und ossärer Nebenwirkungen, allerdings verbleiben Bedenken aufgrund unerwünschter metabolischer Wirkungen. So wies eine Kohortenstudie aus 4375 Menschen mit HIV nach, dass ein Wechsel von TDF zu TAF nachteilige metabolische Auswirkungen hatte: Gewichtszunahme, Entwicklung von Übergewicht und Verschlechterung der Serum- Lipidwerte waren häufiger zu verzeichnen (15). Emtricitabin als neuerer Wirkstoff unter den NRTIs hingegen gilt hinsichtlich einer Leberfibrose als sicher (104).

Daten zu Assoziationen zwischen NNRTIs und Leberfibrose sind nur spärlich vorhanden und teils widersprüchlich. Viele betrachten Koinfektionen zwischen HIV und HCV. So kommt eine Studie mit 152 Koinfizierten Patienten zu dem Ergebnis, dass Therapieregime, die NVP enthalten, mit schnellerer Progression zur Leberfibrose assoziiert sind (105). Eine andere Studie, die 201 Koinfizierte untersuchte, sah eindeutige Assoziationen von NNRTIs und verringerter Progression einer Leberfibrose (106). Von Interesse war hier, dass NVP diese Progression beständig stärker aufzuhalten schien als EFV.

Von den PI stehen alle zugelassenen Wirkstoffe im Zusammenhang mit auftretender Hepatitis, auch wenn der Mechanismus bislang unklar ist (9). Diese medikamenteninduzierte Hepatitis ist in den meisten Fällen spontan rückläufig und hinterlässt selten bleibende Leberschäden. Wirkstoffe der ersten Generation von PI wie IDV und RTV induzieren nachweislich eine Insulinresistenz. Dies geschieht vor allem durch drastische Erhöhung der zentralen Adipositas, Veränderung des Plasma-Lipidprofils im Sinne Inhibition der Lipogenese, Reduktion der hepatischen Beseitigung von VLDL und Erhöhung der hepatischen Produktion von Triglyzeriden. Auch wenn neuere Generationen von PI als Monotherapie einen geringen Einfluss auf Lipidwerte zu haben scheinen, führen Kombinationen mit Boostern wie RTV/Cobicistat zu ungünstigem Lipidprofil. Weitere Studien zu Assoziationen mit Leberfibrose betrachten auch hier meistens Koinfektionen von HIV und HCV und verbleiben ebenfalls widersprüchlich.

Obwohl alle INSTIs größtenteils hepatisch metabolisiert werden und nach Glucuronidierung renal ausgeschieden, haben sie kaum Effekt auf Cytochrom P450-Enzyme. Auch wenn es hinsichtlich signifikanter Leberfibrose und INSTIs an Studiendaten mangelt, gilt diese Wirkstoffklasse insgesamt betrachtet für Lebererkrankte als sicher und potent; schwere Transaminase-Erhöhungen treten äußerst selten auf.

Alle Fusionsinhibitoren haben sich als leberfreundlich erwiesen, selbst in zirrhotischen Patienten. Eine auftretende Hepatotoxizität ist meist auf Interaktionen zurückzuführen, da Fusions-Inhibitoren über das Cyp450-System metabolisiert werden und Substrate für P-Glykoproteine sind. Bezüglich einer Leberfibrose existieren auch hier kaum Daten, diese entstammen experimentellen Studien. Untersuchungen an hepatischen Sternzellen wiesen darauf hin, dass der CCR5-Inhibitor MVC eine wichtige Rolle in der Leberfibrogenese spielen könnte, indem es die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reduziert (107).

Therapieassoziierte Komplikationen durch ART zusammenfassend, überwiegen die vielen Vorteile wie erhöhte Lebenserwartung und veränderte Ursachen von Mortalität. Dennoch verbleiben Bedenken zur Hepatotoxizität der ART. Auch wenn viele Studien das Bestreben haben, diesen Sachverhalt wissenschaftlich zu klären, existieren weiterhin viele Kontroversen. Einigkeit herrscht über die erste Generation NRTIs; so sollte Langzeittherapien mit DDI oder AZT in HIV-Infizierten vermieden werden, um das Risiko für Leberfibrose nicht zu verstärken. Stattdessen verringern TDF oder FTC sogar das Risiko einer Leberfibrose. Auch andere Substanzklassen stellen in diesem Kontext sinnvolle Optionen dar.

direkt HIV-assoziiert

Das Wasting-Syndrom ist mit einer ungewollten Gewichtsabnahme von über 10 % des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten verbunden (93). Andere Ursachen gilt es auszuschließen. Das HI-Virus kann zudem eine neuronale Schädigung verursachen, die sich in einer HIV-Enzephalopathie manifestiert. Auch ist das kardiovaskuläre Risiko HIV-assoziiert erhöht, nicht zuletzt weil die Lebenserwartung adäquat therapierter Menschen mit HIV steigt. Während die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Menschen mit HIV insgesamt betrachtet gering ist, ist diese doch 1,5-fach erhöht im Altersvergleich zu nicht-HIV-Infizierten (108).

Studien haben Assoziationen zwischen HIV und einer Leberfibrose untersucht. Während HIV primär in Lebermakrophagen identifiziert wurde, scheint es auch

Hepatozyten zu infizieren (9). Folglich kann die Replikation des HI-Virus in den Hepatozyten zu Inflammation und Zelltod führen. Dies erklärt die oft chronisch erhöhten Serumwerte von ALT und GGT. In diesem Kontext sind folgende Mechanismen für eine Leberfibrose verantwortlich: HIV kann die intrahepatische Expression von Prokollagen Alpha-1 über die Aktivierung der HIV-Korezeptoren C-X-C Chemokinrezeptor Typ 4 (CXCR4) und CCR5 fördern. Weiter kann eine Leberfibrose durch die verstärkte hepatozytäre Expression des Wachstumsfaktor TGF- β 1 als direkte Folge der HIV-Infektion auftreten. Auch können hepatische Sternzellen durch das HI-Virus infiziert werden und die Expression von Kollagen I begünstigen. Daraufhin werden proinflammatorische Chemokine wie das Monozytenchemotaktische Protein-1 (MCP-1) sezerniert und gewebsinhibitorische Metalloproteinasen (TIMPs) aktiviert. Weiterhin führt HIV zur Belastung vom endoplasmatischen Retikulum und zu mitochondrialer Toxizität mit oxidativem Stress. Die Folgen dessen sind Leberschäden, verminderte Beta-Oxidation von Fettsäuren und die Akkumulation von Fett in der Leber. Ein weiterer Pathomechanismus der Leberfibrose bei HIV-Patienten sind erhöhte Mengen zirkulierender Lipopolysaccharide (LPS). Denn HIV verursacht eine erhöhte enterale Permeabilität, wodurch vermehrt LPS über den Portalkreislauf zur Leber gelangen. Diese führen dann zu einer Aktivierung von TLR4 auf Kupferzellen und induzieren eine massenhafte Produktion von TNF- α , was die Entstehung von Entzündung und Fibrogenese begünstigt. Neben diesen direkten fibrogenetischen Auswirkungen führen erhöhte Mengen zirkulierender LPS zu verstärkter Insulinresistenz und Akkumulation von Triglyzeriden, was wiederum zu NASH und Leberfibrose führt. Auch haben mehrere Studien die Erkenntnis unterstützt, dass erhöhte HIV-Viruslast und niedrige CD4⁺-T-Zellzahlen mit höheren Raten von Leberfibrose assoziiert sind.

indirekt HIV-assoziiert

Opportunistische Infektionen entstehen durch fakultativ pathogene Erreger. Erst bei Immungeschwächten können diese zu parasitären, Pilz-, viralen und bakteriellen Infektionen führen. Beispielhaft seien hier die zerebrale Toxoplasmose, die Kryptokokkose, progressive multifokale Leukoenzephalopathie und die Salmonellen-Septikämie genannt, welche allesamt zu AIDS- definierenden Erkrankungen gezählt werden (93). Als weitere indirekt HIV- assoziierte Komplikation können Malignome wie

das Kaposi-Sarkom und Non-Hodgkin-Lymphome wie das primär zerebrale Lymphom auftreten.

2.2.8 Prognose

Zu unterscheiden sind der unbehandelte im Vergleich zum behandelten Verlauf einer HIV-Infektion. Unbehandelt geht HIV zehn Jahre nach der Infektion zu 50 % in AIDS über (84). Durch cART kann dieser Verlauf verzögert oder gar verhindert werden. Die Zahlen der Neuinfektionen durch HIV sind zwar rückläufig, zeigen aber nach wie vor nicht den erhofften Rückgang (10). Zwar erreichte Deutschland die 90-90-90- Ziele bereits im Jahr 2011 (86). Global gesehen wurden jedoch 2020 die im Jahr 2014 von den Vereinten Nationen aufgestellten 90-90-90 Ziele nicht erreicht. Demzufolge sollten bis zu diesem Zeitpunkt mindestens 90 % aller Menschen mit HIV diagnostiziert sein, von diesen mindestens 90 % antiretroviral therapiert werden und mindestens neun von zehn Therapierten ohne nachweisbare Viruslast sein (109).

Die Verfügbarkeit potenter ART hat die HIV-Epidemie von einer tödlichen Krankheit zu einer chronischen, aber händelbaren transformiert (110). Seitdem die Lebenserwartung von Menschen mit HIV steigt, spielen zusätzliche chronische Gesundheitsprobleme eine große Rolle. In über 50 - Jährigen sind chronische Erkrankungen mittlerweile die Norm, so gaben 94 % (n = 452) bei einer Befragung an, neben HIV unter zusätzlichen chronischen Gesundheitsproblemen wie Hypertonie, chronischem Schmerz oder Hepatitis zu leiden (111). Daher sollten bisherige Strukturen, in denen Patienten mit HIV vornehmlich in Spezialambulanzen ärztlich betreut werden, überdacht werden. So könnten chronische Erkrankungen neben den HIV-spezifischen Anliegen zukünftig zielgerichteter berücksichtigt werden. In einer größer angelegten Analyse aus vierzehn Kohortenstudien und 43.355 HIV-Infizierten Menschen ging hervor, dass es mit der ART zwischen 1996 und 2005 zu einem Rückgang der Mortalität und einer Zunahme der Lebenserwartung kam (112). Jedoch besteht weiterhin eine Diskrepanz zwischen der Lebenserwartung von Menschen mit HIV im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Diese bestand mit 43 vermuteten Lebensjahren eines 20-Jährigen aus 2/3 der Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung. Dennoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit HIV-infizierter Personen dankenswerterweise seit Einführung der ART gestiegen. Mit einem höheren Alter einhergehend sind jedoch auch Todesursachen wie die der Gesamtbevölkerung, die nicht direkt HIV-assoziiert sind, besonders zu erwähnen jene aufgrund diverser metabolischer Komorbiditäten. Zudem wurde nachgewiesen, dass Menschen mit HIV

ein höheres Risiko für Komorbiditäten aufweisen, die mit dem Alter assoziiert sind als nicht-Infizierte (20). Unter Anderem arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen und eingeschränkte Nierenfunktion waren unter Menschen mit HIV deutlich häufiger zu verzeichnen. Ebenso war ein langes Ausgesetztsein niedriger CD4⁺-T-Zellzahlen (< 200 Zellen/ μ L) mit einem erhöhten Risiko für diese altersassoziierten metabolischen Komorbiditäten verbunden.

Insgesamt gesehen ist das metabolische Syndrom bei HIV-Infizierten häufiger als bei nicht-Infizierten, unabhängig davon ob diese unter Therapie stehen oder nicht (20,8 % versus 15,8 %) (13). So konnte eine italienische Studie zeigen, dass die Prävalenz von Abweichungen der Lipid- und Glucose-Werte bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Normalbevölkerung höher prävalent war. Bezüglich der Lebensqualität bei Menschen mit HIV zeigte eine irische Studie anhand 521 Teilnehmern, dass diese in ihrer Kohorte zwar dem Durchschnitt entsprach, aber im Falle von HIV-Symptomen und Komorbiditäten beeinträchtigt war (113). Die Lebensqualität war hier nicht unabhängig mit HIV (CD4⁺-T-Zellzahl, Viruslast) assoziiert. Es ist also wichtig, die durch HIV hervorgerufenen Symptome einzudämmen und Komorbiditäten präventiv zu begegnen. Dies sollte psychosoziale Unterstützung inkludieren und ebenso Programme, die die Lebensqualität routinemäßig erheben. Eine Studie aus Kolumbien zeigte die Auswirkungen diverser Komorbiditäten auf das Leben HIV-infizierter Personen: so war gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant von steigender Anzahl koexistenter Morbidität beeinflusst (114). Auch die Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) aus 2019 betont die Prävention und das Management von Komorbiditäten bei Menschen mit HIV (115). Ein erfolgreiches Management der HIV-Infektion gehe über das Verordnen wirksamer ART hinaus. Die klinische Handhabung von Komorbiditäten, die Menschen mit HIV überdurchschnittlich stark beeinträchtigen, stehe im Fokus. Dazu gehören kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische oder metabolische Störungen, Neoplasien, renale und ösophage Erkrankungen sowie ZNS- und sexuelle Funktionsstörungen. Auch wird erwähnt, dass ältere Menschen hier einen wesentlichen Anteil ausmachen.

