

**Patientenkollektiv
einer HIV-Schwerpunktpraxis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Karin Bettina Schieferecke
aus Leverkusen

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dumoulin
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Drost

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.01.2010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

für

Marlene und Gottfried Schieferecke

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Epidemiologische Grundlagen	8
1.2 Übertragungswege	9
1.3 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion	10
1.4 Der HIV-Test	12
1.5 Antiretrovirale Therapie	13
1.6 Therapieerfolg und -Versagen	18
1.7 Begleiterkrankungen	20
1.8 AIDS-definierende Erkrankungen	26
1.9 Fragestellung	32
2 Patienten und Methoden	33
2.1 Epidemiologische Daten	33
2.2 Klinische Parameter	33
2.3 Laborparameter	33
2.4 Therapie	35
2.5 Statistik	35
3 Ergebnisse	36
3.1 Patientencharakteristika	36
3.2 Verlauf der HIV-Infektion	60
3.3 Antiretrovirale Therapie im Verlauf	76

3.4 Begleitdiagnosen im Verlauf	81
3.5 Outcome und Adhärenz	86
4 Diskussion	87
4.1 Methodik	87
4.2 Epidemiologische Überlegungen	88
4.3 Verlauf der HIV-Infektion	97
4.4 Antiretrovirale Therapie	104
4.5 Begleiterkrankungen und klinische Besonderheiten	109
4.6 Outcome und Adhärenz	112
4.7 Ausblick	114
Zusammenfassung	115
Literaturverzeichnis	116
Danksagung	135

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	antiretrovirale Therapie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMP	Kardiomyopathie
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
gGT	gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase = Aspartat-Aminotransferase (AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase (ALT)
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immunschwäche Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
IVD	intravenöser Drogengebrauch
J	Jahre
m	männlich
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OI	Opportunistische Infektion
OR	Odds-Ratio
PCR	Polymerasekettenreaktion
PNP	Polyneuropathie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RT-PCR	Reversed transcription Polymerasekettenreaktion
SSW	Schwangerschaftswoche
Stabw	Standardabweichung
VL	Viruslast, viral load
vs	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Grundlagen

Das Humane Immunschwäche Virus (HIV) wurde 1983 erstmalig isoliert. Ein Jahr später konnte der kausale Zusammenhang zum Acquired Immundeficiency Syndrom (AIDS) hergestellt werden (Barré-Sinoussi et al. 1983, Broder et al. 1984, Gallo et al. 1984).

Das HI-Virus entstand vermutlich in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts in Westafrika durch Übertritt des Simian Immunodeficiency Virus mit Wirt Schimpanse auf den Menschen (Worobey et al. 2004). Die älteste HIV-positive Blutprobe stammt aus dem Jahr 1959 von einem Patienten aus Kinshasa, Demokratische Republik Kongo (Zhu et al. 1998).

Die ersten Berichte über eine zunehmende Häufung seltener und tödlich verlaufender Erkrankungen bei zuvor gesunden homosexuellen Männern in US-amerikanischen Großstädten erschienen im Jahr 1981 (Centers for Disease Control [CDC] 1981a, b, c). Die T-Helfer-Lymphozyten dieser Patienten waren vermindert. Das Krankheitsbild wurde daher als erworbenes zelluläres Immundefizienz Syndrom beschrieben. Ein infektiöses Agens mit sexuellem oder parenteralem Übertragungsweg wurde rasch vermutet. 1982 waren 150 Fälle von AIDS in den USA bekannt (CDC 1982), 1985 bereits 10.000 (CDC 1985a). Der erste Test zum Nachweis von HIV-Antikörpern war 1985 vorhanden (CDC 1985b). In Europa wurde AIDS in der Öffentlichkeit erst mit Verzögerung wahrgenommen. Jedoch waren Ende 1984 bereits 762 Fälle gemeldet, hiervon 417 Neuerkrankungen aus 1984. Mittlerweile ist das HI-Virus weltweit verbreitet.

Laut UNAIDS lebten Ende 2006 39,5 Millionen Menschen mit HIV/AIDS. Davon infizierten sich 2006 4,3 Millionen Menschen neu mit dem HI-Virus, 2,9 Millionen starben an den Folgen der Erkrankung (UNAIDS 2006). In West- und Mitteleuropa waren 740.000 Menschen mit HIV infiziert. In Deutschland lebten laut Robert-Koch-Institut Ende 2006 56.000 Menschen mit HIV/AIDS, davon waren 2611 Neuinfektionen. Die gemeldete Zahl von HIV-Neuinfektionen im Stadtgebiet Köln lag 2006 bei 168. Hiervon infizierten sich 73% der Patienten durch homosexuellen Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner, 8% durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr, 10% der HIV-infizierten stammten aus Hochprävalenzländern, 3% infizierten sich durch gemeinsame Spritzenbenutzung bei intravenösem Drogengebrauch. Eine vertikale Transmission sowie eine Neuinfektion durch Transfusion von Blut oder Blutprodukten war in jeweils einem Fall als wahrscheinlich anzunehmen (RKI 2006b).

1.2 Übertragungswege

Das HI-Virus ist sexuell, parenteral und vertikal übertragbar. Voraussetzung ist der direkte Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten. Je größer die Viruskonzentration in den jeweiligen Körpersekreten, um so höher ist das Übertragungsrisiko. Die höchsten Viruskonzentrationen finden sich in Blut und in der Samenflüssigkeit. Der wichtigste Infektionsweg ist der sexuelle Kontakt. Die beschriebenen Übertragungsraten bei wiederholtem ungeschützten sexuellen Kontakt in der prä-HAART-Aera lagen bei verschiedenen Patientenkollektiven zwischen 11 und 50 Prozent (Kamradt et al. 1990, European Study on heterosexual Transmission of HIV 1992). Haut- und Schleimhauterkrankungen, insbesondere entzündliche Genital- und Geschlechtskrankheiten, heben die physiologischen Barrieren auf und können das Risiko einer HIV-Infektion bei sexuellem Kontakt um eine Zehnerpotenz oder mehr erhöhen. Die Prävalenz sexuell übertragbarer Krankheiten ist daher ein wichtiger Kofaktor für die Verbreitung des HI-Virus. Die gemeinsame Nutzung von Spritzen und Kanülen ist der häufigste Übertragungsweg für HIV in der Fixerszene. Im Gegensatz zur akzidentellen Nadelstichverletzung ist die übertragene Blutmenge deutlich höher, da die intravenöse Nadellage durch Aspiration kontrolliert wird. Bei einer Nadelstichverletzung liegt das Transmissionsrisiko bei 0,3%. Sehr selten ist mittlerweile die Infektion mit HIV durch Transfusion von Blutprodukten. Seit 1985 werden alle Blutspenden in Deutschland auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch auf HIV-2. Zudem wird über einen anonymisierten Fragebogen das Risikoprofil des Spenders ermittelt. Alle Blutspenden, bei denen ein HIV-Antikörper-Suchtest positiv ausfällt, oder bei denen der Spender einen möglichen Risikokontakt angibt, werden virusinaktiviert und vernichtet. Das Risiko, über Spenderblut infiziert zu werden, ist heute kleiner als 1: 1 Million. (Lackritz et al. 1995). Eine Übertragung von HIV einer infizierten Mutter auf das Neugeborene (vertikale Transmission) kann während der Schwangerschaft, unter der Geburt oder durch Stillen erfolgen. Daher ist der wichtigste Faktor hier die Viruslast während Schwangerschaft und Geburt. Die Übertragungsraten lagen früher in Europa bei 15%. Aufgrund medizinischer Intervention konnten sie heute unter 1% gesenkt werden. Die meisten Kinder infizieren sich perinatal. Wenn möglich wird eine geplante Sectio durchgeführt. Da HIV auch über die Muttermilch übertragen werden kann, sollten HIV-infizierte Mütter nicht stillen. Sehr seltene Übertragungswege stellen Alltagskontakte bei Kontakt von Haut oder Schleimhaut mit infiziertem Blut, „french kissing“ oder Bissverletzungen dar. Keine Übertragungswahrscheinlichkeit besteht bei normalen Alltagskontakten, Kontakt mit Speichel, Tränen oder Schweiß, Küssen auf den geschlossenen Mund und Insektenstichen (Friedland et al. 1986, Castro et al. 1988, Friedland et al. 1990).

1.3 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Bei HIV-Neuinfektion kommt es ohne antiretrovirale Therapie zu den folgenden Krankheitsphasen. Kurze Zeit nach der Erstinfektion kann ein akutes HIV-Syndrom auftreten. Es zeichnet sich durch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Fieber, Lymphadenopathie, Exanthem, Pharyngitis, Arthralgie und Myalgie aus, und kann daher als grippaler Infekt erkannt werden (Hecht et al. 2002). Die symptomatische Phase der akuten HIV-Infektion dauert sieben bis zehn Tage, selten länger als 14 Tage.

Es folgt eine asymptomatische Periode von mehreren Jahren. Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der heute geltenden Klassifikation (siehe Tabelle 1) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Sie sind nicht AIDS-definierend, jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion bzw. eine gestörte zelluläre Immunabwehr zurückzuführen. Im Median acht bis zehn Jahre nach Erstinfektion treten AIDS-definierende Erkrankungen auf, die mit individuellem zeitlichen Verlauf, - ohne antiretrovirale Therapie - in der Regel letal enden.

Die Viruslast – definiert als Zahl der HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Plasma – steigt wenige Tage nach der Infektion an und erreicht nach kurzer Zeit Werte von mehr als 100 Millionen Kopien HIV-RNA/ml. Parallel hierzu fallen die CD4-Zellen deutlich ab. Ihre Zahl stabilisiert sich nach einigen Monaten und kann sogar wieder Normwerte erreichen, jedoch meist nicht mehr die individuellen Ausgangswerte.

Zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern nach vier bis sechs Wochen reduziert sich die Viruslast auf weniger als 1% des initialen Wertes und bleibt jahrelang auf diesem Niveau weitgehend stabil. Dieser Wert wird als „viraler Setpoint“ bezeichnet. Die Höhe der Viruslast kann individuell stark variieren. Je höher der virale Setpoint ist, um so rascher fallen die CD4-Zellen in der Folgezeit ab. Er ist somit, neben Alter und Verlauf der akuten Infektion, ein wichtiger prognostischer Wert (Mellors et al. 1995).

Ab einer CD4-Zellzahl von $<200/\mu\text{l}$ ist mit AIDS-definierenden Erkrankungen zu rechnen (siehe Tabelle 1). In der Prä-HAART-Ära vergingen zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod in der Regel zwei bis vier Jahre. Ohne Therapie erkranken und versterben mehr als 90% aller HIV-Infizierten an AIDS (Hoffmann, Rockstroh und Kamps 2007).

Die CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung unterscheidet drei klinische Kategorien (Tabelle 1) sowie drei CD4-Zellzahlbereiche (Tabelle 2) (CDC 1992). Rückstufungen werden nicht vorgenommen.

Tabelle 1: Die klinischen Kategorien der CDC-Klassifikation	
Kategorie A	Asymptomatische HIV-Infektion
	<ul style="list-style-type: none"> • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte, Lymphadenopathie (LAS)
Kategorie B	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:
	<ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber > 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
Kategorie C	AIDS-definierende Erkrankungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektion (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoencephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting –Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv

Tabelle 2: Labor-Kategorien der CDC-Klassifikation	
Kategorie 1:	>500 CD4-Zellen/µl
Kategorie 2:	200 – 499 CD4-Zellen/µl
Kategorie 3:	<200 CD4-Zellen/µl

1.4 Der HIV-Test

Die HIV-Infektion wird in der Regel indirekt über den Nachweis virusspezifischer Antikörper diagnostiziert. Die Testung auf HIV-Antikörper erfordert einen Suchtest und einen Bestätigungstest. Zudem muss eine weitere Probe desselben Patienten untersucht werden, bevor die Diagnose bestätigt werden kann. Suchtests müssen eine hohe Sensitivität aufweisen, um die Wahrscheinlichkeit eines falsch-negativen Ergebnisses zu minimieren. Es sollten möglichst alle HIV-Typen (HIV-1, HIV-2) und –subtypen abgedeckt sein. Die meisten Suchtests basieren auf dem Prinzip des ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbend Assay) oder verwandter Testformate. Da virusspezifische Antikörper erst 3 bis 12 Wochen nach Infektion nachweisbar werden, sollte die Testung auf eine HIV-Infektion nach Risikokontakt erst nach diesem Zeitraum durchgeführt werden. Weiterentwickelte Tests kombinieren den HIV-Antikörpernachweis mit dem Nachweis des viralen p24-Antigens, um Virusantigen noch vor der Antikörperbildung zu detektieren und so die „diagnostische Lücke“ zu verkleinern. Neben den spezifischen Vor- und Nachteilen des jeweiligen Testformates ist es wichtig zu wissen, welche Subtypen nicht erfasst werden, um falsch negative Ergebnisse bei besonderem Risikoprofil zu vermeiden. Ist ein ELISA-Test auch sechs Monate nach einem potentiellen Infektionsrisiko negativ, geht die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Infektion praktisch gegen Null, vorausgesetzt es hat kein neuer Risikokontakt stattgefunden, und es wurde ein geeigneter Test verwendet (Preiser et al. 2000). Inzwischen sind alternativ mehrere HIV-Schnelltests durch die US-amerikanische Aufsichtsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zugelassen. Das Ergebnis liegt nach ca. 15 bis 30 Minuten vor. Häufig kann Voll- und Kapillarblut verwendet werden (Giles et al. 1999, O’Connell et al. 2003, WHO 2004). Ist das Ergebnis eines Suchtests reaktiv, muss es durch mindestens einen Bestätigungstest abgesichert werden. In Deutschland wird ein Western-Blot oder ein Immunfluoreszenz-Test (IFT, IFA) verwendet. Erst dann sollte von einem „positiven-HIV-Test“ gesprochen werden. Neben der obligaten Sicherung durch einen Bestätigungstest bedarf die serologische Diagnose einer HIV-Infektion immer auch einer zweiten, unabhängig gewonnenen Blutprobe des Patienten. Möglichst erst dann sollte der Patient über die Diagnose informiert werden.

Direkter Nachweis von HIV

Der quantitative Nachweis von viraler RNA im Plasma, die Bestimmung der sogenannten „Viruslast“, wird als prognostischer Marker, zur Therapiekontrolle oder zur Abschätzung der Infektiosität verwendet (Berger 2002). Er ist ein wichtiger Verlaufsparemeter, sollte aber wegen der hohen Kosten nur bei entsprechender Indikation durchgeführt werden. Er eignet

sich nicht als Suchtest für eine HIV-Infektion. Derzeit werden hauptsächlich drei Methoden verwendet: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), Branched DNA (b-DNA) und Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA). Sie unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Nachweisgrenzen als auch des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig ist. Sehr empfindliche Tests können bis zu 50 Kopien/ml nachweisen. Es sollte möglichst nur eine Methode verwendet werden, da die Werte der PCR meist um den Faktor zwei höher sind als die mit b-DNA- oder NASBA ermittelten Werte. Zudem sind aufgrund der methodisch bedingten Schwankungen Veränderungen der Viruslast von weniger als 0,5 Logstufen nicht als signifikant zu bewerten.

1.5 Antiretrovirale Therapie

Die HIV-Erkrankung ist behandelbar, nicht heilbar. Eine Eradikation des HI-Virus ist zur Zeit (noch) nicht möglich. Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist daher die lebensbedrohliche Infektion in eine chronische Erkrankung zu verwandeln.

1.5.1 Antiretrovirale Medikamente und ihre Charakteristika

Zum jetzigen Zeitpunkt stehen für die antiretrovirale Therapie Medikamente aus sechs Substanzklassen zu Verfügung: nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI), der Fusionsinhibitor T-20, der CCR5-Antagonist Maraviroc und der Integrase-Inhibitor Raltegravir (siehe Tabelle 3).

Eine der ersten antiretroviral wirksamen Substanzen war AZT, ein NRTI, das 1987 eingeführt wurde. Ansatzpunkt ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate konkurrieren die NRTI mit den physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül unterscheiden. Da durch Einbau der Nukleosid-analoga keine beständigen Phosphodiesterbrücken zur Doppelstrangbildung aufgebaut werden können, kommt es zum Abbruch der DNA-Kette. Die klinischen Ergebnisse einer Kombinationstherapie aus zwei NRTIs waren bereits denen der Monotherapie bezüglich AIDS-Entwicklung und Mortalität überlegen (Delta 1996, Hammer et al. 1996). Jedoch konnte ab 1995 mit der Einführung der Protease-Inhibitoren erstmals eine nachhaltige signifikante Senkung der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität erreicht werden (Cameron et al. 1998). Der Begriff der „hochaktiven antiretroviralen Therapie“ (HAART) wurde geprägt. Das Zielenzym der PI, die HIV-Protease, spaltet ein virales Makromolekül, das sogenannte gag-

pol-Polyprotein, in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt dadurch die proteolytische Aufspaltung, entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel.

Ebenfalls 1996 kam Nevirapin als erster Vertreter einer weiteren neuen Gruppe von antiretroviralen Medikamenten auf den Markt, den NNRTIs. Sie haben wie die Nukleosidanaloga als Zielenzym die Reverse Transkriptase, binden jedoch direkt, nicht-kompetitiv an das Enzym in einem Bereich, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch wird ein Komplex gebildet, durch den eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase blockiert wird. Diese kann weniger Nukleoside binden, und die Polymerisation wird deutlich verlangsamt.

Seit 2007 ist Maraviroc, ein CCR5-Antagonist, als Vertreter einer neuen Substanzklasse, der Korezeptorantagonisten, zugelassen. Das HI-Virus benötigt neben dem CD4-Rezeptor für den Eintritt in die Zielzelle Korezeptoren. Die beiden wichtigsten sind CXCR4 und CCR5.

Korezeptorantagonisten blockieren den jeweiligen Korezeptor selektiv, so dass die Aufnahme des HI-Virus in die Zielzelle unterbunden wird. HIV-infizierte Menschen mit einem CCR5-Rezeptordefekt sind klinisch gesund. Viren mit Prävalenz für CXCR4 werden als X4-Viren bezeichnet, HIV-Varianten mit CCR5-Tropismus R5-Viren. Mischpopulationen und „dualtrope“ Viren sind möglich. In Kohortenanalysen zeigten 80% aller Viren CCR5-Tropismus. Vor dem Einsatz von Maraviroc ist die Bestimmung des Rezeptortropismus des Patientenvirus notwendig, da nur der Eintritt von R5-Viren blockiert werden kann. Der Rezeptortropismus korreliert mit dem Infektionsstadium. Je höher die CD4-Zellen und je niedriger die Viruslast, um so eher liegen R5-Viren vor (Moyle et al. 2005, Brumme et al. 2005). X4-Viren sind deutlich virulenter und treten erst in späteren Stadien der Erkrankung auf (Connor et al. 1997, Brumme et al. 2005).

Als Vertreter einer weiteren neuen Substanzklasse ist Raltegravir, ein Integrase-Inhibitor, seit Anfang des Jahres 2008 zugelassen. Das Zielenzym, die Integrase, ist neben der Reversen Transkriptase und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme der HIV-Replikation und für das Einschleusen des viralen Genoms in die Zielzelle verantwortlich. Durch Hemmung der Integrase kann die virale DNA nicht mehr in die Wirts-DNA im Zellkern eingebaut werden (Nair 2002). Bislang liegen Daten aus vorläufigen Auswertungen der noch laufenden Phase-III-Studien vor, die bei intensiv vorbehandelten Patienten einen deutlichen Therapieerfolg zeigen (Emmelkamp und Rockstroh 2007, Grinsztejn et al. 2007).

Durch HAART konnten die AIDS-Raten deutlich reduziert werden. Bereits zwischen 1994 und 1998 verringerte sich die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5 pro 100 Patientenjahre – auf weniger als ein Zehntel binnen von vier Jahren. HAART ist allerdings eine Therapie mit ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil (siehe Tabelle 3).

NNRTI sind grundsätzlich gut verträglich, können aber häufig Exantheme, milde ZNS-Störungen und -substanzabhängig- Gynäkomastie oder Dyslipoproteinämie verursachen. Zudem ist durch Hepatotoxizität ein Anstieg der Transaminasen möglich. NRTI und PI weisen häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Für Abacavir ist eine Hypersensitivitätsreaktion typisch. NRTI können über den Mechanismus der mitochondrialen Toxizität deutliche Langzeitnebenwirkungen verursachen. Durch Hemmung der mitochondrialen DNA-Polymerase-gamma kommt es zu einem Abfall der mitochondrialen DNA-Synthese mit gestörter mitochondrialer Atmungskette. Hierdurch können gewebsspezifisch zahlreiche Stoffwechselfvorgänge nicht ausreichend aufrechterhalten werden. Betroffene Organe sind vor allem ZNS, Herz, Leber, Knochenmark, Muskeln und Nerven. So sind Lipodystrophie, Myopathie, Kardiomyopathie, Polyneuropathie, Hyperlaktatämie und Anämie typische Nebenwirkungen einer Therapie mit NRTI (Brinkman et al. 1999, Nolan 2003). Unter PI-Therapie stehen die metabolischen Veränderungen des Lipodystrophie-Syndroms wie Dys- bzw. Hyperlipidämie im Vordergrund (siehe 1.7).

Für die neuen Substanzklassen der Korezeptorantagonisten und Integrase-Inhibitoren, die bislang eine sehr gute Verträglichkeit aufweisen, liegen noch kein Daten zur Langzeitanwendung vor.

Für den Erfolg der Therapie ist u.a. eine sehr hohe Adhärenz der Patienten erforderlich. Die Entwicklung von Kombinationspräparaten und langwirksamer Substanzen kann durch eine verminderte Tablettenzahl pro Tag zu einer erhöhten Adhärenz beitragen. Bei suboptimalen Wirkspiegeln der antiretroviralen Medikamente ist die ohnehin bestehende Gefahr von viraler Resistenzentwicklung deutlich erhöht. Darüber hinaus gibt es viele Patienten, bei denen aufgrund jahrelanger Vorbehandlung ausgeprägte Resistenzen bestehen. Daher ist trotz der bislang erzielten Erfolge die Entwicklung neuer antiretroviraler Medikamente weiterhin dringend erforderlich.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die derzeit zur Verfügung stehenden antiretroviralen Substanzen und ihre Charakteristika.

