

Aus der
Klinik für Neurologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

**Einfluss einer HCV-Eradikationstherapie auf die
motorischen und neurokognitiven Fähigkeiten
HIV/HCV-koinfizierter Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Alexander Felix Müntefering

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin : Prof. Dr. med. G. Arendt

Zweitgutachter : PD Dr. med. Torsten Feldt

Zusammenfassung

Die Infektion mit HIV und HCV stellt weltweit ein immer größer werdendes Gesundheitsproblem dar. Trotz der mittlerweile guten Therapiemöglichkeiten von HIV und HCV in der westlichen Welt gibt es weiterhin Orte, an denen beide Infektionskrankheiten eine massive Anzahl von Todesopfern fordern.

Im Verlauf beider Erkrankungen kommt es zur Mitbeteiligung des zentralen Nervensystems, welche eine Verschlechterung der kognitiven sowie motorischen Fähigkeiten der Infizierten nach sich zieht. Die Forschung der letzten Jahre geht besonders der Frage nach, inwieweit es eine Reversibilität der neurologischen Schäden durch eine medikamentöse Behandlung von HIV und HCV gibt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es durch eine Eradikation von HCV in HIV/HCV koinfizierten Patienten zu einer Verbesserung der Neurokognition sowie der Motorik kommt. Eine frühzeitige Eradikation könnte somit einen negativen Einfluss von HCV auf das zentrale Nervensystem aufhalten oder sogar rückgängig machen, was von enormer klinischer und therapeutischer Relevanz wäre. Dazu wurde eine Analyse der Daten von insgesamt 89 HIV/HCV koinfizierter Patienten durchgeführt, von denen etwa die Hälfte erfolgreich HCV eradiziert wurde. Diese Patienten gehören einer Langzeitstudie der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf an, in der sie halbjährlich untersucht und getestet werden.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Eradikation von HCV zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Fähigkeiten führt. Eine Verbesserung der neurokognitiven Fähigkeiten, die andere Studien an HCV-Monoinfizierten feststellten, konnten nicht bestätigt werden. Jedoch konnten weitere hilfreiche Rückschlüsse auf die Aussicht auf Erfolg einer HCV Eradikationstherapie gezogen werden. So gibt es keinen Unterschied im Erfolg einer Therapie zwischen Mann und Frau. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass ein fortgesetzter i.v. Drogenkonsum und ein höheres Patientenalter mit einem schlechteren Therapieeffekt einhergehen.

Abstract

Infections with HIV and hepatitis C virus (HCV) represent a growing global health concern. Despite the availability of highly effective treatment possibilities of HIV and HCV infections in the western world, there still is a high number of HIV or HCV-related deaths in other parts of the world.

The diseases both affect the central nervous system leading to impairments of cognitive and motor functions in infected patients. Former research has especially tackled the question whether cognitive deficits can be reversed by medical treatment of HIV and HCV. This study aims to investigate, whether eradication of HCV in HIV/HCV-coinfected patients can lead to an improvement of cognitive and motor functions.

Early eradication therefore could delay or even reverse the negative impact of HCV on the central nervous system, whereat such findings would be of high clinical and therapeutic relevance. For this purpose, data of a total of 89 HIV/HCV-coinfected patients were analysed, in which in about a half HCV was successfully eradicated. The patients are part of a long-term study conducted by the neurological ambulance for HIV of the Universitätsklinikum Düsseldorf, on behalf of which they are examined and tested twice a year. The results indicate, that eradication of HCV leads to a significant improvement of motor function.

An improvement of cognitive function though, like shown in studies including HCV-monoinfected patients could not be found in this study. Nevertheless, further helpful conclusions concerning the chances of a positive therapeutic outcome by eradication of HCV could be made. Thus, no differences between men and women in terms of therapeutic success were found. However, results also suggest that long-term drug abuse as well as high age are associated with worse therapeutic outcomes.

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
cART	combined Antiretroviral Therapy
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CT	Kontraktionszeit
DAA	<i>Directly Acting Antivirals</i>
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Scale</i>
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
i.v.	intravenös
IQ	Intelligenzquotient
MCP	Metacarpophalangeal Gelenk
MRAM	<i>Most Rapid Alternating Movements</i>
MRC	<i>Most Rapid Contraction</i>
MWT-b	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
PCR	Polymerasekettenreaktion
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PWID	<i>people who inject drugs</i>
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SPM	Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven
SRD	<i>Self Reported Deficits</i>
SVR	<i>Sustained Virological Response</i>
TMT-A	<i>trail making test A</i>
TMT-B	trail making test B
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Maßeinheiten

ms	Millisekunden
kHz	Kilohertz
%	Prozent

Inhalt

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1	Vorbemerkung	1
1.2	HIV-Infektion und Affektionen des Nervensystems	2
1.3	HCV-Koinfektion und Therapiemöglichkeiten.....	3
1.4	Fragestellung und Ziele der Arbeit	5
2	Methodik	6
2.1	Studienpopulation	6
2.2	Anamnese und IQ-Testung	7
2.2.1	Patientenanamnese.....	7
2.2.2	IQ-Testung	7
2.3	Neuropsychologische Testverfahren.....	8
2.3.1	Hamilton Depressionskala (HAM-D).....	8
2.3.2	International HIV Dementia Scale (IHDS).....	8
2.3.3	Formal-lexikalische und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit	9
2.3.4	Digit Symbol Substitution Test (DSST).....	9
2.3.5	Grooved Pegboard Test (GPT)	10
2.3.6	Trail Making Tests (TMT-A und TMT-B)	10
2.3.7	Stroop Colour Word Test.....	10
2.4	Elektrophysiologisch-motorische Testverfahren.....	11
2.4.1	Schnellstmögliche alternierende Fingerbewegung / <i>Most rapid alternating movement</i> (MRAM)	11
2.4.2	Schnellstmögliche isometrische Fingerextension / <i>Most rapid isometric contraction</i> (MRC).....	12
2.5	Serologische Untersuchung	12
2.6	Statistische Methoden.....	13
2.7	Ethikvotum	13

3	Ergebnisse	14
3.1	Demographie	14
3.2	Ausgangssituation der Ergebnisse der motorischen Testungen eradizierter und nicht-eradizierter Patienten	18
3.3	Ausgangssituation der Ergebnisse der neurokognitiven Testungen eradizierter und nicht-eradizierter Patienten	19
3.4	Regressionsanalysen der psychomotorischen Testergebnisse der eradizierten und nicht-eradizierten Patienten	20
3.5	Vergleich der Resultate von HIV/HCV- Koinfizierten Patienten mit denen von HIV- Monoinfizierten	21
3.6	Vergleich der CD4+ Helferzahl in HIV/HCV- Koifinzierten mit HIV- Monoinfizierten	22
3.7	Vergleich der HIV- Suppressionsraten in HIV/HCV- Koifinzierten mit HIV- Monoinfizierten	23
3.8	Prozentsätze pathologischer motorischer Testergebnisse von HIV/HCV- Koinfizierten und HIV- Monoinfizierten zu Studienbeginn	24
3.9	Prozentsätze pathologischer neurokognitiver Testergebnisse von HIV/HCV- Koinfizierten und HIV- Monoinfizierten zu Studienbeginn	25
3.10	Prozentsätze verschlechterter motorischer Testungen 1 Jahr nach Beginn der HIV/HCV- Behandlung	26
3.11	Prozentsätze verschlechterter neurokognitiver Testungen 1 Jahr nach Beginn der HIV/HCV- Behandlung	27
4	Diskussion.....	28
5	Schlussfolgerung und Ausblick	32
6	Literaturverzeichnis.....	33

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Vorbemerkung

Die Zahl der Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, nimmt seit Mitte der 1990er Jahre zu und wird voraussichtlich in den nächsten Jahren weiter ansteigen (Hamouda *et al.*, 2013). Im Jahre 2014 lebten 36,9 Millionen Menschen mit einer HIV Infektion. Der fortschreitende Anstieg der Prävalenz liegt zum größten Teil daran, dass immer mehr Infizierte Zugang zur combined anti-retroviral *therapy* (cART), also einer kombinierten antiretroviralen Therapie, haben und daher länger leben (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)., 2015). So erhielten im Juni 2015 15,8 Millionen Infizierte eine antiretrovirale Therapie. Daneben ist die Zahl der Neuinfektionen mit rund 2 Millionen im Jahr 2014 sehr hoch. Auch starben im selben Jahr 1,2 Millionen Infizierte an den Folgen von AIDS. (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)., 2015).

Weltweit leiden ca. 150 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis-C Infektion (HCV). Von diesen sterben rund 350 000 an den Folgen ihrer Infektion. Deutschland hat mit 0,4 % eine relativ niedrige HCV Prävalenz. Der mit 87% häufigste Grund für eine HCV-Infektion ist dabei der intravenöse Drogengebrauch (Gilsdorf, 2015). I.v.-Drogenkonsumenten erwerben innerhalb eines Jahres zu 90% eine HCV Infektion (Giuliani *et al.*, 1997). Vor der Zeit des Screenings auf pathogene Erreger war auch die Transfusion von Blut und Blutprodukten ein wichtiger Übertragungsweg, der heute kaum noch Bedeutung hat. Die vertikale Übertragung von der Mutter auf das ungeborene Kind spielen als Übertragungsweg eine geringere Rolle als bei der HIV Infektion (Giuliani *et al.*, 1997).

Die durch HCV ausgelöste chronische Leberentzündung nimmt unter HIV-Infizierten in Prävalenz und Inzidenz weiter zu (Thio *et al.*, 2002). Beide Infektionen sind chronische virale Infektionen, die mit einer persistierenden Plasmavirämie einhergehen (Sherman *et al.*, 2002). Koinfektionen mit HCV bei HIV-Infizierten sind auf Grund derselben Übertragungswege, wie z.B. dem intravenösen Drogengebrauch, nicht ungewöhnlich. So waren in der

deutschlandweiten HIV-1-Serokonverterstudie 8,2% der HIV-infizierten Männer, die Geschlechtsverkehr mit Männern hatten (MSM), zusätzlich HCV-koinfiziert (Jansen *et al.*, 2015). Das Risiko für eine HCV- Koinfektion liegt bei HIV-Patienten statistisch 4-mal höher als in der Normalbevölkerung (Yaphe *et al.*, 2012).

1.2 HIV-Infektion und Affektionen des Nervensystems

Das HI-Virus selbst ist lymphozyto – und neurotrop (Snider *et al.*, 1983). Es wird vermutet, dass das Virus hämatogen in das Hirnparenchym eindringt, es ist dann auch im Liquor cerebrospinalis nachzuweisen, sodass man bei allen HIV-Infizierten auch schon in den klinisch asymptomatischen Stadien entzündliche Veränderungen findet (Marra *et al.*, 2007). Das Virus repliziert nach Eindringen in das Hirnparenchym in immunkompetenten Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) wie der perivaskulären, residenten Mikroglia, außerdem auch in Lymphozyten (Shaw *et al.*, 1985). Das Virus kann in Neuronen, Oligodendro- und Astroglia nicht aktiv replizieren, jedoch schädigt es diese Zellen indirekt. (Everall *et al.*, 1999). Das Virus führt zu einem Verlust von Neuronen u.a. im präfrontalen Kortex und im Hippocampus, wobei der Schaden im Bereich der Hirnrinde weniger schwerwiegend ist als in den Basalganglien. So können sowohl im Putamen als auch im Nucleus caudatus bei den Infizierten große Mengen von HI-Viren gefunden werden (Berger and Arendt, 2000). HIV ist in der Lage, bei den Infizierten „HAND“ (HIV- associated neurocognitive disorders) auszulösen. „HAND“ und die Vorstufen stellen daher eine klinische und neuropsychologische Diagnose dar (Eggers *et al.* , 2014). „HAND“ umfasst subakut bis chronisch auftretende Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Störungen der Exekutivfunktionen, psychomotorische Verlangsamung sowie depressive Symptome (Eggers *et al.* , 2014). Eine erhebliche sozialmedizinische Relevanz erhält „HAND“ durch die Beeinträchtigung der Erwerbsarbeitsfähigkeit, auch durch die Assoziation mit einer aus dem Befall des ZNS resultierenden verkürzten Überlebenszeit (Sevigny *et al.*, 2007). Um HIV- assoziierte zerebrale Erkrankungen zu kategorisieren, wurden die sogenannten „Frascati-Kriterien“ eingeführt. Man unterscheidet 3 Stufen:

- das HIV-assoziierte, neuropsychologische Defizit (ANPD),
- das milde, HIV-assoziierte neurokognitive Defizit (MNCD) und
- die HIV-assoziierte Demenz (HAD)

(Antinori *et al.*, 2007)

Mit der Einführung der HAART/cART in den Jahren 1996/2005 ist die Inzidenz der HIV-assoziierten Erkrankungen in den industrialisierten Ländern so deutlich zurückgegangen, dass die Lebenserwartung HIV-Infizierter heute der von HIV-Negativen immer näher kommt (The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008). Gleichzeitig sind auch opportunistische Infektionen selten geworden. Der Krankheitsverlauf wird von Komorbiditäten wie z.B. einer koronaren Herzkrankheit oder auch den Folgen einer HCV-Koinfektion sowie den Nebenwirkungen der Therapie beherrscht (Triant, 2012). Zwar ist auch die Inzidenz von HAND rückläufig, dies aber nicht in dem Maße wie die der anderen AIDS-definierenden Erkrankungen (Desplats *et al.*, 2013). Eine HIV-Eradikationstherapie, wie sie bei einer HCV-Infektion möglich ist, ist weiterhin noch nicht möglich, da das Virus z.B. in Lymphknoten und dem zentralen Nervensystem kaum angreifbar ist (Hahn *et al.*, 2016).

1.3 HCV-Koinfektion und Therapiemöglichkeiten

Die HIV/HCV-Coinfektion stellt weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar (Thomas, 2002). Es wurde festgestellt, dass die Endothelzellen des menschlichen Gehirns funktionale Rezeptoren exprimieren, die das Eindringen und die Replikation von HCV unterstützen (Fletcher *et al.*, 2012). Eine Hypothese besagt, dass HCV wie HIV über infizierte Monozyten („Trojanisches Pferd“ Mechanismus) in das ZNS gelangt und dort Mikrogliazellen des Gehirns befällt (Davis, Foster, *et al.*, 1994). HCV überschreitet somit die Blut-Hirn-Schranke und kann im Liquor cerebrospinalis sowie dem Hirngewebe nachgewiesen werden (Laskus *et al.*, 2002). Das ZNS von HIV-Infizierten dient gleichzeitig auch als Reservoir für HCV (Morsica *et al.*, 1997).