Neben weiterer Entwicklung der ART stehen zukünftig vor allem global betrachtet präventive Strategien für nicht-HIV-Infizierte im Vordergrund. Regierungen und Gesellschaften geben viel Geld für Behandlung und Prävention von HIV und AIDS aus, was eine enorme wirtschaftliche Belastung darstellt. Zwar sind zwischen den Jahren 2000 und 2016 die Ausgaben für HIV und AIDS in Ländern mit geringem und mittleren

Einkommen gestiegen, diese konzentrieren sich aber größtenteils auf zehn Länder mittleren Einkommens (Argentinien, China, Kolumbien, Indien, Indonesien, Mexiko, Nigeria, Russland, Südafrika und Vietnam) (116). Wenn also manche Regierungen mehr inländische Ressourcen mobilisieren würden, könnten sie damit Länder mit hoher HIV- Prävalenz unterstützen, die nicht über diese finanziellen Möglichkeiten verfügen. Nachhaltige und koordinierte Anstrengung unter internationalen Entwicklungspartnern könnten die 90-90-90-Ziele der WHO realistisch erscheinen lassen, um AIDS bis 2030 zu beenden.

3. Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Diese unizentrische Studie erhielt mit Erstellen des wissenschaftlichen Studienprotokolls den Namen FLASH (Prevalence of fatty liver and metabolic risk factors in an HIV-infected population). Die Rekrutierung der Patienten erfolgte an der Universitätsmedizin Mainz im Bereich der Hochschulambulanz. Im Rahmen der regelmäßigen Vorstellung in der Leberambulanz wurden Patienten mit bestehender HIV-Infektion befragt, ob Sie an der Datenerhebung zu Studienzwecken teilnehmen möchten. Für dieses Vorhaben wurden im Zeitraum von 2018 bis 2021 an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 302 Studienteilnehmer mit HIV prospektiv untersucht, siehe Abbildung 1. Dabei wurden die ersten 150 Patienten durch Alisha Wahl erfasst; die darauf folgenden von der Doktorandin Malena Anders. Zum Zeitpunkt des Verfassens der Statistik dieser Promotion im Jahr 2020 waren bereits insgesamt 217 Patientendaten erfasst und vollständig dokumentiert. Die später folgenden 85 Patienten konnten aus diesem Grund noch nicht in die Analyse integriert werden. Von den 217 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, konnten 210 Patienten mittels FibroScan vermessen werden. 5 Patienten waren nicht vermessbar; diese wiesen alle BMI-Werte über 30 kg/m² auf und trotz Einsatz der XL-Sonde waren keine validen Werte produzierbar. Bei 2 weiteren Patienten lagen organisatorische Gründe für das Fehlen der Fibroscan-Daten vor. Dennoch wurden bei diesen Patienten teils die übrigen Daten erfasst.

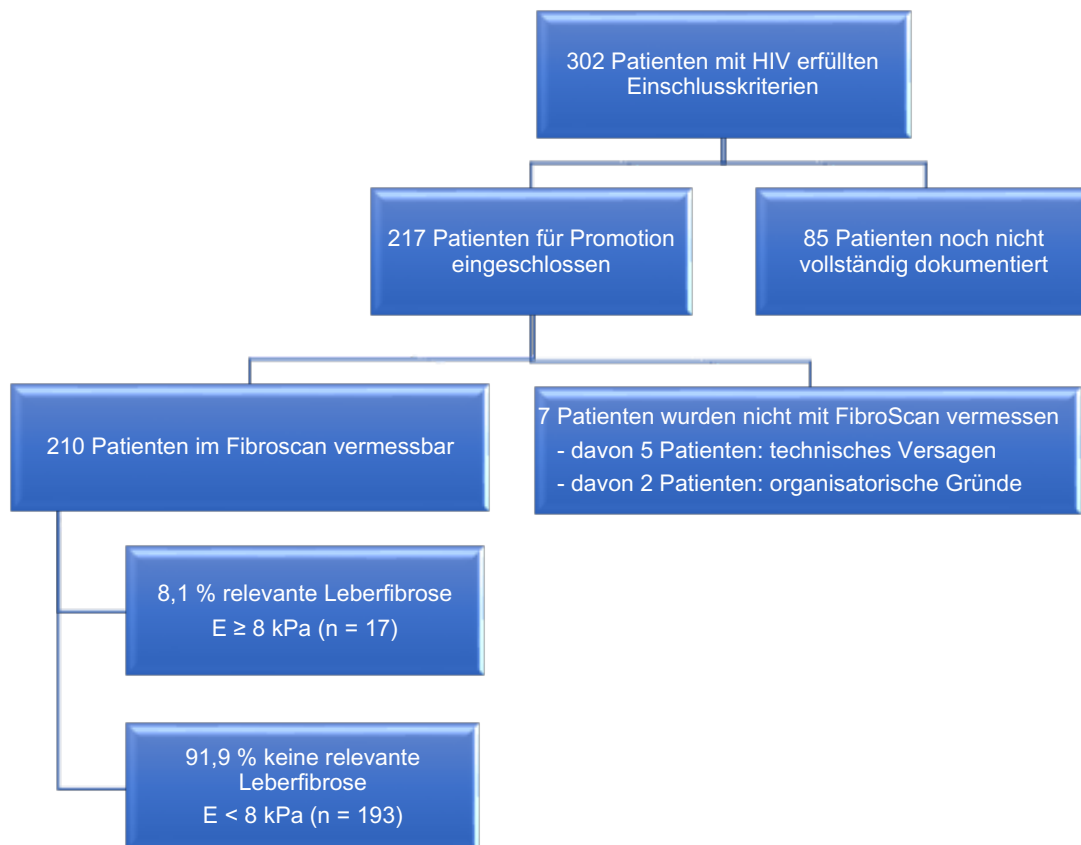


Abbildung 1 Flussdiagramm eingeschlossener Patienten

Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden die Zustimmung zur Studienteilnahme, ein Mindestalter von 18 Jahren und eine nachgewiesene HIV-Infektion definiert. Ausschlusskriterien waren bei bestehender Schwangerschaft, einer Koinfektion mit HBV oder HCV und einer terminalen Erkrankung, verbunden mit einer Lebenserwartung unter zwölf Monaten, gegeben.

3.2 Materialien

Die Datenerhebung erfolgte primär in einer Excel-Tabelle der Version 2018, die statistische Datenanalyse mit SPSS Version 27.0. Abbildungen und Tabellen wurden mit Microsoft Excel erstellt. Zur Zitation wurde EndNote 20 verwendet.

3.3 Erfassung von Leberfibrose und -steatose

Die Erhebung der Leberfibrose und -steatose wurde nichtinvasiv mittels Elastographie durchgeführt. Hierfür stand der FibroScan 430 Mini des Herstellers Echosens zur Verfügung. Um die Qualität der späteren Daten auf einem einheitlich hohen Niveau zu halten, wurde der Ablauf der Vermessung zunächst mittels eines Schulungsportals der Firma Echosens einstudiert. Neben theoretischer Wissensvermittlung von technischen Hintergründen wurden per Text und Video praktische Fertigkeiten vermittelt. Im Anschluss fand eine Lernerfolgskontrolle statt. Die verschiedenen Einheiten des Schulungsportals konnten beliebig oft wiederholt werden, um das Wissen nachhaltig zu vertiefen. Nach Einschluss der Patienten wurde vor der Vermessung mit dem FibroScan dokumentiert, ob die Untersuchung im nüchternen Zustand erfolgt. Als nüchtern wurde definiert, sofern innerhalb der letzten zwei Stunden keine Mahlzeit zugefügt wurde, eingeschlossen milchhaltiger Getränke. Die FibroScan-Untersuchung erfolgte im Anschluss auf einer Liege in Rückenlage. Hierzu entkleideten die PatientInnen den Oberbauch und legten den rechten Arm unter den Kopf, um die Interkostalräume auf Höhe der Leber etwas aufzuweiten und der Untersuchung zugänglicher zu machen. Die M-Sonde diente als Standard-Ultraschall-Sonde, es sei denn, das Gerät schlug automatisch die XL-Sonde vor. Nach Tasten des Processus xiphoideus sterni wurde ein Interkostalraum zwischen der rechten Medioclavicularlinie und der rechten vorderen Axillarlinie aufgesucht. Ultraschallgel wurde appliziert, die Ultraschall-Sonde senkrecht zur Hautoberfläche platziert. Der Untersucher hielt die Sonde in der rechten Hand und legte den Unterarm auf der Liege ab. So konnte einerseits gewährleistet werden, dass die Sondenposition während der Messungen konstant gehalten wird und andererseits der erforderliche Druck auf der Haut gehalten wird. Mit dem rechten Daumen wurde die Messung an der Sonde ausgelöst. Der Patient wurde gebeten, während der Messungen nicht zu sprechen und ruhig zu atmen. Pro Untersuchung wurden mindestens zehn gültige Messungen vorgenommen. Diese erfolgten stets in der gleichen, jeweils anfangs gewählten, Position. Als abgeschlossen galt diese, sofern die Streuung der Messwerte gering war, im Speziellen der IQR unter 30% des Median lag. Erfasst wurden mittels FibroScan folgende Werte: Leberelastizität (E in kPa), Fettgehalt der Leber (CAP in dB), Interquartilsabstand (IQR), Erfolgsquote (Success Rate

in %) und die Anzahl der gewerteten Messungen. Nur Messungen mit einem IQR < 30% und einer Success Rate von > 70% wurden akzeptiert.

3.3 Methoden

Das Design entsprach einer unizentrischen prospektiven Studie. Diese wurde durch die Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Mainz begutachtet und genehmigt. Im Rahmen der Kooperation mit Malena Anders fanden durch Alisha Wahl strukturierte Übergaben und das Vermitteln praktischer Fertigkeiten bezüglich der Vorgehensweise der klinischen Datenerfassung statt. So konnte eine gleich bleibende Qualität beispielsweise im Umgang mit der Vermessung mittels FibroScan, der Datenerhebung mittels Fragebögen oder der Datenerfassung mittels Excel-Tabelle sichergestellt werden. Sowohl Alisha Wahl als auch Malena Anders nutzen vor ihrem Einstieg in die klinische Datenerhebung das oben erwähnte FibroScan-Schulungsportal von Echosens.

3.4 Ablauf und Erhebung metabolischer Risikofaktoren

Zu Beginn jeder Datenerhebung fand die Aufklärung der PatientInnen statt, gefolgt von der schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Die Daten wurden durch Fragebögen, eine körperliche Untersuchung, die FibroScan-Vermessung, Blutentnahmen und Informationen aus im SAP befindlichen Arztbriefen sowie Medikamentenplänen erhoben. Per Fragebogen erfasste Aspekte waren die Lebensqualität anhand des MOS-HIV und EQ5D-5L, der Alkoholkonsum mittels des AUDITs, der Nikotinkonsum und eine Sozialanamnese. In der körperlichen Untersuchung wurden Blutdruck und Puls mittels batteriebetriebenen Gerät am Oberarm indirekt gemessen. Eine Körperwaage diente der Erfassung des Körpergewichtes im leicht gekleideten Zustand, ein an der Wand befindliches Maßband der Erfassung der Körpergröße. Der Bauchumfang wurde mit einem flexiblen Maßband in der Taille auf Höhe des Bauchnabels gemessen. Die Vermessung der Leberelastizität E und der Leberverfettung CAP wurde mit dem FibroScan durchgeführt. Die Blutentnahmen wurden durch eine Medizinische Fachangestellte der Leberambulanz durchgeführt. Die laborchemischen Parameter wurden um die für die Studie relevanten Werte ergänzt. Folgende Intentionen bestanden für die Erhebung der Laborparameter: Monitoring der Leberwerte (AST, ALT, Gamma-GT, Gesamt-Bilirubin, Albumin), der Nierenparameter (Kreatinin, Harnsäure), Gerinnung (Thrombozyten, INR), einer

Entzündung bzw. Autoimmunität (Leukozyten, CRP, Ferritin, Immunglobulin G, M und A), des Blutzuckerprofils (Glucose, HbA1c), Lipidprofil (Triglyzeride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL), zum Ausschluss einer vorliegenden Hepatitis als Lebererkrankung (HBs-Ag, Anti-HBc gesamt, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HCV), weitere (Hämoglobin, TSH) und nicht zuletzt HIV-spezifisch (CD4- und 8⁺-T-Zellen jeweils absolut und relativ, HIV-RNA). Im Rahmen der Dokumentation definierten wir Diabetes mellitus Typ 2 entweder über die gestellte Diagnose, verordnete Antidiabetika oder alternativ über einen HbA1c > 6,5 %. Arterielle Hypertonie lag bei in Arztbriefen dokumentierter Diagnose oder bei antihypertensiver Medikation vor. Eine bestehende Hyperlipidämie bestätigten wir bei bestehender Diagnose, alternativ bei Nüchternheit durch ein HDL < 40 mg/dl bei Männern beziehungsweise < 50 mg/dl bei Frauen bei gleichzeitig vorhandenem TAG > 150 mg/dl. Zur Erfassung des wöchentlichen Alkoholkonsums wurden 10 g exemplarisch als 100 ml Wein oder einer halben Flasche Bier (a 0,3 L) Bier) entsprechend notiert. Als Grenzwerte im FibroScan setzten wir für relevante Leberfibrose einen Wert von 8 kPa, für die Steatose > 248 dB/m.