Tabelle 3 : Antiretrovirale Medikamente und ihre Charakteristika		
Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Abk.	Substanz-u. Handelsname	Charakteristika / Typische Nebenwirkungen
ABC	Abacavir, Ziagen [®]	Hypersensitivitätsreaktion (5%), gute ZNS-Penetration, once-daily
ATZ	Zidovudin, Retrovir [®]	Gastritis, Myelotoxizität, erhöhtes MCV, selten Myopathie /CMP, gute ZNS-Penetration
DDI	Didanosin, Videx [®]	Pankreatitis (bis 10%), Polyneuropathie, Hepatotoxizität
DDC	Zalcitabin, Hivid [®]	Vertrieb eingestellt
d4T	Stavudin, Zerit [®]	Mitochondriale Toxizität, PNP, Laktatazidose, Lipoatrophie, Hepatotoxizität
FTC	Emtricitabin, Emtriva [®]	Wirksamkeit gegen HBV, schnelle Resistenz (M184V), once-daily
3TC	Lamivudin, Epivir [®]	Wirksamkeit gegen HBV, schnelle Resistenz (M184V), once-daily
TDF	Tenofovir, Viread [®]	Nukleotid-Analogon; Nephrotoxizität, once-daily
CBV	AZT+3TC, Combivir [®]	“Standard-Backbone”, bei Anämie AZT auf 250 mg reduzieren
KVX	3TC+ABC, Kivexa [®]	Hypersensitivitätsreaktion (ABC)
TZV	AZT+3TC+ABC, Trizivir [®]	Hypersensitivitätsreaktion (ABC)
TVD	FTC+TDF, Truvada [®] (+ EFV, Atripla [®])	Nephrotoxizität (TDF) (Zulassung geplant Ende 2007)
Nicht Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
DLV	Delavirdin, Rescriptor [®]	In Europa nicht zugelassen, Exanthem (30%)
EFV	Efavirenz, Sustiva [®]	Abendeinnahme, ZNS-Störungen, Gynäkomastie, Dyslipoproteinämie, once-daily
NVP	Nevirapin, Viramune [®]	Einschleichen, Hepatotoxizität: Transaminasenerhöhung (20%) bis Lebersversagen, Exanthem (15%), günstiges Lipidprofil.
Protease-Inhibitoren (PI)		
APV	Amprenavir, Agenerase [®]	Selten, durch Fosamprenavir ersetzt
ATV	Atazanavir, Reyataz [®]	Günstiges Lipidprofil, Hyperbilirubinämie, Interaktion mit PPI, nur bei Vorbehandlung zugelassen, Once-daily
DRV	Darunavir, Prezista [®]	Nicht mit Lopinavir kombinieren, milde gastrointest. NW, initiales Erythem (7%), geringe Dyslipidämie
FPV	Fosamprenavir, Telzir [®]	Nicht mit Lopinavir kombinieren, Sulfonamid
IDV	Indinavir, Crixivan [®]	Nephrolithiasis (5-25%); dermale NW, Paronychie (4-9%), Hyperbilirubinämie
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir, Kaletra [®]	Gastrointestinale NW, deutliche Lipodystrophie, Dyslipidämie
NFV	Nelfinavir, Viracept [®]	Diarrhoe; keine Boosterung sinnvoll
RTV	Ritonavir, Norvir [®]	Boostern anderer PIs; kühl Lagern, cave bei Leberfunktionsstörungen
SQV	Saquinavir, Invirase 500 [®]	Sehr gute Verträglichkeit
TPV	Tipranavir, Aptivus [®]	Gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren, nur bei Vorbehandlung zugelassen, Dyslipidämie, Transaminasenerhöhung, Interaktionen, Doppel-PI-Strategie nicht sinnvoll
Fusionsinhibitoren		
T-20	Enfuvirtide, Fuzeon [®]	Nur bei Vorbehandlung zugelassen, Salvage-Medikament, subkutane Gabe, lokale Hautreaktion (98%), vermehrt Lymphadenopathien und bakt. Pneumonien
CCR5-Antagonisten		
MVC	Maraviroc, Celsentri [®]	Vor Therapie Bestimmung des Rezeptortropismus, zugelassen für vorbehandelte Pat. mit CCR5-tropen HIV-Stämmen, gut verträglich, selten milde zentralnervöse, orthostatische und gastrointestinale Nebenwirkungen, noch keine Langzeiterfahrungen
Integrase-Inhibitoren		
RGV	Raltegravir, Isentress [®]	Erhältlich über Expanded-Access-Programm, bisher gut verträglich, noch keine Langzeiterfahrungen

1.5.2 Beginn einer antiretroviralen Therapie

Die Indikation zur antiretroviralen Therapie steht auf den drei Säulen Klinik, CD4-Zellzahl und Viruslast. Der optimale Zeitpunkt des antiretroviralen Therapiebeginns wurde zeitweilig kontrovers diskutiert. Es existieren mittlerweile übereinstimmende Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) (Clumeck et al. 2008). Aufgrund einer immer besser verträglichen und wirkungsvolleren Therapie wird der Beginn der HAART früher empfohlen. Zudem wird das Alter des Patienten und mögliche Begleiterkrankungen berücksichtigt. Eine antiretrovirale Therapie sollte im klinischen Stadium B und C – unabhängig von der Höhe der CD4-Zellzahl - und im Stadium CDC A bei CD4-Zellen unterhalb von 200/ μ l zügig begonnen werden. Ebenso wird aufgrund neuer Daten bei asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl zwischen 200 und 350/ μ l der Beginn einer antiretroviralen Therapie empfohlen. Bei CD4-Zellzahlen oberhalb von 350/ μ l und einer Viruslast von unter 100.000/ml sollte in Abhängigkeit des CD4-Zell-Verlaufes, des Alters und möglicher Begleiterkrankungen eine HAART eingeleitet werden (siehe Tabelle 4).

Wichtig ist es, die individuellen Faktoren des Patienten zu berücksichtigen. Die zu erwartende Adhärenz ist ein wichtiger Prädiktor für den Therapieerfolg (Le Moing et al. 2002, Wood et al. 2003, 2004). Mit steigendem Lebensalter ist die immunologische Regenerationskapazität reduziert (Ledermann et al. 2000, Grabar et al. 2004). Zudem nimmt das Risiko opportunistische Infektionen zu entwickeln mit dem Lebensalter zu (Philipps 2004).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die aktuell vorliegenden Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS).

Tabelle 4: Leitlinien zum Zeitpunkt des antiretroviralen Therapiestarts		
Klinisches Stadium	CD4-Zellen/μl	Beginn HAART
CDC B+ C	Alle Werte	- Empfohlen (EACS 2008)
CDC A	<200	- Empfohlen (EACS 2008)
	200-350	- Empfohlen (EACS 2008)
	>350	- VL <100.000/ml anbieten, wenn CD4-Zellabfall >50-100/ μ l pro Jahr oder Alter >55 J oder HCV-Koinfektion (EACS 2008)

EACS 2008: European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. (Clumeck et al. 2008)

1.6 Therapieerfolg und –Versagen

Das Ansprechen der HAART kann anhand von Viruslast, Zahl der CD4-Zellen und dem klinischen Verlauf bewertet werden. Wichtigstes Ziel der antiretroviralen Therapie sollte aber immer sein, das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität zu verlängern (Hoffmann, Rockstroh und Kamps 2007).

1.6.1 Virologischer Therapieerfolg und –Versagen

Die Viruslast sinkt unter HAART biphasisch. Nach einem anfänglichen sehr schnellen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur langsam sinkt. Als virologischer Therapieerfolg wird ein Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml verstanden. Dies sollte unter antiretroviraler Therapie nach drei bis vier Monaten erreicht werden. Bei anfangs sehr hohen Werten kann dies etwas länger andauern. Jedoch ist eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze auch noch nach sechs Monaten generell als Therapieversagen zu bewerten.

Ein späteres Therapieversagen ist wahrscheinlich, wenn die Viruslast in einer ersten Kontrolle vier Wochen nach Therapiebeginn nicht wenigstens unter 5.000 Kopien/ml oder nach acht Wochen nicht mindestens unter 500 Kopien/ml liegt oder um mindestens eine Logstufe im Vergleich zum Ausgangswert abgefallen ist (Maggiolo et al. 2000, Demeter et al. 2001). Auch eine wieder ansteigende Viruslast ist als virologisches Therapieversagen zu bewerten. Dies muss jedoch mit einer kurzfristigen Kontrolle bestätigt werden.

Hiervon zu trennen sind vorübergehende geringe Anstiege der Viruslast, sogenannte „Blips“, mit Werten von bis zu 1000 Kopien/ml. Sie treten bei 20-40% der Patienten unter HAART auf (Sungkanuparph et al. 2005), Anstiege bis 200 Kopien/ml sogar noch häufiger (Nettles et al. 2005). Definitionsgemäß muss die Viruslast des Patienten vorher und nachher unter der Nachweisgrenze liegen. Das Risiko für ein späteres virologisches Versagen scheint nicht erhöht zu sein (Martinez et al. 2005). Jedoch ist bei hohen Blips (>200-500 Kopien/ml) Vorsicht geboten, da eine nur gering erhöhte, aber regelmäßig gemessene Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze ein deutlich gesteigertes Resistenzrisiko bedeutet (Nettles et al. 2004). Wie lange ein virologischer Therapieerfolg anhält ist nicht genau bekannt. Je nach Studie schwanken die Werte zwischen 58 und 98% bezogen auf eine Viruslast unter der Nachweisgrenze über einen Therapiezeitraum von drei bis sechs Jahren (Phillips et al. 2001, Gulick et al. 2003, 2004). Die Zahlen für ein echtes virales Therapieversagen gehen in den letzten Jahren immer stärker zurück, vorausgesetzt dass die Therapie nicht unterbrochen wird.

1.6.2 Immunologischer Therapieerfolg und –Versagen

Unter dem immunologischen Therapieerfolg wird ein Anstieg der CD4-Zellen verstanden. Genauer definiert ist dies jedoch nicht. Je nach Studie werden Anstiege um 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/ μ l oder Anstiege auf über 200 oder 500 CD4-Zellen/ μ l als Erfolg gewertet. Wie bei der Viruslast verläuft der Anstieg der CD4-Zellen biphasisch, nur mit leichter zeitlicher Verzögerung. Nach einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten verlangsamt sich die Zunahme der CD4-Zellen in den nächsten Monaten. Wenn sich die CD4-Zellen normalisiert haben, ist ein erneuter, signifikanter Abfall unwahrscheinlich, so lange die Viruslast unter der Nachweisgrenze bleibt (Phillips et al. 2002). In diesen Fällen kann die Bestimmung der CD4-Zellen seltener durchgeführt werden. Als immunologisches Versagen wird ein fehlender Anstieg oder ein Absinken der CD4-Zellen unter HAART bezeichnet. Unter einem diskordanten Ansprechen wird verstanden, wenn nicht alle Therapieziele – virologisch, immunologisch, klinisch - erreicht werden. So kann eine HAART immunologisch sehr effektiv sein und erhebliche CD4-Zellanstiege bewirken, während die Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze bleibt (Kaufmann et al. 1998, Mezzaroma et al. 1999, Ledergerber et al. 2004). Umgekehrt kann vor allem bei älteren Patienten oder bei Patienten mit intra-venösem Drogenkonsum der virologische Therapieerfolg sehr gut sein, immunologisch jedoch kein oder nur ein geringes Ansprechen gesehen werden (Ledermann et al. 2000, Dragstedt et al. 2004, Grabar et al. 2004). Aufgrund der HAART-unabhängigen individuellen Regenerationskapazität des Immunsystems erscheint es nicht sinnvoll, die CD4-Zellen als entscheidendes Kriterium für den Erfolg einer HAART heranzuziehen. Der virologische Erfolg ist besser geeignet, um die Wirksamkeit eines bestimmten Regimes zu beurteilen.

1.6.3 Klinischer Therapieerfolg und -Versagen

Meist werden zur Beurteilung des klinischen Erfolges Endpunkte wie AIDS-Erkrankung oder Tod herangezogen. Das Risiko an AIDS zu erkranken bzw. zu versterben hat sich von 1998 bis 2002 gegenüber den Jahren 1996 bis 1997 fast halbiert (Mocroft et al. 2003).

Jedoch sollte auch berücksichtigt werden, ob sich der klinische Zustand eines Patienten, der unter konstitutionellen Symptomen leidet, unter HAART bessert. Der tatsächliche klinische Therapieerfolg des Einzelnen ist schwierig zu bestimmen, da sich verhinderte Symptome und Erkrankungen einer konkreten Messbarkeit entziehen.

Insgesamt ist der klinische Erfolg abhängig vom virologischen und/oder immunologischen Ansprechen. Das Ausmaß des virologischen Therapieerfolgs ist von großer Bedeutung für die Verhinderung einer AIDS-Erkrankung (Ledergerber et al. 1999, Salzberger et al. 1999,

Thiebaud et al. 2000). Morbidität und Mortalität lassen sich aber auch dann signifikant senken, wenn die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze gesenkt werden kann (Mezzaroma et al. 1999, Deeks 2000, Grabar et al. 2000, Piketty et al. 2001).

Als klinisches Versagen werden Endpunkte wie AIDS-Erkrankung oder Tod gewertet. Ausnahme hierbei ist ein Immunrekonstitutionssyndrom - das Auftreten einer opportunistischen Infektion unter steigenden CD4-Zellen ist Ausdruck der Regeneration des Immunsystems.

Neue AIDS-Erkrankungen sind bei Patienten, die in den Schwerpunktzentren kontinuierlich behandelt werden, sehr selten geworden. Durch das längere Überleben der Patienten kommt den Langzeitnebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie größere Bedeutung zu. Das Auftreten von schweren oder eventuell tödlichen Nebenwirkungen einer HAART ist ebenfalls als klinisches Therapieversagen zu werten. Auch andere Ursachen, wie Leber- oder kardiovaskuläre Erkrankungen, die mit einer hohen Mortalität behaftet sein können (siehe 1.7), sind zur Beurteilung eines langfristigen klinischen Therapieerfolges zu berücksichtigen (Reisler et al. 2003).

1.7 Begleiterkrankungen

Aufgrund gleicher oder ähnlicher Übertragungswege sind Koinfektionen mit Hepatitis-Viren bei HIV-infizierten Patienten häufig. Viele HIV-infizierte Patienten haben als Begleiterkrankung eine Polytoxikomanie. Aufgrund der eingeschränkten Immunlage treten häufiger infektiöse Erkrankungen z.B. des Respirationstraktes, sexuell übertragbare Krankheiten auf. Viele Patienten leiden an spezifischen Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie wie Lipodystrophie, Hepatotoxizität, gastrointestinalen Beschwerden oder hämatologischen Veränderungen.

1.7.1 HCV-Koinfektion

Man schätzt, dass in Deutschland 15% und in den USA 30% der HIV-Infizierten eine Koinfektion mit HCV haben. In Spanien mit einer hohen Zahl von intravenösen Drogenkonsumenten wird bei mindestens 50% der HIV-Infizierten von einer HCV-Koinfektion ausgegangen. Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten rund zehnmals infektiöser als HIV ist, sind besonders intravenös Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten, die vor der Entdeckung von HCV Anfang der 90er Jahre und der routinemäßigen Testung behandelt wurden, von einer Doppelinfection betroffen. In der Risikogruppe der intravenös Drogen-

abhängigen sind ca. 80% der Patienten HCV-positiv. Bei Nadelstichverletzungen liegt die Transmissionswahrscheinlichkeit für HCV bei 2-8%. Das Risiko einer sexuellen Übertragung von HCV ist mit <1% gering. Eine HIV-/HCV-Doppelinfection ist daher bei homosexuellen Männern eher seltener anzutreffen. Auch die Wahrscheinlichkeit einer perinatalen Übertragung von HCV ist bei Immunkompetenten mit <1% gering.

Patienten mit HIV/HCV-Koinfection haben eine signifikant höhere HCV-Virämie als HCV-Monoinfizierte. Da das Risiko der Transmission von der Höhe der Plasmavirämie abhängt, ist das Risiko einer Übertragung auf Dritte bei diesen Patienten erhöht. Der klinische Verlauf der Hepatitis C bei HIV-Koinfection ist beschleunigt, insbesondere ausgeprägter bei HIV-assoziierten Immunsuppression. Daher kann durch eine HAART über die verbesserte Immunfunktion der ungünstige Verlauf der Hepatitis C verbessert werden. Die Hepatitis-assoziierte Mortalität hat bei sinkender HIV-Mortalität erheblich zugenommen. In einigen Zentren ist das Leberversagen die häufigste Todesursache bei HIV-infizierten Patienten. Eine Eradikation des Virus ist möglich. Daher sollte jedem Patienten eine HCV-Therapie angeboten werden, sofern die Vorteile das Risiko der Therapie überwiegen (Rockstroh et al. 2008). Problematisch sind Wechselwirkungen zwischen HCV-Therapie und HAART und die verstärkte Hepatotoxizität mancher HAART-Regime durch die HCV-Infektion selbst. Bis zu 10% der Patienten müssen wegen schwerwiegender Leberfunktionsstörungen die HAART beenden. Daher sollte bei Patienten ohne HAART wenn möglich erst HCV vor HIV behandelt werden. Jedoch sind CD4-Zellen unter 200/ μ l eine relative Kontraindikation für den Beginn einer Hepatitis C Therapie. Die Therapie der Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten unterscheidet sich nicht in der Medikation. Die Standardkombination ist PEG-Interferon-alpha und Ribavirin (Rockstroh et al. 2008). Jedoch sind die Ansprechraten aufgrund des Immundefektes geringer und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen häufiger. Der Verlauf der HIV-Infektion wurde in den durchgeführten Therapiestudien nicht negativ beeinflusst (Soriano et al. 2002, Rockstroh und Spengler 2004).

1.7.2 HBV-Koinfection

Das Hepatitis B-Virus ist weltweit einer der häufigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Bis zu 95% aller HIV-infizierten Patienten haben eine Hepatitis B durchgemacht, etwa 10 bis 15% haben eine chronische Hepatitis B - mit deutlichen Schwankungen zwischen geographischen Regionen und Risikogruppen. HBV wird vor allem sexuell und parenteral übertragen. Bei einer Nadelstichverletzung liegt die Transmissionswahrscheinlichkeit bei 30%. Der klinische Verlauf der Hepatitis B bei HIV-Koinfection wird wie bei HCV-Infektion

durch das Ausmaß der HIV-assoziierten Immunsuppression bestimmt. Bei verminderter Immunfunktion ist die HBV-Replikation deutlich gesteigert. Patienten mit einer HIV-/HBV-Doppelinfection haben ein fünffach erhöhtes Risiko für einen chronischen Verlauf, die Progression der Erkrankung ist schneller und das Zirrhose-Risiko erhöht. Bei zunehmender Verschlechterung des Immunsystems sind Reaktivierungen der HBV-Infektion möglich. Die Hepatitis-assoziierte Mortalität ist im Vergleich zu HIV-negativen Patienten 15fach erhöht (Konopnicki et al. 2005). Die Symptomatik der Hepatitis B ist bei HIV-Koinfection durch die eingeschränkte zelluläre Immunität weniger stark ausgeprägt als bei HBV-Monoinfection. Die Schädigung der Hepatozyten ist geringer und die Transaminasen daher häufig nur gering erhöht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand hat die HIV/HBV-Koinfection keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion. Durch die Abnahme der HIV-assoziierten Mortalität ist es insgesamt zu einer Zunahme der Mortalität an lebertypischen Komplikationen gekommen. Eine akute Hepatitis B sollte nicht medikamentös therapiert werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Ausheilung vergleichsweise groß ist, und derzeit keine sicheren Daten vorliegen. Die Therapie der chronischen Hepatitis B bei HIV-Koinfection ist aufgrund der eingeschränkten Immunfunktion problematisch. Eine Eradikation ist aktuell nicht möglich (Brook et al. 2005, Soriano et al. 2005, 2006) Es sollte gemäß der Richtlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) bei HBV-DNA >2000 IU/ml und erhöhten Transaminasen eine Serokonversion von HbeAg zu anti-HBe und eine damit verbundene Suppression von HBV-DNA angestrebt werden (Rockstroh et al. 2008). Zur Therapie stehen neben Interferon-alpha und PEG-Interferon bestimmte NRTIs zur Verfügung. Diese sind z.T. noch nicht zur Behandlung der Hepatitis B zugelassen. Hierzu gehören die Nukleosidanaloga Lamivudin und Emtricitabin, sowie die Nukleotidanaloga Adefovir und Tenofovir (Murphy und Wilcox, 2004). Entecavir und Telbivudin sind in Europa noch nicht zugelassen (Rockstroh et al. 2008). Es sollte ein Nukleosid- mit einem Nukleotidanalogen kombiniert werden. Dies kann - nach Resistenzbestimmung – auch im Rahmen einer HAART erfolgen. Alternativ sollte bei Leberzirrhose die Vorstellung zur Organtransplantation in Betracht gezogen werden. Alle Patienten mit einer HIV-Infektion und negativer Hepatitis-B-Serologie sollten geimpft werden. Aufgrund der Immunsuppression kann der Impferfolg vermindert sein. Der Anteil der Non-responder ist mit 30% gegenüber 2,5% bei Immunkompetenten deutlich erhöht. Therapienaive Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l sollten erst eine HAART erhalten und dann bei steigenden CD4-Zellen immunisiert werden. Eine jährliche Prüfung des anti-Hbs-Status ist empfohlen.

1.7.3 Polytoxikomanie

Bei vielen HIV-infizierten Patienten als Begleiterkrankung ein intravenöser Drogenabusus vor. Zumeist besteht eine Polytoxikomanie. Diese Patientengruppe ist besonders gefährdet, da häufig zusätzlich andere, insbesondere infektiöse Erkrankungen auftreten. Ein intravenöser Drogenkonsum erhöht das Risiko einer HCV- oder HBV-Koinfektion. Zudem kann es bei Polytoxikomanie zu Substanzinteraktionen mit einer antiretroviralen Therapie kommen. Ritonavir inhibiert den Metabolismus von Amphetaminen, Ketaminen und LSD. Es sind Todesfälle unter der gleichzeitigen Einnahme von Ritonavir und Amphetaminen bzw. MDMA (Ecstasy) und Gammahydroxybutyrat (Liquid Ecstasy) beschrieben (Hales et al. 2000, Antoniou und Tseng 2002). Bei Methadonsubstitution kann sich der Bedarf unter der Gabe der NNRTIs Efavirenz und Nevirapin deutlich erhöhen. Ebenso können Anpassungen der Methadondosis bei Ritonavir, Nelfinavir und Lopinavir erforderlich sein (McCance-Katz et al. 2003). Bei Tenofovir scheinen keine relevanten Interaktionen mit Methadon zu bestehen (Smith et al. 2004).