Das Hepatitis-C Virus hat, auch ohne Manifestation einer hepatischen Enzephalopathie einen direkt negativen Einfluss auf die Kognition (Ryan *et al.*,

2004). So korrelieren die neurokognitiven Veränderungen kaum mit den hepatotoxischen Auswirkungen der HCV-Infektion. Aus diesem Grund ist ein neurotroper Effekt von HCV wahrscheinlich (Ryan *et al.*, 2004). Ähnlich dem Mechanismus des HI-Virus führt die Aktivierung von Mikrogliazellen zur HCV-assoziierten Abnahme der motorischen und kognitiven Fähigkeiten (Forton *et al.*, 2005). Die Verschlechterung der Motorik ist bei den Patienten jedoch nicht mit einer Entgleisung des Metabolismus, wie sie z.B. bei einer Hepatitis C induzierten Leberzirrhose auftritt, verbunden (von Giesen *et al.*, 2004).

Hinsichtlich der Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems durch HCV gibt es einige in ihrem Ergebnis gegensätzliche Studien. In Bezug auf die Wirkung von HCV auf das ZNS von HIV-Patienten berichtet ein Teil der Studien negativ verstärkende Effekte (Ryan *et al.*, 2004; von Giesen *et al.*, 2004; Desplats *et al.*, 2013). Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass HCV keine negativen additiven Effekte auf das ZNS hat (Perry *et al.*, 2005; Thein *et al.*, 2008).

Die Eradikationstherapie von HCV hat sich in den vergangenen Jahren verbessert und wird zunehmend effektiver (Hofmann, Sarrazin and Zeuzem, 2012). Die Standardtherapie bestand bis 2012 aus pegyliertem Interferon- α und Ribavirin (Hahn *et al.*, 2016). Mit der Zulassung der ersten HCV-Proteaseinhibitoren, Telaprevir und Boceprevir, begann die Ära der sogenannten HCV-DAA's (*directly-acting-antivirals*). DAAs wirken spezifisch auf den HCV-Replikationszyklus. Im Jahr 2014 kam der HCV-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir in Deutschland auf den Markt und in der Folge zahlreiche weitere Präparate (Hahn *et al.*, 2016). Zuletzt war jedoch die größte Gruppe der HCV-Infizierten, die der *People who inject drugs* (PWID) in den HCV-Behandlungsleitlinien aufgrund von Bedenken hinsichtlich mangelnder Therapietreue, unerwünschter Ereignisse und Reinfektion ausgeschlossen (National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel, 1997). Trotz Zweifeln an diesem Paradigma und der Revision der Leitlinien haben nur wenige PWID eine HCV-Therapie erhalten (Strathdee *et al.*, 2005; Mehta *et al.*, 2008).

Mit einer Kombination aus DAA's , z.B. Daclatasvir plus Sofosbuvir, lässt sich HCV nun bei einem noch größeren Teil der Infizierten verlässlich und mit weniger Nebenwirkungen eradizieren (Sulkowski *et al.*, 2014). Eine neue Studie zeigt, dass mit der Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir 99% der infizierten

Patienten erfolgreich zu eradizieren sind (Feld *et al.*, 2015). In weiteren Studien bezüglich der Wirksamkeit einer Eradikationsbehandlung mittels interferonhaltiger Therapie bei PWID konnte gezeigt werden, dass Patienten, die in der Vergangenheit oder gelegentlich während der Behandlung i.v. Drogen konsumierten, die *sustained virological response* (SVR) nicht signifikant schlechter war als bei Patienten ohne Drogenkonsum (Hellard Margaret, Sacks-Davis Rachel, 2009; Sasadeusz *et al.*, 2011). Hingegen wiesen Patienten, die während der Eradikationsbehandlung regelmäßig (täglich/alle zwei Tage) Drogen konsumierten, eine signifikant schlechtere SVR auf als diejenigen ohne Drogenkonsum (Matthews, Kronborg and Dore, 2005; Sylvestre *et al.*, 2005; Grebely *et al.*, 2007) Ein negativer prädiktiver Faktor für eine Eradikationsbehandlung ist ein höheres Lebensalter bei Beginn der Behandlung. Zu dem Ergebnis kam eine Studie, die die SVR von >65 Jahre alten Patienten mit HCV-Infektion und einer Leberzirrhose mit der SVR von jüngeren Patienten verglich (Cleo Study Group *et al.*, 2016).

Gemäß einiger weniger Studien soll die Eradikation auch zu einer Verbesserung der neurokognitiven Funktionen bei HCV Infizierten führen. (Byrnes *et al.*, 2012). Es gibt jedoch bislang nur eine Studie, die dies unter DAA's nachweist. (Kleefeld *et al.*, 2018, Kleefeld *et al.*, 2017)

1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob eine Eradikation von HCV bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten ebenfalls von Vorteil für neurokognitive Fähigkeiten ist. Die eradizierten Patienten werden hierbei anhand von klinisch standardisierten Tests vor und nach der Eradikationsbehandlung mit denjenigen Patienten verglichen, die keine HCV-Eradikationstherapie erhalten oder diese nicht erfolgreich abgeschlossen haben.

Da breit angelegte Studien fehlen, um die Einflussnahme einer Eradikationstherapie zu untersuchen, werden in der vorliegenden Studie die Auswirkungen der HCV-Eradikation auf die Neurokognition und Motorik der HIV/HCV-coinfizierten Patienten an einer größeren Kohorte getestet, wobei primär nicht zwischen verschiedenen Eradikationstherapien unterschieden, sondern nur der Erfolg gewertet wird.

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

Die retrospektiven Daten stammen aus der digitalen Datenbank sowie der schriftlichen Dokumentation der Neuro-AIDS-Ambulanz der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität. Die Langzeitstudie enthält mittlerweile die Daten von knapp 6000 Patienten. Im Rahmen der Studie werden die Patienten alle 6-12 Monate sowohl klinisch-neurologisch als auch neuropsychologisch und elektrophysiologisch untersucht.

Analysiert wurden 3 Gruppen. Die erste Gruppe bestand aus 44 HIV/HCV-Koinfizierten Patienten. Bei diesen Patienten konnte HCV erfolgreich eradiziert werden. Als Parameter der erfolgreichen Eradikationsbehandlung wurde die *sustained virological response* (SVR) gewählt, welche besagt, dass über einen Zeitraum von 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung keine HCV-RNA im Blut mehr nachweisbar war.

Die zweite Gruppe mit insgesamt 43 Patienten umfasste ebenfalls HIV/HCV-Koinfizierte, allerdings ohne bzw. erfolgloser Eradikationsbehandlung.

Eine Gruppe von 87 HIV monoinfizierten Patienten diente als Kontrolle.

Zusätzlich zu der klinischen Untersuchung wurden vor der neuropsychologischen Testung anamnestisch folgende Daten erfasst:

- Alter und Geschlecht
- Datum der HIV Erstdiagnose
- erweitertes Basislabor mit CD4-Zellzahl und Plasmaviruslast
- Medikamentenanamnese, vor allem die antiretrovirale Therapie
- Zugehörigkeit zur HIV- Hauptbetroffenengruppe

Ausschlusskriterien waren Alter <18 Jahre, AIDS so wie aktiver Drogengebrauch.

Die Testungen wurden zu Beginn einer HCV- Therapie und im Verlauf danach in halbjährlichen Abständen durchgeführt.

2.2 Anamnese und IQ-Testung

2.2.1 Patientenanamnese

Die Patienten werden von HIV-Behandlern an die Neuro-Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf überwiesen. Hier werden dann in halbjährlichen bzw. jährlichen Abständen mittels halbstandardisierter Interviews SRD („self reported deficits“) erfragt und dokumentiert. Die Einverständniserklärung zur Verwendung der Daten wurde bei den Patienten während der Erstvorstellung eingeholt.

2.2.2 IQ-Testung

Im Rahmen der Erstvorstellung der Patienten in der Neuro-Ambulanz wird mit Hilfe von zwei Tests der IQ ermittelt. Dabei handelt es sich um den Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-b) sowie um den Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven (SPM). Der MWT-b besteht aus 37 Aufgaben, bei denen der Patient aus 5 Wörtern das richtige, das in der deutschen Sprache wirklich existiert, auswählen und kennzeichnen muss. Vier der angebotenen Wörter sind „non-sense“ Wörter. Dabei nimmt im Verlauf des Tests die Schwierigkeit der auszuwählenden Worte zu. Die vom Patienten am Ende des Tests erreichten Punkte (Rohwert) werden dann in einen IQ-Wert umgerechnet. Aus einer eventuellen Differenz zwischen MWT-b und SPM von >10 ergibt sich der Hinweis auf eine dementielle Entwicklung.

Der SPM überprüft die non-verbale Intelligenz. Hier werden sowohl deduktive als auch reproduktive Fähigkeiten anhand von graphischen Mustern getestet, die verstanden und korrekt ergänzt werden müssen. Der SPM besteht aus 5 Sätzen mit jeweils 12 Aufgaben. Wie beim MWT-b nimmt mit Fortschreiten des Tests der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben innerhalb eines Satzes zu. Die erreichte Punktzahl (Rohwert) wird in einen altersabhängigen Prozentrang umgerechnet, welcher dann in den dazugehörigen IQ-Wert umgewandelt wird.

2.3 Neuropsychologische Testverfahren

Die folgenden neuropsychologischen Testverfahren wurden bei jedem Besuch der Patienten von den Mitarbeitern der HIV-Ambulanz durchgeführt, um den Grad der Affektion durch das HIV zu quantifizieren.

2.3.1 Hamilton Depressionskala (HAM-D)

Die Hamilton-Depressionskala (Hamilton, 1969) entspricht einem halbstrukturierten Interview, welches der Ermittlung depressiver Symptome dient. Die Hamilton-Skala besteht aus 21 Items. Je nach Schweregrad der Einzelsymptome werden 0-4 bzw. 0-2 Punkte vergeben. Je höher der Punktwert desto schwerwiegender das Symptom. Der Wert der kumulierten Punkte ergibt dabei den Grad der Depression. In diesem Fall wurden von den 21 Items nur 4 (Schuld, Suizidgedanken, Arbeitsbeeinträchtigung und Depression) in die Wertungen genommen.

2.3.2 International HIV Dementia Scale (IHDS)

Die HIV-Dementia-Scale wird als Screening Instrument verwendet, um neurokognitive Defizite zu detektieren. Die modifizierte Variante des Tests umfasst hierbei 3 verschiedene Aufgaben (Sacktor *et al.*, 2005). Um das Gedächtnis des Patienten zu überprüfen, besteht die erste Aufgabe daraus, dass sich der Patient vier Begriffe merken soll. Nach 2 Minuten wird er gebeten, diese Begriffe zu wiederholen. Für jedes korrekt wiederholte Wort erhält der Patient einen Punkt. Dabei sind Hilfestellungen, falls nötig, möglich, jedoch wird für jede Hilfestellung, die zur richtigen Lösung führt, ein halber Punkt abgezogen.

Der zweite Aufgabenbereich umfasst die Überprüfung der Motorik des Patienten. Dieser soll nun mit ausgestrecktem Daumen und Zeigefinger der nicht-dominanten Hand versuchen, so schnell wie möglich abwechselnd auf die Tischplatte zu

klopfen. Hierbei wurden die Klopfbewegungen gezählt, die innerhalb von 10 Sekunden durchgeführt wurden.

Der dritte Teil der Testung überprüft psychomotorische Fähigkeiten. Dazu sollen die Patienten nacheinander mit der Hand eine Faust bilden, sie dann flach auf den Tisch legen und anschließend senkrecht zur Tischplatte aufstellen. Auch hier wurde gezählt, wie viele Sequenzen der Bewegungsabfolgen korrekt innerhalb von 5 Sekunden durchgeführt wurden.

In jedem Aufgabenbereich waren maximal 4 Punkte zu erreichen. Jedes richtig wiederholte Wort wird mit einem Punkt bewertet. 15 Klopfbewegungen in 5 s und 4 Sequenzen in 10 s erbrachten ebenfalls jeweils 4 Punkte. Somit sind maximal 12 Punkte zu erreichen.

2.3.3 Formal-lexikalische und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit

Zur Überprüfung der formal-lexikalischen und semantisch-kategorialen Wortflüssigkeit verwendeten wir den Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Tucha, Aschenbrenner and Lange, 2000). Die Patienten wurden bei diesem Test gebeten, innerhalb von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ (lexikalische Wortflüssigkeit) zu nennen. Dabei wurden jedoch Eigennamen wie z.B. „Sabine“ oder „Saarbrücken“ als nicht korrekt gezählt.

Im zweiten Teil des Tests hatten die Patienten erneut 2 Minuten Zeit, um dieses Mal so viele Vornamen (semantische Wortflüssigkeit) wie möglich zu nennen. Bei diesem Test gab es bezüglich des Anfangsbuchstaben des Vornamens keine Einschränkung. Die Auswertung der beiden Testteile erfolgte mittels Prozentrangtabellen.

2.3.4 Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Der „Digit-Symbol Substitution Test“ gehört als Untertest zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE). Hierbei sollen die Patienten,

entsprechend einer Legende, Symbole passend den dazugehörigen Zahlen (1 – 9) zuordnen. Die Patienten haben für diesen Test 90 Sekunden Zeit, um so viele Symbole wie möglich zuzuordnen. Vor Beginn des Ablaufs der 90 Sekunden dürfen die Patienten anhand von 7 Symbolen die Aufgabe üben.

2.3.5 Grooved Pegboard Test (GPT)

Beim *Grooved Pegboard Test* werden die Patienten darum gebeten, 25 Metallstifte so schnell wie möglich in ein Lochbrett zu stecken. Die Schwierigkeit besteht darin, den Metallstift, der eine Schlüsselform besitzt, richtig zu drehen, damit er in das vorgesehene Loch passt. Dieser Test wird einmal mit der dominanten (GPDH) und im Anschluss mit der nicht-dominanten Hand (GPNDH) durchgeführt. In der Zeit des Tests ist es jedoch nicht gestattet, die jeweils andere Hand zur Hilfe zu nehmen. Die Zeit wird gemessen und das Ergebnis entsprechend einer altersabhängigen Standardabweichungstabelle ausgewertet.