3.5 Transfer in kategoriale Variablen

Kategorisiert wurden zur besseren Anschaulichkeit zudem folgende Parameter: Das Geschlecht wurde ab der univariaten Analyse dichotom als männlich oder weiblich betrachtet. Da nur eine Person angab, divers zu sein, wurde dies der Einfachheit halber ab dort nicht mehr differenziert. In der Sozialanamnese wurde für die berufliche Tätigkeit unterschieden, ob die Person berufstätig, Auszubildende oder Student, Hausfrau/-mann, arbeitsunfähig, arbeitslos oder berentet ist. Der Beruf wurde ab der Gegenüberstellung bezüglich einer relevanten Leberfibrose vereinfacht dargestellt, indem arbeitslos und arbeitsunfähig in einer Kategorie zusammengefasst wurden. Der BMI wurde mithilfe Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern berechnet (kg/m^2). Für den BMI wurden vier Kategorien gewählt, Untergewicht (< 18,5), Normalgewicht (18-25), Übergewicht (25-30) und Adipositas (> 30). Entsprechend der Definition der Internationalen Diabetes Föderation für das metabolische Syndrom verwendeten wir die etablierten Grenzwerte (117). Als erhöhter Bauchumfang wurden bei Männern Werte ab 94 cm und für Frauen ab 80 cm definiert. Ein bei Einschluss erhöhter Blutdruck wurde bei Werten ab 130 mmHg systolisch und 85 mmHg

diastolisch gewertet. Bei dem Lipidprofil wurden Triazyglyzeride ab 150 mg/dl, Gesamtcholesterin ab 200 mg/dl und ein HDL bei Männern unter 40 mg/dl und Frauen unter 50 mg/dl als positiv gewertet. Ein metabolisches Syndrom lag ab drei der fünf Kriterien vor: Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, positives HDL und erhöhter Bauchumfang. Erhöhter Alkoholkonsum galt anamnestisch bei Männern ab 120 g/Woche und bei Frauen ab 60 g/Woche. Die HIV-RNA wurde neben den vom Labor ausgehändigten Ergebnissen negativ und positiv in weniger als 200 Kopien pro Milliliter und mehr als 200 K/ml unterteilt. Ab dem Vergleich bezüglich vorliegender relevanter Leberfibrose wurde die HIV-RNA dichotom betrachtet und in die Kategorie positiv alle Fälle integriert, die nicht als negativ ausgegeben wurden. Die Absolutwerte der CD4⁺-T-Zellen wurden entsprechend der CDC-Stadien unterteilt: A (≥ 500 Zellen/ μ l), B (200- 500 Zellen/ μ l) und C (< 200 Zellen/ μ l). Bei der antiretroviralen Therapie wurden die NRTIs zusätzlich hinsichtlich der Einnahme von Tenofovirafenamid (TAF) und Tenofoviridisoproxil (TDF) betrachtet. Bei Proteasehemmern wurde zudem die Einnahme von Darunavir beleuchtet und zusätzlich, ob in den letzten 10 Jahren überhaupt Proteasehemmer eingenommen wurden. Die Anzahl der Fälle wurde stets angegeben, da diese teils erheblich schwankten. Dies ist darin zu begründen, dass das Patientenkollektiv von unterschiedlichen Ärzten betreut wurde und die Indikation zur Erhebung der jeweiligen Daten unterschiedlich weit gefasst wurde.

3.6 statistische Analyse

Metrische Variablen wurden als Median mit 25. und 75. Perzentilen angegeben; in den angeführten Tabellen der besseren Übersicht halber in kursiv dargestellt. Kategoriale Parameter sind als Zahl mit Prozentangabe notiert. Prozentangaben wurden jeweils bis 0,4 nach dem Komma abgerundet, ab 0,5 aufgerundet. Für den Vergleich bezüglich einer relevanten Leberfibrose (Tabelle 4) wurde bei dichotomen und kategorialen Variablen ein Chi-Quadrat-Test angewendet. Bei metrischen Variablen fand der Mann-Whitney-U-Test Verwendung. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Zudem sind jeweils das Odds Ratio (OR) und Werte für das 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Es wurde mittels binär logistischer Regression bei mehreren Variablen untersucht, ob diese mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer relevanten Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa)

assoziiert sind. An dieser Stelle wurde die Variable systolischer Blutdruck zugunsten der Variable arterielle Hypertonie ausgeschlossen, um eine starke Multikollinearität zu vermeiden. Anschließend wurden Variablen mit p-Werten $< 0,05$ in multivariate Analysen eingeschlossen. Alter und Geschlecht wurden als mögliche Confounder stets zusätzlich zur Adjustierung mit eingeschlossen. Es wurden zwei multivariate Regressionen durchgeführt, in die, zusätzlich zu den zwei Confoundern, jeweils die Variablen BMI und Bauchumfang als Kovariaten eingeschlossen wurden.

4. Ergebnisse

4.1 Fragestellung

Die Hauptfragestellung dieser Dissertation über die Prävalenz relevanter Leberfibrose bei Patienten mit HIV in Deutschland konnte in dieser Kohorte anhand 210 Patienten prospektiv untersucht werden. Die Prävalenz der durch FibroScan gemessenen relevanten Leberfibrose (≥ 8 kPa, $n = 210$) lag bei 8,1 % ($n = 17$, siehe Abbildung 2). 91,9 % ($n = 193$) wiesen keine relevante Leberfibrose ($E < 8$ kPa) auf. Der Median der Elastizität E lag bei 4,7 kPa; die 25. Perzentile bei 3,9 kPa und die 75. Perzentile bei 5,8 kPa (siehe auch Tabelle 3).

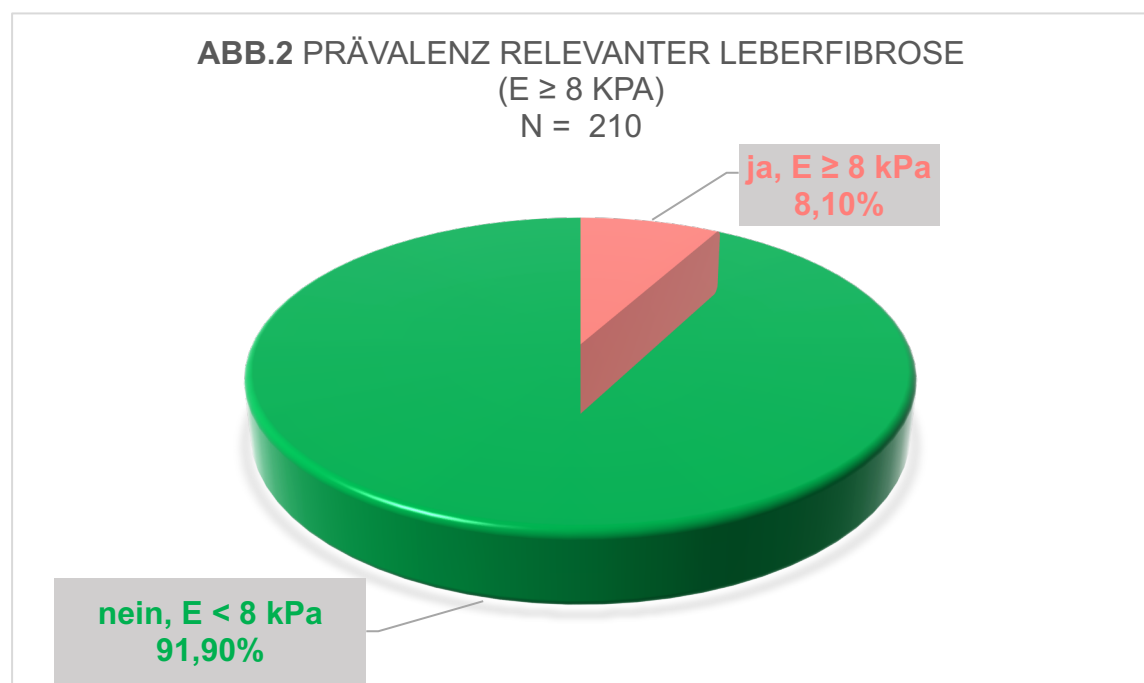


Abbildung 2 Kreisdiagramm Prävalenz relevanter Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa)

4.2 Patientencharakteristika

Das Alter lag im Median bei 51 Jahren (n = 217, siehe Tabelle 1). Die Geschlechterverteilung ergab 69,1 % (n = 150) Männer, 30,4 % (n = 66) Frauen und 0,5 % (n = 1) Diverse. Berufstätig waren zum Befragungszeitpunkt 59,1 % (n = 91), berentet 21,4 % (n = 33). Arbeitslos waren 9,7 % (n = 15); 4,5 % (n = 7) gaben an, arbeitsunfähig zu sein.

Tabelle 1 Patientencharakteristika und metabolisches Profil		
Variable	n (%) oder Median (25.P; 75.P.)	n
Alter (Jahre)	51 (42; 59)	217
Geschlecht		217
männlich	150 (69,1%)	
weiblich	66 (30,4%)	
divers	1 (0,5%)	
Beruf		154
berufstätig	91 (59,1%)	
Azubi/Student	1 (0,6%)	
Hausfrau/-mann	7 (4,5%)	
arbeitsunfähig	7 (4,5%)	
arbeitslos	15 (9,7%)	
berentet	33 (21,4%)	
metabolische Komorbiditäten		
BMI (kg/m ²)	25 (22; 29)	204
Untergewicht (< 18,5)	5 (2,5%)	
Normalgewicht (18,5-25)	92 (45,1%)	
Übergewicht (25-30)	66 (32,4%)	
Adipositas (> 30)	41 (20,1%)	
Bauchumfang (cm)	97 (86; 105)	202
Männer (≥ 94 cm)	86 (61,4%)	140
Frauen (≥ 80 cm)	55 (88,7%)	62
arterielle Hypertonie	69 (34,8%)	198
hoher systolischer Blutdruck bei Einschluss (≥ 130 mmHg)	161 (74,2%)	217
hoher diastolischer Blutdruck bei Einschluss (≥ 85 mmHg)	167 (77,0%)	217
Diabetes mellitus Typ2	19 (10,0%)	190
Hyper-/Dyslipidämie	53 (29,8%)	178
Triacylglyceride ≥ 150 mg/dl	57 (42,2%)	135
Gesamtcholesterin ≥ 200 mg/dl	71 (50,0%)	142
HDL: Männer < 40 mg/dl	26 (34,7%)	75
HDL: Frauen < 50 mg/dl	12 (32,4%)	37
metabolisches Syndrom bei Einschluss (≥ 3-5 Kriterien)	37 (22,0%)	168
Alkoholkonsum		
0g/Woche	65 (30,2%)	215
Männer g/Woche	20 (1; 60)	135
Frauen g/Woche	0 (0; 45)	58
Männer ≥ 120 g/Woche	29 (21,5%)	135
Frauen ≥ 60 g/Woche	14 (24,1%)	58
Laborwerte		
ALT(GPT) (U/l)	23 (18; 31)	199
AST(GOT) (U/l)	26 (23; 31)	199
GGT (U/l)	27 (19; 44)	195
Triacylglyceride (mg/dl)	131 (86; 193)	135
Gesamtcholesterin (mg/dl)	199 (176; 231)	142
HDL (mg/dl)	48 (39; 58)	113
LDL (mg/dl)	125 (103; 145)	113
HbA1c (%)	5,4 (5,1; 5,7)	85
Harnsäure (mg/dl)	5,6 (5; 6,4)	81

Tabelle 1 Patientencharakteristika und metabolisches Profil

4.3 Metabolische Komorbiditäten

Metabolische Komorbiditäten waren insgesamt hochprävalent (siehe Tabelle 1). Der BMI lag im Median bei 25 kg/m² (n = 205), davon waren 32,4 % (n = 66) übergewichtig (BMI zwischen 25- 30 kg/m²), weitere 20,1 % (n = 41) wiesen Adipositas (BMI > 30 kg/m²) auf. Der Bauchumfang lag im Median bei 97 cm (n = 202), wovon Männer zu 61,4 % (n = 86) 94 cm oder mehr Bauchumfang präsentierten, Frauen zu 88,7 % (n = 55) mindestens 80 cm Bauchumfang aufwiesen. Arterielle Hypertonie lag bei 34,8 % (n = 69) vor, ein hoher systolischer Blutdruck (≥ 130 mmHg) zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 74,2 % (n = 161) und ein hoher diastolischer Blutdruck (≥ 85 mmHg) bei 77,0 % (n = 167). Ein Diabetes mellitus Typ 2 lag bei 10,0 % (n = 19) der Patienten vor. Eine Hyperlipidämie zeigte sich bei 29,8 % (n = 53) des Patientenkollektivs.