1.7.4 Nebenwirkungen antiretroviraler Medikamente

Viele Patienten leiden an typischen kurzfristigen unerwünschten Wirkungen und charakteristischen Langzeitnebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie.

1.7.4.1 Lipodystrophie-Syndrom

Diese häufige HAART Nebenwirkung umfasst klinische und metabolische Veränderungen. Es kommt zu einem regionalen oder generalisierten Verlust des subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) vor allem in Gesicht, an Gesäß und Extremitäten. Zusätzlich kann eine zentrale Adipositas durch Akkumulation von viszeralem Fettgewebe mit gastrointestinalen Beschwerden (Völlegefühl) auftreten. Seltener sind Fettgewebsvermehrungen an den Mammae, im dorsozervikalen Bereich, an Bauch oder Lipome der Extremitäten. Es können zudem metabolische Störungen wie Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie, eine gestörte Glucosetoleranz und Insulinresistenz bis zur möglichen Entwicklung eines Diabetes mellitus auftreten. Diese Störungen ähneln denen des metabolischen Syndroms. Bezüglich einer daraus abzuleitenden Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch das Lipodystrophie-Syndrom gibt es widersprüchliche Studienergebnisse (Holmberg et al. 2002, Mary-Krause et al. 2003). Insgesamt scheint aber das kardiovaskuläre Risiko für HIV-infizierte Patienten erhöht zu sein (Bozzette et al. 2003, D'Arminio et al. 2004). Ungefähr 30 bis 50% der Patienten mit einer antiretroviralen Therapie leiden an einem Lipodystrophie-

Syndrom. Es tritt häufiger unter Proteaseinhibitoren auf, kann aber unter allen Medikamentenkombinationen vorkommen. Unter NRTI-Therapie stehen Fettverteilungsstörungen im Vordergrund, die metabolischen Veränderungen sind eher gering. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt mit der Dauer der Therapie, dem Alter der Patienten, dem Ausmaß des Immundefekts sowie bei vorbestehender Hypertriglyzeridämie (John et al. 2001). Pathogenetisch liegt eine der Ursachen in der mitochondrialen Toxizität der antiretroviralen Medikamente. Die Diagnose von Fettverteilungsstörungen kann durch „dual energy x-ray absorptiometry“ (DEXA), CT, MRT oder Sonographie früh gestellt werden. Die Messung des Taillenumfangs (Waist circumference) hat sich zudem als sensitive und spezifische Methode erwiesen. Die Bestimmung von Triglyceriden und HDL-/LDL-Cholesterin sollte vor Therapiebeginn und mindestens 3-6 Monate nach Einleiten oder Umstellen einer HAART erfolgen. Darüber hinaus sollte regelmäßig eine Bestimmung der Nüchtern glukose erfolgen. Therapeutische Strategien zeigen bisher nur begrenzten Erfolg. Die Behandlungsoptionen umfassen generelle Empfehlungen wie fettarme Diät, körperliche Betätigung, Nikotinkarenz, Blutdrucksenkung oder einen Wechsel im antiretroviralen Therapieregime (z.B. Austausch von PIs gegen NNRTIs). Die Zielwerte für LDL-Cholesterin sind in Anlehnung an das kardiovaskuläre Risikoprofil Nicht-HIV-infizierter Patienten formuliert. Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden oder insulinsensitivierenden Therapie ist aktuell nicht durch Studien belegt, jedoch ist von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko als Langzeitfolge auszugehen. Statine können erfolgreich zur Cholesterinsenkung eingesetzt werden. Die Indikation liegt bei LDL-Werten ab 200-500 mg/l. Aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege u.a. mit Proteasehemmern treten allerdings vermehrt Nebenwirkungen auf. Allein Pravastatin ist in Kombination mit Protease-Inhibitoren möglich. Fibrate sind effektiv zur Triglyceridsenkung einsetzbar. Sie sollten bei exzessiv erhöhten Werten >1000 mg/dl zur Anwendung kommen. Eine Kombination von Statinen mit Fibraten ist aufgrund des ähnlichen Nebenwirkungsprofils (Rhabdomyolyse, Lebertoxizität) zu vermeiden. Metformin zeigt neben positiven Effekten auf Insulin- und Blutzuckerspiegel eine Tendenz zur Reduktion von intraabdominellen Fettgewebe und muskulärer Verfettung (Driscoll et al. 2004).

1.7.4.2 Hepatotoxizität

Leberwerterhöhungen sind während einer antiretroviralen Therapie häufig. Schwere Leberschäden kommen in bis zu 6% vor (Becker 2004). Der Grad der Hepatotoxizität variiert zwischen sehr leichten und reversiblen Transaminasenanstiegen und einem sehr seltenen Leberversagen. Er ist abhängig von Substanzklasse bzw. Wirkstoff (siehe Tabelle 3) sowie

einer hepatischen Vorschädigung, z.B. durch virale Hepatitiden, Alkoholabusus oder metabolische Schäden. Hier sollten antiretrovirale Medikamente nur unter engmaschiger Kontrolle der Leberenzyme eingesetzt werden. Ein Transaminasenanstieg ist in Abhängigkeit von der Medikamentenklasse zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu erwarten. Bei dem NNRTI Abacavir treten Hypersensitivitätsreaktionen in den ersten 3 Monaten auf, bei NRTIs kommt es erst nach mehr als 6 Monaten durch mitochondriale Toxizität zu einer Steatosis hepatis (Montessori et al. 2003). Unter Nevirapin sind schwere Verläufe bis hin zu letal verlaufendem Leberversagen beschrieben. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer chronischen Hepatitis, Frauen mit niedrigem Körpergewicht und Patienten mit einem guten Immunstatus mit CD4- Zellen über 250/ μ l (Sanne et al. 2005). Eine Nevirapin-Therapie sollte unter Kontrolle der Transaminasen einschleichend dosiert werden. Bei einem Anstieg der Leberwerte über das 5 fache der Norm in den ersten 4 Monaten sollte die Nevirapin-Gabe sofort beendet werden, bei gleichzeitig vorliegendem Exanthem bereits bei leicht erhöhten Transaminasen (über 2fachem Normwert). Zu beachten ist jedoch, dass eine schwere Lebertoxizität auch noch nach mehreren Monaten auftreten kann (Sulkowski et al. 2002).

1.7.4.3 Gastrointestinale Beschwerden

Typisch Symptome sind Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Weiterhin können Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Meteorismus und selten Obstipation auftreten. Gastrointestinale Beschwerden gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen und können bei fast allen antiretroviralen Medikamenten auftreten (Johnson et al. 2003). In den meisten Fällen treten die Symptome zu Beginn der Behandlung auf und lassen nach ein bis vier Wochen nach. Bei neu aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden unter einer länger bestehenden HAART sollte an eine Gastritis oder eine infektiöse Enteritis gedacht werden. Häufig kann durch eine Modifizierung in der Medikamenteneinnahme, Ernährungsanpassung, Antiemetika und allgemein ruborierenden Maßnahmen eine Linderung der Beschwerden erreicht werden. Bei Exsikkose und Mangelernährung ist eine Substitution notwendig. Länger bestehende Symptomen sollten eine Umstellung des antiretroviralen Therapieregimes zur Folge haben, da sonst unweigerlich Adhärenzprobleme entstehen.

1.7.4.4 Hämatologische Veränderungen

Einige antiretrovirale Substanzen haben ein myelosuppressives Potential. Primär ist die Erythrozytopoese betroffen. Insbesondere AZT verursacht eine Makrozytose bis Anämie. Bei schwerem Hämoglobin-Abfall in den ersten drei Monaten sollte AZT umgehend abgesetzt

werden. Jedoch kann die Differenzierung bei Begleittherapien, z.B. mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), erschwert sein. Bei zusätzlich gestörter Granulozytopenese sollte immer die Umstellung des antiretroviralen Therapieregimes auf eine weniger myelo-suppressive Kombination (PIs, NNRTIs) erwogen werden. Bei fehlenden Optionen zur Umstellung kann die Anämie durch eine Erythropoetinsubstitution therapiert werden (Henry et al. 2004). Bei ausgeprägter Leukopenie ist die absolute CD4-Zellzahl häufig vermindert ohne das ein immunologisches Therapieversagen vorliegt. Der prozentuale Anteil der CD4-Zellen bzw. die CD4/CD8-Ratio sind in dieser Situation die verlässlicheren Parameter und dann annähernd normal.

1.8 AIDS-definierende Erkrankungen / Opportunistische Infektionen

In den westlichen Industrieländern treten viele opportunistische Infektionen (OI) seltener auf, insbesondere Infektionen, die mit einer massiven Immunschwäche assoziiert sind. Bei den meisten Patienten, die heute an schweren opportunistischen Infektionen erkranken, ist die HIV-Infektion zuvor unerkannt geblieben. Je schlechter der Immunstatus eines Patienten ist, um so früher sollte eine rasche und gezielte Diagnostik durchgeführt werden, um einen schnellen Therapiebeginn zu ermöglichen. In Abhängigkeit von dem Immunstatus sind bestimmte opportunistische Infektionen als wahrscheinlicher anzunehmen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die entsprechenden Schwellenwerte.

Tabelle 5: CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte AIDS-definierende Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Oberhalb der Grenzwerte sind die einzelnen OIs eher die Ausnahme.	
Ohne Grenze	Kaposi-Sarkom, pulmonale TB, HZV, bakterielle Pneumonie, Lymphom
Ab <250/µl	PCP, Soorösophagitis, PML, HSV
Ab <100/µl	Zerebrale Toxoplasmose, HIV-Enzephalopathie, Kryptokokkose, Miliar-TB
Ab <50/µl	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose

1.8.1.1 Ösophageale Candidiasis

Candidosen sind Infektionen mit hefebildenden Pilzen. Der häufigste der 20 pathogenen Stämme ist *Candida albicans*. Eine Soorösophagitis tritt meist mit oropharyngealer Beteiligung auf. Typische Symptome sind Dysphagie und retrosternales Brennen. Die klinische Diagnosestellung ist meist ausreichend. Eine einwöchige orale Gabe von Fluconazol ist Therapie der Wahl. Bei persistierenden Beschwerden sollte mittels Abstrichen und Ösophagogastroduodenoskopie eine Probenentnahme zur Diagnosesicherung erfolgen. Die

Soorösophagitis tritt oft zusätzlich zu anderen opportunistischen Infektionen auf, so dass ggf. eine weiterführende Diagnostik angezeigt ist. Grundsätzlich ist eine Candidose ein wichtiger Indikator einer Immunschwäche und sollte auch bei gutem Immunstatus Anlass sein, den Beginn einer antiretroviralen Therapie zu erwägen.

1.8.1.2 Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Die PCP ist eine der häufigsten opportunistischen Infektionen. *Pneumocystis jirovecii* (ehemals *carinii*) ist eine Pilzart und verursacht eine schwere interstitielle Pneumonie. Die typische Symptomtrias besteht aus trockenem Reizhusten, subfebrilen Temperaturen und einer langsam progredienten Belastungsdyspnoe. Ein subakuter Verlauf ist charakteristisch. Häufig kommt es im Verlauf zu einer respiratorischen Insuffizienz mit möglicher Beatmungspflichtigkeit und hoher Mortalität. Die Schwere der Erkrankung steigt mit dem Alter der Patienten. Die Diagnose wird konventionell radiologisch oder mittels HR-CT der Lunge gestellt. Es findet sich eine charakteristische schmetterlingsförmige interstitielle Zeichnungsvermehrung, die mittels CT von anderen pulmonalen Infektionen relativ sicher abgegrenzt werden kann. Zur Diagnosesicherung kann eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht sollte sofort mit der Therapie begonnen werden. Mittel der Wahl ist die Gabe von Cotrimoxazol über 21 Tage und adjuvanter Steroidtherapie über 5 bis 10 Tage. Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l sollten eine Prophylaxe erhalten. Auch hier ist Cotrimoxazol Mittel der Wahl. Ein Großteil der erkrankten Patienten ist nicht antiretroviral vorbehandelt. Nach suffizienter Therapie der PCP sollte mit einer HAART begonnen werden. International wird meist mit PCP-Therapiebeginn auch die antiretrovirale Medikation gestartet. Unter HAART und suffizienter Prophylaxe sind die früher häufigen Rezidive selten geworden. Bei ausreichender Immunrestitution mit CD4-Zellen $>200/\mu$ l über 3 Monate kann die PCP-Prophylaxe beendet werden.

1.8.1.3 Pulmonale Tuberkulose

Tuberkulose ist global gesehen die bedeutendste opportunistische Erkrankung (UNAIDS 2003). Mehr als 10 Prozent aller Patienten mit Tuberkulose sind mit dem HI-Virus infiziert. Etwa 30% der weltweit HIV-infizierten Menschen sind mit einem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (MTB) koinfiziert. Über zwei Drittel dieser Patienten leben in Subsahara-Afrika (Colebunders und Lambert 2002). In Osteuropa ist die Verbreitung von multiresistenten MTB-Stämmen zunehmend. In Ländern, in denen HAART zur Verfügung steht, geht die Inzidenz der Tuberkulose jedoch kontinuierlich zurück. Das Risiko, bei einer

Infektion mit MTB an einer Tuberkulose zu erkranken, ist bei HIV-infizierten Personen gegenüber Immunkompetenten etwa 5 bis 10fach erhöht (UNAIDS 2003). Typischerweise kann eine Tuberkulose unabhängig von der CD4-Zellzahl auftreten, Mit zunehmender Immundefizienz treten vermehrt atypische pulmonale, miliare oder rein extrapulmonale Verlaufsformen auf. Es findet sich eine klassische B-Symptomatik aus Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Bei der pulmonalen Tuberkulose zeigten sich radiologisch charakteristischerweise unscharf abgrenzbare, oberlappen-betonte Infiltrate mit Kavernenbildung, Kalzifikationen und oft alten narbig-fibrotischen Veränderungen. Sputum, Bronchialsekret, Magensaft und andere biologische Materialien werden mikroskopisch und kulturell auf säurefeste Stäbchen untersucht. Eine PCR ist möglich. Das Ergebnis der Kultur liegt bei positivem Nachweis nach 2 bis 5 Wochen vor, bis zu einem sicher negativen Ergebnis können 6 bis 8 Wochen vergehen. Daher sollte bereits bei mikroskopischem Nachweis oder starkem Verdacht auf eine Tuberkulose unter stationären Bedingungen isoliert und therapiert werden. Meist ist eine Standardtherapie über 6 Monate erfolgreich. Zunächst wird eine Vierfachkombination aus Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid über zwei Monate und im Anschluss eine Zweifachkombination aus Rifampicin und Isoniazid über mindestens vier Monate gegeben. Zur Prophylaxe einer peripheren Polyneuropathie unter Isoniazid sollte zusätzlich Vitamin B6 (Pyridoxin) kombiniert werden. Typische Nebenwirkungen der Tuberkulostatika sind weiter gastrointestinale Beschwerden, Hepatoto- und Myelotoxizität, cerebrale Symptome, Ototoxizität, Farbsehstörungen und Anstieg des Harnsäurespiegels. Unter der Therapie muss das Sputum wöchentlich, im Verlauf bei negativem Befund monatlich kontrolliert werden. Rezidive treten vor allem bei zu kurzer Therapiedauer oder Medikamentenresistenzen auf (Korenromp et al. 2003). Individuell kann eine Verlängerung der Therapie auf neun oder mehr Monate notwendig sein. Durch eine MTB getriggerte Immunaktivierung wird die virale HIV-Replikation gefördert und so die HIV-Infektion negativ beeinflusst. Dennoch ist bei therapienaivem Patienten der synchrone Beginn von antiretroviraler und tuberkulostatischer Therapie problematisch. In 25 bis 60% kommt es zu einem Immunrekonstitutionssyndrom mit Exazerbation der TB. Durch ausgeprägte Wechselwirkungen stehen zudem nur bestimmte HAART-Regime zur Verfügung. Die Behandlung der Tuberkulose hat in jedem Fall Vorrang. Bei Patienten mit fortgeschrittener Immundefizienz (CD4-Zellen $<100/\mu\text{l}$) ist jedoch aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos ein rascher Beginn der HAART etwa 14 Tage nach Beginn der tuberkulostatischen Therapie zu empfehlen (Dean et al. 2002). Patienten, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, sollten die HAART modifiziert weiter erhalten. Bei latenter Tuberkuloseerkrankung ist eine

Isoniazid-Monotherapie über 9 Monate indiziert. Der wichtigste Faktor für den Erfolg einer tuberkulostatischen Therapie ist die Adhärenz. Bei Patienten aus Risikogruppen sollte daher eine kontrollierte Einnahme der Therapie unter direkter Aufsicht (DOT) erwogen werden.

1.8.1.4 Zerebrale Toxoplasmose

Die zerebrale Toxoplasmose bleibt als potentiell lebensbedrohliche Erkrankung die wichtigste neurologische opportunistische Infektion. Ausgelöst wird sie durch *Toxoplasma gondii*, einem intrazellulären Parasiten, der Vögel und Säugetiere befallen kann. Zielorgan ist das ZNS, extrazerebrale Manifestationen sind extrem selten. Die Erkrankung ist fast immer eine Reaktivierung einer vorbestehenden latenten Infektion. Die Durchseuchungsraten sind in Mitteleuropa regional unterschiedlich bis zu 90%. Oberhalb von 100 CD4-Zellen/ μ l tritt eine Toxoplasmose selten auf. Typischerweise wird sie heute bei Patienten diagnostiziert, deren HIV-Infektion bislang unbekannt war oder die sich nicht in regelmäßiger Betreuung befanden. Die Klinik ist abhängig von der Lokalisation der Herde, beginnt akut bzw. perakut innerhalb weniger Tage mit subfebrilen oder febrilen Temperaturen. Oft stehen neurologische Defizite wie Paresen, Sprachstörungen oder sensible Ausfälle im Vordergrund. Aber auch Cephalgien, Verwirrtheit oder ein cerebraler Krampfanfall können Erstmanifestationen sein. In CT oder MRT des Schädels zeigen sich die Herde mit charakteristischem ringförmigem Kontrastmittelenhancement. Eine Liquordiagnostik oder stereotaktische Hirnbiopsie sind nicht zwingend und eher nach fehlgeschlagenem erstem Therapieversuch angezeigt. Therapiert wird mit einer Zweifachkombination auf Pyrimethamin und Sulfadiazin oder Clindamycin über vier bis sechs Wochen. Allergische Reaktionen sind häufig und zwingen oft zur Therapieumstellung. Alternativ kann eine Monotherapie mit Cotrimoxazol erfolgen, die jedoch länger durchgeführt werden sollte (Soheilian et al. 2005). Eine MRT-Kontrolle der Herde sollte frühestens nach zwei bis vier Wochen durchgeführt werden. Bei jedem HIV-positiven Patienten sollte eine Serologie auf *Toxoplasma gondii* durchgeführt werden. IgG-negative Patienten sollten auf den Genuss von rohem Fleisch verzichten, um sich vor einer Erstinfektion zu schützen. IgG-positive Patienten mit CD4-Zellzahlen $<100/\mu$ l benötigen eine Primärprophylaxe mit Cotrimoxazol. Bei CD4-Zellen oberhalb von $200/\mu$ l über drei Monate kann diese gefahrlos wieder beendet werden. Ebenso sollte nach zerebraler Toxoplasmose eine Sekundärprophylaxe mit Cotrimoxazol oder Pyrimethamin gegeben werden bis die CD4-Zellzahl stabil oberhalb von $200/\mu$ l liegt - bei persistierenden cerebralen Herden auch unabhängig von einer Immunrestitution. Rezidive können aufgrund der cerebralen Persistenz des Erregers auch noch nach Jahren auftreten.

1.8.1.5 CMV-Retinitis

Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) sind weit verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten bei 50 bis 70%, bei homosexuellen Männern bei über 90%. Bei sehr schlechtem Immunstatus (CD4-Zellen $<50/\mu\text{l}$) kann eine Reaktivierung der CMV-Infektion zu einer Entzündung der Netzhaut führen, andere Manifestationen sind extrem selten. Durch die HAART hat sich Prognose der Patienten deutlich verbessert. Früher erblindeten 30% der erkrankten Patienten. Heute tritt die CMV-Retinitis vor allem bei unbekannter und/oder unbehandelter HIV-Erkrankung auf. Die CMV-Retinitis ist ein Notfall. Bei jeder perakut oder akut auftretenden unilateralen Visusstörung wie Verschwommensehen, Schatten oder Flecken sollte sofort ophthalmologisch mittels Funduskopie untersucht werden. Eine Diagnostik mittels CMV-PCR oder Bestimmung von pp65-Antigen im Blut kann hilfreich sein. Aufgetretene Visusverluste sind nicht reversibel. Eine adäquate Therapie kann nur das Fortschreiten der Läsionen stoppen. Therapie der Wahl ist orales Valganciclovir über mindestens drei Wochen. Alternativ oder bei Rezidiven kann intravenös Ganciclovir gegeben werden. Die Herde sollten fundoskopisch regelmäßig kontrolliert werden. Bei Vernarbung der Läsionen kann auf eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe umgestellt werden. Bei therapienaiven Patienten sollte zudem möglichst rasch mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden. Die Durchführung einer Primärprophylaxe ist nicht sinnvoll. Eine wirksame Impfung existiert nicht. Bei CMV-positiven Patienten mit CD4-Zellzahlen $<200/\mu\text{l}$ sollte daher dreimonatlich eine Funduskopie durchgeführt werden.