2.3.6 Trail Making Tests (TMT-A und TMT-B)

Weitere Fähigkeiten des neuropsychologischen Funktionsbereiches erbringt der Trail-Marking-Test (TMT Part A und B) (Reitan, 1958).

Beim TMT-A sollen die Patienten die Zahlen von 1 bis 25 korrekt miteinander verbinden. Diese Zahlen befinden sich zufällig verteilt auf einer DIN A4-Seite. Die Zeit, die für das korrekte Verbinden benötigt wird, wird mit einer Stoppuhr gemessen und dokumentiert. Dieser Test prüft vor allem die Visumotorik.

Der TMT-B hat eine recht ähnliche Aufgabenstellung. Die Patienten werden wieder gebeten, Zahlen miteinander zu verbinden, nur sind bei diesem Test zusätzlich die Buchstaben A – L auf der DIN A4-Seite zu finden. Nun ist gefordert, dass die Patienten zuerst die Zahl und dann den dazu passenden Buchstaben aufsuchen und in der richtigen Reihenfolge verbinden (1 - A – 2 – B - 3 etc.). Der TMT-B dient vor allem dazu, das Arbeitsgedächtnis, die kognitive Flexibilität und somit exekutive Funktionen zu überprüfen.

2.3.7 Stroop Colour Word Test

Der *Stroop Colour Word Test* besteht aus drei Tafeln, einer Worttafel mit in schwarz gedruckten Farbwörtern, einer Farbtabel mit verschiedenfarbigen Balken

und einer Farb-Worttafel, auf der die Farbwörter der ersten Tafel in den Farben der zweiten Tafel gedruckt sind, wobei Wort und Farbe nicht übereinstimmen. Jede Tafel muss von dem Patienten drei Mal so schnell wie möglich vorgelesen werden. Die hierfür benötigte Zeit wird gemessen und dokumentiert. Aus den Zeiten kann anschließend ein Mittelwert errechnet werden.

Die Fähigkeiten, die der Stroop Test evaluiert, sind der Umgang mit kognitivem Stress und die kognitive Flexibilität. (Golden, Hammeke and Purisch, 1978).

2.4 Elektrophysiologisch-motorische Testverfahren

Da das HI-Virus u.a. die Basalganglien schädigt, wurden die motorische Testverfahren eingesetzt, die B6-Defizite erfassen. Auch die mit der HCV-Infektion einhergehenden motorischen Defizite, ausgelöst durch u.a. aktivierte Mikroglia, können so quantifiziert werden (Forton *et al.*, 2005).

Die durch die Testverfahren ermittelten Ergebnisse der HIV-positiven Patienten sind weder von Intelligenz, Vorhandensein einer Depression, einer peripheren Neuropathie noch von i.v. Drogengebrauch abhängig oder beeinflusst, was einen großen Vorteil darstellt (von Giesen *et al.*, 2004; von Giesen *et al.* 2005; von Giesen *et al.* 1994; von Giesen *et al.* 2002).

2.4.1 Schnellstmögliche alternierende Fingerbewegung / *Most rapid alternating movement* (MRAM)

Beim MRAM werden die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen gemessen. Dazu wird ein Akzelerometer zunächst an dem rechten und anschließend am linken ausgestreckten Zeigefinger des Patienten befestigt. Der Unterarm wird auf eine Unterlage gelegt und der Patient gebeten, den Zeigefinger so schnell wie möglich im Metacarpophalangeal-Gelenk (MCP) zu strecken und zu beugen. Über einen Zeitraum von 34 Sekunden sollte der Patient diese Bewegung wiederholt ausführen. Die in dieser Zeit aufgenommene Sequenz wurde in 16 Abschnitte unterteilt und anschließend spektralanalysiert. Die hierbei entstandene dominante Peakfrequenz der 16 Abschnitte wird als MRAM bezeichnet. Im Normalfall erreichen die Patienten die maximale Frequenz innerhalb der ersten Sekunden, können diese jedoch nur wenige Sekunden aufrechterhalten.

2.4.2 Schnellstmögliche isometrische Fingerextension / *Most rapid isometric contraction*(MRC)

Ebenfalls werden im Verlauf die Kontraktions- (CT) und Reaktionszeit (RT) gemessen.

Für die Untersuchung wird ein Kraftsensor verwendet, der mit einem in der Größe verstellbaren Ring verbunden ist, in den der Patient zuerst seinen rechten und nach erfolgter Untersuchung seinen linken Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk (PIP) stecken soll. Der Finger wird nun in dem Ring leicht fixiert. Der Patient wird danach gebeten, sich Kopfhörer aufzusetzen. Über diese erhält er in unregelmäßigen Abständen über einen Zeitraum von einer Minute Signale von 50 ms Länge vorgespielt. Er bekommt die Anweisung, seinen leicht fixierten Zeigefinger so schnell wie möglich zu strecken. Die Datenaufzeichnung beginnt mit dem ersten Ton und einer Signalfrequenz von 1kHz. Pro Patient werden so 15 Kurven aufgezeichnet. Die Reaktionszeit (RT) beschreibt die Zeit zwischen dem vorgespielten Signal und dem Beginn der Kontraktion, wohingegen sich die Kontraktionszeit (CT) aus dem Beginn der Kontraktionskurve und dem Maximum der Kontraktion zusammensetzt. Der Computer bestimmte auch die Höhe der Kraftamplitude. Im Anschluss werden die ermittelten Werte mit Normwerten (Normwerte für RT: 100 - 160 ms, CT: 120 – 140 ms) verglichen. Fehlerhafte Messungen, die z.B. durch Fingerflexion statt Extension entstehen können, gehen nicht mit in die Wertung ein.

2.5 Serologische Untersuchung

Wichtige Parameter, die bei den Patienten serologisch bestimmt wurden, waren die CD4+ Zellzahl sowieso die HI-Viruslast. Gleichzeitig wurde bei den HCV-coinfizierten Patienten die HC-Viruslast bestimmt. Die *sustained virological repsonse* (SVR) ist der entscheidende Hinweis auf eine erfolgreiche HCV-Eradikationsbehandlung. Zur Bestimmung der Viruslast und zum Nachweis einer SVR wurde die Polymerasekettenreaktion (PCR) verwendet.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Aufarbeitung wurde deskriptiv mittels Prozentanalysen durchgeführt. Dabei wurde die Software Microsoft Excel 2013 verwendet.

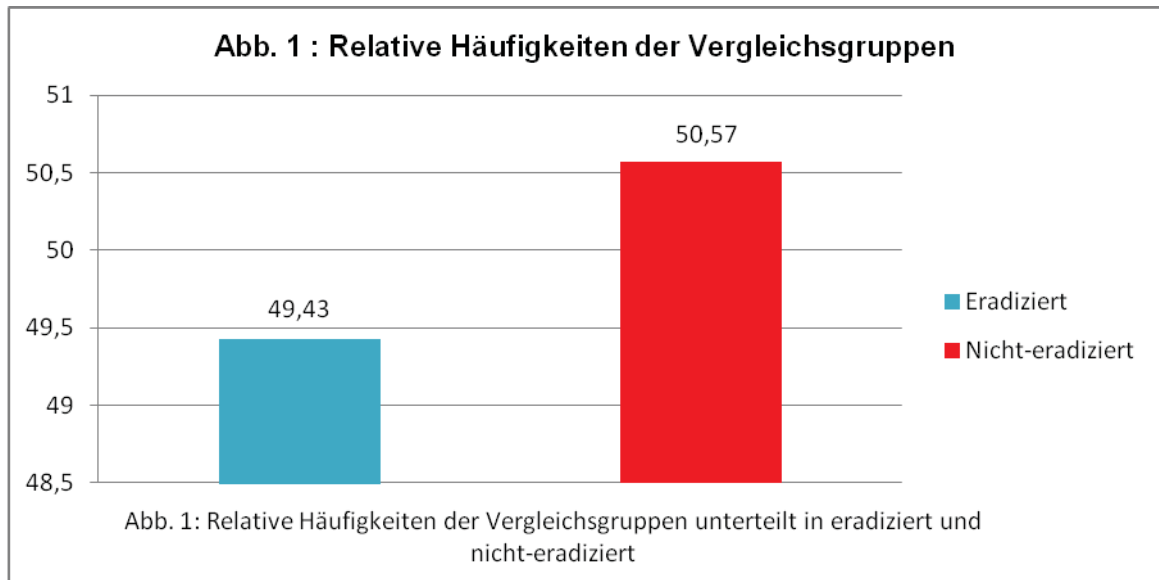
Für die Darstellung von signifikanten Zusammenhängen wurde die IBM-Software SPSS Statistics 20 verwendet. Darüber hinaus wurden Mittelwert- und Regressionsanalysen durchgeführt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

2.7 Ethikvotum

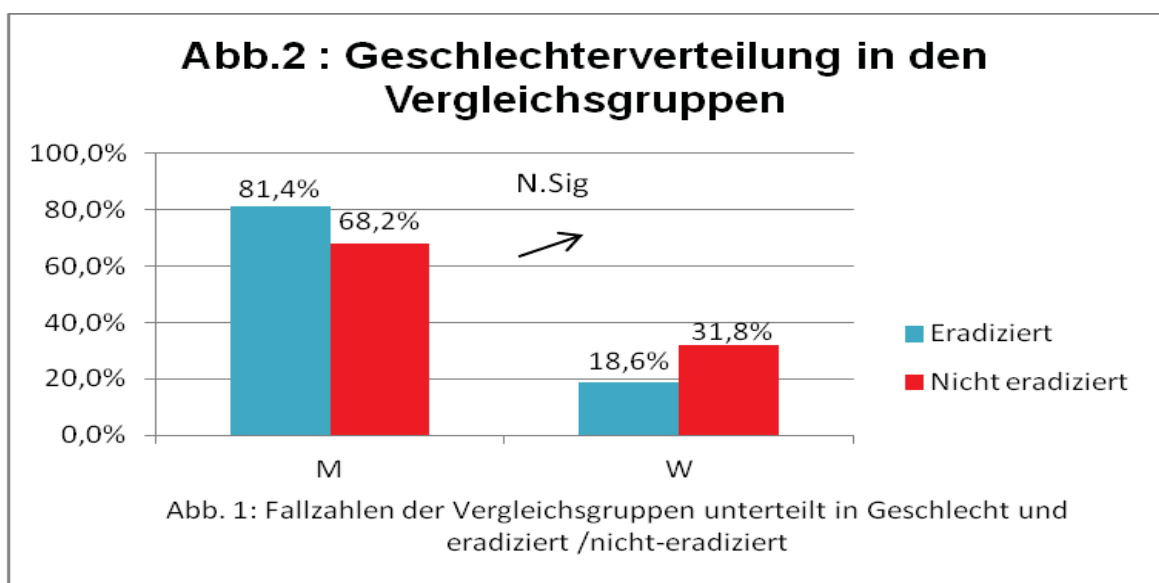
Das Aktenzeichen, welches von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung zur Verwendung von Patientendaten vergeben wurde, hat die Nummer 3666.

3 Ergebnisse

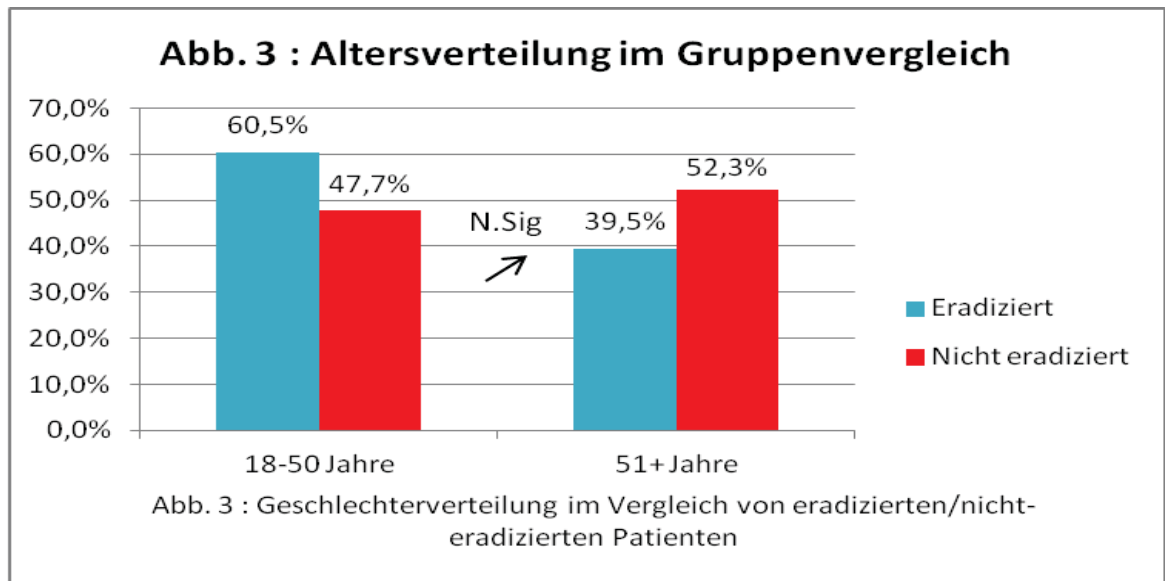
3.1 Demographie



Die Gesamtkohorte der Studie bestand aus zwei Gruppen von HIV/HCV-coinfizierten Patienten, die in Abb. 1 dargestellt sind. 49,43% (Gruppe 1, N=43) waren erfolgreich HCV eradiziert, 50,57% (Gruppe 2, N=44) waren aus unterschiedlichen Gründen nicht- oder nicht erfolgreich behandelt.



Bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung (Abb. 2) zeigte sich, dass die 65 (74,7%) männlichen Patienten den größten Anteil an der Gesamtkohorte ausmachten. 81,4% waren eradiziert und 68,2% nicht-eradiziert. Der Anteil der weiblichen Patienten an der Gesamtkohorte, der nicht eradiziert (31,8%) war, war hingegen größer als der der eradizierten Patientinnen (18,6%). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.



Betrachtet man die Altersverteilung der eradizierten und nicht-eradizierten Patienten (Abb. 3) fällt auf, dass der Anteil der erfolgreich eradizierten 18 – 50 Jahre alten Patienten mit 60,5% deutlich über dem der >51-jährigen Patienten liegt. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant. Demnach ist der Schluß, dass eine erfolgreiche Eradikationsbehandlung mit steigendem Alter der Patienten schwieriger wird, zulässig.