4.4 Alkoholkonsum

30,2 % (n = 65) der Befragten gaben an, gar keinen Alkohol zu konsumieren (siehe Tabelle 1). Der Median des Alkoholkonsums bei Männern lag bei 20 g pro Woche (n = 135), bei Frauen 0 g pro Woche (n = 58). Der Anteil der Männer, die mehr als 120 g Alkohol pro Woche tranken, lag bei 21,5 % (n = 29). Dies entspricht mindestens 6 Gläsern Wein a 200 ml pro Woche. Der Anteil der Frauen, die wöchentlich mehr als 60 g Alkohol konsumierten, lag bei 24,1 % (n = 14). Dies entspricht mindestens 3 Gläsern Wein a 200 ml pro Woche.

4.5 Laborwerte

Bei den Leberenzymen zeigten sich Mediane bei ALT von 23 U/l (n = 199), AST von 26 U/l (n = 199) und GGT von 27 U/l (n = 195, siehe Tabelle 1). Beim Lipidprofil ergaben sich Mediane der TAG von 131 mg/dl (n = 135), bei Gesamtcholesterin von 199 mg/dl (n = 142), dem HDL von 48 mg/dl (n = 113) und LDL von 125 mg/dl (n = 113). Das HbA1c lag im Median bei 5,4 % (n = 85), die Harnsäure bei 5,6 mg/dl (n = 81).

4.6 HIV-bezogene Parameter

Bei 24,2 % (n = 50) zeigte sich die HIV-RNA laborchemisch als positiv, bei 3,4 % (n = 7) lagen mehr als 200 Kopien/ml vor, bei 8,2 % (n = 17) < 200 Kopien/ml (siehe Tabelle 2). Bei 64,3 % (n = 133) war laborchemisch keine HIV-RNA nachweisbar. Der Median an CD4⁺T-Zellen lag bei 728 Zellen pro Mikroliter (n = 204). 2,5 % (n = 5) entsprachen dem CDC-Stadium C (weniger als 200 CD4-Zellen pro Mikroliter), 16,2 % (n = 33) dem Stadium B (200- 500 CD4-Zellen pro Mikroliter). Bei 81,4 % (n = 166) der Patienten lag Stadium A (> 500 CD4-Zellen pro Mikroliter) vor. Unter den verordneten ARTs waren NRTIs bei 91,5 % (n = 195) enthalten. Davon waren Emtricitabin und Tenofovirafenamid (TAF) als Kombination die häufigste (64,8 %, n = 138). Tenofoviridisoproxil (TDF) war zu 13,1 % (n = 28) Teil der NRTI-Therapie. Zu 75,2 % (n = 161) waren NNRTIs nicht Teil der ART. Proteasehemmer waren zu 15,8 % (n = 34) Teil der Therapie. Von den Patienten, die Proteasehemmer einnahmen, war Darunavir der am häufigsten eingesetzte (n = 17). 44,0 % (n = 73) gaben an, innerhalb der letzten 10 Jahre Proteasehemmer eingenommen zu haben. Integraseinhibitoren (INSTI) waren bei 63,3 % (n = 136) der Patienten Teil der Therapie. Die Standardabweichung sowohl im Physical als auch Mental Health Summary lag bei 53 (n = 119). Die HIV-Infektionsdauer lag im Median bei 9 Jahren (n = 167).

Tabelle 2 HIV-bezogene Parameter		
HIV-bezogene Parameter	n (%) oder Median (25.P; 75.P.)	n
HIV-RNA		207
positiv	50 (24,2%)	
≥ 200 K/ml	7 (3,4%)	
< 200 K/ml	17 (8,2%)	
negativ	133 (64,3%)	
CD4-Zellen (Zellen/μl)	728 (535; 929)	204
CDC Stadium A (≥ 500 Zellen/μl)	166 (81,4%)	
CDC Stadium B (200-500 Zellen/μl)	33 (16,2%)	
CDC Stadium C (< 200 Zellen/μl)	5 (2,5%)	
NRTI	195 (91,5%)	213
davon Tenofoviralfenamid (TAF)	138 (64,8%)	
davon Tenofoviridisoproxil (TDF)	28 (13,1%)	
NNRTI	53 (24,8%)	214
Proteasehemmer	34 (15,8%)	215
Darunavir	26 (12,1%)	34
in letzten 10 Jahren eingenommen	73 (44,0%)	166
Integraseinhibitor	136 (63,3%)	215
Booster (Cobicistat, Ritonavir)	64 (29,9%)	214
Fusionsinhibitor (Enfuvirtid)	2 (0,9%)	214
CCR5-Antagonist (Maraviroc)	1 (0,5%)	215
Physical Health Summary	53 (11)	119
Mental Health Summary	53 (12)	119
Infektionsdauer (Jahre)	9 (5; 20)	167

Tabelle 2 HIV-bezogene Parameter

4.7 FibroScan

Die zur Ermittlung von relevanter Leberfibrose gemessene Elastizität E wurde bereits oben beschrieben. Der Lebersteatose- Gehalt wurde mittels CAP gemessen, hier lag der Median bei 249 dB/m (n = 210, siehe Tabelle 3). 50,5 % (n = 106) der Patienten wiesen einen CAP von mindestens 248 dB/m auf. Nüchtern waren zum Untersuchungszeitpunkt 47,7 % (n = 94) der Patienten. Die M-Sonde wurde in 87,1 % (n = 189), die XL-Sonde in 9,7 % der Fälle (n = 21) verwendet. 5 Patienten (2,3 %) waren mittels FibroScan nicht vermessbar, wiederum 2 Patienten (0,9 %) konnten aus organisatorischen Gründen nicht erfasst werden. Der Median der Success Rate lag bei 97 % (n = 210).

Tabelle 3 FibroScan		
FibroScan	n (%) oder Median (25.P; 75.P.)	n
E (kPa)	4,7 (3,9; 5,8)	210
E (≥8 kPa)	17 (8,1 %)	
CAP (dB/m)	249 (217; 296)	210
CAP (≥248 dB/m)	106 (50,5 %)	
nüchtern	94 (47,7 %)	197
Sonde		217
M-Sonde	189 (87,1 %)	
XL-Sonde	21 (9,7 %)	
nicht vermessbar	5 (2,3 %)	
organisatorische Fehler	2 (0,9 %)	
Success Rate (%)	97 (73; 100)	210

Tabelle 3 FibroScan

4.8 Vergleichende Darstellung hinsichtlich Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa)

In der Untergruppe mit relevanter Leberfibrose waren Patienten durchschnittlich älter (55 versus 51 Jahre), Männer waren im Durchschnitt häufiger betroffen (76,5 % versus 68,4 %, siehe Tabelle 4). Metabolische Komorbiditäten waren bei vorhandener relevanter Leberfibrose insgesamt häufiger zu verzeichnen: ein medianer BMI von 33 kg/m² (verglichen mit 25 kg/m²), davon lag Adipositas (BMI > 30 kg/m²) bei 56,3 % vor (n = 9, versus 15,2 %). Des Weiteren ein medianer Bauchumfang von 113 cm (versus 96 cm) in der Subgruppe mit relevanter Leberfibrose, vor allem Männer waren hier mit erhöhtem Bauchumfang (> 94 cm) häufiger vertreten (92,3 %, n = 12, versus 56,9 %). Zudem wurde eine arterielle Hypertonie bei 64,3 % (n = 9, versus 31,8 %) diagnostiziert, der systolische Blutdruck lag bei Einschluss im Median bei 166 mmHg (versus 139 mmHg). Die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 war gut doppelt so häufig vertreten (18,2 %, n = 2, versus 7,8 %). Laborchemisch waren die Mediane bei TAG, ALT, AST, GGT, LDL und Harnsäure in der Kohorte mit relevanter Leberfibrose höher. Auch die HIV- Infektionsdauer lag bei vorhandener relevanter Leberfibrose mit einem Median von 20 Jahren deutlich höher als in der Gruppe ohne relevante Leberfibrose (9 Jahre). Bei vorhandener relevanter Leberfibrose lag der Median des CAP bei 266 dB/m (versus 244 dB/m). Sozialanamnestisch wurde doppelt so häufig Arbeitslosigkeit oder Arbeitsunfähigkeit bejaht (17,6 %, n = 3, versus 12,8 %). In der Untergruppe mit relevanter Leberfibrose gaben 63,6 % (n = 7, versus 43,0 %) an, innerhalb der letzten 10 Jahren PI eingenommen zu haben. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen waren vorwiegend bei den übrigen HIV-bezogenen Parametern zu sehen. So war die Verteilung der CDC-Stadien in etwa deckungsgleich (CDC Stadium A 85,7 %, n = 12, versus 81,0 %) . Auch die Einnahme von NRTIs, NNRTIs, Proteasehemmern, Integraseinhibitoren und Boostern verhielt sich vergleichbar. Bezüglich der ART wurde Darunavir als Proteaseinhibitor (PI) unwesentlich häufiger eingenommen (12,5 %, n = 2, versus 11,9 %). Unter den Patienten mit als positiv nachweisbarer HIV-RNA hatten sogar 36,7 % keine relevante Leberfibrose (n = 69, versus 21,4 %). Der Median an CD4⁺T-Zellen lag in der Subgruppe mit relevanter Leberfibrose mit 852 Zellen pro Mikroliter sogar höher (versus 723 Zellen/ μ l).

Tabelle 4 Vergleich der Variablen bezüglich Leberfibrose (E ≥ 8 kPa)		
Variable	keine Leberfibrose (E < 8 kPa), n = 193 n (%) oder Median (25.P; 75.P.)	Leberfibrose (E ≥ 8 kPa), n = 17 n (%) oder Median (25.P; 75.P.)
Alter (Jahre)	51 (41; 58)	55 (48; 63)
Geschlecht		
männlich	132 (68,4%)	13 (76,5%)
weiblich	60 (31,1%)	4 (23,5%)
Beruf		
arbeitslos / arbeitsunfähig	17 (12,8%)	3 (17,6%)
metabolische Komorbiditäten		
BMI (kg/m ²)	25 (22; 28)	33 (25; 36)
Untergewicht (< 18,5)	5 (2,7%)	0 (0%)
Normalgewicht (18,5-25)	88 (47,8%)	4 (25,0%)
Übergewicht (25-30)	63 (34,2%)	3 (18,8%)
Adipositas (> 30)	28 (15,2%)	9 (56,3%)
Bauchumfang (cm)	96 (85; 104)	113 (101; 126)
Männer (≥ 94 cm)	70 (56,9%)	12 (92,3%)
Frauen (≥ 80 cm)	51 (87,9%)	3 (100%)
arterielle Hypertonie	57 (31,8%)	9 (64,3%)
systolischer Blutdruck bei Einschluss (mmHg)	139 (127; 155)	166 (140; 185)
diastolischer Blutdruck bei Einschluss (mmHg)	90 (84; 99)	97 (91; 104)
Diabetes mellitus Typ2	15 (7,8%)	2 (18,2%)
Hyper-/Dyslipidämie	47 (24,4%)	4 (30,8%)
Triacylglyceride ≥ 150 mg/dl	49 (39,8%)	6 (66,7%)
Gesamtcholesterin ≥ 200 mg/dl	64 (49,2%)	4 (50,0%)
HDL: Männer < 40 mg/dl	25 (37,3%)	1 (16,6%)
HDL: Frauen < 50 mg/dl	12 (32,4%)	0 (0%)
metabolisches Syndrom bei Einschluss	32 (21,6%)	3 (20,0%)
Alkoholkonsum		
0g/Woche	56 (29,2%)	6 (35,3%)
Alkoholkonsum Männer (g / Woche)	20 (1; 90)	23 (0; 60)
Männer ≥ 120 g / Woche	27 (22,7%)	2 (15,4%)
Frauen ≥ 60 g / Woche	14 (25,5%)	0 (0%)
Laborwerte		
ALT (U/l)	23 (17; 30)	39 (23; 74)
AST (U/l)	25 (22; 30)	30 (28; 46)
GGT (U/l)	27 (19; 39)	47 (30; 196)
Triacylglyceride (mg/dl)	129 (85; 188)	191 (121; 236)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	198 (173; 228)	199 (179; 239)
HDL (mg/dl)	48 (38; 59)	42 (39; 51)
LDL (mg/dl)	124 (103; 144)	139 (118; 165)
HbA1c (%)	5,4 (5,1; 5,7)	5,5 (5,4; 5,6)
Harnsäure (mg/dl)	5,6 (4,9; 6,2)	7,2 (6,1; 9,6)
HIV-bezogene Parameter		
HIV-RNA (K / ml)		
positiv	69 (36,7%)	3 (21,4%)
negativ	119 (63,3%)	11 (78,6%)
CD4-Zellen (Zellen/µl)	723 (534; 894)	852 (545; 1188)
CDC Stadium A (≥ 500 Zellen/µl)	149 (81,0%)	12 (85,7%)
CDC Stadium B (200-500 Zellen/µ)	30 (16,3%)	2 (14,3%)
CDC Stadium C (< 200 Zellen/µl)	5 (2,7%)	0 (0%)
NRTI	174 (91,1%)	15 (93,8%)
davon Tenofovirafenamid (TAF)	124 (64,9%)	10 (62,5%)
davon Tenofoviridisoproxil (TDF)	26 (13,6%)	2 (12,5%)
NNRTI	49 (25,5%)	4 (25,0%)
Proteasehemmer	31 (16,1%)	2 (12,5%)
Darunavir	23 (11,9%)	2 (12,5%)
davon in letzten 10 Jahren eingenommen	65 (43,0%)	7 (63,6%)
Integraseinhibitor	120 (62,2%)	11 (68,8%)
Booster (Cobicistat, Ritonavir)	58 (30,0%)	5 (33,3%)
Fusionsinhibitor (Enfuvirtid)	1 (0,5%)	1 (6,3%)
CCR5-Antagonist (Maraviroc)	1 (0,5%)	0 (0%)
Physical Health Summary	56 (46; 60)	44 (32; 50)
Mental Health Summary	53 (46; 60)	51 (34; 55)
Infektionsdauer (Jahre)	9 (5; 18)	20 (9; 26)
FibroScan		
CAP (dB/m)	244 (215; 293)	266 (247; 322)