1.8.1.6 AIDS-definierende Malignome

Gemäß der CDC-Klassifikation sind das Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphome und das invasive Zervixkarzom als AIDS-definierend einzustufen (siehe 1.3, Tabelle 1). Dem Kaposi-Sarkom, einer malignen, von den Gefäßendothelien ausgehenden multilokulären Systemerkrankung, liegt eine Infektion mit dem sexuell und parenteral übertragbaren humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) zu Grunde. Aggressive Verläufe mit letalem Ausgang werden bei schwerer Immundefizienz beobachtet. Seit Einführung der HAART nimmt die Häufigkeit des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms deutlich ab. Zudem hat sich der Krankheitsverlauf erheblich gebessert. HAART ist Therapie der ersten Wahl, da es in vielen Fällen mit einsetzender Immunrekonstitution und fallender Viruslast zu einer Stabilisierung oder völligen Remission der Tumore kommt (Cattelan et al. 2005). Darüber hinaus stehen lokaltherapeutische Maßnahmen, Interferon-alpha, Anthrazykline und andere Chemotherapeutika zur Verfügung.

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems. Es wird zwischen Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterschieden. Aktuell sind nur NHL als AIDS-definierend eingestuft. Im Vergleich zur nicht infizierten Bevölkerung ist das relative Risiko von HIV-Patienten für maligne Lymphome, insbesondere für hochmaligne NHL oder primäre ZNS-Lymphome deutlich erhöht (Goedert 2000). HIV-assoziierte NHL gehen zu über 90% von B-Zellen aus und sind meist hochmaligne. In 40-60% der Fälle handelt es sich um diffus-großzellige B-Zell-Lymphome, in 30-40% um Burkitt-Lymphome. Das Auftreten in Abhängigkeit vom bestehenden Immunstatus ist verschieden. Burkitt-Lymphome können bei gutem Immunstatus auftreten, immunoblastische und primäre ZNS-Lymphome dagegen typischerweise erst bei schwerem Immundefekt. Die Inzidenz der NHL – im Gegensatz zu der der meisten anderen AIDS-definierenden Erkrankungen- nimmt unter antiretroviraler Therapie nur gering ab (Kirk et al. 2001). Der Effekt der HAART auf die Prognose eines HIV-assoziierten NHL zeigte zunächst widersprüchliche Ergebnisse. In aktuellen Studien findet sich jedoch durchgehend eine verbesserte Prognose durch HAART (Navarro et al. 2003, Vaccher et al. 2003, Sparano et al. 2004). Hier scheint insbesondere das Ausmaß des immunologisch-virologischen Therapieerfolges für den weiteren Verlauf des NHL wichtig zu sein (Hoffmann et al. 2003). Zudem ist unter HAART die Tolerabilität einer Chemotherapie deutlich verbessert, so dass das CHOP-Therapieschema auch für HIV-infizierte Patienten angewendet werden kann. Für das invasive Zervixkarzinom lässt sich eine Assoziation mit einer langjährigen Viruspersistenz des humanen Papilloma-Virus (HPV) belegen. Dies hat 2007 zu einer generellen Impfpflichtung der Ständigen Impfkommision (STIKO) des Robert-Koch-Instituts gegen HPV (Typ 16,18) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren geführt (RKI 2007). Bei erworbener Immunschwäche ist das Risiko für eine Viruspersistenz erhöht. Ebenso werden Nikotinabusus, infektiöse Genitalerkrankungen, Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva, genetische Faktoren und die Anzahl der Geburten als Kofaktoren angesehen. Als therapeutische Optionen stehen wie bei HIV-negativen Frauen in Abhängigkeit des klinischen Stadiums Operation, Radiatio oder kombinierte Radiochemotherapie zur Verfügung (Beckmann 2004).

Während die Inzidenz der drei AIDS-definierenden Malignome Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphom und Zervixkarzinom unter HAART in den letzten Jahren insgesamt abgenommen hat, findet sich ein Anstieg bei einigen anderen Tumorarten (Frisch et al. 2001, Herida et al. 2003, Engels et al. 2006). Insbesondere für Morbus Hodgkin und das

Analkarzinom ist die Inzidenz gegenüber der nicht infizierten Bevölkerung so deutlich erhöht, dass zunehmend gefordert wird, sie als AIDS-definierende Erkrankung einzustufen (Frisch et al. 2001, Clifford et al. 2005). Wie für das invasive Zervixkarzinom findet sich auch für das Analkarzinom eine Assoziation mit einer persistierenden HPV-Infektion. Das Risiko für eine Persistenz ist gegenüber der HIV-negativen Bevölkerung 7fach erhöht und mit fallender CD4-Zellzahl steigend (Piketty et al. 2003). Im Gegensatz zu den oben genannten malignen Erkrankungen findet sich unter antiretroviraler Therapie keine Verbesserung in klinischem Verlauf oder Überleben der HIV-infizierten Patienten mit Analkarzinom (Bower et al. 2004). Darüber hinaus findet sich für HIV-infizierte Patienten ein erhöhtes relatives Risiko für andere Malignome, insbesondere das Hoden- und Bronchialkarzinom (Frisch et al. 2001, Bower et al. 2003, Powles et al. 2003).

1.9 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der HIV-positiven Patienten, die im Jahr 2005 – mit follow-up bis zum Ende des Jahres 2006 - in der HIV-Schwerpunktpraxis Dr. med. K. Isernhagen und Dr. med. K. Römer in Köln betreut wurden.

Die Praxis Dr. med. K. Isernhagen und Dr. med. K. Römer versorgt ca. 2000 Patienten pro Quartal hausärztlich in Großstadtlage. Zudem bestehen eine HIV-Schwerpunktversorgung und eine angeschlossene Methadonsubstitution mit ca. 125 Patienten pro Quartal.

Es soll untersucht werden, aus welchen Herkunftsländern die HIV-positiven Patienten stammten, welche Infektionswege der HIV-Erkrankung vorlagen, ob und welche antiretroviralen Therapieregime gegeben wurden und welche klinischen Besonderheiten vorlagen oder auftraten. Besondere Berücksichtigung sollen neben den immunologischen und virologischen auch epidemiologische und klinische Daten sowie krankheitsspezifische Laborparameter finden.

2 Patienten und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden die Krankenakten aller HIV-positiven Patienten aus dem Jahr 2005 mit follow-up bis zum Ende des Jahres 2006 der Praxis Dr. med. K. Isernhagen und Dr. med. K. Römer in Köln gesichtet. Es wurden 192 Patienten erfasst.

Der Auswertungszeitraum wurde so gewählt, dass mindestens 12 Monate Nachbeobachtung erfasst werden konnten. Die maximal mögliche Beobachtungszeit wurde auf 24 Monate festgelegt. Der individuelle Beobachtungszeitraum lag zwischen einem und 24 Monaten.

Die Patienten stellten sich regelmäßig in der Praxis vor. Bei diesen Terminen wurden eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und Labordiagnostik durchgeführt.

Anamneseangaben und Befunde der körperlichen Untersuchung wurden von dem/der behandelnden Arzt/Ärztin mittels eines Computergestützten Systems dokumentiert.

Bei jedem Patienten wurden epidemiologische Daten, klinische Parameter, Laborparameter und therapeutische Daten erfasst.

2.1 Epidemiologische Daten

Folgende epidemiologische Daten der Patienten wurden erfasst:

Das Geburtsdatum des Patienten, das Geschlecht, das Herkunftsland, der Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion und der mögliche Infektionsweg der HIV-Erkrankung.

2.2 Klinische Parameter

Klinische Parameter wurden der computergestützten Patientenakte entnommen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf Begleitinfektionen und -Erkrankungen, Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikation und weitere Erkrankungen gelegt. Das CDC-Stadium des Patienten wurde bei Erstvorstellung im Jahr 2005 und am Ende des Beobachtungszeitraumes erfasst.

2.3 Laborparameter

Die unter 2.3.1 bis 2.3.4 folgenden Laborparameter wurden zu folgenden Zeitpunkten erfasst: Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Jahr 2005, möglichst nach 3, 6, 9, 12 Monaten und möglichst nach 15, 18, 21 und 24 Monaten bis zum letzten Zeitpunkt im follow-up im Jahr 2006. Bei Therapieumstellung wurden zu diesem Zeitpunkt und erneut nach 3, 6, 9, 12 und wenn möglich 15, 18, 21 und 24 Monaten die Laborparameter erfasst. Erfolgt die Vorstellungen in der Praxis nur unregelmäßig oder nicht zu den oben genannten Zeitpunkten,

so wurden die Termine in einigen Fällen dem nächstgelegenen Zeitpunkt zugeordnet, wobei eine Abweichung nicht größer als zwei Monate sein durfte. Bei einigen Patienten konnten aufgrund von drop-out nur unvollständige Labordaten erhoben werden.

2.3.1 Lymphozytentypisierung

Die Lymphozytentypisierung erfolgte im Labor Dres. med. H. Knechten und L. Habets, Blondelstr. 9, 52062 Aachen mittels Durchflusszytometrie. Es wurden die Beckman Coulter Cytometer XL[®] und MCL[®] sowie als monoklonale CD4-Antikörper Tetrachrome CD45/CD4/CD8/CD3 von Beckmann Coulter verwendet (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, USA). Erfasst wurde das CD4-Cluster sowohl in absoluter als auch in prozentualer Menge.

2.3.2 HIV-Bestimmung

Die HIV-Diagnostik wurde im Labor Dres. med. H. Knechten und L. Habets, Blondelstr. 9, 52062 Aachen durchgeführt. Die HIV-Screening-Tests erfolgten mit einem HIV-Duo Quick, Vidas[®] der Firma bioMérieux, Frankreich. Die Bestätigungstests wurden mittels Western Blot, Landesinstitut für den öffentlichen Gesundheitsdienst NRW, Münster, durchgeführt. Die Bestimmung der Viruslast des HIV erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion in einem m2000sp/rt RealTime PCR System[®] der Firma Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden. Die HIV-Resistenztestung wurde mittels HIV-Genotypisierung mit einem HIV-TruGene-System ABI[®] 3100-avant der Firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, und mittels ViroSeq[™]-System der Firma Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden, durchgeführt.

2.3.3 Hepatitis-Serologie

Die Hepatitis-Serologie wurde im Labor Dres. med. Wisplinghoff und Kollegen, Classen-Kappellmann-Str. 24, 50931 Köln angefertigt. Erfasst wurden HBs-Antigen und Anti-HCV-Antikörper. Konnten HBs-Antigen oder Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen werden, so erfolgte zusätzlich die Bestimmung von HBV-DNA bzw. HCV-RNA. Die HBV-Serologie und das HCV-Screening erfolgten mittels Mikropartikel Enzymimmunoassay (MEIA). Für die Hepatitis-B-Serologie wurde ein Modular E170 analyser[®] der Firma Hoffmann-La Roche AG, Basel, verwendet. Die Hepatitis C-Serologie wurde auf einem Immunoassay-System Architect i2000[™] der Firma Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden, durchgeführt. Die qualitativen HCV/HBV Nukleinsäurenachweise erfolgten mittels Polymerasekettenreaktion (HBV) bzw. RT-PCR (HCV) in einem m2000rt RealTime PCR System[®] der Firma Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden.

2.4 Therapie

2.4.1 Antiretrovirale Therapie

Mit der Durchsicht der Akten wurde ermittelt, ob und welche antiretrovirale Medikation zum Einsatz gekommen war. Dabei wurde zwischen Ersttherapie und Folgetherapien unterschieden. Es wurde die Dauer der Einnahme bestimmt und die Anzahl der Therapien ermittelt. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Patienten, die bei Erstvorstellung therapienaiv waren, wurden in der Gruppe „therapienaiv“ zusammengefasst. Es wurde erfasst, welche Patienten im Beobachtungszeitraum erstmalig eine antiretrovirale Therapie erhielten. Alle bereits antiretroviral vorbehandelten Patienten wurden in der Gruppe „antiretrovirale Vorbehandlung“ aufgenommen. Diese Gruppe wurde anhand der Anzahl der vorbestehenden Therapieregimen in die Untergruppen „Ein/zwei/drei/vier antiretrovirale Vorbehandlungen“ unterteilt. Bei einer Anzahl von über vier Therapieregimen in der Anamnese wurde der Patient dem sogenannten „Salvage“-Bereich zugeordnet. Patienten mit antiretroviraler Therapie während des Beobachtungszeitraumes wurden darüber hinaus untersucht, ob und wie oft das Therapieregime umgestellt wurde.

2.4.2 Therapie anderer Erkrankungen

Traten Begleitinfektionen oder sonstige Erkrankungen im Laufe des Beobachtungszeitraumes auf, wurde die jeweilige Therapie erfasst.

2.5 Statistik

Die Datenbank wurde mittels des Datenbankmanagementsystems Microsoft Access ausgewertet (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die erfassten Daten und Parameter wurden gespeichert und ggf. zur weiteren Auswertung in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel übernommen (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Die statistische Auswertung erfolgte auf der Grundlage der Student-T-Verteilung mittels Zweistichproben t-Test unter Berechnung der Standardabweichung und des Konfidenzintervalls.

3 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der 192 HIV-positiven Patienten ausgewertet, die im Jahr 2005 in der HIV-Schwerpunktpraxis Dr. med. K. Isernhagen und Dr. med. K. Römer in Köln betreut wurden. Es wurden als follow-up Daten dieser Patienten bis zum Ende des Jahres 2006 erfasst.

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Untergruppen

49 der 192 Patienten wurden der Gruppe „therapienaiv“ zugeordnet (entspricht 25,5%). 143 Patienten wurden in die Gruppe „antiretrovirale Vorbehandlung“ aufgenommen (74,5%).

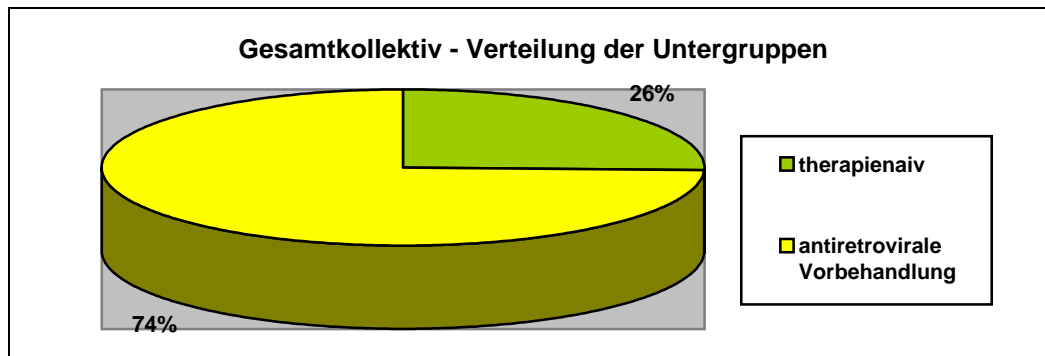


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Patienten auf die Untergruppen

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Von den 192 HIV-infizierten Patienten waren 68 weiblich (35,4 %) und 124 männlich (64,6 %). In der Gruppe der terapienaiven Patienten (n=49) lag die Geschlechtsverteilung bei 18 weiblichen (36,7%) und 31 männlichen (63,3 %) Patienten. In der Gruppe mit antiretroviraler Vorbehandlung (n=143) waren 50 weibliche (35,0%) und 93 männliche (65,0%) Patienten. Abbildung 2 zeigt die geschlechtsspezifische Verteilung des Kollektivs.

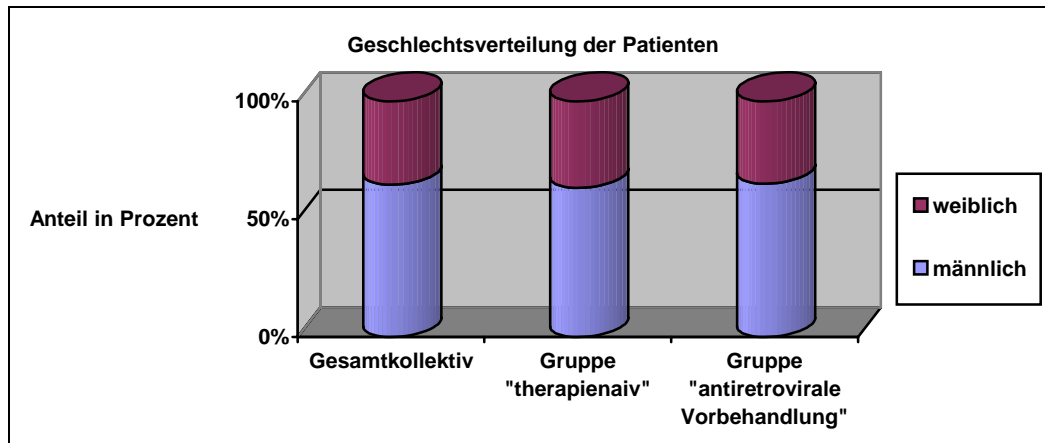


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs und den zwei Untergruppen

3.1.3 Herkunftsländer der Patienten

Die Mehrzahl der 192 Patienten (68 weiblich, 124 männlich) stammte aus Deutschland (n=131, entspricht 68,2%). Hiervon waren 38 weiblich (55,9%) und 93 männlich (75,0%). 14 Patienten stammten aus anderen westeuropäischen Ländern (7,3%, 1 w (1,5%), 13 m (10,5%)), 4 aus osteuropäischen Ländern (2%, 1 w (1,5%), 3 m (2,4%)). 38 Patienten stammten aus afrikanischen Ländern südlich der Sahara (19,8%, 27 w (39,7%), 11 m (8,9%)), 2 Patienten aus Nordafrika (1,0%, 2 m (1,6%)). 2 Patienten stammten aus asiatischen Ländern (1,0%, 1 w (1,5%), 1 m (0,8%)). Ein Patient stammte aus Südamerika (0,5%, m (0,8%)).

In der Gruppe der 49 therapienaiven Patienten stammte die Mehrzahl aus Deutschland (n=33, 11 w, 22 m). Die Mehrzahl der 143 Patienten, die bereits eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, stammte ebenfalls aus Deutschland (n= 98, 27 w, 71 m).

Die Abbildungen 3a bis c zeigen die Herkunftsländer der Patienten geschlechtsspezifisch für das Gesamtkollektiv und die beiden Untergruppen.

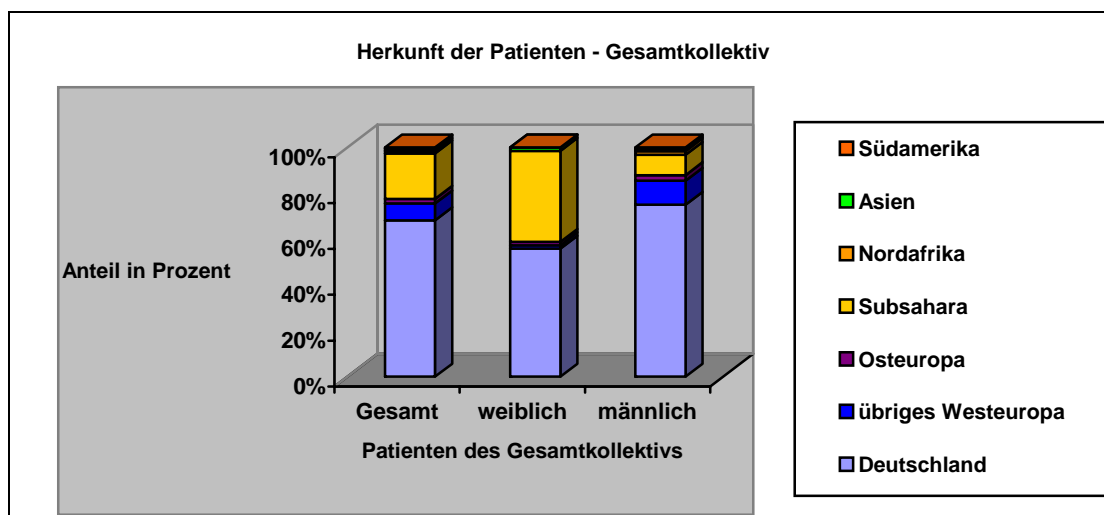


Abbildung 3a: Herkunftsländer der Patienten des Gesamtkollektivs

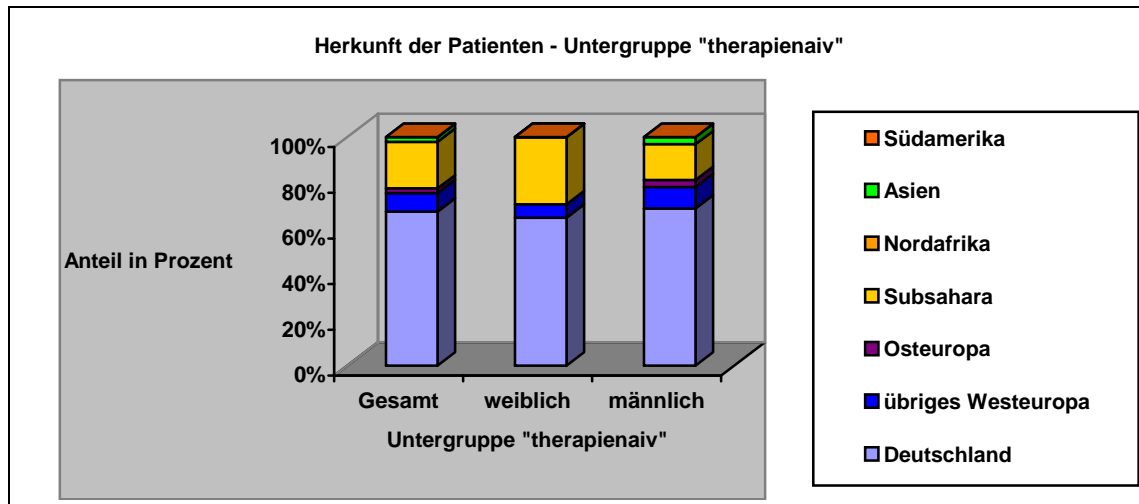


Abbildung 3b: Herkunftsländer der Patienten innerhalb der Untergruppe „therapienaiv“

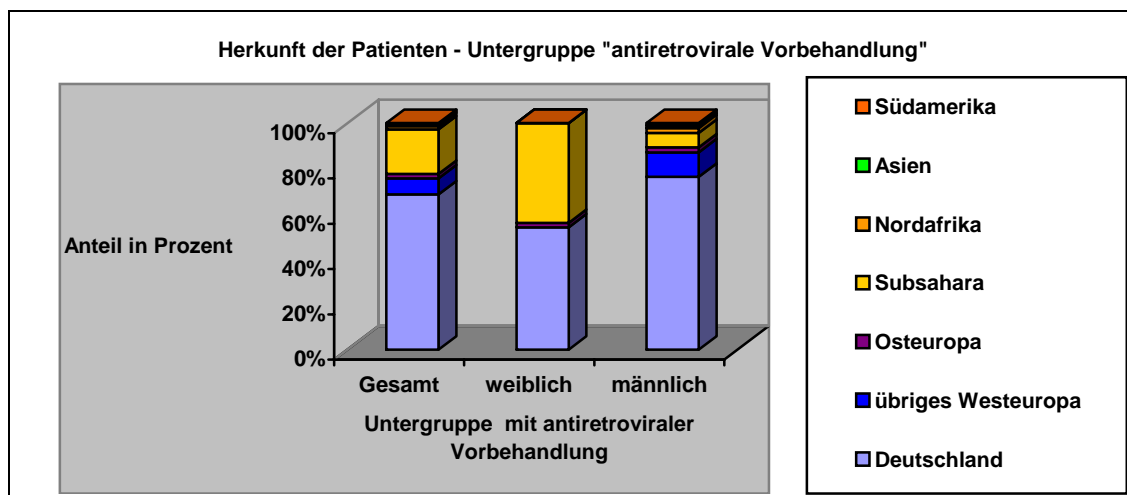


Abbildung 3c: Herkunftsländer der Patienten innerhalb der Untergruppe „antiretrovirale Vorbehandlung“

3.1.4 HIV-Transmissionsrisiko

63 der 192 Patienten des Gesamtkollektivs infizierten sich durch homo- oder bisexuelle Kontakte (entspricht 47,7%, 1 w (1,5%), 62 m (50,0%)). 26 Patienten infizierten sich durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr (13,5%, 20 w (29,4%), 6 m (4,8%)). Bei 45 Patienten lag als Risikofaktor ein intravenöser Drogengebrauch (IVD) vor (23,4%, 16 w (23,5%), 29 m (23,4%)). Bei 35 der 38 Patienten aus Hochprävalenzgebieten war dies als Risikofaktor für die HIV-Infektion eruierbar (18,2%, 26 w (38,2%), 9 m (7,3%)). Bei 23 Patienten blieb der Transmissionsweg unbekannt (12,0%, 5 w (7,4%), 18 m (14,5%)).