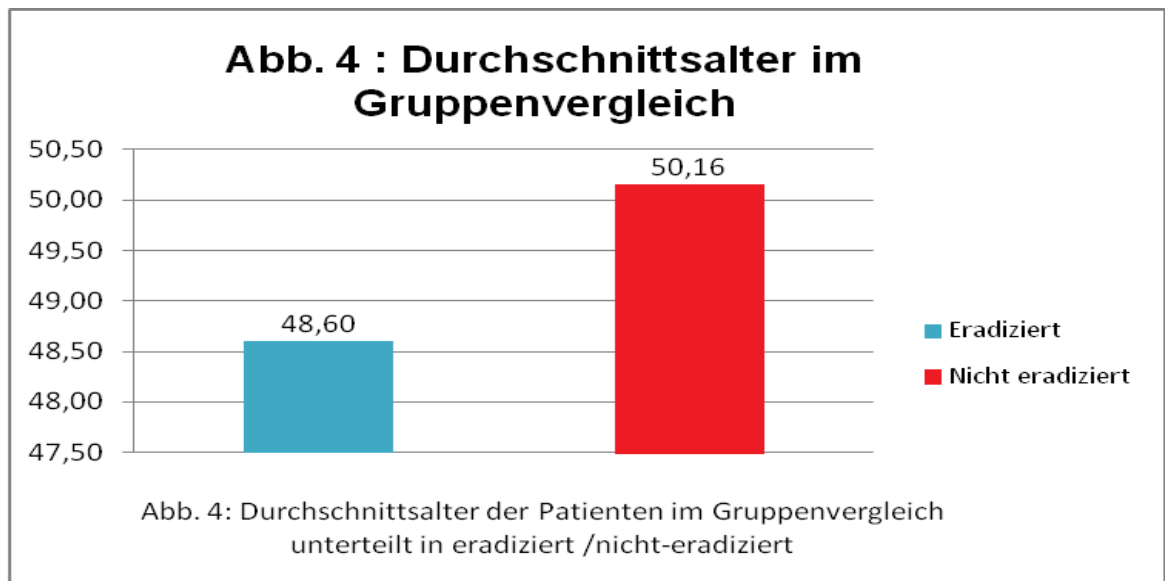
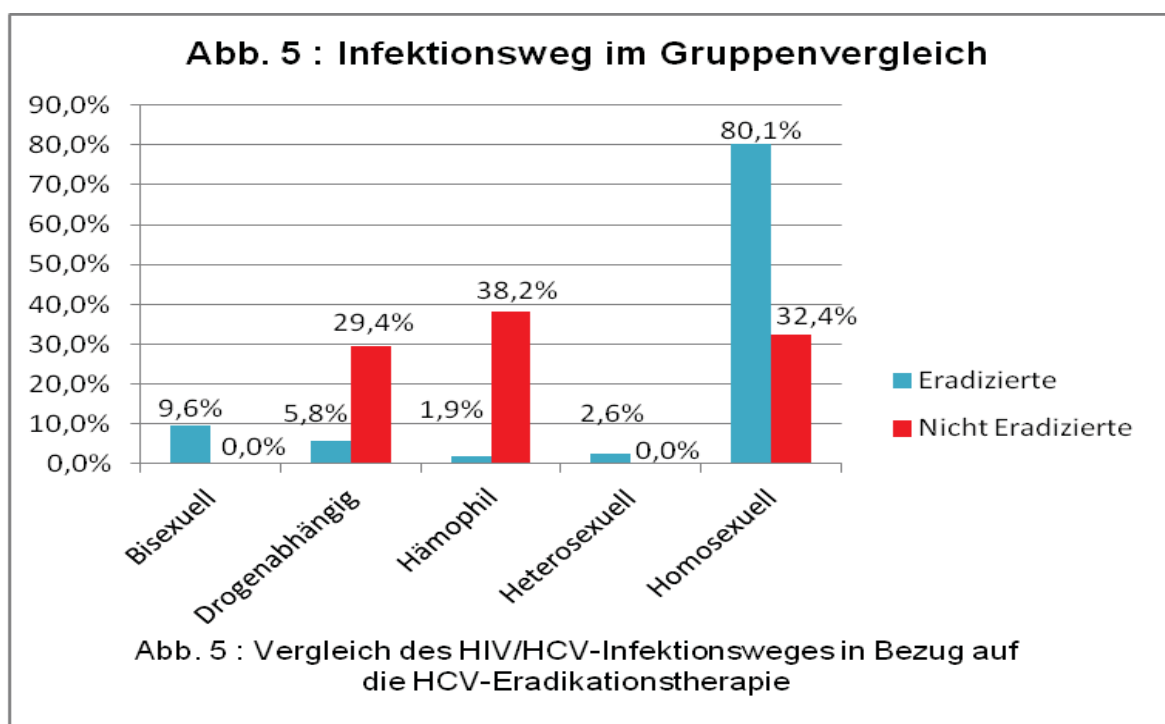


Abbildung 4 stellt das Durchschnittsalter der Patienten in zwei Gruppen (eradiziert und nicht-eradiziert) dar. Sie unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,82$).



Bei Betrachtung des Infektionsweges in Bezug auf eine Eradikationsbehandlung fiel auf, dass Patienten, die sich durch intravenösen Drogenkonsum infiziert hatten, deutlich seltener eradiziert wurden, was sich in Abbildung 5 widerspiegelt. Der Anteil der nicht-eradizierten Drogenkonsumenten unter allen nicht-eradizierten Patienten lag mit 29,4% deutlich über dem Anteil der erfolgreich eradizierten Patienten (5,8%), die intravenösen Drogenkonsum betrieben hatten. Ähnlich

verhielt es sich bei den hämophilen Patienten. In dieser Gruppe war der Anteil der nicht-eradizierten Patienten mit 38,2% deutlich höher als derjenige mit erfolgreicher Eradikationsbehandlung (1,9%). Der negative Zusammenhang von Infektionsweg (hämophil und drogenabhängig) und dem Erfolg einer Eradikationsbehandlung war gerade signifikant ($p=0,000$).

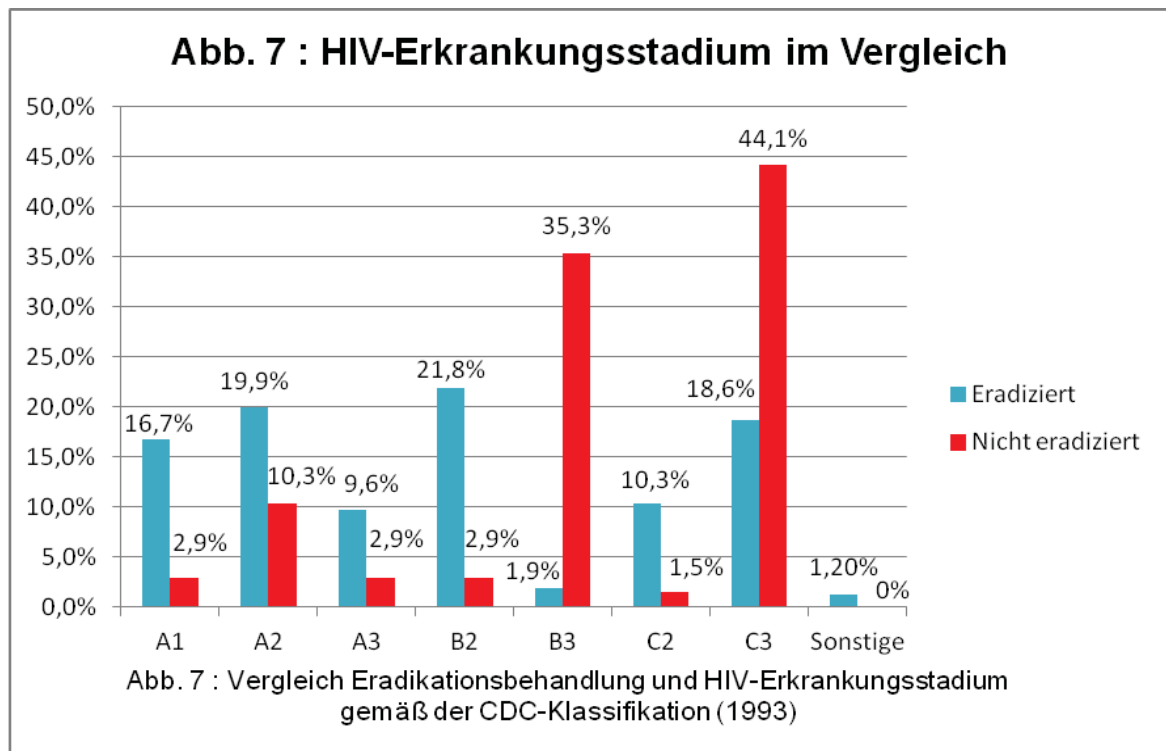


Abbildung 6 stellt den Bezug des HIV-Erkrankungsstadium zu der HCV-Eradikationsbehandlung dar. Unter allen nicht-eradizierten Patienten war der Anteil der Patienten im HIV-Erkrankungsstadium C3 mit 44,1% am größten. Den zweitgrößten Anteil der nicht-eradizierten Patienten stellten die Patienten im HIV-Stadium B3 (35,3%) dar. In früheren Stadien der HIV-Erkrankung nach CDC-Klassifikation (A1 – B2) wurden mehr Patienten behandelt. Der negative Zusammenhang zwischen höheren HIV-Erkrankungsstadien und dem Erfolg einer HCV-Eradikationsbehandlung war gerade signifikant ($p=0,000$).

3.2 Ausgangssituation der Ergebnisse der motorischen Testungen eradizierter und nicht-eradizierter Patienten

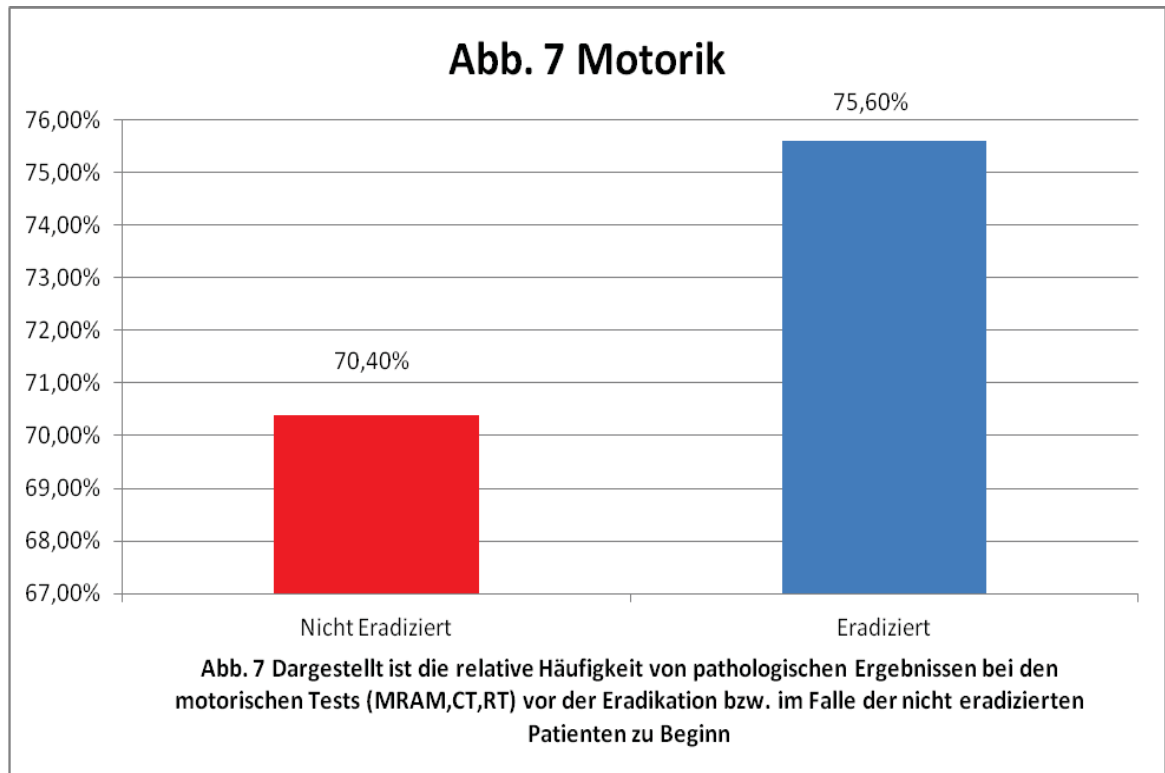
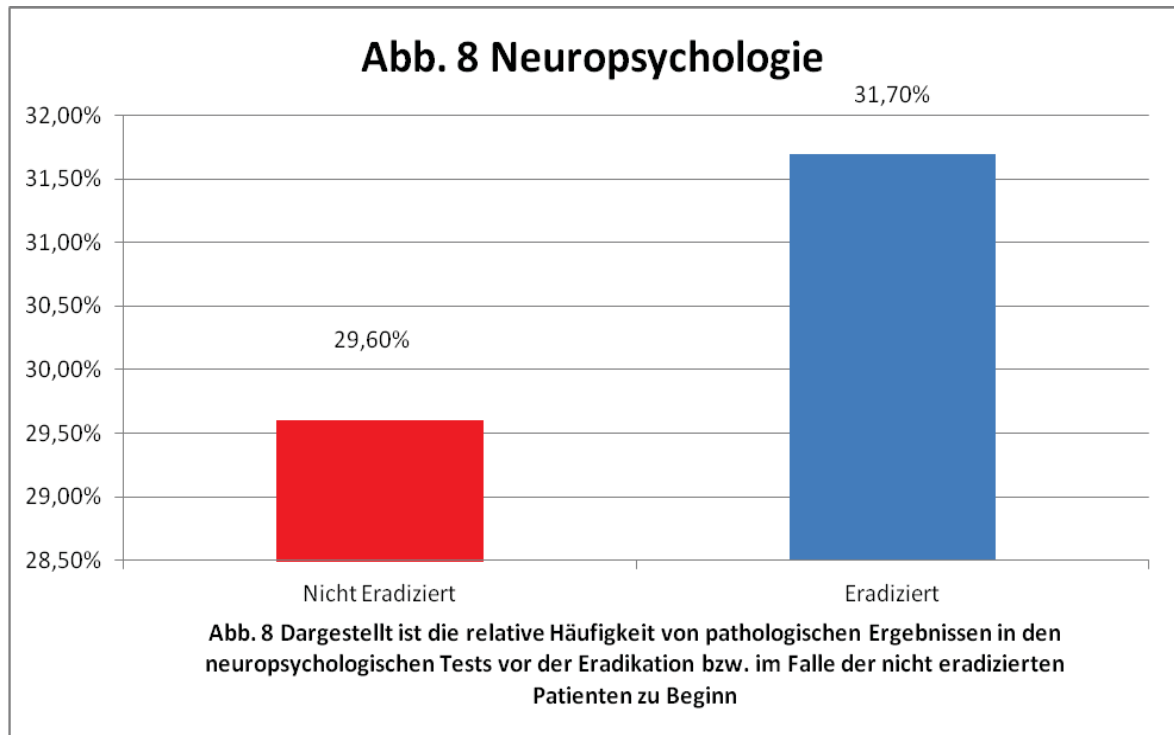


Abbildung 7 zeigt den Vergleich der relativen Häufigkeit von pathologischen Ergebnissen bei der Testung der Motorik (MRAM, RT,CT) zwischen eradizierten und nicht-eradizierten Patienten vor der Eradikation bzw. bei der ersten Testung. 75,6% der eradizierten Patienten hatten in mindestens einem Test ein pathologisches Ergebnis. Von den nicht-eradizierten Patienten waren es 70,4%. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

3.3 Ausgangssituation der Ergebnisse der neurokognitiven Testungen eradizierter und nicht-eradizierter Patienten



In Abbildung 8 kommt der Vergleich der relativen Häufigkeit von pathologischen Ergebnissen in den Testungen der neuropsychologischen Fähigkeiten bei Patienten vor der Eradikation bzw. im Falle von nicht-eradizierten bei der ersten aufgezeichneten Testung zur Darstellung. Von den eradizierten Patienten wiesen 31,7% in mindestens zwei der Tests ein pathologisches Ergebnis auf. Bei den nicht-eradizierten Patienten waren es 29,6%. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigte sich weder in den Ergebnissen der Motorik noch in denen der neuropsychologischen Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den eradizierten und nicht-eradizierten Patienten vor Eradikation zu Beginn der Untersuchungen.