Tabelle 4 Vergleich der Variablen bezüglich Leberfibrose (E ≥ 8 kPa)

4.9 Univariate Analyse

Mit einer relevanten Leberfibrose signifikant assoziiert waren der BMI (OR 1,154, 95% KI 1,064, 1,252), der Bauchumfang (OR 1,078, 95% KI 1,04, 1,117), arterielle Hypertonie (OR 3,853, 95% KI 1,235, 12,017), der systolische Blutdruck bei Einschluss (OR 1,033, 95% KI 1,013, 1,053), die Laborparameter ALT (OR 1,048, 95% KI 1,021, 1,076), AST (OR 1,061, 95% KI 1,01, 1,115), GGT (OR 1,016, 95% KI 1,007, 1,026) und Harnsäure (OR 1,518, 95% KI 1,032, 2,234) sowie die HIV-Infektionsdauer (OR 1,09, 95% KI 1,015, 1,169) und der CAP (OR 1,009, 95% KI 1,001, 1,017; siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 univariate Analyse unabhängiger Prädiktoren für eine Leberfibrose (E ≥ 8 kPa)				
Variable	univariat			p-Wert
	OR	KI 95% unterer Wert	oberer Wert	
Alter (Jahre)	1,026	0,986	1,067	0,213
Geschlecht (m / w)	1,477	0,462	7,719	0,51
Beruf				
arbeitslos/ arbeitsunfähig	1,706	0,436	6,671	0,443
metabolische Komorbiditäten				
BMI (kg/m ²)	1,154	1,064	1,252	<0,001
Bauchumfang (cm)	1,078	1,04	1,117	<0,001
arterielle Hypertonie	3,853	1,235	12,017	0,02
systolischer Blutdruck bei Einschluss (mmHg)	1,033	1,013	1,053	<0,001
diastolischer Blutdruck bei Einschluss (mmHg)	1,037	0,998	1,078	0,065
Diabetes mellitus Typ2	2,326	0,46	11,767	0,307
Hyper-/Dyslipidämie	1,078	0,316	3,673	0,904
metabolisches Syndrom bei Einschluss	1,103	0,294	4,148	0,884
Alkoholkonsum				
Alkoholkonsum Männer (g/Woche)	0,997	0,989	1,005	0,482
Männer ≥120 g / Woche	1,614	0,337	7,732	0,549
Laborwerte				
ALT (U/l)	1,048	1,021	1,076	<0,001
AST (U/l)	1,061	1,01	1,115	0,019
GGT (U/l)	1,016	1,007	1,026	<0,001
Triacylglyceride (mg/dl)	1,003	0,997	1,01	0,322
Gesamtcholesterin (mg/dl)	1,001	0,985	1,017	0,914
HDL (mg/dl)	0,965	0,903	1,03	0,283
LDL (mg/dl)	1,011	0,992	1,03	0,265
HbA1c (%)	0,956	0,247	3,694	0,948
Harnsäure (mg/dl)	1,518	1,032	2,234	0,034
HIV-bezogene Parameter				
HIV-RNA (K / ml)	0,47	0,127	1,744	0,259
CD4-Zellen (Zellen/ μ l)	1,001	1	1,003	0,167
NRTI	0,682	0,085	5,487	0,719
davon Tenofovirafenamid (TAF)	0,901	0,314	2,586	0,846
NNRTI	1,028	0,317	3,336	0,963
Proteasehemmer	1,34	0,29	6,19	0,708
Integraseinhibitor	0,747	0,25	2,237	0,602
Booster (Cobicistat, Ritonavir)	0,859	0,281	2,625	0,79
Infektionsdauer (Jahre)	1,09	1,015	1,169	0,017
FibroScan				
CAP (dB/m)	1,009	1,001	1,017	0,022

Tabelle 5 univariate Analyse unabhängiger Prädiktoren für Leberfibrose

4.10 Multivariate Analyse

In einer anschließenden multivariaten Analyse mittels binär logistischer Regression verblieben die sich gegenseitig bedingenden Variablen BMI (OR 1,171, 95% KI 1,053, 1,301) und Bauchumfang (OR 1,064, 95% KI 1,021, 1,11) als unabhängige Prädiktoren für eine relevante Leberfibrose in diesem Kollektiv, bezogen auf die getesteten Werte (siehe Tabellen 6 und 7).

Tabelle 6 multivariate Analyse inkl. BMI				
	multivariabel			
Variable	OR	KI 95% unterer Wert	oberer Wert	p-Wert
Alter (Jahre)	0,991	0,928	1,058	0,781
Geschlecht (m / w)	2,881	0,506	16,413	0,233
BMI (kg/m ²)	1,171	1,053	1,301	0,004
Infektionsdauer (Jahre)	1,108	1,02	1,204	0,015

Tabelle 6 multivariate Analyse inkl. BMI

Tabelle 7 multivariate Analyse inkl. Bauchumfang				
	multivariabel			
Variable	OR	KI 95% unterer Wert	oberer Wert	p-Wert
Alter (Jahre)	0,998	0,944	1,056	0,958
Geschlecht (m / w)	2,386	0,457	12,459	0,302
Bauchumfang (cm)	1,064	1,021	1,11	0,003
arterielle Hypertonie	2,459	0,599	10,094	0,212

Tabelle 7 multivariate Analyse inkl. Bauchumfang

5. Diskussion

Leberfibrose

Es lässt sich feststellen, dass die Prävalenz der relevanten Leberfibrose in der Kohorte dieser Studie mit 8,1 % deutlich unter den Ergebnissen anderer Analysen von Patienten mit Leberfibrose liegt. Eine Metaanalyse aus zehn Studien mehrerer Länder (USA, Kanada, Japan, Frankreich und China) aus dem Jahr 2017 gibt eine Prävalenz von 22 % für Leberfibrose an (28). Diese wurden, im Gegensatz zu den Daten dieser Dissertation, zusätzlich durch Leberbiopsie bestätigt anstatt ausschließlich durch VCTE erfasst. Zudem handelte es sich um keine HIV-monoinfizierte Population. Gute Vergleichbarkeit und ähnliche Ergebnisse zeigt eine prospektive Querschnittstudie aus Spanien, welche 258 HIV-Monoinfizierte mittels transienter Elastographie hinsichtlich abweichender Lebersteifigkeit untersuchte (103). Die Population ähnelte der dieser Studie in vielen Parametern: neben HIV-Monoinfektion lag der Altersdurchschnitt der spanischen Patienten im Median bei 42 Jahren (verglichen mit 51 Jahren), die Geschlechterverteilung der Männer lag bei 67 % (verglichen mit 69 %), keinen Alkoholkonsum gaben 55 % an (verglichen mit 30 %), der BMI lag im Median bei 24 kg/m² (verglichen mit 25 kg/m²), die mediane Infektionsdauer wurde in beiden Studien mit 9 Jahren angegeben. ART erhielten 85 % der Patienten (verglichen mit 100%), der Median an CD4⁺-T-Zellen lag bei 512/μL (verglichen mit 728/μL) und der Anteil von HIV-RNA < 50 Kopien/ml bei 76 % (verglichen mit mindestens 64 % negativer HIV-RNA). Auch Transaminasen waren vergleichbar: Median von AST lag bei 23 U/l (verglichen mit 26 U/l), ALT bei 24 U/l (verglichen mit 23 U/l), GGT bei 35 U/l (verglichen mit 27 U/l). Die Hauptvariable beider Studien, die Lebersteifigkeit, liegt sehr dicht bei einander: im Median bei 4,9 kPa, verglichen mit 4,7 kPa. Erhöhte Lebersteifigkeit wurde hier in der transienten Elastographie $\geq 7,2$ kPa gewertet, dessen Prävalenz lag bei 12,2 % (n = 29; verglichen mit 8,1 % in dieser Dissertation bei einem höheren Cut-off für E ≥ 8 kPa, n = 17). Unterschiede in der Prävalenz für Leberfibrose verglichen mit der allgemeinen Schätzung von bis zu 22 % lassen sich auf folgende Weise erklären. Auch bei hoher Sensitivität der VCTE müssen geringe Anteile falsch positiver Ergebnisse bedacht werden, zumal in dieser Studie keine Leberbiopsie als Referenz durchgeführt wurde. Parameter, die niedrige Werte der Lebersteifigkeit in der VCTE unterstützen, sind in

Kombination mit einer HIV-Infektion eine geringe Infektionsdauer, niedrige Viruslast, hohe CD4⁺-T-Zellzahlen, früher Beginn der medikamentösen Therapie und risikoarme Wirkstoffkombinationen der ART. Unabhängig von HIV spielen geringes Alter, wenige Komorbiditäten und damit einhergehend geringere metabolische Entgleisungen eine entscheidende Rolle. Somit erscheinen die Ergebnisse der univariaten Analyse dieser Arbeit entsprechend plausibel: Hier waren die Variablen BMI, Bauchumfang, arterielle Hypertonie, systolischer Blutdruck bei Einschluss, die Laborwerte ALT, AST, GGT und Harnsäure sowie die Infektionsdauer mit einer relevanten Leberfibrose assoziiert. Diese These stützten zudem die Ergebnisse aus der vergleichenden Gegenüberstellung hinsichtlich einer relevanten Leberfibrose (Tabelle 4). Die Subgruppe mit relevanter Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa) war älter (55 versus 51 Jahre), wies einen höheren BMI auf (33 versus 25 kg/m²), Adipositas lag weitaus häufiger vor (53 % versus 15 %), der CAP war höher (266 versus 244 dB/m) und die mediane Infektionsdauer war deutlich höher (20 versus 9 Jahre). Als signifikant ($p < 0,05$) zeigten sich hier die Variablen BMI, Bauchumfang, systolischer Blutdruck bei Einschluss, die Laborwerte ALT, AST und GGT sowie Booster und Fusionsinhibitoren. Die Tatsache, dass die Wirkstoffklassen der ART in dieser Analyse keinen Unterschied bezüglich einer relevanten Leberfibrose ausmachten, lässt sich durch insgesamt nebenwirkungsärmere Regime erklären. Zudem müsste hierfür in der Analyse weiter zwischen den einzelnen Wirkstoffen differenziert werden. Dass auch die CDC-Stadien keinen Unterschied hinsichtlich des Vorliegens einer relevanten Leberfibrose ausmachten, kann in der insgesamt hohen Prävalenz des CDC-Stadiums A (81 %) begründet liegen.