In der Gruppe der therapienaiven Patienten infizierten sich 16 der 49 Patienten durch homo- oder bisexuelle Kontakte (1 w, 15 m). Bei 5 Patienten blieb der Transmissionsweg unbekannt (2 w, 3 m). In der Gruppe der Patienten mit einer antiretroviralen Vorbehandlung infizierten

sich 47 der 143 Patienten durch homo- oder bisexuelle Kontakte (m). Bei 18 Patienten blieb der Transmissionsweg unbekannt (3 w, 15 m).

Die Abbildungen 4a bis c geben Aufschluss über die genauen Zahlenverhältnisse der anzunehmenden Transmissionswege in Gesamtkollektiv und den beiden Untergruppen.

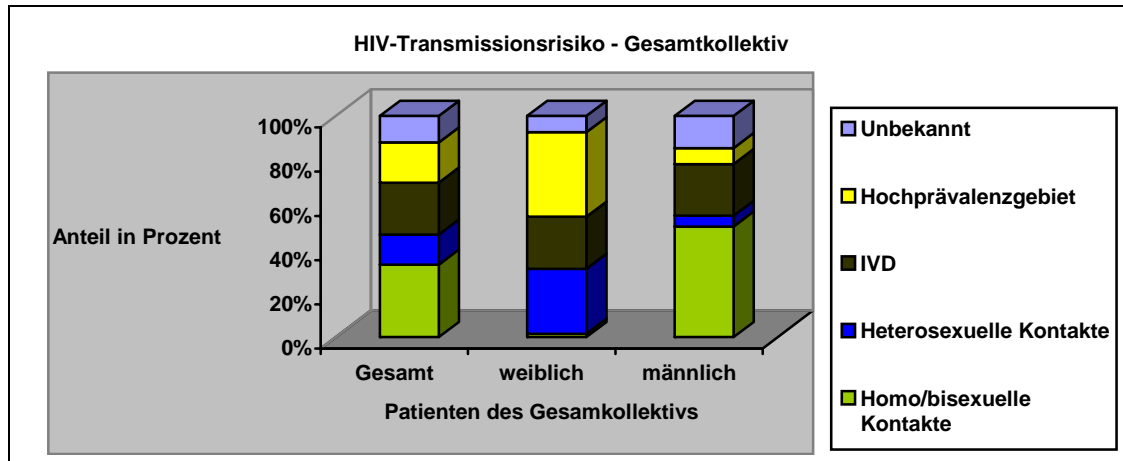


Abbildung 4a: HIV-Transmissionsrisiko für die Patienten des Gesamtkollektivs

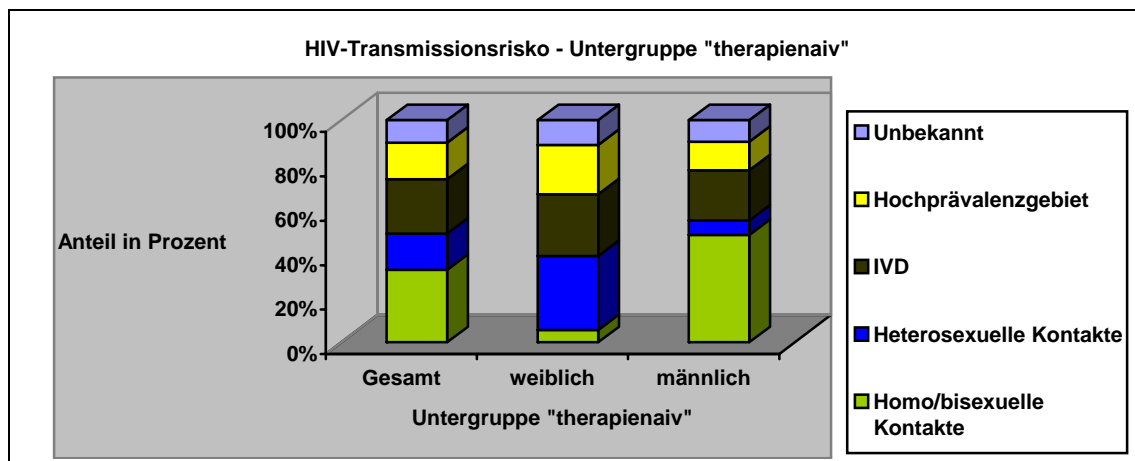


Abbildung 4b: HIV-Transmissionsrisiko für die Patienten der Untergruppe „therapienaiv“

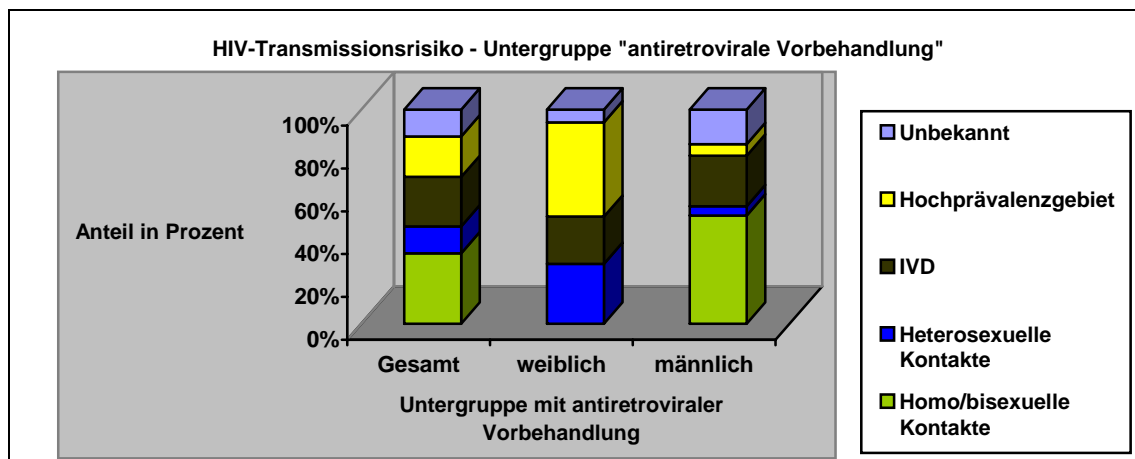


Abbildung 4c: HIV-Transmissionsrisiko für die Patienten der Untergruppe „antiretrovirale Vorbehandlung“

3.1.5 Lebensalter der Patienten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Jahr 2005 zwischen 18 und 71 Jahren alt (Median 39 J). Die Mehrzahl der Patienten war der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren zuzuordnen ($n=79$ (41,1%), 28 w, 51 m). Die jüngsten Patienten waren 18 Jahre alt. Der älteste männliche Patient des Gesamtkollektivs war 71 Jahre alt (0,5%), die älteste Patientin 69 Jahre. Der Abbildung 5a ist die Verteilung des Patientenalters nach Altersgruppen bei Erstvorstellung im Jahr 2005 für das Gesamtkollektiv zu entnehmen.

In der Gruppe der therapienaiven Patienten lag das Lebensalter bei Erstvorstellung im Jahr 2005 im Median bei 38 Jahren (18 bis 63 J, Median w 33,5 J, m 39 J). 2 Patienten waren mit jeweils 18 Jahren jünger als 20 Lebensjahre (1 w, 1 m). Die Mehrzahl der Patienten waren der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren ($n=22$, 6 w, 16 m). Die älteste Patientin dieser Gruppe war 63 Jahre, der älteste männliche Patient 51 Jahre alt. In der Abbildung 5b ist die Verteilung des Patientenalters auf Altersgruppen bei Erstvorstellung im Jahr 2005 für die Untergruppe „therapienaiv“ dargestellt.

In der Gruppe der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung lag das Lebensalter zwischen 18 und 71 Jahren (Median 40 J, w 37,5 J, m 41 J). Eine Patientin war mit 18 Jahren die jüngste und einzige Patientin in der Gruppe jünger als 20 Lebensjahre. Die meisten Patienten waren der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren zuzuordnen ($n=57$, 22 w, 35 m), Ein Patient war mit 71 Jahren der älteste in dieser Gruppe. Die älteste weibliche Patientin war 67 Jahre alt. Die Abbildung 5c zeigt die Verteilung des Patientenalters bei Erstvorstellung im Jahr 2005 für die Untergruppe mit antiretroviraler Vorbehandlung.

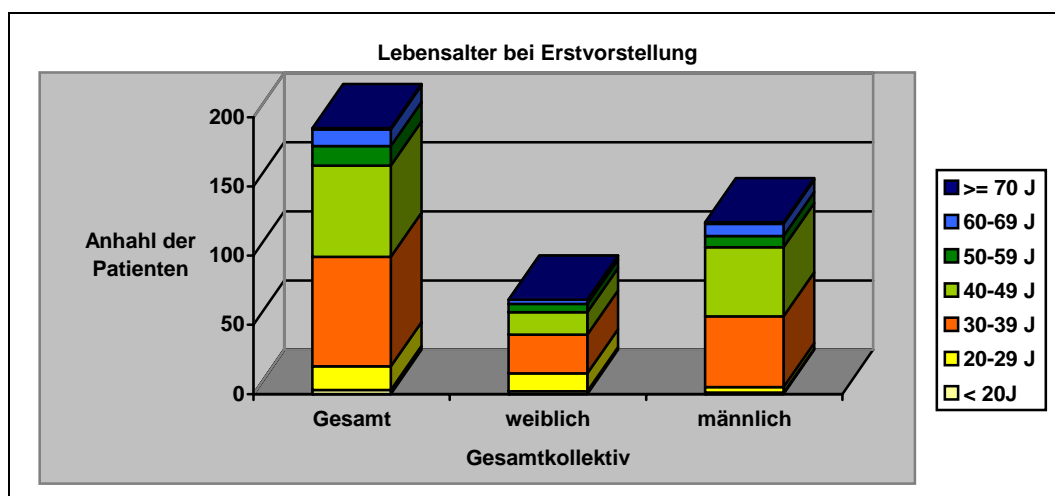


Abbildung 5a: Verteilung des Lebensalters der Patienten des Gesamtkollektivs bei Erstvorstellung

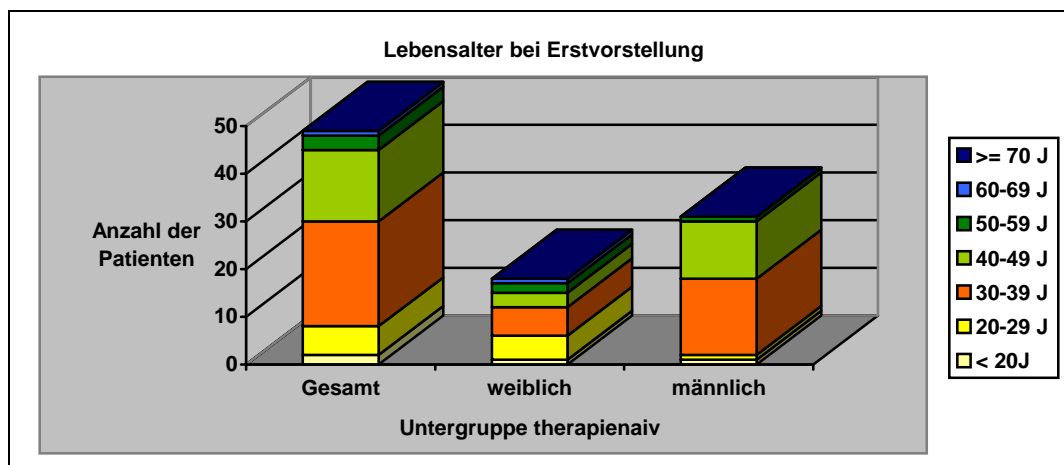


Abbildung 5b: Verteilung des Lebensalters der therapienaiven Patienten bei Erstvorstellung

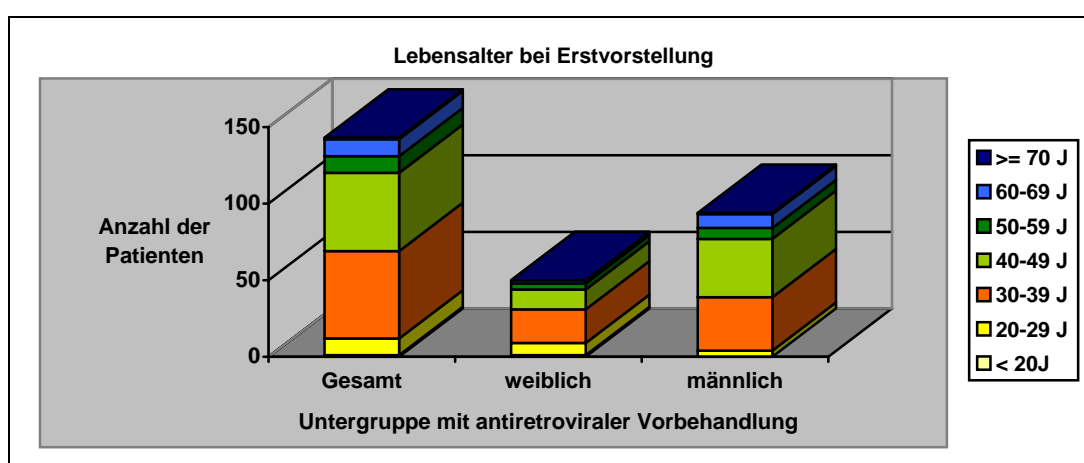


Abbildung 5c: Verteilung des Lebensalters der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung bei Erstvorstellung

3.1.6 Erstdiagnose der HIV-Infektion

3.1.6.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion

Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Erstdiagnose der HIV-Infektion im Median 7 Jahre zurück (Median w 6 J, m 8 J). Bei 28 Patienten wurde die Diagnose bereits vor dem Jahr 1990 gestellt (entspricht 14,9%, 7 w, 21 m). Der früheste Zeitpunkt der Erstdiagnose war im Jahr 1983 bei zwei männlichen Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die HIV-Infektion in den 90er Jahren diagnostiziert (n=92 (47,9%), 32 w, 60 m). 72 Patienten erhielten 2000 und später den Nachweis der HIV-Infektion (37,5%, 30 w, 42 m). Bei 21 Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes im Jahr 2005 die HIV-Infektion diagnostiziert (8 w, 13 m). Der Abbildung 6a ist das Jahr der HIV-Erstdiagnose des Gesamtkollektivs zu entnehmen. In der Gruppe der therapienaiven Patienten war die Erstdiagnose der HIV-Infektion im Median binnen des letzten Jahres gestellt worden (Median w 1 J, m 2 J). Bei einem Patienten wurde die Diagnose 1988 gestellt (m). Die Mehrzahl der Patienten erhielt 2000 oder später

den Nachweis der HIV-Infektion (n=34, 14 w, 20 m), hiervon 21 Patienten (8 w, 13 m) im Jahr 2005. In Abbildung 6b ist die Jahresverteilung der HIV-Erstdiagnose der Untergruppe „therapienaiv“ dargestellt. In der Gruppe der antiretroviral vorbehandelten Patienten lag die Erstdiagnose im Median 8 Jahre zurück (w 7 J, m 10 J). Der früheste Zeitpunkt lag bei zwei männlichen Patienten im Jahr 1983. Die Mehrzahl der Patienten erhielt die HIV-Erstdiagnose in den 90er Jahren (n=79, 28 w, 51 m). Bei 38 Patienten wurde zwischen 2000 und 2004 die HIV-Infektion diagnostiziert (16 w, 22 m). Der Abbildung 6c ist die Jahresverteilung der Erstdiagnose der HIV-Infektion der Untergruppe mit antiretroviraler Vorbehandlung zu entnehmen.

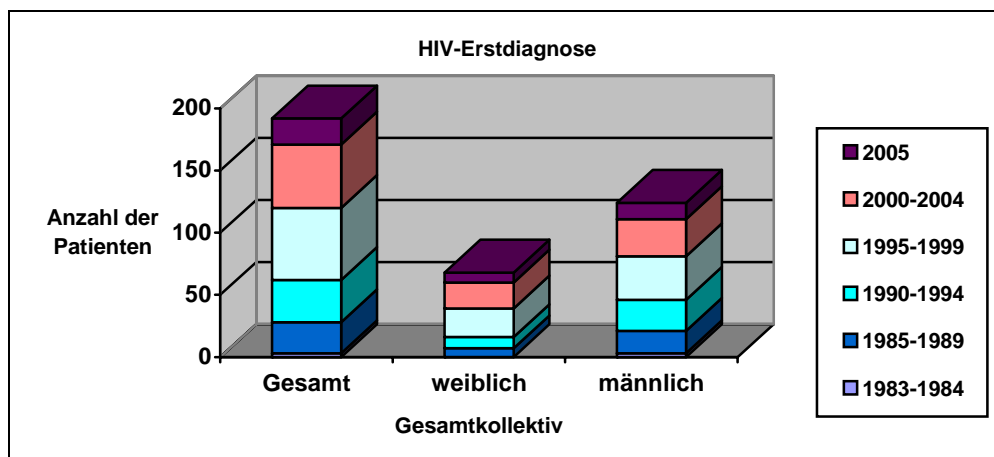


Abbildung 6a: Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose der Patienten des Gesamtkollektivs

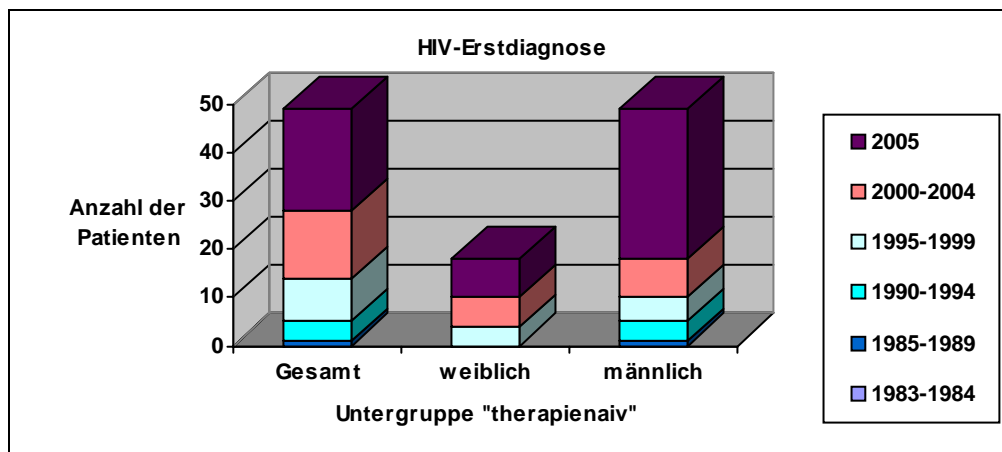


Abbildung 6b: Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose der terapienaiven Patienten

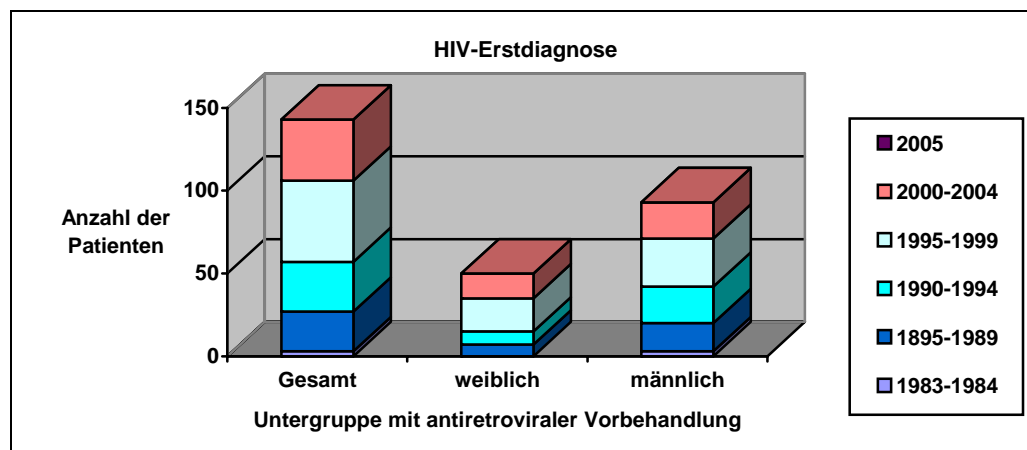


Abbildung 6c: Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung

3.1.6.2 Lebensalter bei Erstdiagnose der HIV-Infektion

Das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der HIV-Infektion lag im Median bei 30 Jahren (8 bis 62 J). Weibliche Patienten waren zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose im Median 28,5 Jahre alt (8 bis 62 J), männlichen Patienten im Median 31 Jahren (15 bis 59 J). Die Mehrzahl der 192 Patienten ($n=76$, entspricht 39,6%) war bei Erstdiagnose zwischen 20 und 29 Jahren alt (28 w, 48 m). Das Alter der jüngsten Patientin bei Diagnosestellung lag bei 8 Jahren. Der jüngste männliche Patient war bei Diagnosestellung 15 Jahre alt. Die älteste Patientin war bei HIV-Erstdiagnose 62 Jahre, der älteste Patient 59 Jahre. Der Abbildung 7a ist das Patientenalter innerhalb des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose bezogen auf Altersgruppen zu entnehmen.