3.4 Regressionsanalysen der psychomotorischen Testergebnisse der eradizierten und nicht-eradizierten Patienten

Tabelle 1: Regressionsanalyse der eradizierten und nicht-eradizierten Patienten

<u>Test</u>	<u>Stand. Koeff. Beta</u>	<u>Signifikanz</u>
RT-R	0,161	,039
RT-L	0,171	,027
CT-R	-0,147	,07
CT-L	-0,061	,449
MRAM-R	-0,202	,01
MRAM-L	-0,055	,449
GPTre	0,276	,001
GPTli	0,339	,000
TMT-1	-0,013	,876
TMT-2	-0,042	,612
Digit-Symbol Sub.	0,179	,031
FLWF	-0,108	,184
SKWF	-0,05	,544
Stroop-1	-0,003	,972
Stroop-2	-0,003	,972

Tab. 1: Dargestellt ist die Regressionsanalyse der Ergebnisse der motorischen und neurokognitiven Tests der eradizierten und nicht-eradizierten Patienten. Neben den verschiedenen Tests sind die dazugehörigen standardisierten Koeffizienten Beta sowie die Signifikanz der Ergebnisse zu sehen. Erreicht der standardisierte Koeffizient Beta einen positiven Wert, so ist anzunehmen, dass die eradizierten Patienten in dem jeweiligen Test besser abgeschnitten haben. Bei einem negativen Wert ist von einem besseren Abschneiden der nicht-eradizierten Patienten auszugehen.

Es fällt auf, dass die eradizierten Patienten vor allem bei der Reaktionszeit (RT-R und RT-L) und dem *grooved pegboard test* signifikant besser abschnitten als die nicht-eradizierten Patienten. Diesen positiven Einfluss einer Eradikationsbehandlung erkennt man an dem Standardkoeffizienten Beta für den

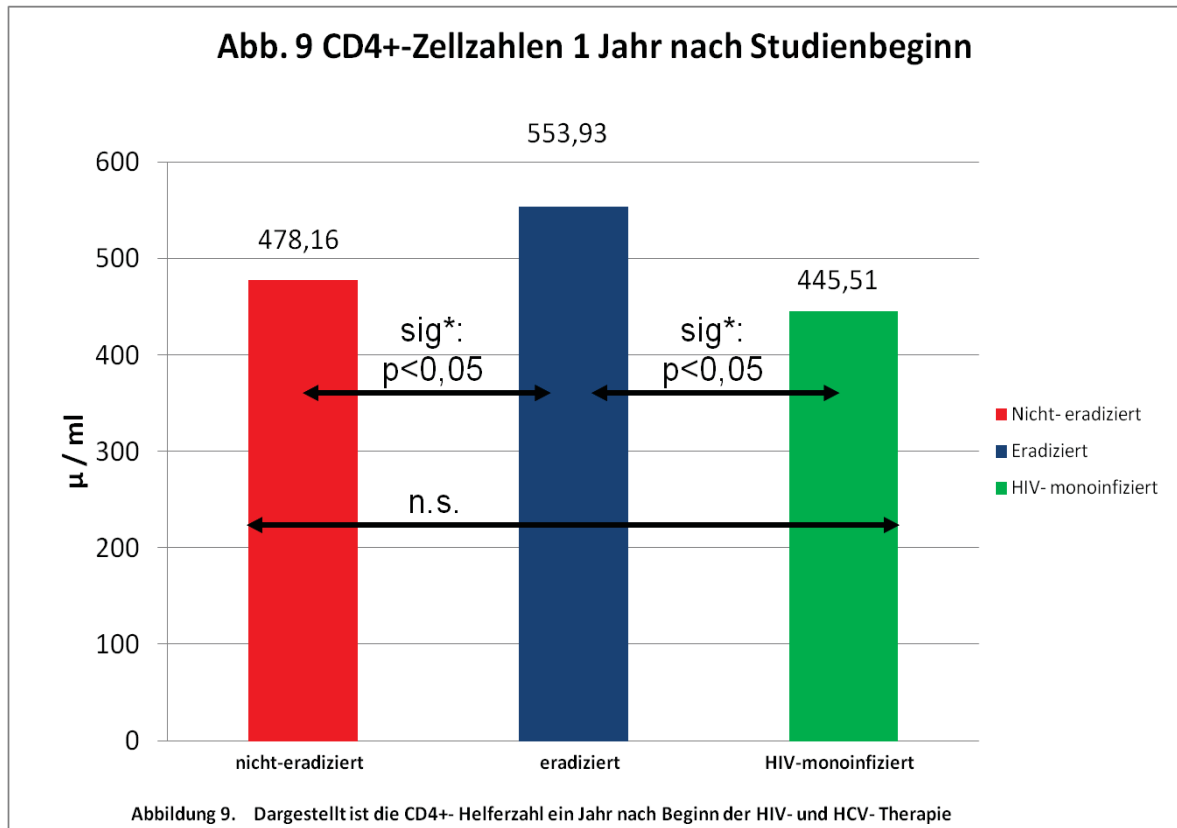
grooved peakboard test für die dominante (0,276) und nicht-dominante (0,339) Hand. Dieser Zusammenhang war für die dominante ($p=0,001$) und nicht-dominante ($p=0,000$) Hand signifikant. Der gleiche Zusammenhang ist an dem Standardkoeffizienten Beta für die Reaktionszeit (RT) der rechten (0,161) und linken (0,171) Hand zu erkennen. Auch hier waren die Ergebnisse für die rechte ($p=0,039$) und linke ($p=0,027$) Hand signifikant. Beim MRAM-R zeigen sich dazu gegensätzliche Ergebnisse, da hier der standardisierte Koeffizient Beta (-0,202) einen negativen Einfluss einer Eradikationsbehandlung auf die Ergebnisse in diesem Test belegt. Dieser Einfluss ist signifikant ($p=0,010$). Bei den neurokognitiven Tests gab es keine weiteren Ergebnisse mit signifikantem Zusammenhang.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der untersuchten Patientenkohorte eine erfolgreiche HCV-Eradikationstherapie in Bezug auf motorische Fähigkeiten, zu signifikant besseren Ergebnissen führte. Dieser Zusammenhang konnte allerdings bei Betrachtung der neurokognitiven Ergebnisse nicht festgestellt werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass AIDS-definiert-erkrankte seltener einer Eradikationsbehandlung unterzogen werden. Hämophile oder durch Drogengebrauch infizierte Patienten werden ebenfalls signifikant seltener therapiert.

3.5 Vergleich der Resultate von HIV/HCV- Koinfizierten Patienten mit denen von HIV- Monoinfizierten

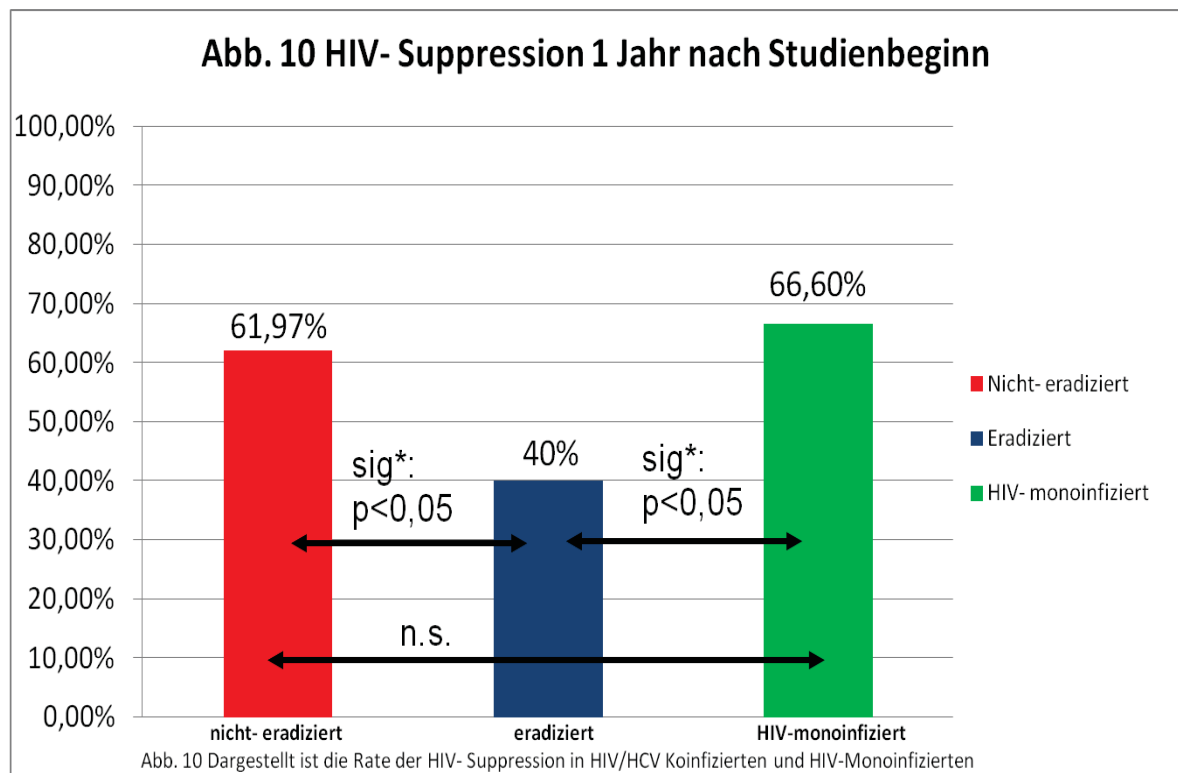
Im Folgenden ist der Vergleich der Testergebnisse von HIV/HCV- Koifinzierten Patienten unterteilt in eradiziert und nicht- eradiziert mit denen von HIV- monoinfizierten Patienten dargestellt. Zu Beginn werden CD4+-Zellzahl und HIV-Suppression in den drei Gruppen betrachtet. Darauf folgt dann der Vergleich der Testergebnisse vor Beginn und nach einem Jahr der Behandlung. Hierbei ist zu beachten, dass die ersten Testungen vor Beginn der HIV- und HCV-Therapie erfolgte.

3.6 Vergleich der CD4+ Helferzahl in HIV/HCV- Koinfizierten mit HIV-Monoinfizierten



Es zeigt sich in Abbildung 9, dass die CD4+- Zellzahl in der Gruppe der eradizierten Patienten ein Jahr nach Beginn der HIV- und HCV Therapie einen signifikant höheren Wert zeigt als die Gruppe der nicht- Eradizierten, aber auch der HIV- Monoinfizierten. Zwischen den HIV- Monoinfizierten und nicht-eradizierten Patienten findet sich kein signifikanter Unterschied, wobei die CD4+ - Zellzahl in der Gruppe der nicht- eradizierten, HIV/HCV- Koinfizierten Patienten höher liegt.

3.7 Vergleich der HIV- Suppressionsraten in HIV/HCV- Koinfizierten mit HIV- Monoinfizierten



Beim Vergleich der HIV- Suppressionsraten fällt ein signifikanter Unterschied zwischen den eradizierten HIV/HCV- coinfizierten Patienten und den nicht eradizierten Patienten auf. Die HIV- Suppressionsrate der eradizierten Patienten ist hierbei signifikant höher als in der nicht- eradizierten Gruppe. Auch der Unterschied zwischen HIV- Monoinfizierten und nicht- eradizierten coinfizierten Patienten, die höhere HIV- Suppressionsraten aufweisen, ist signifikant. Die Gruppe der HIV- Monoinfizierten weist die höchste HIV- Suppressionsrate auf, der Unterschied zur Gruppe der eradizierten Patienten ist jedoch nicht signifikant.