Metabolische Komorbiditäten

Das metabolische Syndrom (MS) führt unter Anderem zu einer Verdopplung der Mortalität koronarer Herzerkrankungen (118). Auch zerebrovaskuläre Erkrankungen finden sich doppelt so häufig und die Gesamtmortalität ist 1,5-fach erhöht (119). In dieser Kohorte wurden 32 % der Patienten als übergewichtig identifiziert, 20 % als adipös. 73 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen erhöhten systolischen Blutdruck auf. 30 % zeigten eine Hyperlipidämie, der CAP war bei 51 % erhöht (> 248 dB/m). In der multivariaten Analyse erwiesen sich die sich gegenseitig bedingenden Variablen BMI und der Bauchumfang auch entsprechend als unabhängige Prädiktoren für eine relevante

Leberfibrose in diesem Kollektiv. Das MS ist in den Patienten dieser Dissertation mit 22 % (n = 37) hochprävalent. Es zeigte sich jedoch keine statistische Korrelation hinsichtlich des Vorliegens einer relevanten Leberfibrose (17 % versus 18 % bei $E \geq 8$ kPa, $p = 0,607$). Die hier ermittelte Prävalenz übersteigt sogar die Angaben einer italienischen Studie, die 1263 HIV-Monoinfizierte mit einer Kontrollgruppe aus 2051 Personen verglich (13). Dort lag eine Prävalenz für MS von 20,8 % in Menschen mit HIV und 15,8 % ohne HIV vor. Das Risiko eines MS schien in Menschen mit HIV aufgrund abnormaler Serum- Glucose und -Lipidwerte bedeutend höher zu sein, unabhängig des Einsatzes antiretroviraler Therapie. Dies verdeutlicht einerseits den Einfluss von HIV und andererseits die Bedeutung metabolischer Komorbiditäten. Eine weitere Studie aus Italien untersuchte ebenfalls die Prävalenz des MS in Menschen mit HIV (120). Diese multizentrische Querschnittsstudie aus 1243 Menschen mit HIV diagnostizierte ein metabolisches Syndrom, sofern drei oder mehr folgender Kriterien vorlagen: erhöhter Bauchumfang (Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm), abnormale Lipidwerte (Triglyzeride ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen, alternativ verordnete Statine), Hypertonie ($\geq 135/85$ mmHg, alternativ verordnete Antihypertensiva) oder erhöhte Blutglucose (≥ 110 mg/dl, alternativ verordnete Antidiabetika). Verteilung von Variablen wie Alter, Geschlecht und CD4⁺T-Zellen war vergleichbar zu dieser Kohorte. Es bestand lediglich ein Unterschied in einem Anteil von 15 % der Menschen mit HIV, die noch nicht unter ART standen. Es wurde eine Prävalenz des MS von 22 % erhoben, exakt deckungsgleich zu den Ergebnissen dieser Studie. Das am häufigsten von der Norm abweichende Kriterium waren erhöhte Triglyzeride mit einem Anteil von 52,2 %, verglichen mit 42 % in dieser Studie. Auch eine Studie aus 553 Menschen mit HIV, welche eine ähnliche Geschlechterverteilung wie in dieser Studie aufwies und sogar geringeres Alter (Median 37, verglichen mit 51 Jahren in dieser Kohorte), gab eine Prävalenz von 45,4 % (n = 251) für MS an (121). Die Unterschiede der Prävalenz des metabolischen Syndroms zwischen Menschen mit HIV unter cART und der Gesamtbevölkerung waren hier beachtlich. Diese außerordentlich hohen Zahlen metabolischer Risikofaktoren erhöhen die Morbidität und Mortalität selbstredend, trotz hochwirksamer ART. Nicht alle Studien weisen eine erhöhte Prävalenz für MS in Menschen mit HIV nach. Eine internationale Querschnittsstudie erhob an 32 Zentren Daten von 788 HIV-infizierten Erwachsenen (118). Die Prävalenz des MS

lag mit Anwendung der IDF-Kriterien bei 14 % (n = 114). Wenn PI Teil der ART waren, war das Risiko eines MS deutlich erhöht. Die Prävalenz eines Typ2 Diabetes mellitus war in Patienten mit MS fünf- bis neunfach erhöht. Die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie zeigten somit eine geringere Prävalenz des MS in Menschen mit HIV, beispielsweise verglichen mit einer Zahl von 24 % für die erwachsene Bevölkerung in den USA (122). Erwähnt sei hier ein eventueller Unterschied der Ergebnisse durch verschiedene Definitionen eines MS: so wurden Grenzwerte für den Bauchumfang zwischen den Studien nicht immer einheitlich gewählt.

HIV und ART

Transaminasen waren in der Kohorte dieser Arbeit mit auffälliger Lebersteifigkeits-Messung signifikant höher als in der mit unauffälliger. Mediane von ALT lagen bei 39 U/l (versus 23 U/l), AST bei 30 U/l (versus 25 U/l), GGT bei 47 U/l (versus 27 U/l). Erhöhte Leberenzyme wie ALT, AST und GGT lassen sich durch die Tatsache erklären, dass das HI-Virus auch Hepatozyten infiziert und durch die Replikation zu einer Inflammation führt. So sind chronisch erhöhte Serumwerte dieser Laborparameter in Menschen mit HIV nachgewiesen (9). In der oben genannten spanischen Studie hingegen fielen Messungen erhöhter Lebersteifigkeit überraschend aus, da Transaminasen in dieser Untergruppe nicht erhöht waren (103). Dies unterstreicht die Bedeutung transienter Elastographie im klinischen Gebrauch. Eine weitere annehmbare Erklärung ist, dass der Zeitpunkt der Messung innerhalb des Infektionsstadiums eine Rolle spielt. Wird die transiente Elastographie in frühen Krankheitsstadien durchgeführt, so können sich Veränderungen der Lebersteifigkeit entsprechend früher offenbaren. Auch müssen andere Gründe erhöhter Transaminasen ausgeschlossen werden: potentiell hepatotoxische Medikamente, übermäßiger Alkoholkonsum, Virushepatitis und andere, teils extrahepatische (wie Zöliakie oder Herzinsuffizienz) und seltene Erkrankungen (wie Autoimmunhepatitis oder Hämochromatose) (115). Des Weiteren zeigten sich in der oben erwähnten spanischen Studie als Hauptrisikofaktoren einer erhöhten Lebersteifigkeits-Messung in deren Kohorte die Variablen Alter, Alkoholkonsum, Immunsuppression und Einnahme von ART (103). cART führt nachweislich zu einer Reihe metabolischer Komplikationen. Bezüglich des Lipidprofils fanden cART mit Boostern wie RTV/Cobicistat, welche zu ungünstigem Lipidprofil führen, in 30 % (n = 64) der Patienten dieser

Dissertation Anwendung. Jedoch waren Booster nicht mit dem Vorhandensein einer relevanten Leberfibrose assoziiert (30 % versus 29 % bei $E \geq 8$ kPa). PI, bei denen vor allem jene der ersten Generation eine Insulinresistenz induzieren können, wurden in dieser Kohorte innerhalb der letzten 10 Jahre zu 44 % ($n = 73$) eingenommen, ungeachtet des Wirkstoffes. TAF, was in Verbindung mit unerwünschten metabolischen Auswirkungen steht und zu Gewichtszunahme, Übergewicht und Verschlechterung der Serum-Lipidwerte führt, wurde bei 65 % ($n = 138$) der Patienten verordnet. Mit einer relevanten Leberfibrose war dieser Wirkstoff jedoch nicht assoziiert (64 % versus 59 % bei $E \geq 8$ kPa).

Welcher Anteil an metabolischen Komorbiditäten also dem HI-Virus zugesprochen werden kann, die gleichzeitig in der Bevölkerung hochprävalent sind, gilt es zu klären. Ebenso muss differenziert werden, ob gewisse Mechanismen durch das HI-Virus selbst oder durch die antiretrovirale Therapie bedingt sind. Eine oben genannte multizentrische Kohortenstudie aus Italien verglich 1263 Menschen mit HIV einer Vergleichsgruppe aus 2051 Erwachsenen zwischen 25 und 74 Jahren hinsichtlich des MS (13). Die Besonderheit im Aufbau dieser Studie lag in der Kohorte mit HIV-Infektion: hier konnte unterschieden werden, ob antiretroviral therapiert wurde oder nicht (15 %). Ergebnisse der Studie ergaben eine statistisch signifikante Prävalenz für MS von 20,8 % in der Gruppe HIV-Infizierter und 15,8 % in der Kontrollgruppe. Die Subgruppen von Menschen mit HIV betrachtet, war die Prävalenz des MS und auch der einzelnen Komponenten des MS ähnlich. Lediglich ein leichtes nicht signifikantes Überwiegen von abweichenden Lipid-Werten in der unter ART-stehenden Subgruppe war zu verzeichnen. Ein detaillierterer Blick auf die Nebenwirkungen von ART ließ Schlüsse auf vorherige Einnahmen von PI als Erklärung zu. Die Subgruppen von Menschen mit HIV unter ART und ohne ART zeigten ebenfalls einen vergleichbaren Anstieg des alters- und geschlechter-adjustierten Risikos für MS, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Schlussfolgerung dieser Studie war also, dass Abweichungen von Lipid- und Glucose-Werten in Menschen mit HIV häufiger vorlagen als in Individuen ohne HIV, ebenso die Prävalenz des MS. Dies war der Fall, obwohl die Kontrollgruppe ein höheres medianes Alter aufwies (50,7 versus 43,2 Jahre) als die Gruppe HIV-Infizierter. Ein dem Alter geschuldetes höheres Risiko metabolischer Komorbiditäten führte also dennoch im Vergleich nicht zu einer höheren Prävalenz des MS. Auch wenn in dieser Studie keine Differenzierung zwischen Alter,

Geschlecht, Infektionsstadium, Wirkstoffen der ART, Lebensstil-Gewohnheiten oder Begleiterkrankungen vorgenommen wurde, stellt sie ein Großformat fundierter wissenschaftlicher Daten zur Verfügung. In früheren Studien hat sich die Hypothese durchgesetzt, dass die erhöhte Prävalenz des MS den Nebenwirkungen der ART zuzuschreiben sei. So haben alle antiretroviralen Medikamente sowohl Kurz-, als auch Langzeitnebenwirkungen, dessen Risiko zwischen den Wirkstoffklassen, den Wirkstoffen selbst und den Patienten variiert (123). Hepatische Steatose, Hepatotoxizität, Hyperglykämie, Fettverteilungsstörungen oder Hyperlipidämie seien hier beispielhaft genannt. Die Ergebnisse der italienischen Studie können diese Interpretation nicht teilen, da das MS hier in Menschen mit HIV gleichermaßen vermehrt vorlag, ungeachtet des Einsatzes antiretroviraler Therapie. Auch die Prävalenz von erhöhten Lipid- und Glucose-Werten in Menschen mit HIV erwies sich im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der antiretroviral therapierten als auch nicht-therapierten Subgruppe als gleichsam höher. Dies unterstützt vorherige Schlüsse, dass auch wenn ART nachteilige Auswirkungen auf den Metabolismus von Zucker und Fett hat, diese ebenso durch das HI-Virus selbst induziert werden können (124). Weitere Argumente für diese These lassen sich durch einen Blick auf die Altersverteilung in der italienischen Studie finden. Dass die Abweichungen der Lipid- und Glucose-Werte in jüngeren Menschen üblicher waren als in älteren, untermalt den starken dysmetabolischen Einfluss von HIV und/oder dessen Therapie besonders.

Limitationen

Diese Studie weist gewisse Limitationen auf. Das Setting einer unizentrischen Studie innerhalb der Leberambulanz lässt eventuelle Selektionsbias nicht ausschließen. Inwieweit sich die Ergebnisse dieser Studie auf die Gesamtbevölkerung verallgemeinern lassen, ist nicht klar zu extrahieren. Zukünftige multizentrische Kohortenstudien könnten wissenschaftliche Schlussfolgerungen unterstützen. Ferner ist der deutlich höhere Anteil an Männern (n = 150, 69 %) in dieser Kohorte zu berücksichtigen. Außerdem könnte die Leberbiopsie als weiterhin geltender Referenzstandard zur objektiven Detektion und Abgrenzung der jeweiligen NAFLD-Stadien dienen. Somit hätten die Fibroestadien weiter in F0- 4 differenziert werden können. Auch das Erfassen diverser verfügbarer Fibrose-Scores würde aus den vorhandenen Daten zusätzliche Erkenntnisse generieren. Durch die hohe Prävalenz von Steatose und

erhöhtem BMI in dieser Kohorte muss eine geringere Aussagekraft bzw. Überschätzung der ermittelten Werte für die Lebersteifigkeit in der VCTE bedacht werden. Ebenso bleibt das Etablieren geringerer Cut-off-Werte für die XL-Sonde in der VCTE sinnvoll, um den geringer ausfallenden Median der Lebersteifigkeitsmessung dem exakten Wert anzunähern. Ferner hätte eine größere statistische Aussagekraft der Daten dieser Studie ($n = 217$) präsentiert werden können, da im Verlauf insgesamt 302 Patienten erfasst wurden. Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Dissertation bestand jedoch noch kein Zugriff auf alle Dokumentationen der durch Malena Anders fortgeführten Studie. Zudem waren mehrere ärztliche Behandler an der Versorgung dieses Patientenkollektivs beteiligt, sodass die Indikationen beispielsweise für das Erheben von Laborparametern im Rahmen der routinemäßigen Kontrolle unterschiedlich weit gestellt wurden. Dies führte zu teils fehlenden Werten. Verfügbare Informationen zu Variablen wie Diabetes mellitus Typ 2 waren teils begrenzt: als Kriterien wurden, wie oben bereits erwähnt, die in Arztbriefen gestellte Diagnose, verordnete Antidiabetika oder alternativ ein laborchemisch bestimmter HbA1c von über 6,5 % herangezogen. So konnten nur bei 190 aus 217 erfassten Patientendaten verlässliche Aussagen getroffen werden. Bei Unklarheiten aufgrund fehlender Informationen wurden die Daten aus der Auswertung ausgeschlossen. Ebenso verhielt es sich mit der Variable HDL: aus den 217 erfassten Patientendaten lagen hier bei 112 Patienten Werte des HDL vor. Dies könnte teils zu verringerter Aussagekraft von darauf aufbauenden Variablen wie dem metabolischen Syndrom führen. Die Anzahl der Patienten, die der Hauptfragestellung einer relevanten Leberfibrose ($E \geq 8$ kPa) entsprachen, lag bei 17. Aus diesem kleinen Kollektiv lassen sich darauf folgende Schlüsse mit Vorsicht interpretieren. So erwiesen sich Variablen wie arterielle Hypertonie in vorab publizierten Daten ($n = 245$) dieser Studie in multivariaten Analysen als signifikant, hier ($n = 217$) allerdings nicht (78). Da die umfangreiche Datenerhebung in dieser Studie die ursprüngliche Fragestellung übertraf, wurde Malena Anders als weitere Doktorandin mit eingebunden. Nach Absprache publizierte Dr. med. Maurice Michel Teile dieser Daten vor Fertigstellen meiner Dissertation. Auch Alisha Wahl stellte vorab Zwischenergebnisse ihrer Arbeit im Jahr 2018 auf der AASLD in Boston und 2019 auf dem GARPS in Bad Kreuznach in Form eines Posters vor. Abschließend könnten Ausschlusskriterien des

Patientenkollektivs um Alkoholkonsum und Viruslast oberhalb einer definierten Grenze erweitert werden, um eventuelle Confounder zu minimieren.