In der Gruppe der therapie-naiven Patienten lag das Lebensalter bei HIV-Erstdiagnose bei 10 bis 62 Jahren (Median 33 J). Die jüngste Patientin war 10 Jahre, der jüngste Patient bei Erstdiagnose 17 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten war der Gruppe von 30 bis 39 Jahren zuzuordnen ($n=20$, 6 w, 14 m). Die älteste Patientin in dieser Untergruppe war 62 Jahre, der älteste männliche Patient 49 Jahre alt. In Abbildung 7b ist das Patientenalter zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose bezogen auf Altersgruppen in der Untergruppe „therapie-naiv“ dargestellt. In der Gruppe der antiretroviral vorbehandelten Patienten lag das Lebensalter bei HIV-Erstdiagnose zwischen 8 und 62 Jahren (Median 30 J). Eine Patientin war mit 8 Jahren die jüngste bei HIV-Erstdiagnose. Der jüngste männliche Patient war 15 Jahre alt. Bei der Mehrzahl der Patienten dieser Untergruppe lag das Lebensalter bei HIV-Erstdiagnose bei 20 bis 29 Jahren ($n=61$, 21 w, 40 m). Die älteste Patientin war 61 Jahre alt, der älteste Patient bei Diagnosestellung 62 Jahre. Der Abbildung 7c ist die das Patientenalter der Untergruppe mit antiretroviraler Vorbehandlung bezogen auf Altersgruppen zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose zu entnehmen.

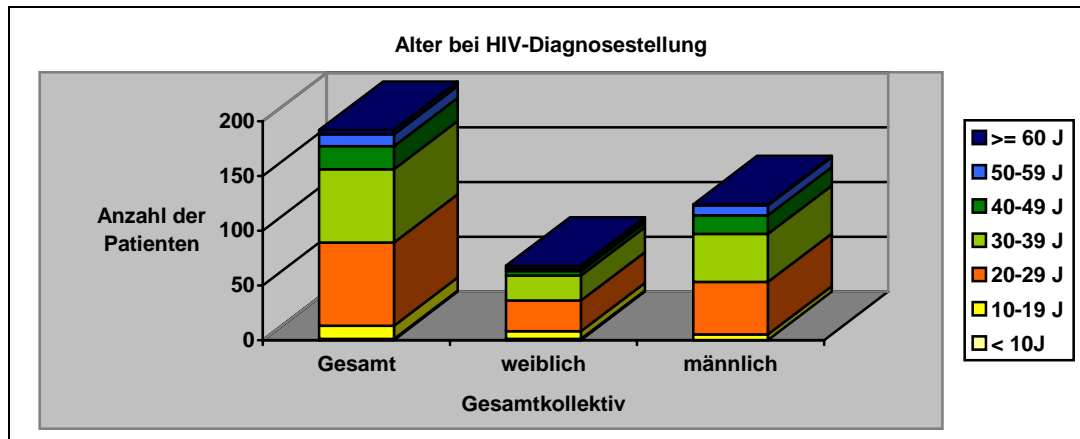


Abbildung 7a: Lebensalter der Patienten des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose

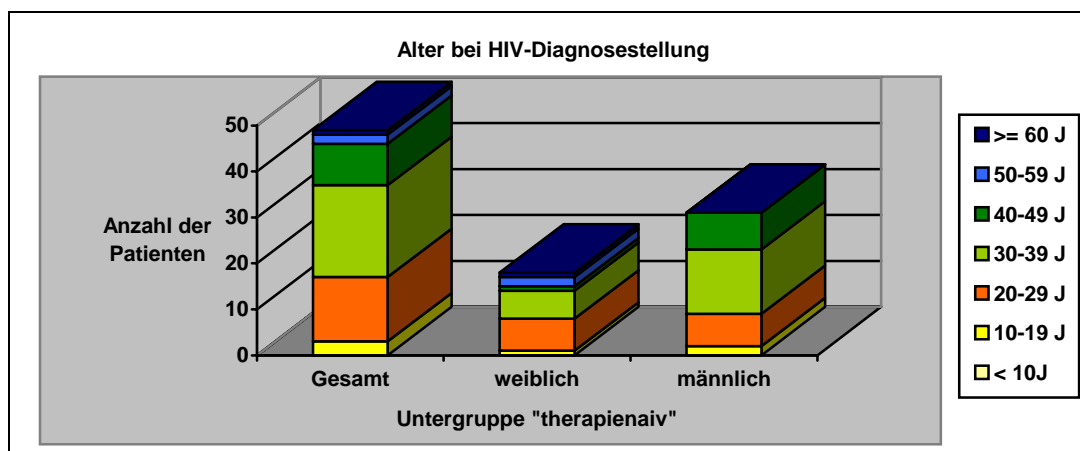


Abbildung 7b: Lebensalter der therapienaiven Patienten zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose

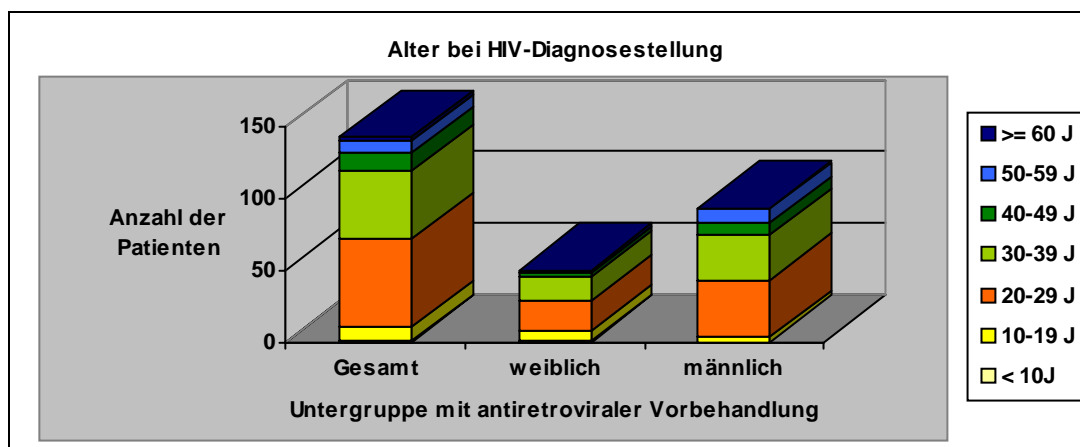


Abbildung 7c: Lebensalter der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung bei HIV-Erstdiagnose

3.1.7 CDC-Stadien

Die Mehrzahl der 192 Patienten (68 w, 124 m) hatte bei Erstvorstellung im Jahr 2005 ein CDC-Stadium A (n=81, entspricht 42,2%), davon 32 Patienten ein Stadium A1 (16,7%, 13 w (19,1%), 19 m (15,3%)), 39 Patienten ein Stadium A2 (20,3%, 14 w (20,6%), 25 m (20,2%))

und 10 ein Stadium A3 (5,2%, 4 w (5,9%), 6 m (4,8%)). Bei 58 Patienten lag bei Erstvorstellung ein CDC-Stadium B vor (30,2%), davon bei einem Patienten ein Stadium B1 (0,5%, m (0,8%)), bei 36 Patienten ein Stadium B2 (18,8%, 8 w (11,8%), 28 m (22,6%)) und bei 21 ein Stadium B3 (10,9%, 9 w (13,2%), 12 m (9,7%)). 53 Patienten waren bei Beobachtungsbeginn einem CDC-Stadium C zuzuordnen (27,6%), davon 2 Patienten einem Stadium C1 (1,0%, 2 m (1,6%)), 8 Patienten einem Stadium C2 (4,2%, 3 w (4,4%), 5 m (4,0%)) und 43 einem Stadium C3 (22,4%, 17 w (25,0%), 26 m (21,0%)).

In der Gruppe der therapienaiven Patienten hatte die Mehrzahl der 49 Patienten bei Erstvorstellung ein CDC-Stadium A (n=38, 77,6%), davon 23 Patienten ein Stadium A1 (8 w, 15 m), 12 Patienten ein Stadium A2 (4 w, 8 m) und 3 ein Stadium A3 (2 w, 1 m). Bei 4 Patienten lag bei ein CDC-Stadium B vor (8,2%), davon bei einem Patienten ein Stadium B1 (m), bei zwei Patienten ein Stadium B2 (1 w, 1 m) und bei einem weiteren Patienten ein Stadium B3 (w). 7 Patienten waren bei Erstvorstellung im Jahr 2005 einem CDC-Stadium C zuzuordnen (14,3%), davon alle dem Stadium C3 (2 w, 5 m). Patienten mit einer antiretroviralen Vorbehandlung waren in der Mehrzahl der 143 Patienten bei Erstvorstellung dem CDC-Stadium B zuzuordnen (n=54, 37,8%). Davon lag bei keinem Patienten ein Stadium B1 vor, bei 34 Patienten ein Stadium B2 (7 w, 27 m) und bei 20 Patienten ein Stadium B3 (8 w, 12 m) vor. Bei 43 Patienten waren einem CDC-Stadium A zuzuordnen (30,1%), davon 9 Patienten einem Stadium A1 (5 w, 4 m), 27 Patienten einem Stadium A2 (10 w, 17 m) und 7 Patienten einem Stadium A3 (2 w, 5 m). 46 Patienten waren einem CDC-Stadium C zuzuordnen (32,2%), davon 2 Patienten dem Stadium C1 (m), 8 Patienten einem Stadium C2 (3 w, 5 m) und 36 Patienten einem Stadium C3 (15 w, 21 m). Die Verteilung der CDC-Stadien der Patienten bei Erstvorstellung im Jahr 2005 im Gesamtkollektiv und innerhalb der zwei Untergruppen zeigen die Abbildungen 8a bis c.

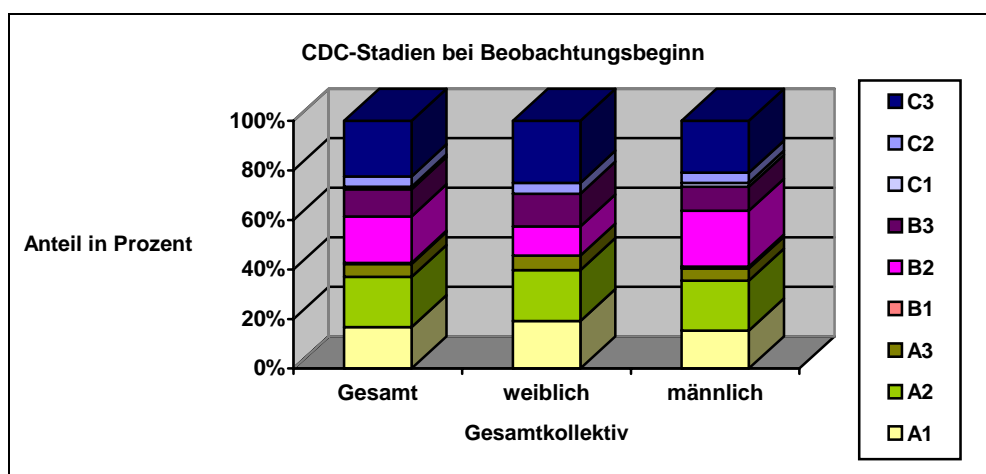


Abbildung 8a: CDC-Stadien der Patienten des Gesamtkollektivs bei Beobachtungsbeginn

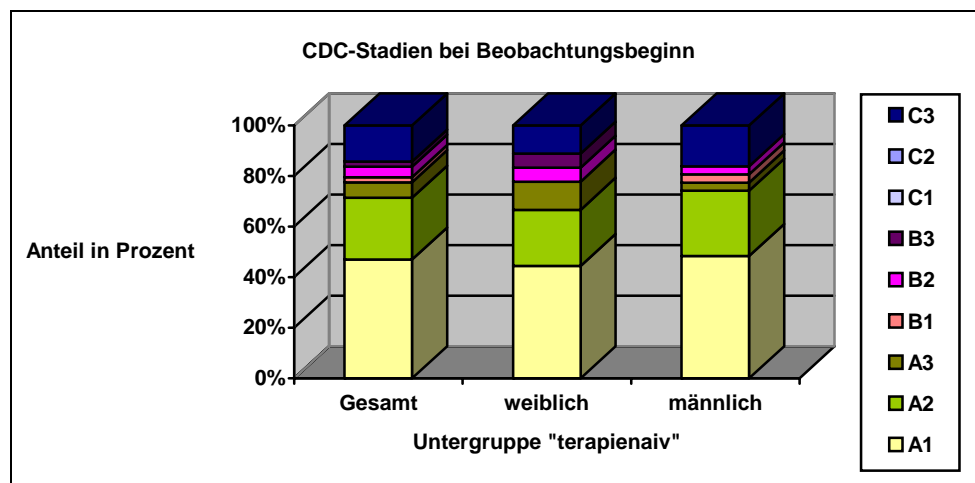


Abbildung 8b: CDC-Stadien der therapienaiven Patienten bei Beobachtungsbeginn

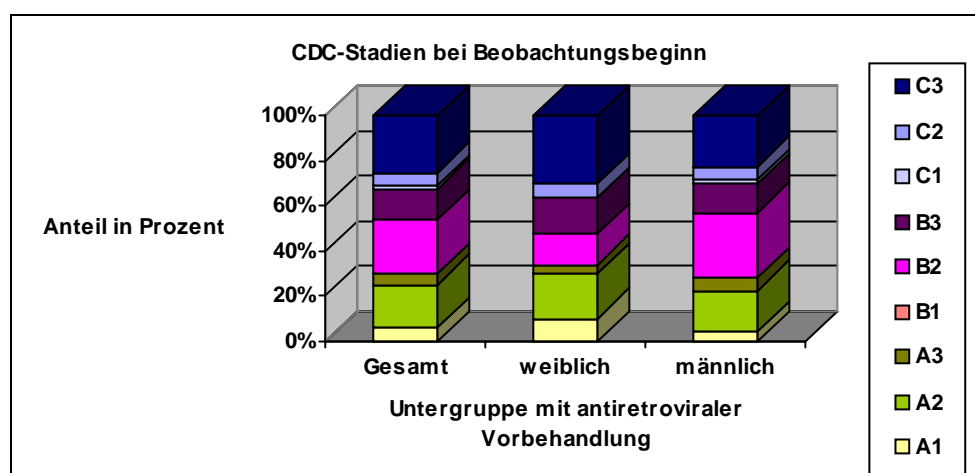


Abbildung 8c: CDC-Stadien der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung bei Beobachtungsbeginn

3.1.8 Beginn der antiretroviralen Therapie

3.1.8.1 Dauer der HIV-Infektion bis zum Beginn der antiretroviralen Therapie

Bei den 143 Patienten, die bei Erstvorstellung im Jahr 2005 bereits eine HAART erhielten, dauerte es im Median 2 Jahre vom Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion bis zum Beginn der antiretroviralen Therapie. Bei zwei Patienten blieb der genaue Beginn der HAART unklar. Die Mehrzahl der Patienten ($n=53$, 37,1%) erhielt binnen des ersten Jahres nach Diagnosestellung eine antiretrovirale Therapie (18 w, 35 m). Der längste Zeitraum bis zu einem Therapiebeginn lag bei einem männlichen Patienten bei 19 bis 20 Jahren.

Abbildung 9a zeigt die genaue Verteilung des Zeitraums zwischen HIV-Erstdiagnose und Beginn einer HAART der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung.

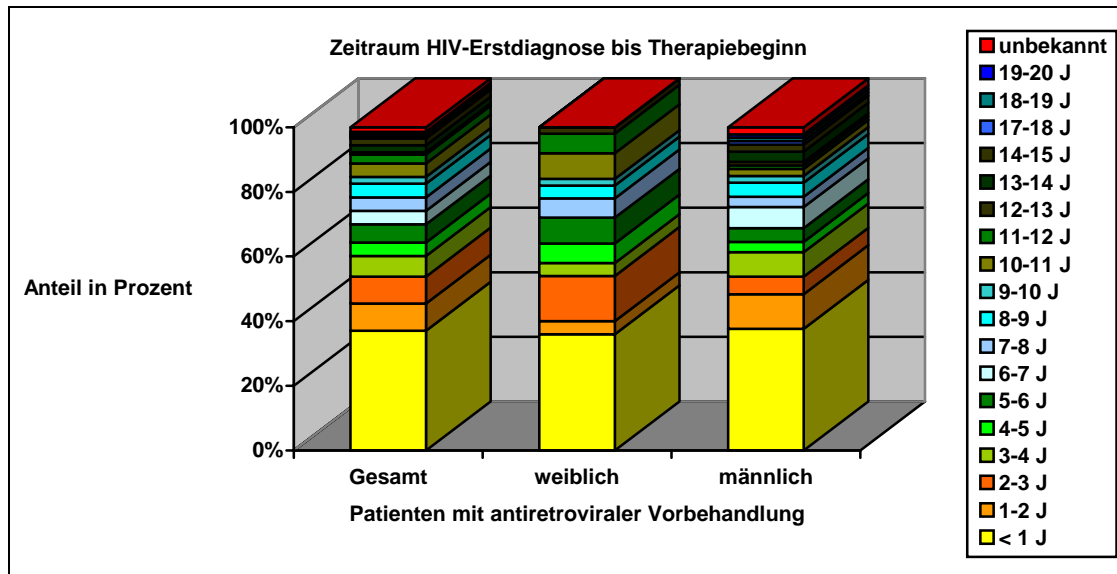


Abbildung 9a: Zeitraum von HIV-Erstdiagnose bis zum Beginn der antiretroviralen Vorbehandlung

3.1.8.2 Lebensalter bei Beginn einer antiretroviralen Therapie

Die 143 Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung waren bei Beginn der HAART im Median 34 Jahre alt (18 bis 64 Jahre). Bei zwei Patienten war der Beginn der antiretroviralen Therapie unklar (1,4%, 2 m (2,2%)). Die Mehrzahl der Patienten war bei Beginn der antiretroviralen Therapie 30 bis 39 Jahre alt ($n=68$, 47,6%, 25 w (50%), 43 m 46,2%)). Die jüngste weibliche Patientin war 18 Jahre, der jüngste männliche Patient 19 Jahre alt. Die älteste weibliche Patientin war bei Beginn einer antiretroviralen Therapie 64 Jahre, der älteste Patient 63 Jahre alt. Der Abbildung 9b ist das Alter bei Beginn der antiretroviralen Vorbehandlung bezogen auf Altersgruppen zu entnehmen.

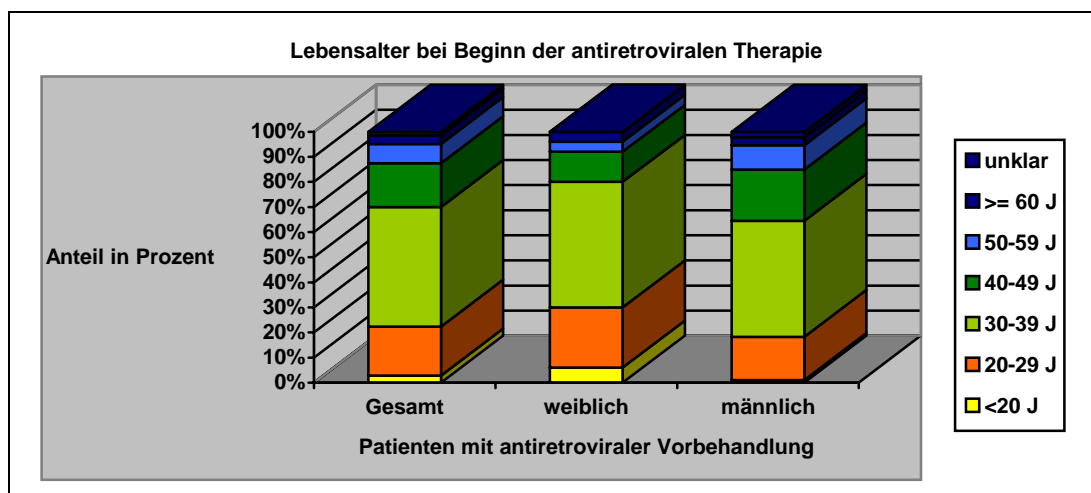


Abb 9b: Lebensalter bei Beginn einer antiretroviralen Vorbehandlung

3.1.9 Antiretrovirale Therapie - Therapieregime

Die 143 Patienten Gesamtkollektivs, die bei Erstvorstellung bereits eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) einnahmen, wurden nach der Anzahl der bereits erhaltenen Therapieregime unterteilt. Die Abbildung 10 gibt Aufschluß über die Aufteilung der Patienten nach Anzahl der antiretroviralen Therapieregime bei Erstvorstellung im Jahr 2005.