3.8 Prozentsätze pathologischer motorischer Testergebnisse von HIV/HCV- Koinfizierten und HIV- Monoinfizierten zu Studienbeginn

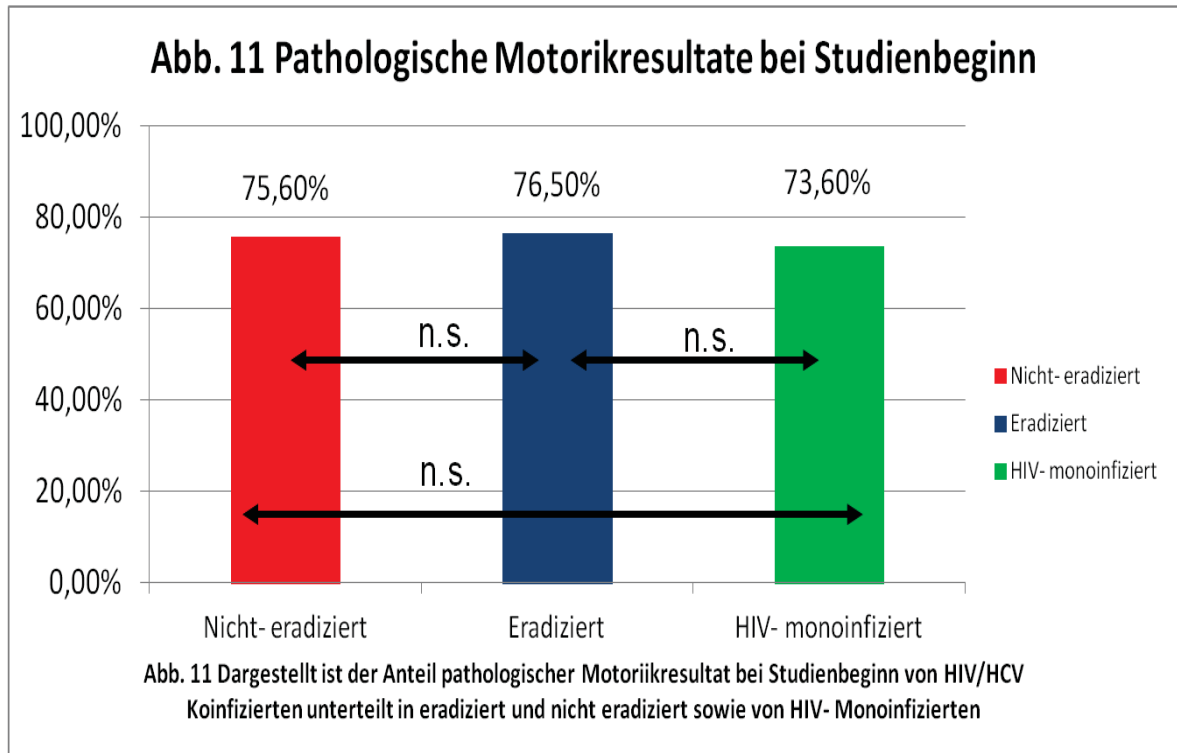


Abbildung 11 zeigt den Anteil pathologischer motorischer Testresultate von HIV/HCV- Koinfizierten, unterteilt in eradiziert und nicht eradiziert, sowie HIV- Monoinfizierten zu Studienbeginn. Zu erkennen ist, dass alle Gruppen einen in etwa gleichen Prozentsatz pathologischer motorischer Resultate aufweisen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist konsekutiv nicht signifikant.

3.9 Prozentsätze pathologischer neurokognitiver Testergebnisse von HIV/HCV- Koinfizierten und HIV- Monoinfizierten zu Studienbeginn

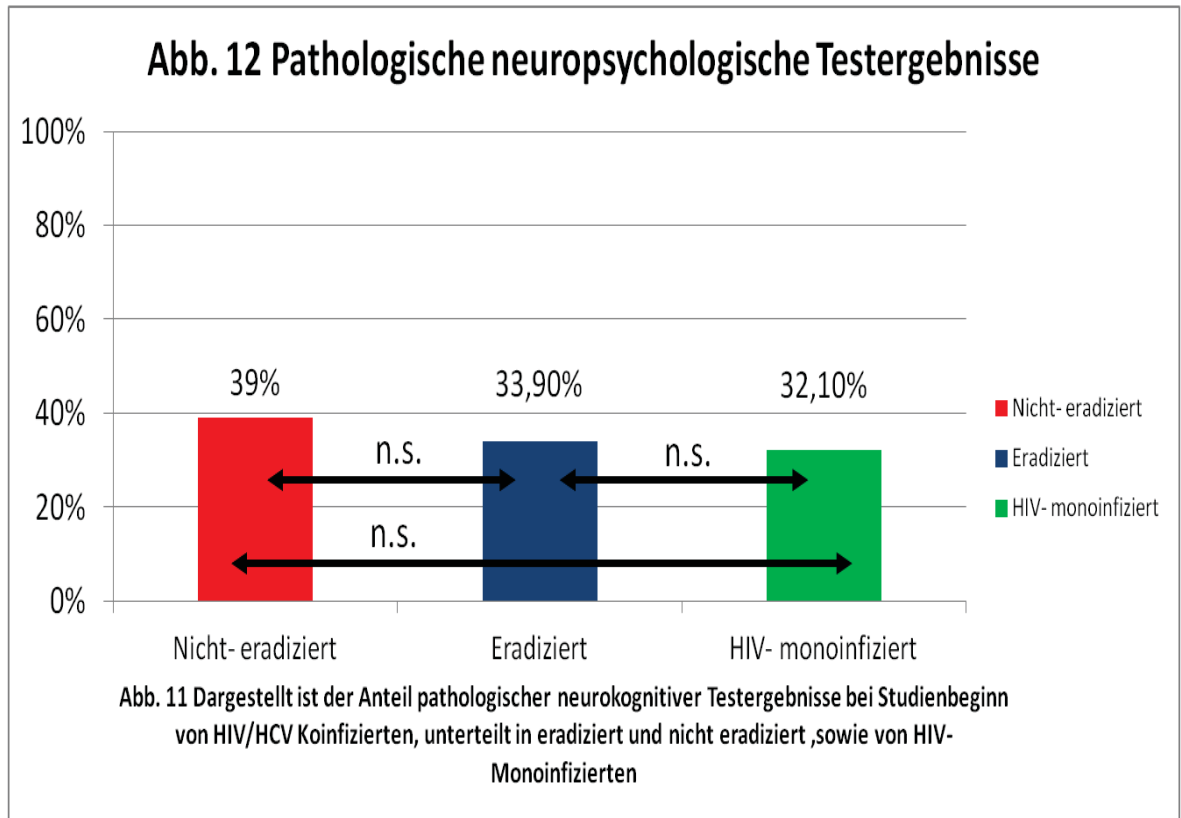


Abbildung 12 stellt den Anteil pathologischer neurokognitiver Testresultate von HIV/HCV- Koinfizierten, unterteilt in eradiziert und nicht eradiziert, sowie HIV-Monoinfizierten zu Studienbeginn dar. Zu erkennen ist, dass alle Gruppen einen in etwa gleichen Prozentsatz pathologischer neuropsychologischer Resultate aufweisen. Die Gruppe der nicht- eradizierten HIV/HCV- Koinfizierten präsentiert den größten Anteil pathologischer Ergebnisse. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch ebenfalls nicht signifikant.

3.10 Prozentsätze verschlechterter motorischer Testungen 1 Jahr nach Beginn der HIV/HCV- Behandlung

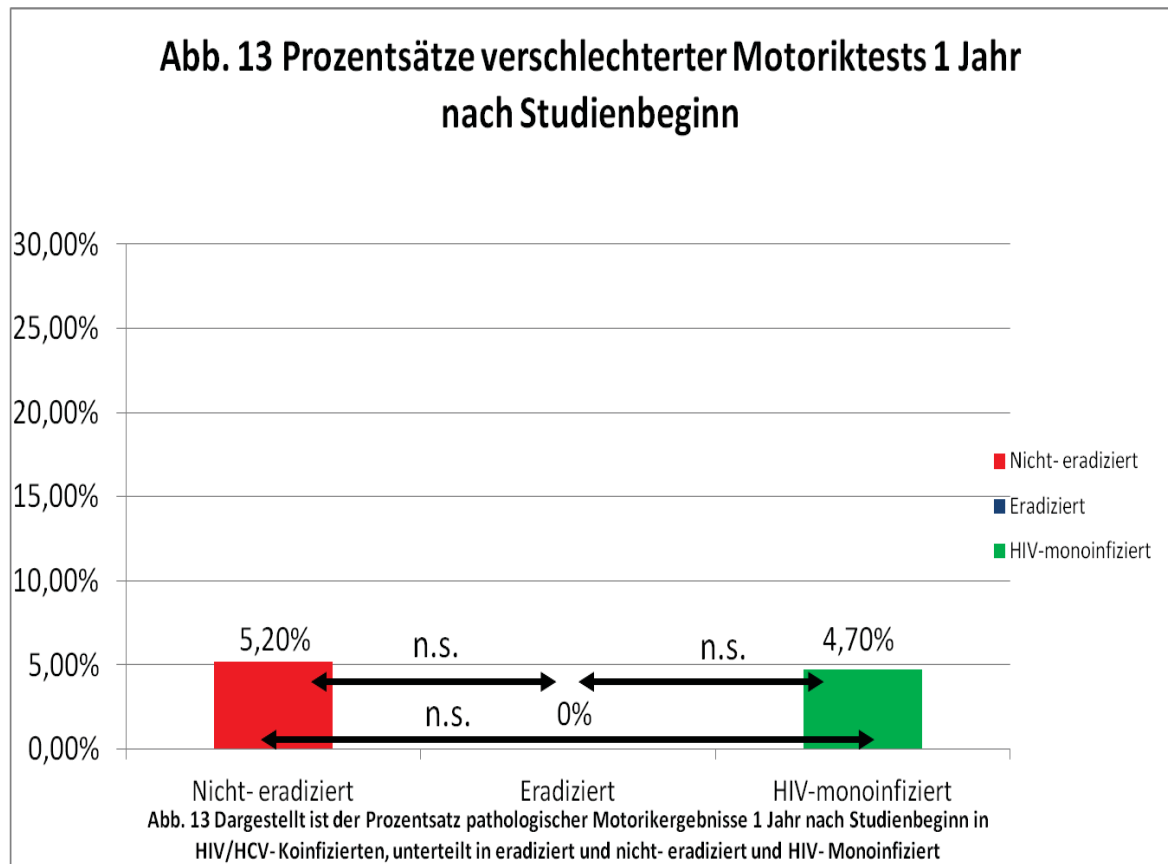


Abbildung 13 stellt den Anteil verschlechterter motorischer Testresultate von HIV/HCV- Koinfizierten, unterteilt in eradiziert und nicht eradiziert, sowie HIV- Monoinfizierten ein Jahr nach Studienbeginn dar. Zu erkennen ist, dass alle Gruppen einen in etwa gleichen Prozentsatz verschlechterter pathologischer motorischer Resultate aufweisen. In der Gruppe der eradizierten Patienten finden sich keine verschlechterten motorischen Testergebnisse ein Jahr nach Studienbeginn. Der Unterschied ist nicht signifikant.

3.11 Prozentsätze verschlechterter neurokognitiver Testungen 1 Jahr nach Beginn der HIV/HCV- Behandlung

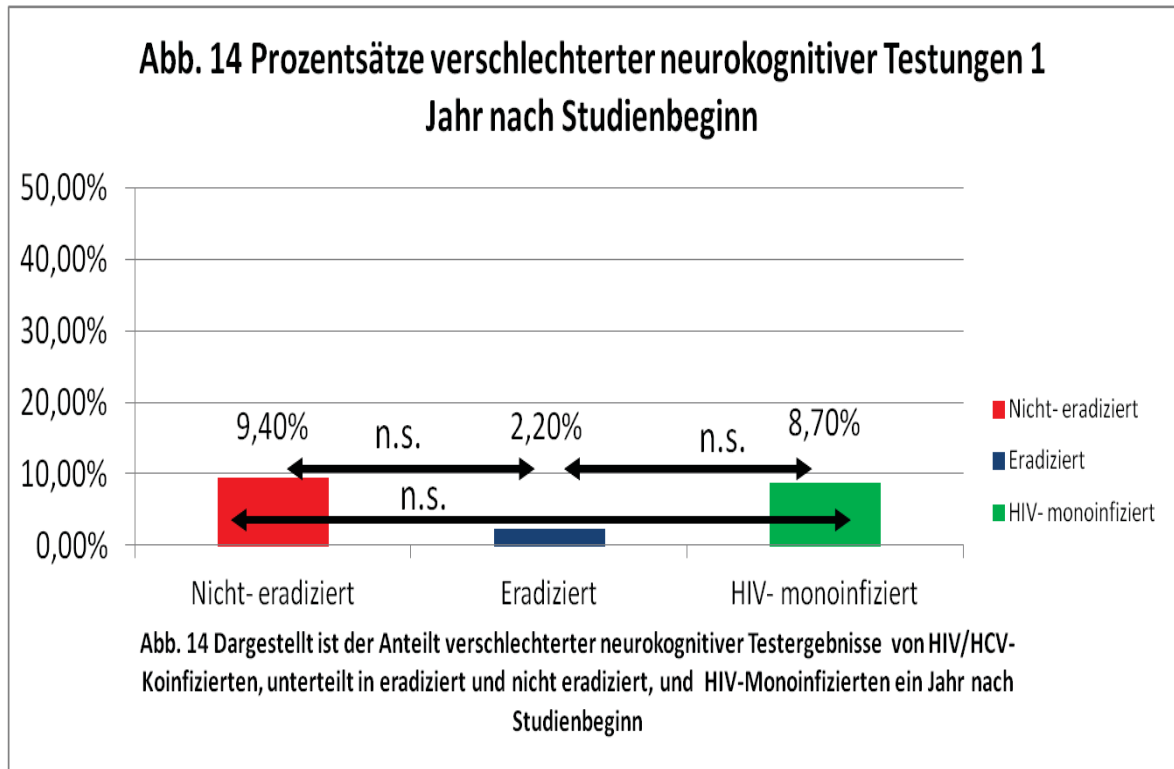


Abbildung 14 stellt den Anteil verschlechterter neurokognitiver Testresultate von HIV/HCV- Koinfizierten, unterteilt in eradiziert und nicht eradiziert, sowie HIV-Monoinfizierten ein Jahr nach Studienbeginn dar. Zu erkennen ist, dass alle Gruppen einen in etwa gleichen Prozentsatz verschlechterter pathologischer neurokognitiver Resultate aufweisen. In der Gruppe der eradizierten Patienten findet sich ein geringerer Anteil verschlechterter motorischer Testergebnisse als in den anderen Gruppen. Der Unterschied ist nicht signifikant.

4 Diskussion

Eine zusätzliche Koinfektion mit HCV verschlechtert die Ergebnisse von HIV-Patienten in psychomotorischen Tests signifikant (von Giesen *et al.*, 2004). In Kenntnis der steigenden Zahlen von HCV-Koinfektionen bei HIV seropositiven Patienten (Sherman *et al.* 2002) ist es daher sinnvoll herauszufinden, ob eine HCV-Eradikation einen positiven Einfluss auf die psychomotorischen Fähigkeiten der HIV/HCV-koinfizierten besitzt.