Schlussfolgerung

Es lässt sich also schlussfolgern, dass die Prävalenz der relevanten Leberfibrose von HIV-Infizierten mit 8,1 % in dieser Kohorte unter den statistischen Erwartungen liegt. Behandelnde Ärzte sollten dennoch ein Augenmerk auf Lebererkrankungen in fortgeschrittenen Stadien behalten, nicht zuletzt aus Gründen erhöhter Gesamtmortalität. Dies gilt besonders für Patienten in höherem Alter, damit einhergehend eine längere Infektionsdauer, höhere Anzahl an Komorbiditäten und somit erhöhtem Risiko für das Entwickeln einer relevanten Leberfibrose. Das Vorhandensein hochprävalenter metabolischer Komorbiditäten bleibt eine Herausforderung für die gesamte Gesellschaft, wozu das HI-Virus aggravierend beiträgt. Neben den eindeutigen Vorteilen antiretroviraler Therapien sollten diese weiterhin auch im Kontext mit den in der Literatur beschriebenen Effekten auf Glucose- und Lipidwerte eingesetzt werden.

6. Zusammenfassung

Trotz der Verbesserung antiretroviraler Therapien und erhöhter Lebenserwartung werden viele Menschen mit HIV zukünftig Einbußen ihrer Gesundheit erfahren. Der Alterungsprozess in der Leber nimmt eine ausschlaggebende Rolle in Menschen mit HIV ein (16). Altersbezogene Einflüsse und Toxizität von Langzeittherapien antiretroviraler Medikamente erfordern ein angemessenes Monitoring von Lebererkrankungen, um HIV-Infizierten eine optimale Gesundheit zu gewährleisten. Der ärztlichen Unterstützung zur Therapietreue kommt hier eine große Bedeutung zu. Auch sollten sich Verantwortliche weiterhin unermüdlich für die Primärprävention von HIV einsetzen. Darüber hinaus macht die gesteigerte Lebenserwartung einige Menschen mit HIV zunehmend empfänglich für Lebensstil-bedingte ungünstige Folgen eines metabolischen Syndroms. Mit Ausblick auf die nächsten Jahre und Jahrzehnte werden metabolische Risikofaktoren in Menschen mit HIV wachsende klinische Bedeutung erhalten. Die Summe der Faktoren, die das metabolische Syndrom definieren, wiegen hier schwerer als das Vorliegen einzelner Komponenten.

Abschließend lässt sich herausstellen, dass die vorliegende Analyse die Bedeutung metabolischer Risikofaktoren bei Menschen mit HIV hervorhebt. So waren Übergewicht, Adipositas, hepatische Steatose, Hypertonus und Hyperlipidämie hochprävalent. Metabolische Variablen wie der BMI, Bauchumfang und arterielle Hypertonie erwiesen sich in dieser Kohorte als mit einer relevanten Leberfibrose assoziiert, erfasst durch transiente Elastographie. Der BMI war hier ein statistisch unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen einer relevanten Leberfibrose. Der Erhebung von metabolischen Risikofaktoren sollte also große Bedeutung beigemessen werden, da auf deren Entwicklung einerseits Einfluss genommen und so eine relevante Leberfibrose in Menschen mit HIV verhindert und zugleich die Lebenserwartung verbessert werden kann. Die Prävention und Behandlung dieser Faktoren kann das Auftreten weiterer Komplikationen fortgeschrittener Lebererkrankungen reduzieren. Daran anknüpfende Studien zu diesem Forschungsfeld sollten erfolgen, um die Ergebnisse dieser vorliegenden Arbeit weiter zu verifizieren.

7. Anhang

Fragebögen

EQ-5D-5L

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift DAS Kästchen an, das Ihre Gesundheit HEUTE am besten beschreibt.

BEWEGLICHKEIT / MOBILITÄT

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen
- Ich habe große Probleme herumzugehen
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen

FÜR SICH SELBST SORGEN

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

ALLTÄGLICHE TÄTIGKEITEN (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

SCHMERZEN / KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

ANGST / NIEDERGESCHLAGENHEIT

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

MOS-HIV FRAGEBOGEN (35 Fragen) Version 2.1

Anleitung für Patienten: Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie das entsprechende Kästchen ankreuzen.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

Ausgezeichnet 1

Sehr gut 2

Gut 3

Weniger gut 4

Schlecht 5

2. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den **letzten 4 Wochen**?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

Ich hatte keine Schmerzen 1

Sehr leicht 2

Leicht 3

Mittelmäßig 4

Stark 5

Sehr stark 6

3. Inwieweit haben **die Schmerzen** Sie in den **vergangenen 4 Wochen** bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

Überhaupt nicht 1

Ein bißchen 2

Mittelmäßig 3

Ziemlich 4

Sehr 5

4. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. **Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?**
Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an)

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt
	1	2
a. anstrengende Tätigkeiten wie schwere Gegenstände heben, schnell laufen, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. mittelschwere Tätigkeiten , wie einen Tisch verschieben, Einkaufstaschen tragen oder kegeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. bergan gehen oder ein paar Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. sich beugen, etwas vom Boden aufheben, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. von einer Straßenecke zur nächsten zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. essen, sich anziehen, sich baden oder die Toilette benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Hindert Sie Ihr Gesundheitszustand daran, Ihren Beruf auszuüben, Arbeiten zu Hause zu verrichten oder einer Ausbildung nachzugehen?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

Ja 1

Nein 2

6. Waren Sie wegen Ihres Gesundheitszustandes gänzlich unfähig, bestimmte Arten von Arbeiten im Beruf, Haushalt oder Ausbildung zu verrichten?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

Ja 1

Nein 2

Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die Ihrem Befinden in den letzten 4 Wochen am ehesten entspricht.

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an)

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
	1	2	3	4	5	6
7. Wie oft in den letzten 4 Wochen hat Ihr Gesundheitszustand Ihre sozialen Kontakte eingeschränkt (wie Besuche bei Freunden oder Familienangehörigen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wie oft in den letzten 4 Wochen:						
a. Waren Sie sehr nervös?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Waren Sie ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Waren Sie entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Waren Sie glücklich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Waren Sie so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an)

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
	1	2	3	4	5	6
9. Wie oft in den letzten 4 Wochen :						
a. Waren Sie voller Schwung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Fühlten Sie sich erschöpft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Fühlten Sie sich müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Hatten Sie genug Energie, die Dinge zu tun, die Sie tun wollten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Fühlten Sie sich durch Ihre gesundheitlichen Probleme belastet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Waren Sie wegen Ihrer gesundheitlichen Probleme entmutigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Fühlten Sie sich wegen Ihrer gesundheitlichen Probleme verzweifelt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Hatten Sie wegen Ihres Gesundheitszustands Angst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an)

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
	1	2	3	4	5	6
10. Wie oft in den letzten 4 Wochen						
a. Hatten Sie Schwierigkeiten beim Nachdenken und beim Lösen von Problemen, z.B. beim Planen, Entscheiden, Lernen neuer Dinge?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Haben Sie Dinge vergessen, die vor kurzem passiert sind, beispielsweise den Ort, an dem Sie etwas abgelegt hatten, oder eine Verabredung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihre Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum auf eine Tätigkeit zu halten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Hatten Sie Schwierigkeiten, Tätigkeiten auszuführen, die Konzentration und Nachdenken erfordern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an)

	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
	1	2	3	4	5
11. Bitte kreuzen Sie für jede Aussage an, wie zutreffend oder unzutreffend sie für Sie ist.					
a. Ich bin etwas kränklich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Ich habe mich in letzter Zeit schlecht gefühlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Wie war Ihre Lebensqualität, d.h. wie ging es Ihnen in den **letzten 4 Wochen**?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

- Sehr gut, könnte nicht besser sein1
- Ziemlich gut2
- Mal gut, mal schlecht3
- Ziemlich schlecht4
- Sehr schlecht, könnte nicht schlechter sein.....5

13. Im Vergleich zu **vor 4 Wochen**, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand und Ihre seelische Verfassung beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an)

- Derzeit viel besser1
- Derzeit etwas besser2
- Etwa gleich3
- Derzeit etwas schlechter.....4
- Derzeit viel schlechter.....5

VIELEN DANK

AUDIT-Fragebogen

Ein Glas Alkohol entspricht:

0,33 Liter Bier
0,25 Liter Wein oder Sekt
0,02 Liter Spirituosen

a) Wie oft trinken Sie Alkohol?

- Nie
 Etwa 1 mal pro Monat
 2-4 mal pro Monat
 2-3 mal pro Woche
 4 mal oder öfter pro Woche

b) Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viel alkoholhaltige Getränke trinken Sie dann typischerweise?

- 1 oder 2
 3 oder 4
 5 oder 6
 7 oder 8
 10 oder mehr

	Nie	Seltener als einmal pro Monat	Einmal im Monat	Einmal pro Woche	Täglich oder fast täglich
c) Wie oft haben Sie an einem Tag mehr als 6 alkoholische Getränke getrunken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Wie oft haben Sie im letzten Jahr festgestellt, dass Sie mehr getrunken haben, als Sie eigentlich wollten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Wie oft haben Sie im letzten Jahr im Zusammenhang mit dem Alkoholtrinken eine Aufgabe nicht erledigt, die man eigentlich von Ihnen erwartet hatte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Wie oft haben Sie im letzten Jahr morgens Alkohol getrunken, um in Schwung zu kommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Wie oft fühlten Sie sich im letzten Jahr schuldig oder hatten ein schlechtes Gewissen aufgrund Ihres Alkoholtrinkens ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Wie oft im letzten Jahr waren Sie aufgrund des Alkoholtrinkens nicht in der Lage, sich an Ereignisse der letzten Nacht zu erinnern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Nein	Ja, aber nicht im letzten Jahr	Ja, im letzten Jahr
i) Wurden Sie oder jemand anders schon einmal verletzt, weil Sie Alkohol getrunken hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Hat sich schon einmal ein Verwandter, ein Freund, ein Arzt oder jemand anders über Ihr Alkoholtrinken Sorgen gemacht oder Ihnen vorgeschlagen, weniger zu trinken ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sozialanamnese	
1. Höchst erreichter Schulabschluss	
kein abgeschlossener Schulabschluss	<input type="checkbox"/>
Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Realschulabschluss	<input type="checkbox"/>
Abitur	<input type="checkbox"/>
abgeschlossene Ausbildung als	<input type="checkbox"/>
abgeschlossenes Studium in	<input type="checkbox"/>
2. Stehen Sie derzeit in einem bezahlten Arbeitsverhältnis?	
Ja.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin Auszubildende/r oder Student/in.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin Hausfrau/Hausmann.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin arbeitslos.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin Rentner/in.	<input type="checkbox"/>
Nein, ich bin arbeitsunfähig.	<input type="checkbox"/>

Erkrankungen	Ja	Nein	seit wann? (Jahr)	Medikament	Dosierung
Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Bluthochdruck (Hypertonie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Bösartige Tumore (Krebs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Nierenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Refluxerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Hepatitis B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Hepatitis C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
COPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schlafapnoe (z.B. Schnarchen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Herzinsuffizienz/ Herzversagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Vorhofflimmern (Herzrhythmusstörun g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Koronare Herzkrankheit KHK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Periphere arterielle Verschlusskrankheit pAVK (Durchblutungsstörun gen der Beine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
sonstige Erkrankungen					

Wurde bei Ihnen bereits eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt?					
---	--	--	--	--	--

Medikamentenanamnese

Welche **Medikamente** nehmen sie aktuell ein und in welcher **Dosis**?

Gerne können Sie dem Arzt Ihre Medikamentenliste vorlegen.