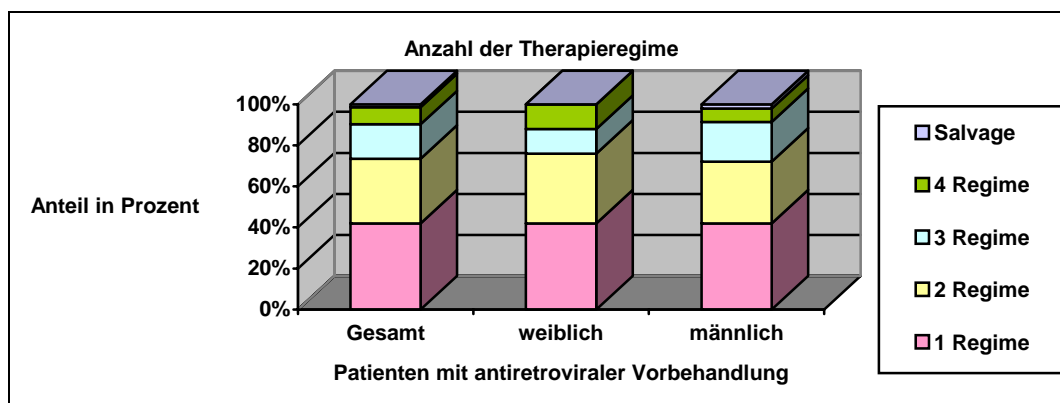


Abbildung 10: Verteilung der Therapieregime der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung

3.1.10 Antiretrovirale Therapie – Substanzen

Die gegebenen antiretroviralen Medikamente waren

- die NRTI Zidovudin (AZT), Lamivudin (3TC), Stavudin (d4T), Didanosin (DDI), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Emtricitabin (FTC),
- die NNRTI Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV),
- die PI Ritonavir (RTV), die geboosterte Kombination Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Saquinavir (SQV), Nelfinavir (NFV), Indinavir (IDV), Atazanavir (ATV) und Fosamprenavir (FPV) sowie
- der Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T20).

In der Gruppe der NRTI wurden am häufigsten Lamivudin (3TC) (n=73, 22 w, 51 m) und Zidovudin (AZT) (n=59, 17 w, 42 m) eingesetzt, meist auch in Kombination miteinander. Als NNRTI wurde Efavirenz (EFV) häufig (n=35, 8 w, 27 m) gegeben, in der Gruppe der PI geboostertes Lopinavir (LPV/r) (n=36, 10 w, 26 m). Zwei Patienten erhielten den Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T20) (1,4%, 1 w, 1 m). Die häufigste Wirkstoffkombination bestand aus 2 NRTI mit einem PI, der ggf. geboostert gegeben wurde (n=58 (40,6%), 21 w, 37 m), gefolgt von der Kombination aus 2 oder drei NRTI mit einem NNRTI (n=44 (30,8%), 12 w, 32 m). Bei zwei Patienten war die Vormedikation zu Beginn des Beobachtungszeitraumes unbekannt (1,4%, w). 15 Patienten nahmen bei antiretroviraler Vorbehandlung bei Beobachtungsbeginn keine HAART (10,5%, 8 w, 7 m). Bei ihnen wurde das zuletzt gegebene Regime

berücksichtigt. Die Abbildungen 11a und b zeigen die Häufigkeit der verwendeten Substanzen und der Wirkstoffkombinationen zum Zeitpunkt des Beobachtungsbeginns 2005.

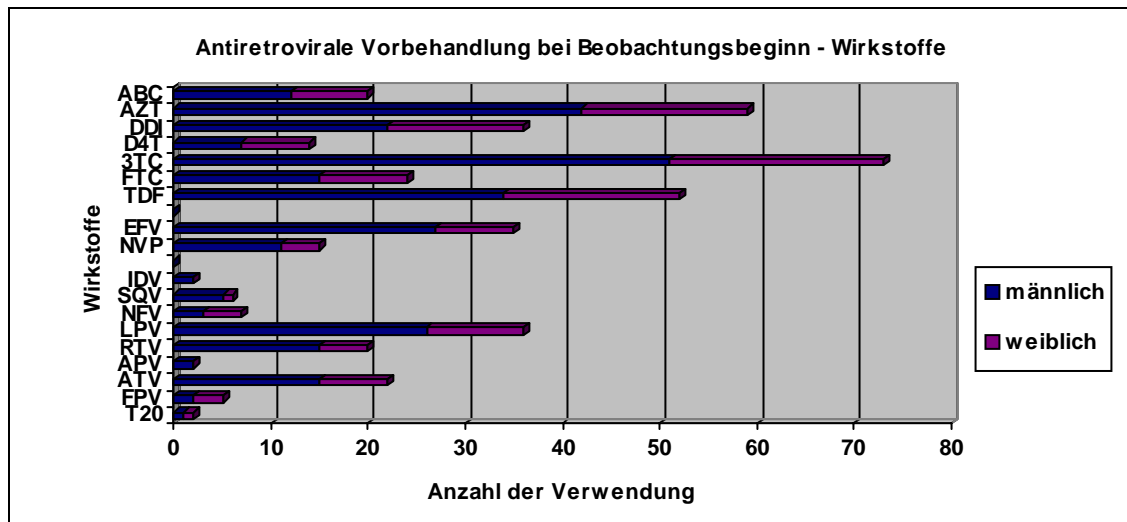


Abbildung 11a: Häufigkeit der verwendeten antiretroviralen Substanzen bei Beobachtungsbeginn

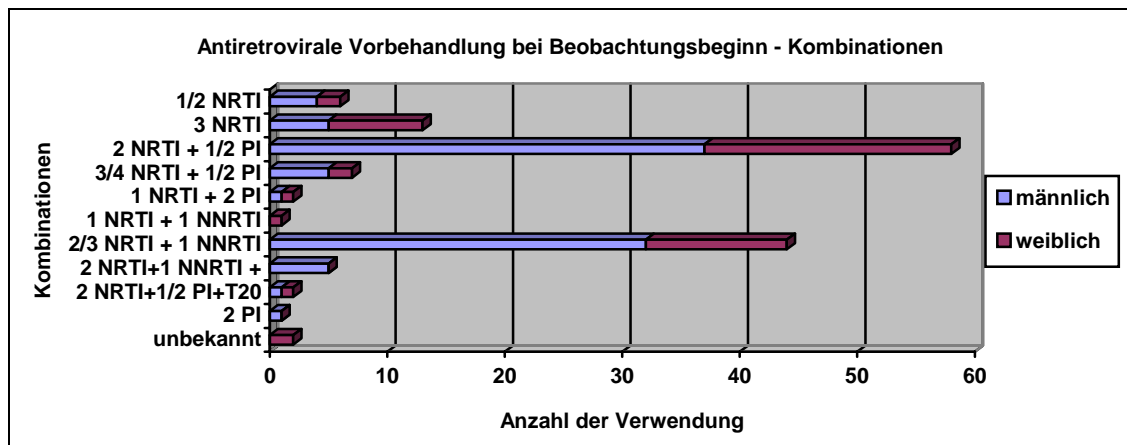


Abbildung 11b: Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffstoffkombinationen der HAART bei Beobachtungsbeginn

3.1.10.1 Antiretrovirale Therapie bei bestehendem Erstregime

Bei den 60 Patienten, die bei Beobachtungsbeginn unverändert das antiretrovirale Erstregime erhielten, wurde aus der Gruppe der NRTI am häufigsten Lamivudin (3TC) (n=30, 11 w, 19 m) und Zidovudin (AZT) (n=27, 10 w, 17 m) eingesetzt - hier meist auch in Kombination. Bei den NNRTI wurde Efavirenz (EFV) deutlich häufiger (n=22, 5 w, 17 m) als Nevirapin (NPV) gegeben (n=2, m). In der Gruppe der PI wurde am häufigsten geboostertes Lopinavir (LPV/r) (n=14, 4 w, 10 m) gegeben. Die häufigsten Medikamentenkombinationen bestanden aus 2 NRTI mit einem ggf. geboosterten PI (n=22 (36,7%) 8 w, 14 m) und aus 2 NRTI mit einem NNRTI (n=22 (36,7%), 5 w, 17 m). Bei einer Patientin war die Medikation zu Beginn des

Beobachtungszeitraumes unbekannt. 9 Patienten nahmen nach vorausgegangener antiretroviraler Ersttherapie keine HAART (4 w, 5 m). Die Abbildungen 12a und b geben Aufschluss über die verwendeten Substanzen und Wirkstoffkombinationen bei bestehendem antiretroviralem Erstregime.

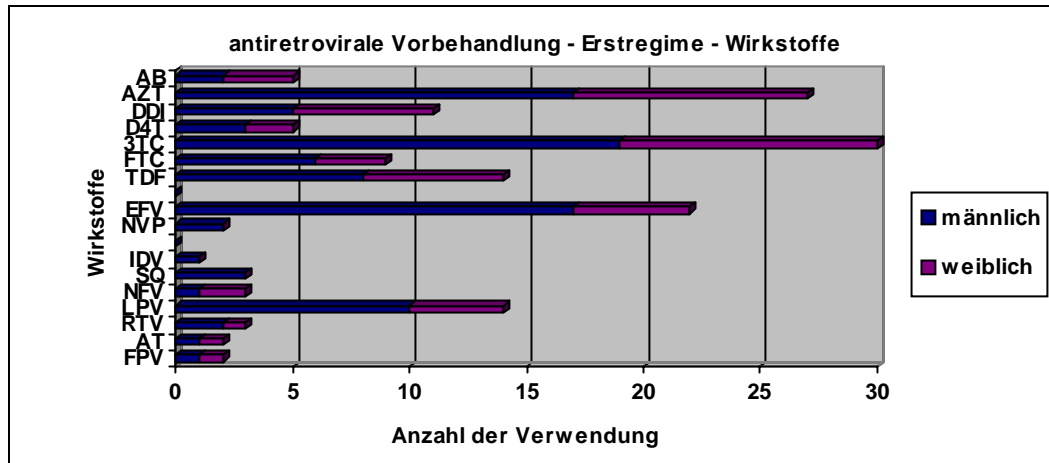


Abbildung 12a: Häufigkeit der verwendeten antiretroviralen Substanzen bei Erstregime

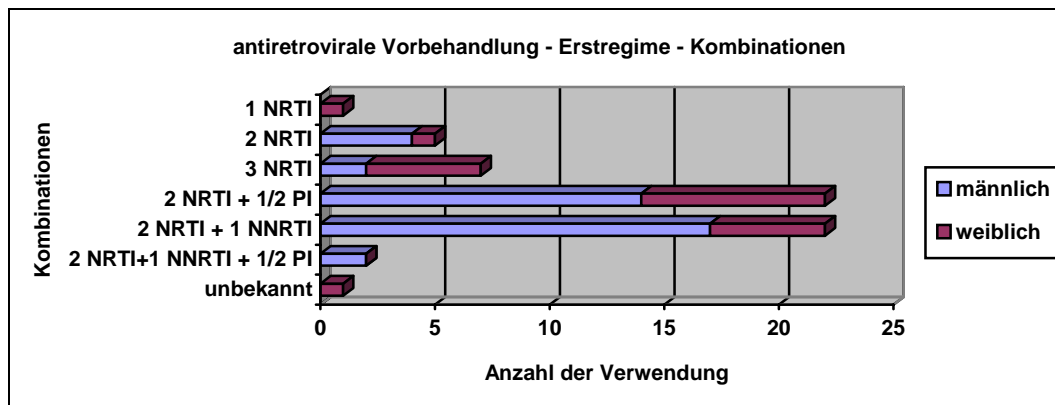


Abbildung 12b: Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffstoffkombinationen der HAART bei Erstregime

3.1.10.2 Antiretrovirale Therapie bei bestehendem Zweitregime

Bei den 45 Patienten, die bei Beobachtungsbeginn ein zweites Regime einer antiretroviralen Therapie erhielten, wurde aus der Gruppe der NRTI am häufigsten Lamivudin (3TC) ($n=25$, 5 w, 20 m) und Zidovudin (AZT) ($n=20$, 2 w, 18 m) eingesetzt, meist in Kombination. Bei den NNRTI wurde Efavirenz (EFV) etwas häufiger ($n=9$, 2 w, 7 m) als Nevirapin (NPV) gegeben ($n=8$, 4 w, 4 m). In der Gruppe der PI wurde am häufigsten Atazanavir (ATV) ($n=10$, 2 w, 8 m) oder geboostertes Lopinavir (LPV/r) ($n=8$, 2 w, 6 m) gegeben. Die häufigste Wirkstoffkombination bestand aus 2 NRTI mit einem PI, der ggf. geboostert gegeben wurde ($n=20$ (44,4%), 7 w, 13 m), gefolgt von der Kombination aus 2 NRTI mit einem NNRTI ($n=13$ (28,9%), 7 w, 6 m). Bei einer Patientin war die Medikation zu Beginn der Beobachtungszeit

unbekannt. 6 Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt bei vorausgegangener Vorbehandlung keine HAART (4 w, 2 m). Die Abbildungen 13a und b zeigen die Häufigkeit von Substanzen und Wirkstoffkombinationen bei bestehendem antiretroviralem Zweitregime.

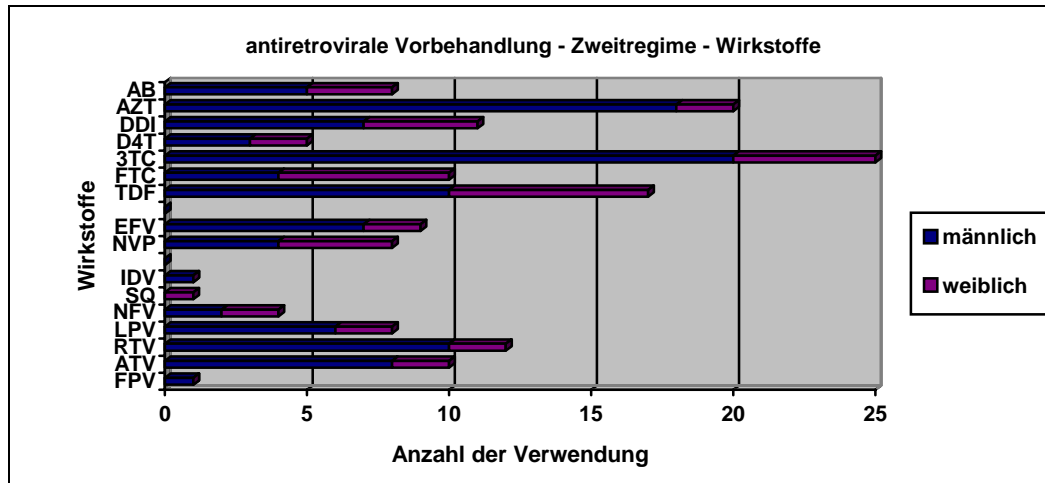


Abbildung 13a: Häufigkeit der einzelnen antiretroviralen Substanzen bei Zweitregime

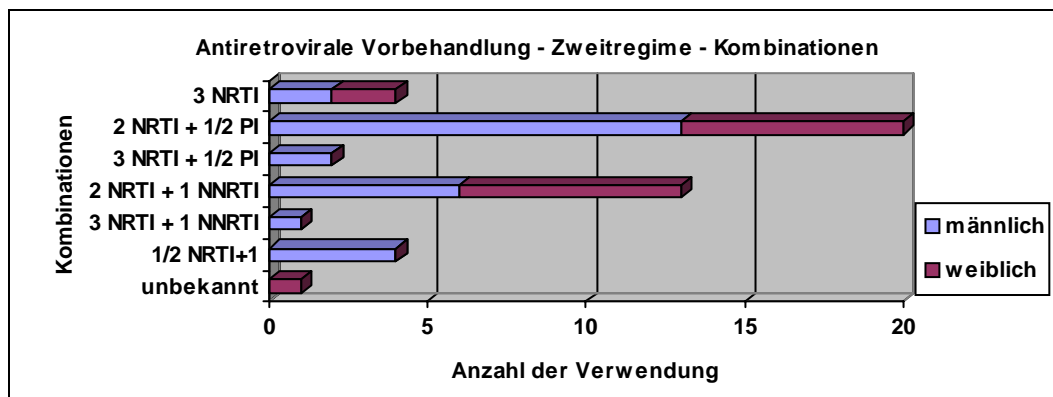


Abbildung 13b: Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffstoffkombinationen der HAART bei Zweitregime

3.1.10.3 Antiretrovirale Therapie bei bestehendem dritten Therapieregime

Bei den 24 Patienten, die bei Beobachtungsbeginn ein drittes Regime einer antiretroviralen Therapie erhielten, wurde aus der Gruppe der NRTI am häufigsten Tenofovir (TDF) (n=13, 2 w, 11 m) und Lamivudin (3TC) (n=11, 3 w, 8 m) eingesetzt. Bei den NNRTI wurden Nevirapin (NPV) (n=4, m) und Efavirenz (EFV) (n=3, 1 w, 2 m) etwa gleich häufig gegeben. In der Gruppe der PI wurden am häufigsten geboostertes Lopinavir (LPV/r) (n=9, 2 w, 7 m) oder Atazanavir (ATV) (n=5, 2 w, 3 m) gegeben. Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus 2 NRTI mit einem PI, der ggf. geboostert gegeben wurde (n=9 (37,5%), 3 w, 6 m), gefolgt von der Kombination aus 2 oder 3 NRTI mit einem NNRTI (n=6 (25,0 %), m). Aus den Abbildungen 14a und b ist die Häufigkeit der verwendeten Substanzen und Wirkstoffkombinationen bei bestehendem drittem Therapieregime zu entnehmen.

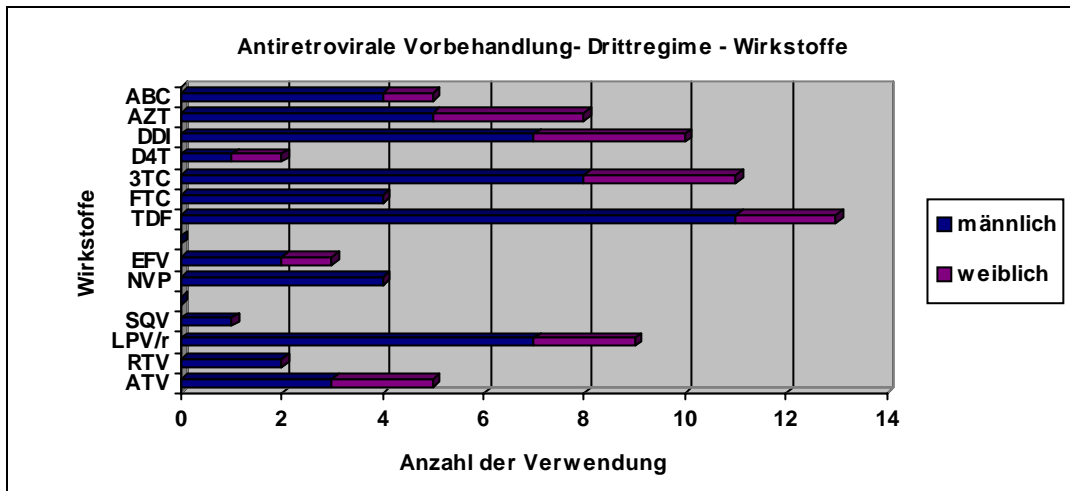


Abbildung 14a: Häufigkeit der einzelnen antiretroviralen Substanzen bei drittem Therapieregime

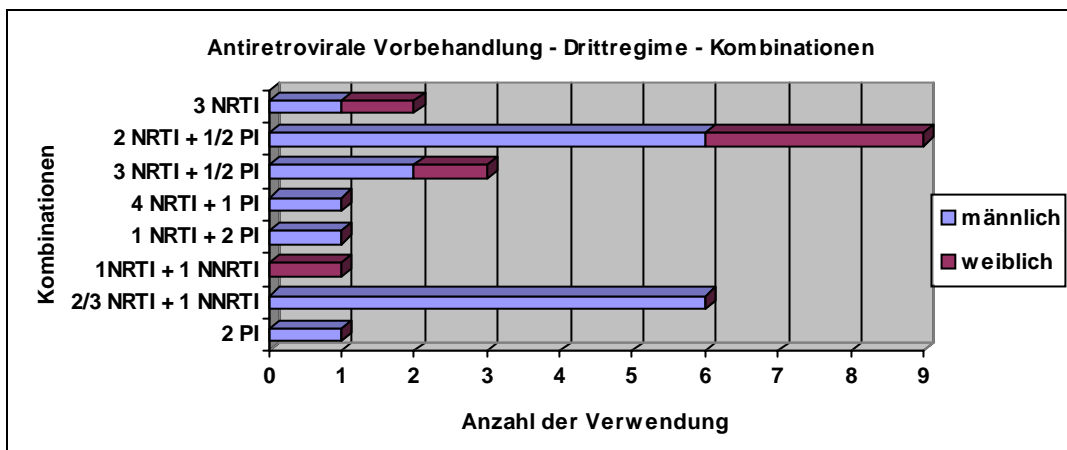


Abbildung 14b: Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffstoffkombinationen bei drittem Therapieregime

3.1.10.4 Antiretrovirale Therapie bei vier oder mehr Therapieregimen

Bei den 12 Patienten, die bei Beobachtungsbeginn ein viertes Therapieregime erhielten, wurden aus der Gruppe der NRTI am häufigsten Lamivudin (3TC) (n=7, 3 w, 4 m) und Tenofovir (TDF) (n=7, 3 w, 4 m) eingesetzt. Als NNRTI wurde Efavirenz (EFV) einmal gegeben (m), aus der Gruppe der PI am häufigsten geboostertes Lopinavir (LPV/r) (n=5, 2 w, 3 m) oder Atazanavir (ATV) (n=4, 2 w, 2 m). Die häufigste Kombination bestand aus 2 oder 3 NRTI mit einem ggf. geboosterten PI (n=8 (66,7%), 4 w, 4 m), gefolgt 2 NRTI mit einem ggf. geboosterten PI und dem Fusionsinhibitor T20 (n=2 (16,7%), 1 w, 1 m). Die zwei Patienten (m), die dem Salvage-Bereich zuzuordnen waren, erhielten eine Kombination aus 2 NRTI mit einem PI bzw. einem NNRTI. Den Abbildungen 15a und b sind die verwendeten Substanzen und Wirkstoffkombinationen bei viertem Therapieregime bzw. Salvage-Bereich zu entnehmen.