Eine vorangegangene Studie an HCV-Monoinfizierten konnte zeigen, dass es durch die Eradikation des HC-Virus zu einer Verbesserung der Kognition kommt, was bei den Kontrollpatienten ohne erfolgreiche Eradikationstherapie nicht der Fall war (Byrnes *et al.*, 2012). Die Studie von Byrnes *et al.* hat jedoch mit einer Kohortengröße von 15 eradizierten Patienten und 7 nicht-eradizierten Kontrollpatienten eine geringe statistische Aussagekraft.

Auch auf Grund der in Studien bewiesenen, hohen Wirksamkeit (Eradikationserfolg > 93%) der *directly acting antivirals* (DAA) in der HCV Therapie, besitzt diese Fragestellung eine neue therapeutische Relevanz. Bei gleichzeitig bestehender HIV/HCV-Coinfektion erzielten die DAA's studienbasiert, im Gegensatz zu alten Therapieschemata, die gleichen Eradikationsergebnisse wie bei einer HVC-Monoinfektion (Sikavi *et al.*, 2017).

Die vorliegende Arbeit zeigt Daten von HIV und HCV-coinfizierten, die einer Gruppe mit erfolgreich HCV eradizierten Patienten sowie nicht eradizierten Patienten und einer Kontrollgruppe von HIV- Monoinfizierten zugeteilt wurden. Die Gruppen wurden auch bezüglich der Art ihrer Infektion eingeteilt, wobei der Anteil der homosexuellen Patienten den größten Anteil einnahm. Patienten mit ZNS Erkrankungen (HIV-assoziierte Demenz, opportunistische Infektionen, ZNS-Lymphome oder hepatische Enzephalopathie) wurden bei der Datenauswertung ausgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Studie die Leistungen von HIV-Positiven, bei denen HCV erfolgreich eradiziert wurde, mit denen von HIV-

positiven ohne oder mit nicht erfolgreicher HCV-Eradikation bezüglich kognitiver und motorischer Leistungen verglichen. Die psychomotorische Verlangsamung wurde in der vorliegenden Studie mittels einer etablierten Testbatterie erfasst. Diese Testbatterie konnte in der Vergangenheit nachweislich die psychomotorischen Defizite der Patienten detektieren (von Giesen *et al.*, 1994), war aber gleichzeitig nicht durch einen bestehenden i.v. Drogengebrauch, depressive Symptome oder der Affektion peripherer Nerven beeinflusst (von Giesen *et al.*, 1994; Von Giesen *et al.*, 2002)

Die Studie ist die erste, in der die Patienten vor Beginn einer HIV- und/oder Hepatitis- C Virus Therapie erstmalig getestet wurden. Es wurde hierbei der Wert vor allem auf den Therapieerfolg gelegt und nicht auf die gewählte Therapieform. Der Einfluss z.B. einer DAA-Therapie zur Eradikation des HC- Virus auf die motorischen und neurokognitiven Fähigkeiten muss in Folgestudien überprüft werden.

Eine Studie aus dem Jahre 2015 mit einem großen HIV/HCV-coinfizierten Patientenkollektiv, die den Effekt einer Eradikationsbehandlung überprüfte, konnte feststellen, dass es keinen Unterschied in der *sustained virological response* (SVR) nach einer Eradikationsbehandlung zwischen männlichen und weiblichen Patienten gibt. (Naggie *et al.*, 2015) Für das weibliche Geschlecht, bezogen auf den Erfolg der Eradikationsbehandlung, stellten wir einen negativen Einfluss fest, der jedoch nicht signifikant war. Eine andere Studie mit einer großen Kohorte an Hepatitis-C monoinfizierten Patienten, die den Einfluss des Alters auf den Erfolg einer Eradikationsbehandlung überprüfte, kam zu demselben Ergebnis, wie die vorliegende Studie. Eine Eradikationsbehandlung bei älteren Patienten ist signifikant seltener erfolgreich als bei Jungen (Cleo Study Group *et al.*, 2016).

Andere Studien kamen bezüglich des negativen Zusammenhangs zwischen intravenösem Drogenkonsum und dem Erfolg einer HCV-Eradikationstherapie kamen ebenfalls zu demselben Ergebnis wie die vorliegende Studie, Dies galt jedoch nur, wenn die Patienten während der Behandlung regelmäßig (täglich/alle zwei Tage) Drogen zu sich nahmen (Matthews, Kronborg and Dore, 2005; Sylvestre *et al.*, 2005; Grebely *et al.*, 2007).

Ebenfalls wurde studienbasiert herausgefunden, dass je niedriger die CD4+-Zellzahl eines HIV/HCV-coinfizierten, desto geringer das Ansprechen auf eine HCV-Eradikationsbehandlung mit pegylierten Interferon und Ribavirin war (Vogel M, 2009). Dies deckt sich ebenfalls den vorliegenden Ergebnissen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen tendenziell, dass eine HCV-Eradikationsbehandlung zu Verbesserungen der Leistungen in motorischen und neurokognitiven Tests führen kann. Zu berücksichtigen ist, dass es auf Grund eines Selektionsbias zu falschen Annahmen kommen kann. So besteht die untersuchte Kohorte aus HIV-Patienten, die im Umfeld von Düsseldorf leben und auf Grund ihrer regelmäßigen Teilnahme an den halbjährlichen Untersuchungen vermutet werden darf, dass diese eine erhöhte Compliance bezüglich antiviraler Medikamenteneinnahme oder Beendigung eines bestehenden i.v. Drogengebrauchs haben.

Die Ergebnisse bezüglich einer Verbesserung der neurokognitiven und motorischen Funktionen durch eine HCV-Eradikationsbehandlung, die Byrnes et. al. feststellten, konnten wir in Ansätzen bestätigen (Byrnes *et al.*, 2012). Auch neuere Studien kommen, unabhängig von der gewählten medikamentösen Eradikationstherapie, zu dem Ergebnis, dass eine erfolgreiche Eradikation teilweise zu einer Verbesserung der psychomotorischen Funktionen führt (Teuber *et al.*, 2012). Neuere Studien zeigen eine Verbesserungen der neurokognitiven Fähigkeiten bei HCV-monoinfizierten Patienten mit SVR (Kuhn *et al.*, 2017). Auch weitere neue Untersuchungen zeigen den positiven Einfluss einer HCV-Eradikation auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten. So gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Eradikation von HCV und der Verbesserung der Ergebnisse in Tests zur Überprüfung der Wortflüssigkeit, sowie Trail Making- und Stroop Colour Test (Ellen *et al.*, 2017). Den positiven Einfluss einer Eradikationsbehandlung auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten, wie ihn Kuhn et. al. und Ellen et. al. beschreiben, konnte die vorliegende Untersuchung nicht bestätigen. Kraus et. al. konnten schon vor einigen Jahren zeigen, dass eine Verschlechterung kognitiver Leistungen durch eine alleinige Infektion mit HCV potenziell reversibel ist (Teuber *et al.*, 2012). Bei genannten Studien wurde aber im Unterschied zu vorliegendem Studiendesign, welches sich auf HIV/HCV coinfizierte Patienten bezieht, ein HCV monoinfiziertes

Patientenkollektiv untersucht, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte. Man geht davon aus, dass es durch die Eradikation von HCV zu einer verbesserten metabolischen Funktion im Putamen und linkem Okzipitallappen (Juengling *et al.*, 2000) sowie in den Basalganglien (Byrnes *et al.* 2012) kommen kann. Die verbesserte Neurokognition der Patienten mit SVR scheint durch eine Verbesserung der Integrität der weißen Substanz bedingt zu sein.(Kuhn *et al.*, 2017).

Auffallend ist vor allem auch der Einfluss einer HCV- Eradikationsbehandlung auf die HIV- Suppressionsrate in den koinfizierten Patienten. Hierbei fand sich in der Gruppe der eradizierten Patienten ein signifikanter Unterschied sowohl in der HIV- Suppression als auch in der CD-4+- Zellzahl. Es ist anzunehmen, dass die Wirkung, vor allem der neuen DAAs, einen Einfluss auf die Replikation des HI-Virus hat. Ein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen bezüglich motorischer und neurokognitiver Testergebniss ergab sich in vorliegender Studie nicht.

5 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei den bereits genannten Studien von Juengling et al. und Kuhn et al. wurden nur HCV monoinfizierte Patienten betrachtet, sodass in Zukunft geprüft werden sollte, ob es durch eine Eradikation bei HCV in HIV/HCV coinfizierten Patienten, zu den gleichen Veränderungen kommt. Infolgedessen stellt sich auch die Frage, warum eine Eradikation von HCV bei HIV/HCV coinfizierten Patienten nicht zu einer Verbesserung der Neurokognition, sondern nur zu einer Verbesserung der Motorik führt. Zudem gibt es keine Langzeitstudien darüber, ob sich nach einer einige Jahre zurückliegenden und erfolgreichen Eradikation von HCV in HIV/HCV coinfizierten Patienten nachträglich Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten einstellen.

Unter Berücksichtigung des kleinen Patientenkollektivs sollten sich zur Verifizierung der Ergebnisse weitere Studien zu dem gleichen Thema mit größeren Patientenzahlen anschließen. Bezogen auf die Frage nach dem Zeitpunkt einer medikamentösen HCV-Eradikationstherapie sollten weitere Studien überprüfen, ob eine frühzeitige Eradikation mit einem besseren neuropsychologischen Testergebnis einhergeht. Die vorliegende Studie enthält zum allergrößten Teil Daten von HIV/HCV-coinfizierten Patienten, die bei erfolgreicher Therapie nicht mit den neuen DAA's, sondern mit interferonhaltigen Schemata behandelt wurden. Es sollten daher in Zukunft Daten von Patienten erhoben werden, die mit DAA's behandelt wurden, da es Evidenz dafür gibt, dass eine interferonhaltige Therapie selbst zu neurokognitiven Defiziten führen kann (Schaefer *et al.*, 2012). Ein negativer Einfluss der interferonhaltigen Eradikationstherapie, als Grund für schlechtere neurokognitive Fähigkeiten, kann bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Es hat den Anschein, dass jeder koinfizierte Patient, von einer HCV-Eradikationstherapie profitiert.

6 Literaturverzeichnis

Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marra, C. M., Mcarthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., Pulliam, L., Robertson, K. R., Sacktor, N., Valcour, V., Wojna, V. E., Mount, T., Medical, S., Diego, S., Hospital, S. R., Seattle, W., Disorders, N., Francisco, S., Program, N. and Campus, M. S. (2015) 'HHS Public Access', 69(18), pp. 1789–1799. doi: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.Updated.

Berger, J. R. and Arendt, G. (2000) 'HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems.', *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 14(3), pp. 214–221. doi: 10.1177/026988110001400304.

Byrnes, V., Miller, A., Lowry, D., Hill, E., Weinstein, C., Alsop, D., Lenkinski, R. and Afdhal, N. H. (2012) 'Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition', *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver, 56(3), pp. 549–556. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.015.

Cleo Study Group, Ascione, A., Adinolfi, L. E., Amoroso, P., Andriulli, A., Armignacco, O., Ascione, T., Babudieri, S., Barbarini, G., Brogna, M., Cesario, F., Citro, V., Claar, E., Cozzolongo, R., D'Adamo, G., D'Amico, E., Dattolo, P., De Luca, M., De Maria, V., De Siena, M., De Vita, G., Di Giacomo, A., De Marco, R., De Stefano, G., De Stefano, G., Di Salvo, S., Di Sarno, R., Farella, N., Felicioni, L., Fimiani, B., Fontanella, L., Foti, G., Furlan, C., Giancotti, F., Giolitto, G., Gravina, T., Guerrera, B., Gulminetti, R., Iacobellis, A., Imperato, M., Iodice, A., Iovinella, V., Izzi, A., Liberti, A., Leo, P., Lettieri, G., Luppino, I., Marrone, A., Mazzoni, E., Messina, V., Monarca, R., Narciso, V., Nosotti, L., Pellicelli, A. M., Perrella, A., Piai, G., Picardi, A., Pierri, P., Pietromatera, G., Resta, F., Rinaldi, L., Romano, M., Rossini, A., Russello, M., Russo, G., Sacco, R., Sangiovanni, V., Schiano, A., Sciambra, A., Scifo, G., Simeone, F., Sullo, A., Tarquini, P., Tundo, P. and Vallone, A. (2016) 'Boceprevir or telaprevir in hepatitis C virus chronic infection: The Italian real life experience.', *World journal of hepatology*, 8(22), pp. 949–56. doi: 10.4254/wjh.v8.i22.949.

Davis, E. J., Foster, T. D. and E, W. (1994) 'Cellular Forms and Functions of Brain Microglia', 34(1), pp. 73–78.

Desplats, P., Dumaop, W., Smith, D., Adame, A., Everall, I., Letendre, S., Ellis, R., Cherner, M., Grant, I. and Masliah, E. (2013) 'Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain', *Neurology*, 80(15), pp. 1415–1423. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2e9e.

Eggers, C. (2014) 'HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung', *Der Nervenarzt*, 85(10), pp. 1280–1290. doi: 10.1007/s00115-014-4082-y.

Ellen, M., Barbosa, D., Zaninotto, A. L., Ferraz, D., Mazo, D. C. and Pessoa, M. G. (2017) 'Hepatitis C virus eradication improves immediate and delayed episodic memory in patients treated with interferon and ribavirin'. *BMC Gastroenterology*, pp. 1–9. doi: 10.1186/s12876-017-0679-5.

Everall, I. P., Heaton, R. K., Marcotte, T. D. and Ellis, R. J. (1999) 'Cortical Synaptic Density is Reduced in Mild to Moderate Human Immunodeficiency Virus Neurocognitive Disorder', 217, pp. 209–217.