Danksagung

Die wissenschaftlichen Forschungsschwerpunkte meines Doktorvaters interessierten mich von Beginn an. Den Fokus auf Lebergesundheit und metabolische Komorbiditäten erachte ich als ein zentrales Thema, mit dem jeder ärztlich tätige Kollege in Kontakt tritt, ungeachtet der eigenen Fachrichtung. Nach fünf Jahren Arbeit für diese Dissertation freue ich mich, das Werk nun vollendet zu haben. Viele Stunden des Patientenkontakts führten parallel zum Studium der Humanmedizin zu umfangreicher Datenerhebung und zu erfolgreicher Verschriftlichung. An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Hier gilt mein Dank vor allem den teilnehmenden Patienten, ohne deren Zustimmung und Bereitschaft für die Wissenschaft die Anfertigung dieser Arbeit nicht hätte ermöglicht werden können. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die individuelle Betreuung dieser Arbeit sowie die kollegiale Hilfe und Unterstützung, insbesondere in der Phase der klinischen Datenerhebung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren eine große Hilfe und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt. Auch bin ich überaus dankbar für die einmalige Gelegenheit, am internationalen Leberkongress AASLD in Boston teilgenommen und dort ein Poster mit Zwischenergebnissen meiner Arbeit präsentiert zu haben. Zudem danke ich meinem Zweitgutachter für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Ebenfalls gilt mein Dank meinem Betreuer und Beisitzer für die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit. Diese war stets geprägt von einer angenehmen Atmosphäre, wertvollen Diskussionen und gegenseitiger Unterstützung. Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeitenden der Leberambulanz, ohne die ein reibungsloser Ablauf in dieser Dimension nicht möglich gewesen wäre. Meiner Mama möchte ich ganz besonders herzlich danken für ihre unermüdliche, liebevolle und optimistische Begleitung auf dem Weg zu dieser Arbeit, während meines gesamten Studiums und beruflichen Werdegangs. Nicht zuletzt danke ich meinem Partner von ganzem Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

Curriculum Vitae

Name Wahl

Vorname Alisha Kathrin

Geburtstag 09.03.1989

Geburtsort Wiesbaden

Ärztliche Tätigkeit

ab 10 / 2022: Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonie Bad
Kreuznach

Hochschulstudium

2015-2022: Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

03/2018: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/2021: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

05/2021 – 04/2022:

Praktisches Jahr (Wahlfach Gynäkologie Klinikum Oldenburg,

Chirurgie an der Universitätsmedizin Mainz, Innere Medizin in der HSK
Wiesbaden)

06/2022: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruf

2008-2010: Ausbildung zur Rettungsassistentin, DRK-Rettungsschule Leer und
Rettungsdienst Ammerland

2010-2015: Notfallrettung, Rettungsdienst Ammerland

Schulische Ausbildung

2001-2008: Humboldt- Gymnasium, Bad Zwischenahn

2008: Allgemeine Hochschulreife

8. Literaturverzeichnis

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
2. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1388-93.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6-10.
4. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020:3920196.
5. Alqahtani SA, Schattenberg JM. NAFLD in the Elderly. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1633-49.
6. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330-44.
7. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-22.
8. Schattenberg JM, Lazarus JV, Newsome PN, Serfaty L, Aghemo A, Augustin S, et al. Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis in five European countries in 2018: A cost-of-illness analysis. *Liver Int.* 2021;41(6):1227-42.
9. Bakasis AD, Androutsakos T. Liver Fibrosis during Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Individuals. Truth or Tale? *Cells.* 2021;10(5).
10. de Mendoza C. UNAIDS Update Global HIV Numbers. *AIDS Rev.* 2019;21(3):170-1.
11. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352(9142):1725-30.
12. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1179-84.
13. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(4):426-31.
14. Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, Domingo P, Calmy A, Falutz J, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):48.
15. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Stöckle M, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(6):758-67.
16. Rockstroh JK, Mohr R, Behrens G, Spengler U. Liver fibrosis in HIV: which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play? *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(4):365-70.
17. Geier A, Boursier J. Non-invasive diagnosis of patients with 'at-risk' NAFLD : only fibrosis counts? *Gut.* 2020;69(7):1164-5.

18. Huber Y, Boyle M, Hallsworth K, Tiniakos D, Straub BK, Labenz C, et al. Health-related Quality of Life in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associates With Hepatic Inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10):2085-92.e1.
19. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):677-84.
20. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1787-97.
21. Bischoff J, Gu W, Schwarze-Zander C, Boesecke C, Wasmuth JC, van Bremen K, et al. Stratifying the risk of NAFLD in patients with HIV under combination antiretroviral therapy (cART). *EClinicalMedicine*. 2021;40:101116.
22. Braithwaite RS, Justice AC, Chang CC, Fusco JS, Raffanti SR, Wong JB, et al. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid diseases. *Am J Med*. 2005;118(8):890-8.
23. E S, E S, U S. *Prometheus: Innere Organe*. 4. ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2015. 250- 65 p.
24. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
25. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol*. 2015;53(7):668-723.
26. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
27. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-64.
28. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *Aids*. 2017;31(11):1621-32.
29. Pezzini MF, Cheinquer H, de Araujo A, Schmidt-Cerski CT, Sprinz E, Herz-Wolff F, et al. Hepatic steatosis among people living with HIV in Southern Brazil: prevalence and risk factors. *Sci Rep*. 2020;10(1):8282.
30. Vilar-Gomez E, Nephew LD, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Mladenovic A, Pike F, et al. High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. *Hepatology*. 2022;75(6):1491-506.
31. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10.
32. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12.
33. Gerbes AL, Labenz J. Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

(DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“ München: AWMF online; 2018
[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0171_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf].

34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
35. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
36. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;60(2):565-75.
37. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhoury N, Sanyal A, Edwards C, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol.* 2020;73(6):1322-32.
38. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1898-906.
39. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495-500.
40. Cook N, Geier A, Schmid A, Hirschfield G, Kautz A, Schattenberg JM, et al. Assessing physician preferences on future therapeutic options and diagnostic practices in non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Rep.* 2020;2(2):100081.
41. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology.* 2018;286(3):738-63.
42. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013;34(2):169-84.
43. Michel M, Schattenberg JM. [Liver-specific diagnostic for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - time to replace liver biopsy?]. *Z Gastroenterol.* 2020;58(12):1233-40.
44. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454-62.
45. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-73.
46. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717-30.
47. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;62(4):1101-10.
48. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010;51(3):828-35.

49. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199-208.
50. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-73.
51. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol*. 2019;57(4):508-17.
52. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2.
53. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(1):87-97.
54. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
55. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
56. Karsdal MA, Daniels SJ, Holm Nielsen S, Bager C, Rasmussen DGK, Loomba R, et al. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver Int*. 2020;40(4):736-50.
57. Nielsen MJ, Veidal SS, Karsdal MA, Ørsnes-Leeming DJ, Vainer B, Gardner SD, et al. Plasma Pro-C3 (N-terminal type III collagen propeptide) predicts fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2015;35(2):429-37.
58. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013;33(9):1398-405.
59. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1109-16.
60. Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(12):726-31.
61. Michel M, Schattenberg JM. Effectiveness of lifestyle interventions in NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) - how are clinical trials affected? *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(2):93-7.
62. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1082-90.
63. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.

64. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2007;297(8):842-57.
65. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol*. 2015;63(3):705-12.
66. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56(4):944-51.
67. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1251-8.
68. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):3002-10.
69. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-13.
70. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.
71. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1249-53.
72. Wong RJ, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1920294.
73. Labenz C, Huber Y, Michel M, Nagel M, Galle PR, Kostev K, et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):2112-9.
74. Huber Y, Labenz C, Michel M, Wörns MA, Galle PR, Kostev K, et al. Tumor Incidence in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(43):719-24.
75. Kaps L, Labenz C, Galle PR, Weinmann-Menke J, Kostev K, Schattenberg JM. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of incident chronic kidney disease. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(8):942-8.
76. Labenz C, Huber Y, Michel M, Nagel M, Galle PR, Kostev K, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases the Risk of Anxiety and Depression. *Hepatol Commun*. 2020;4(9):1293-301.
77. Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020;158(7):1929-47.e6.
78. Michel M, Labenz C, Anders M, Wahl A, Girolstein L, Kaps L, et al. Effect of hepatic steatosis and associated metabolic comorbidities on health-related quality of life in people living with HIV. *Hepatol Commun*. 2022.
79. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375-82.

80. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarthy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(17):1559-69.
81. Saab S, Mallam D, Cox GA, 2nd, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int.* 2014;34(4):495-504.
82. Lazarus JV, Colombo M, Cortez-Pinto H, Huang TT, Miller V, Ninburg M, et al. NAFLD - sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):377-9.
83. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018;69(4):896-904.
84. (RKI) RK-I. HIV-Infektion/AIDS: RKI-Ratgeber Berlin: Robert Koch-Institut: Abteilung für Infektionskrankheiten; 2022 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html;jsessionid=E93AC14E8E296E580966A6C38DAEFD54.internet072#doc2374480bodyText5].
85. (DAIG) DA-G. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe Hannover2018 [Available from: <https://dignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-hiv-praeexpositionsprophylaxe>].
86. Seedat DmJ, Winkler DmM. Epidemiologisches Bulletin: AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH Berlin: Robert Koch-Institut; 2020 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47_21.pdf?blob=publicationFile].
87. Department SR. Bevölkerung - Einwohnerzahl von Deutschland von 1990 bis 2021 Hamburg2022 [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/2861/umfrage/entwicklung-der-gesamtbevoelkerung-deutschlands/>].
88. HIV/AIDS JUNPo. Get on the Fast-Track: The life-cycle approach to HIV: UNAIDS; 2016 [Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Get-on-the-Fast-Track_en.pdf].
89. Diseases NloAal. HIV Replication Cycle Bethesda, Maryland, USA: Anthony S. Fauci, M.D.; 2018 [Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>].
90. Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev.* 2013;254(1):54-64.
91. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. Geneva: World Health Organization
Copyright © World Health Organization 2016.; 2016.
92. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(Rr-03):1-10.
93. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(Rr-17):1-19.

94. Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2015;58(8):877-86.
95. (DAIG) DA-G. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: AWMF online; 2021 [8.0:][Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html>].
96. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. PLoS Pathog. 2013;9(3):e1003211.
97. Pace M, Frater J. A cure for HIV: is it in sight? Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(7):783-91.
98. (DAIG) DA-G. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition 2022 [7.1:][Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-004l_S2k_Medikamentoese-Postexpositionsprophylaxe-PEP-nach-HIV-Exposition_2022-06.pdf].
99. Mori K, Yasutomi Y, Sawada S, Villinger F, Sugama K, Rosenwith B, et al. Suppression of acute viremia by short-term postexposure prophylaxis of simian/human immunodeficiency virus SHIV-RT-infected monkeys with a novel reverse transcriptase inhibitor (GW420867) allows for development of potent antiviral immune responses resulting in efficient containment of infection. J Virol. 2000;74(13):5747-53.
100. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. Ann Intern Med. 1990;113(10):740-6.
101. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. Aids. 2014;28(10):1509-19.
102. Dharan NJ, Neuhaus J, Rockstroh JK, Peters L, Gordin F, Arenas-Pinto A, et al. Benefit of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy on Progression of Liver Fibrosis among People with HIV in the START Randomized Trial. Hepatology. 2019;69(3):1135-50.
103. Merchante N, Pérez-Camacho I, Mira JA, Rivero A, Macías J, Camacho A, et al. Prevalence and risk factors for abnormal liver stiffness in HIV-infected patients without viral hepatitis coinfection: role of didanosine. Antivir Ther. 2010;15(5):753-63.
104. Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. Clin Infect Dis. 2006;42(1):126-31.
105. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. Aids. 2004;18(5):767-74.
106. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosín J, et al. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. Clin Infect Dis. 2008;46(1):137-43.
107. Coppola N, Perna A, Lucariello A, Martini S, Macera M, Carleo MA, et al. Effects of treatment with Maraviroc a CCR5 inhibitor on a human hepatic stellate cell line. J Cell Physiol. 2018;233(8):6224-31.

108. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Friis-Moller N. Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? *Current HIV/AIDS Reports*. 2015;12(4):375-87.
109. Bain LE, Nkoike C, Noubiap JJJ. UNAIDS 90-90-90 targets to end the AIDS epidemic by 2020 are not realistic: comment on "Can the UNAIDS 90-90-90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades". *BMJ Glob Health*. 2017;2(2):e000227.
110. Harris TG, Rabkin M, El-Sadr WM. Achieving the fourth 90: healthy aging for people living with HIV. *Aids*. 2018;32(12):1563-9.
111. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care*. 2013;25(4):451-8.
112. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-9.
113. George S, Bergin C, Clarke S, Courtney G, Codd MB. Health-related quality of life and associated factors in people with HIV: an Irish cohort study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):115.
114. Van Duin MJ, Conde R, Wijnen B, Evers SM, Gonzalez-Rodriguez JL, Govers MJ, et al. The impact of comorbidities on costs, utilities and health-related quality of life among HIV patients in a clinical setting in Bogotá. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(3):303-10.
115. Arribas J, Marzolini C, Mallon P, Rauch A, Kirk O, Battegay M, et al. EACS Leitlinien London: European AIDS Clinical Society (EACS); 2019 [Version 10.0:[Available from: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0_final_german.pdf].
116. Haakenstad A, Moses MW, Tao T, Tsakalos G, Zlavog B, Kates J, et al. Potential for additional government spending on HIV/AIDS in 137 low-income and middle-income countries: an economic modelling study. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e382-e95.
117. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
118. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007;30(1):113-9.
119. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1-17.
120. Bonfanti P, Ricci E, de Socio G, Zeme D, Carradori S, Penco G, et al. Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients?: Results from the SIMONE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(1):128-31.
121. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1253-4.
122. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.

123. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Cmaj*. 2004;170(2):229-38.
124. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;86(1):27-31.