- Feld, J. J., Jacobson, I. M., Hézode, C., Asselah, T., Ruane, P. J., Gruener, N., Abergel, A., Mangia, A., Lai, C.-L., Chan, H. L. Y., Mazzotta, F., Moreno, C., Yoshida, E., Shafran, S. D., Towner, W. J., Tran, T. T., McNally, J., Osinusi, A., Svarovskaia, E., Zhu, Y., Brainard, D. M., McHutchison, J. G., Agarwal, K. and Zeuzem, S. (2015) 'Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection ASTRAL-1', *New England Journal of Medicine*, 373(27), pp. 2599–2607. doi: 10.1056/NEJMoa1512610.
- Fletcher, N. F., Wilson, G. K., Murray, J., Hu, K., Lewis, A., Reynolds, G. M., Stamataki, Z., Meredith, L. W., Rowe, I. A., Luo, G., Lopez-Ramirez, M. A., Baumert, T. F., Weksler, B., Couraud, P.-O., Kim, K. S., Romero, I. A., Jopling, C., Morgello, S., Balfe, P. and McKeating, J. A. (2012) 'Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier.', *Gastroenterology*, 142(3), p. 634–643.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028.
- Forton, D. M., Allsop, J. M., Cox, I. J., Hamilton, G., Wesnes, K., Thomas, H. C. and Taylor-Robinson, S. D. (2005) 'A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection', *Aids*, 19 Suppl 3, pp. S53-63. doi: 00002030-200510003-00010 [pii].
- von Giesen, H.-J., Haslinger, B. a, Rohe, S., Köller, H. and Arendt, G. (2005) 'HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS.', *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(2), pp. 185–191. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17.2.185.
- von Giesen, H.-J., Heintges, T., Abbasi-Boroudjeni, N., Kücükköylü, S., Köller, H., Haslinger, B. a, Oette, M. and Arendt, G. (2004) 'Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection.', *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 35(2), pp. 131–137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722444>.
- von Giesen, H. J., Hefter, H., Roick, H., Mauss, S. and Arendt, G. (1994) 'HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers.', *Journal of neurology*, 242(1), pp. 20–25.
- Von Giesen, H. J., Köller, H., Hefter, H. and Arendt, G. (2002) 'Central and peripheral nervous system functions are independently disturbed in HIV-1 infected patients', *Journal of Neurology*, 249(6), pp. 754–758. doi: 10.1007/s00415-002-0707-3.
- Gilsdorf, A. (2015) *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014*, *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch*. doi: 10.1016/j.khinf.2014.09.017.
- Giuliani, M., Caprilli, F., Gentili, G., Maini, A., Lepri, A. C., Prignano, G., Palamara, G., Giglio, A., Crescimbeni, E. and Rezza, G. (1997) 'Incidence and determinants of hepatitis C virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program.', *Sexually transmitted diseases*, pp. 533–7. doi: 10.1097/00007435-199710000-00007.
- Golden, C. J., Hammeke, T. A. and Purisch, A. D. (1978) 'Diagnostic Validity of a Standardized Neuropsychological Battery Derived from Luria's Neuropsychological Tests', *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46(6), pp. 1258–1265. doi: 10.1037//0022-006X.46.6.1258.
- Grebely, J., Genoway, K., Khara, M., Duncan, F., Viljoen, M., Elliott, D., Raffa, J.

D., DeVlaming, S. and Conway, B. (2007) 'Treatment uptake and outcomes among current and former injection drug users receiving directly observed therapy within a multidisciplinary group model for the treatment of hepatitis C virus infection', *International Journal of Drug Policy*, 18(5), pp. 437–443. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.01.009.

Hahn, K., Maschke, M., Eggers, C., Husstedt, I. W. and Arendt, G. (2016) 'Update HIV und Neurologie', pp. 51–57.

Hamouda, O., Bremer, V., Marcus, U. and Bartmeyer, B. (2013) 'Epidemiologische Entwicklung bei ausgewählten sexuell übertragbaren Infektionen (STI) in Deutschland', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(12), pp. 1600–1608. doi: 10.1007/s00103-013-1866-3.

Hellard Margaret, Sacks-Davis Rachel, G. J. (2009) 'Hepatitis C Treatment for Injection Drug Users, A Review of the Available Evidence', *Clinical Infectious Diseases*, pp. 561–573. doi: 10.1086/600304.

Hofmann, W. P., Sarrazin, C. and Zeuzem, S. (2012) 'Current standards in the treatment of chronic hepatitis C.', *Deutsches Ärzteblatt international*, 109(January), pp. 352–8. doi: 10.3238/arztebl.2012.0352.

Infection, S. H., Ba, R. and Arendt, G. (2001) 'Influence Basal Ganglia – Mediated Psychomotor', *Journal Of Neuropsychiatry*, pp. 88–94.

Jansen, K., Thamm, M., Bock, C. T., Scheufele, R., Kücherer, C., Muenstermann, D., Hagedorn, H. J., Jessen, H., Dupke, S., Hamouda, O., Günsenheimer-Bartmeyer, B. and Meixenberger, K. (2015) 'High prevalence and high incidence of coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and syphilis and low rate of effective vaccination against Hepatitis B in HIVPositive men who have sex with men with known date of HIV seroconversion in Germany', *PLoS ONE*, 10(11), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0142515.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2015) 'AIDS by the numbers', *Jc2571/1/E*, pp. 1–11. doi: JC2571/1/E.

Juengling, F. D., Ebert, D., Gut, O., Rasenack, M. A. E. J., Nitzsche, E. U., Bauer, J. and Lieb, K. (2000) 'Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment', pp. 383–389. doi: 10.1007/s002130000549.

Kleefeld, F., Heller, S., Jessen, H., Ingiliz, P., Kraft, A., & Hahn, K. (2017). Effect of interferon-free therapy on cognition in HCV and HCV/HIV infection: A pilot study. *Neurology*, 88(7), 713–715. doi:10.1212/WNL.0000000000003575

Kleefeld, F., Heller, S., Ingiliz, P., Jessen, H., Petersen, A., Kopp, U., Kraft, A. and Hahn, K. (2018) 'Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health', *Journal of NeuroVirology*, 24(5), pp. 557–569. doi: 10.1007/s13365-018-0647-z.

Kuhn, T., Sayegh, P., Jones, J. D., Smith, J., Sarma, M. K., Ragin, A., Singer, E. J., Thomas, M. A., Thames, A. D., Castellon, S. A. and Hinkin, C. H. (2017) 'Improvements in brain and behavior following eradication of hepatitis C'. *Journal of NeuroVirology*, pp. 593–602. doi: 10.1007/s13365-017-0533-0.

Laskus, T., Radkowski, M., Bednarska, A., Wilkinson, J., Adair, D., Nowicki, M., Nikolopoulou, G. B., Vargas, H. and Rakela, J. (2002) 'Detection and analysis of

hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid.’, *Journal of virology*, 76(19), pp. 10064–8. doi: 10.1128/JVI.76.19.10064.

Marra, C. M., Maxwell, C. L., Collier, A. C., Robertson, K. R. and Imrie, A. (2007) ‘Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy.’, *BMC infectious diseases*, 7, p. 37. doi: 10.1186/1471-2334-7-37.

Matthews, G., Kronborg, I. J. and Dore, G. J. (2005) ‘Treatment for hepatitis C virus infection among current injection drug users in Australia’, *Clinical Infectious Diseases*, 40(SUPPL. 5), pp. S325–S329. doi: <http://dx.doi.org/10.1086/427448>.

Mehta, S. H., Genberg, B. L., Astemborski, J., Kavasery, R., Kirk, G. D., Vlahov, D., Strathdee, S. A. and Thomas, D. L. (2008) ‘Limited Uptake of Hepatitis C Treatment among Injection Drug Users’, 33(3), pp. 126–133. doi: 10.1007/s10900-007-9083-3.Limited.

Morsica, G., Bernardi, M. T., Novati, R., Uberti Foppa, C., Castagna, A. and Lazzarin, A. (1997) ‘Detection of hepatitis C virus genomic sequences in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients.’, *Journal of medical virology*, 53(3), pp. 252–254.

Naggie, S., Cooper, C., Saag, M., Workowski, K., Ruane, P., Towner, W. J., Marks, K., Luetkemeyer, A., Baden, R. P., Sax, P. E., Gane, E., Santana-Bagur, J., Stamm, L. M., Yang, J. C., German, P., Dvory-Sobol, H., Ni, L., Pang, P. S., McHutchison, J. G., Stedman, C. A. M., Morales-Ramirez, J. O., Bräu, N., Jayaweera, D., Colson, A. E., Tebas, P., Wong, D. K., Dieterich, D. and Sulkowski, M. (2015) ‘Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1.’, *The New England journal of medicine*, 373(8), pp. 705–13. doi: 10.1056/NEJMoa1501315.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel (1997) ‘National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C’, *Hepatology*, 26(3), p. 1. doi: 10.1002/hep.510260701.

Perry, W., Carlson, M. D., Barakat, F., Hilsabeck, R. C., Schiehser, D. M., Mathews, C. and Hassanein, T. I. (2005) ‘Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV.’, *AIDS (London, England)*, 19 Suppl 3, pp. S79–S84.

Ryan, E., Morgello, S., Isaacs, K., Naseer, M. and Gerits, P. (2004) ‘Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV’, *Neurology*, 62(6), pp. 957–962. doi: 10.1212/WNL.64.4.768.

Sacktor, N. C., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., Robertson, K., McArthur, J. C., Ronald, A. and Katabira, E. (2005) ‘The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia’, *Aids*, 19(13), pp. 1367–1374. doi: 00002030-200509020-00004 [pii].

Sasadeusz, J. J., Dore, G., Kronborg, I., Barton, D., Yoshihara, M. and Weltman, M. (2011) ‘Clinical experience with the treatment of hepatitis C infection in patients on opioid pharmacotherapy’, *Addiction*, 106(5), pp. 977–984. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03347.x.

Schaefer, M., Capuron, L., Friebe, A., Diez-quevedo, C., Robaey, G., Neri, S., Foster, G. R., Kautz, A., Forton, D. and Pariente, C. M. (2012) ‘Meeting Report

Hepatitis C infection , antiviral treatment and mental health : A European expert consensus statement', *Journal of Hepatology*. European Association for the Study of the Liver, 57(6), pp. 1379–1390. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.037.

Sevigny, J. J., Albert, S. M., McDermott, M. P., Schifitto, G., McArthur, J. C., Sacktor, N., Conant, K., Selnes, O. a, Stern, Y., McCleron, D. R., Palumbo, D., Kieburtz, K., Riggs, G., Cohen, B., Marder, K. and Epstein, L. G. (2007) 'An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection.', *Archives of neurology*, 64(1), pp. 97–102. doi: 10.1016/S0513-5117(08)79099-9.

Shaw, G. M., Harper, M. E., Hahn, B. H., Epstein, L. G., Gajdusek, D. C., Price, R. W., Navia, B. a, Petito, C. K., O'Hara, C. J. and Groopman, J. E. (1985) 'HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy.', *Science (New York, N.Y.)*, 227(4683), pp. 177–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981429>.

Sherman, K. E., Rouster, S. D., Chung, R. T. and Rajicic, N. (2002) 'Hepatitis C Virus Prevalence among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus : A Cross-Sectional Analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group', 595, pp. 831–837.

Sikavi, C., Chen, P. H., Lee, A. D., Saab, E. G., Choi, G. and Saab, S. (no date) 'Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co- Infection in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents : No Longer A Difficult to Treat Population', 4197, pp. 1–29. doi: 10.1002/hep.

Snider, W. D., Simpson, D. M., Nielsen, S., Gold, J. W., Metroka, C. E. and Posner, J. B. (1983) 'Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients.', *Annals of neurology*, 14, pp. 403–418. doi: 10.1002/ana.410140404.

Strathdee, S. A., Latka, M., Campbell, J., O'Driscoll, P. T., Golub, E. T., Kapadia, F., Pollini, R. A., Garfein, R. S., Thomas, D. L. and Hagan, H. (2005) 'Factors associated with interest in initiating treatment for hepatitis C Virus (HCV) infection among young HCV-infected injection drug users.', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40 Suppl 5(Suppl 5), pp. S304-12. doi: 10.1086/427445.

Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., Reddy, K. R., Hassanein, T., Jacobson, I., Lawitz, E., Lok, A. S., Hiney, F., Thuluvath, P. J., Schwartz, H., Nelson, D. R., Everson, G. T., Eley, T., Wind-Rotolo, M., Huang, S.-P., Gao, M., Hernandez, D., McPhee, F., Sherman, D., Hines, R., Symonds, W., Pasquinelli, C. and Grasela, D. M. (2014) 'Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.', *The New England journal of medicine*, 370(3), pp. 211–21. doi: 10.1056/NEJMoa1306218.

Sylvestre, D. L., Litwin, A. H., Clements, B. J. and Gourevitch, M. N. (2005) 'The impact of barriers to hepatitis C virus treatment in recovering heroin users maintained on methadone', *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29(3), pp. 159–165. doi: 10.1016/j.jsat.2005.06.002.

Teuber, G., Porst, H., Sprinzl, K., Wollschl, S., Kraus, M. R. and Scha, A. (2012) 'Improvement of Neurocognitive Function in Responders', pp. 497–504. doi: 10.1002/hep.26229.

- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2008) 'Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies', *The Lancet*, 372(9635), pp. 293–299. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61113-7.Life.
- Thein, H.-H., Yi, Q., Dore, G. J. and Krahn, M. D. (2008) 'Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis.', *AIDS (London, England)*, 22(15), pp. 1979–91. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e6d51.
- Thio, C. L., Seaberg, E. C., Skolasky, R., Phair, J., Visscher, B., Mu??oz, A. and Thomas, D. L. (2002) 'HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS)', *Lancet*, 360(9349), pp. 1921–1926. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11913-1.
- Thomas, D. L. (2002) 'Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection', *Hepatology*, 36(5 Suppl 1), pp. S201-9. doi: 10.1053/jhep.2002.36380.
- Triant, V. A. (2012) 'HIV infection and coronary heart disease: An intersection of epidemics', *Journal of Infectious Diseases*, 205(SUPPL. 3), pp. 355–361. doi: 10.1093/infdis/jis195.
- Tucha, O., Aschenbrenner, S. and Lange, K. W. (2000) 'Mirror Writing and Handedness', *Brain and Language*, 73, pp. 432–441. doi: 10.1006.
- Vogel M, R. J. (2009) 'The treatment of chronic hepatitis C virus infection in HIV co-infection', *European Journal of Medical Research*. 2009;14(12):507-515. doi:10.1186/2047-783X-14-12-507., p. 4(12):507-515. doi:10.1186/2047-783X-14-12-507.
- Yaphe, S., Bozinoff, N., Kyle, R., Shivkumar, S., Pai, N. P. and Klein, M. (2012) 'Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review.', *Sexually transmitted infections*, 88(7), pp. 558–64. doi: 10.1136/sextrans-2012-050566.