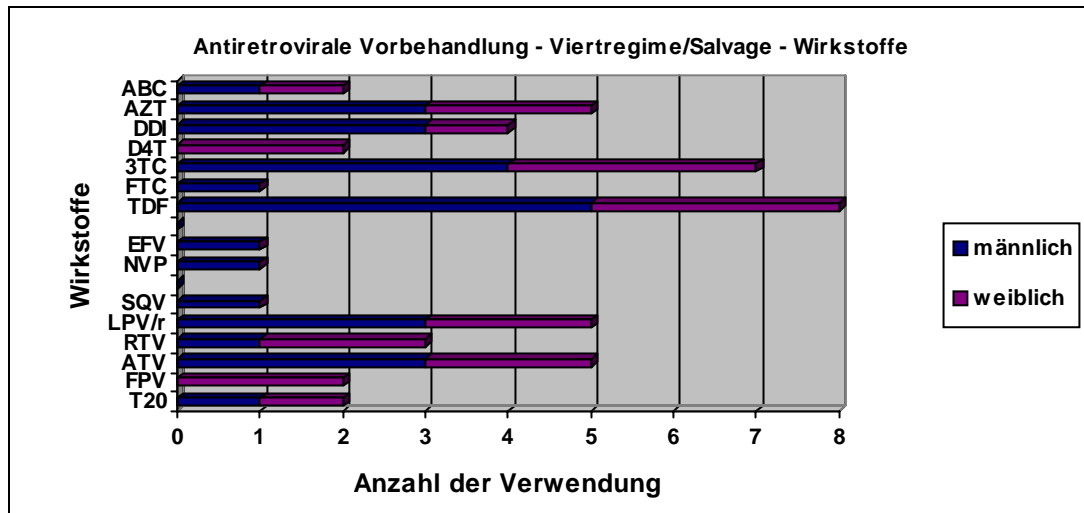


Abbildung 15a: Häufigkeit der einzelnen antiretroviralen Substanzen bei viertem Therapieregime bzw. Salvage-Bereich

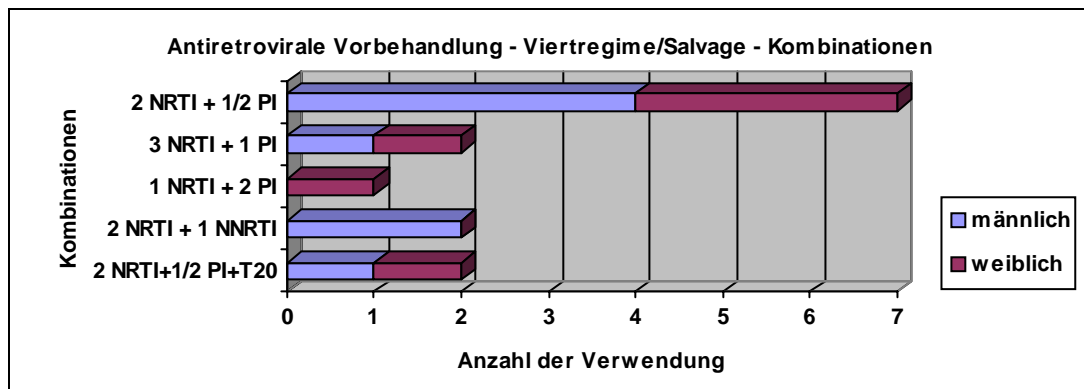


Abbildung 15b: Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffstoffkombinationen der HAART bei viertem Therapieregime bzw. Salvage-Bereich

3.1.11 Begleiterkrankungen

Bei der Mehrzahl der Patienten des Kollektivs (n=135, 70,3%) fand sich in der Anamnese eine relevante Begleiterkrankung (43 w (63,2%), 92 m (74,2%)). Therapienaive Patienten waren zu 44,9% vorerkrankt (n=22, 8 w, 14 m), Patienten mit antiretroviraler Vortherapie zu 79,0% (n=113, 35 w, 78 m). Die häufigsten Vorerkrankungen der Patienten waren aus der Gruppe der AIDS-definierende Erkrankungen, gefolgt von Polytoxikomanie, Hepatitis C und depressiven Episoden. Der Abbildung 16a ist die Verteilung von häufigen Vorerkrankungen zu entnehmen.

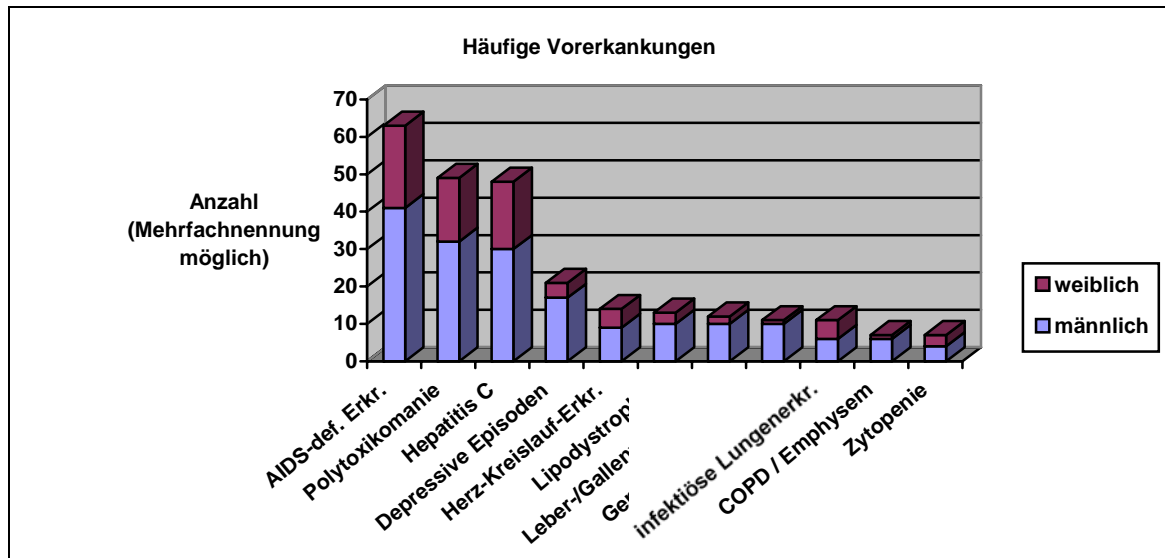


Abbildung 16a: Häufige Vorerkrankungen der Patienten des Kollektivs bei Erstvorstellung im Jahr 2005

3.1.11.1 AIDS-definierende Erkrankungen

In 63 Fällen bei 43 Patienten war in der Vorgeschichte eine AIDS-definierende Erkrankung aufgetreten (22,4%). Hiervon waren 22 Fälle bei 15 weiblichen (22,1%) und 41 Fälle bei 29 männlichen Patienten zu finden (23,4%). Am häufigsten waren eine ösophageale Candidiasis (16 Fälle, 3 w, 13 m) und eine PCP (14 Fälle, 6 w, 8 m). Zweimal waren cerebrale Toxoplasmose (1 w, 1 m) und cerebrale Kryptokokkose (2m), jeweils einmal eine disseminierte Tuberkulose (w), rezidivierende Pneumonien (m), eine CMV-Retinitis (w), Cervix-Carcinom, Burkitt-Lymphom (m), progressive multifokale Leukoenzephalopathie (w) und eine HIV-bedingte Enzephalopathie (m) aufgetreten. Eine therapienaive Patientin war in der Vorgeschichte zeitgleich an einer PCP und einer ösophagealen Candidiasis erkrankt. Die übrigen Patienten waren der Gruppe mit antiretroviraler Vorbehandlung zuzuordnen. Die Abbildung 16b zeigt die Verteilung der AIDS-definierenden Erkrankungen in der Anamnese.

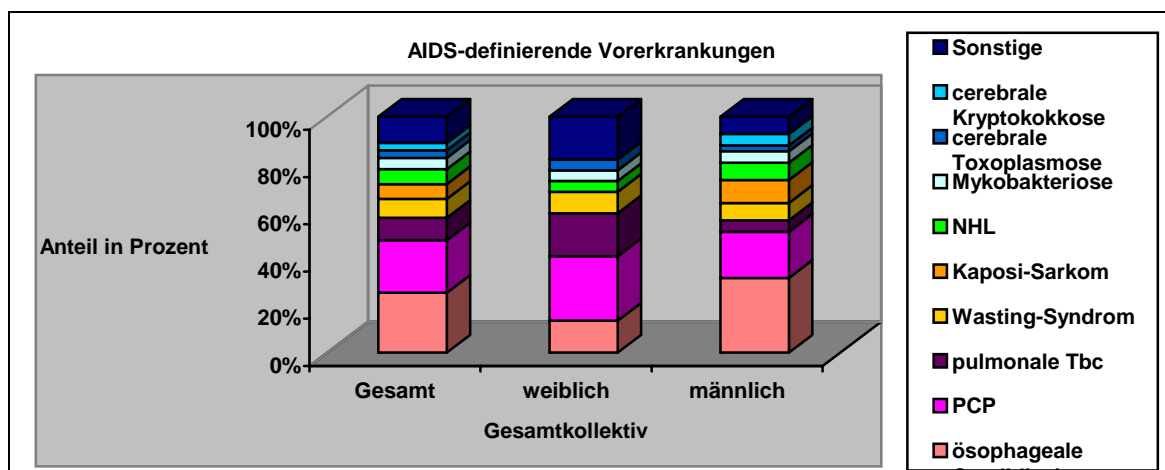


Abbildung 16b: Verteilung der AIDS-definierenden Erkrankungen in der Vorgeschichte des Kollektivs

3.1.11.2 Polytoxikomanie und Substitutionstherapie

Bei 49 der 192 Patienten lag eine Polytoxikomanie vor (entspricht 25,5%, 17 w (25,0%), 32 m (25,8%)). In der Gruppe der therapienaiven Patienten waren 5 der 18 weiblichen (27,8%) und 7 der 31 männlichen Patienten (22,6%) (n=12, entspricht 24,5%) polytoxikoman. Die übrigen 37 Patienten waren der Gruppe mit einer antiretroviralen Vorbehandlung zuzuordnen (25,8%, 12 w (24,0%), 25 m (26,9%)). 30 dieser 49 Patienten erhielten zum Beobachtungszeitpunkt eine Substitutionstherapie mit Polamidon (61,2%, 5 w (29,4%), 25 m (78,1%)). Hiervon waren 5 Patienten HAART-naiv (16,7%, 5 m (16,1%)), 25 erhielten eine antiretrovirale Vorbehandlung (83,3%, 5 w (41,7%), 20 m (80,0%)). Die Abbildungen 17a bis c zeigen die Verteilung der Patienten mit Polytoxikomanie und ggf. Substitutionstherapie in Gesamtkollektiv und Untergruppen.

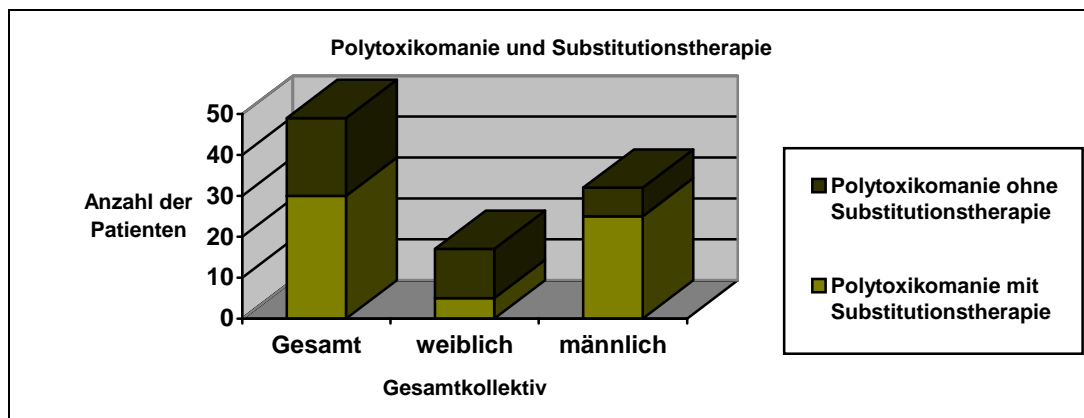


Abbildung 17a: Patienten mit Polytoxikomanie und ggf. Substitutionstherapie im Gesamtkollektiv

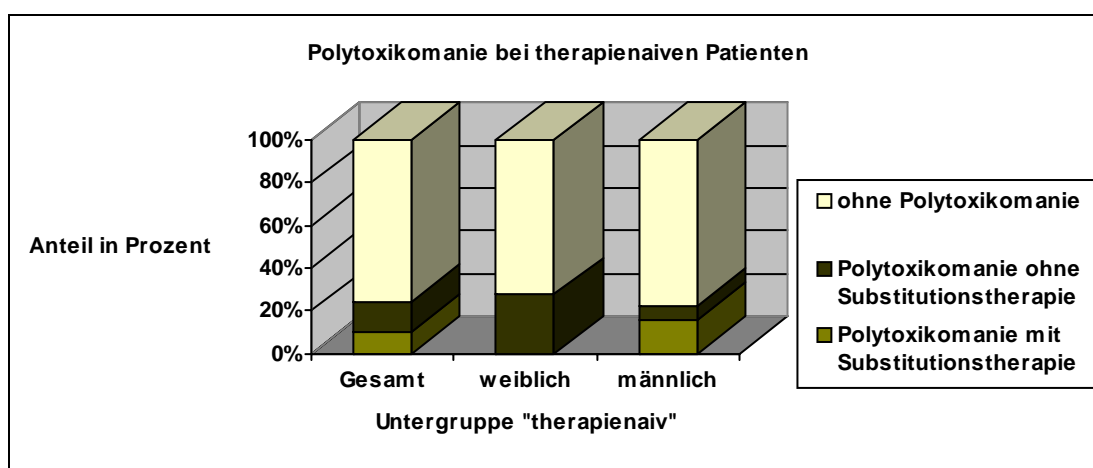


Abbildung 17b: Anteil der therapienaiven Patienten mit Polytoxikomanie und ggf. Substitutionstherapie

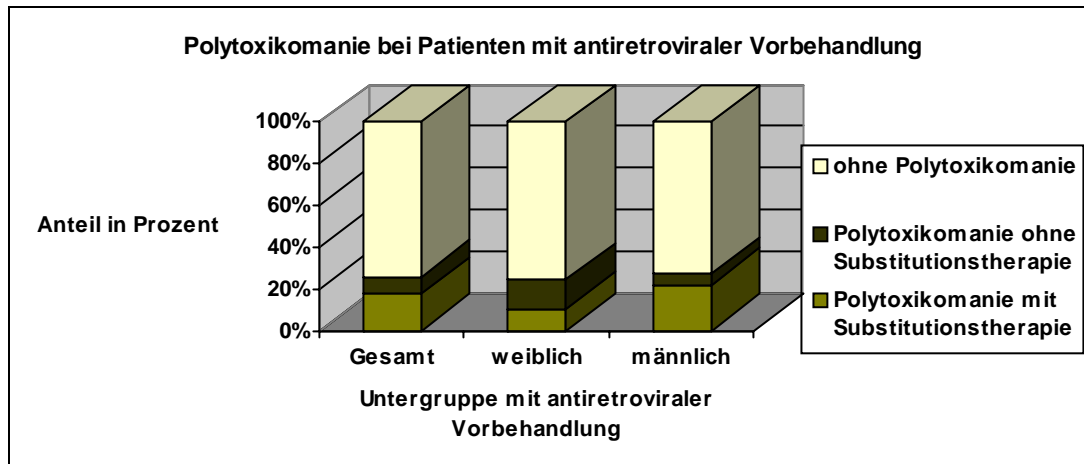


Abbildung 17c: Anteil der Patienten mit Polytoxikomanie und ggf. Substitutionstherapie bei antiretroviraler Vorbehandlung

Begleiterkrankungen bei Polytoxikomanie

Bei 45 der 49 Patienten mit Polytoxikomanie lagen weiteren Begleiterkrankungen vor (91,8%, 15 w (88,2%), 30 m (93,8%)). Bei Patienten ohne Substitutionstherapie lag der Anteil bei 79,0% (n=15, 10 w (83,3%), 5 m (71,4%)). Hiervon waren 4 Patienten HAART-naiv (3 w, 1 m) und 11 Patienten unter antiretroviraler Therapie (7 w, 4 m). Die 30 Patienten mit Polamidon-Substitution hatten alle zusätzliche Erkrankungen in der Anamnese (100%, 5 w, 25 m). Die häufigste Begleiterkrankung war eine Hepatitis C. Seltener waren in der Vorgeschichte AIDS-definierende Erkrankungen, depressiven Episoden oder andere psychiatrische Erkrankungen, ein Alkoholabusus, ein Leberschaden, eine Lipodystrophie oder infektiöse Atemwegserkrankungen zu finden.

Die Abbildungen 17d und e zeigen die Verteilung der zusätzlichen Begleiterkrankungen bei Patienten mit Polytoxikomanie und ggf. Substitutionstherapie.

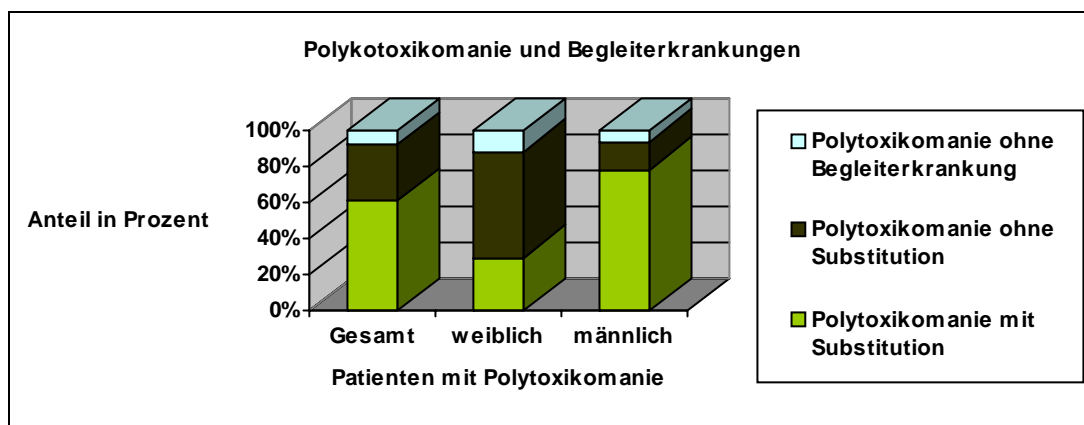


Abbildung 17d: Begleiterkrankungen bei polytoxikomanen Patienten

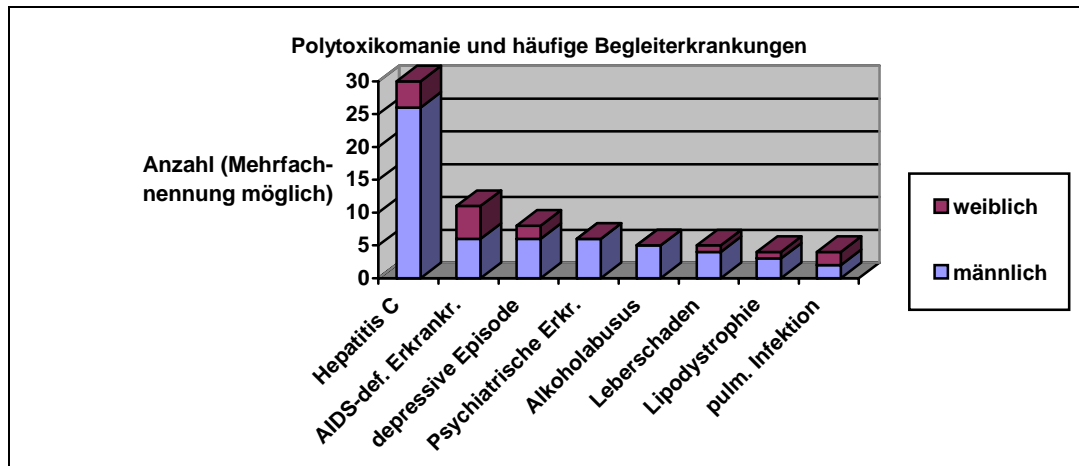


Abbildung 17e: häufige Begleiterkrankungen bei Patienten mit Polytoxikomanie

3.1.11.3 HCV- oder HBV-Koinfektion

Bei 47 Patienten fand sich in der Vorgeschichte eine Koinfektion mit HCV (24,5%, 17 w (25,0%), 30 m (24,2%)). Bei 38 Patienten lag eine chronische Hepatitis C vor (12 w, 26 m). Bei 9 Patienten fand sich serologisch eine stattgehabte HCV-Infektion (5 w, 4 m). Bei einer Patientin trat nach chronischer Hepatitis C erneut eine akute Hepatitis auf. In der Gruppe der therapienaiven Patienten fand sich bei 9 Patienten eine HCV-Infektion (8,4%, 3 w (16,7%), 6 m (19,4%)). Hiervon waren 7 Patienten an einer chronischen Hepatitis C erkrankt (2 w, 5 m). Bei zwei Patienten fand sich serologisch eine stattgehabte Hepatitis C (1 w, 1 m). Die übrigen 38 Patienten waren der Gruppe mit einer antiretroviralen Vorbehandlung zuzuordnen (26,6%, 14 w (28,0%), 24 m (25,8%)). Bei 6 der Patienten war eine HBV-Koinfektion zu finden (3,1%, 6 m (4,8%)). Hiervon waren 5 Hepatitiden in einem chronischen Stadium, wobei bei einem Patienten eine chronisch-aktive Form vorlag. Bei einem Patienten fand sich in der Serologie eine ausgeheilte Hepatitis B. Alle Patienten mit einer stattgehabten Hepatitis B waren der Gruppe mit einer antiretroviralen Vorbehandlung zuzuordnen. Die Abbildungen 18a und b zeigen den Anteil der Patienten mit einer HCV- bzw. HBV-Koinfektion.

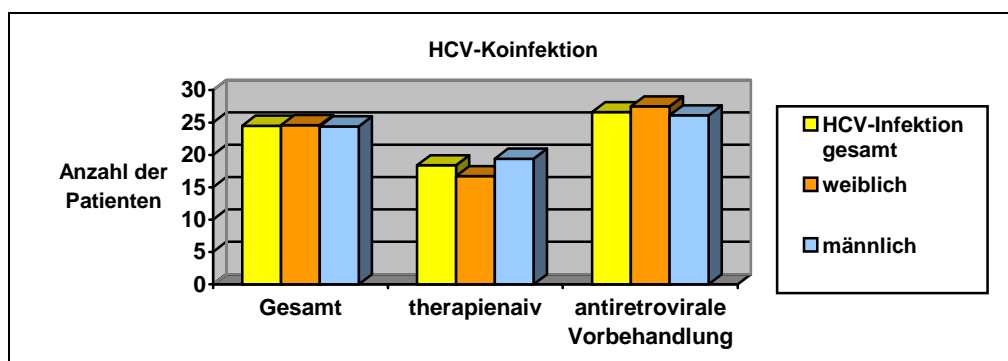


Abbildung 18a: Anteil der Patienten mit Hepatitis C in der Vorgeschichte

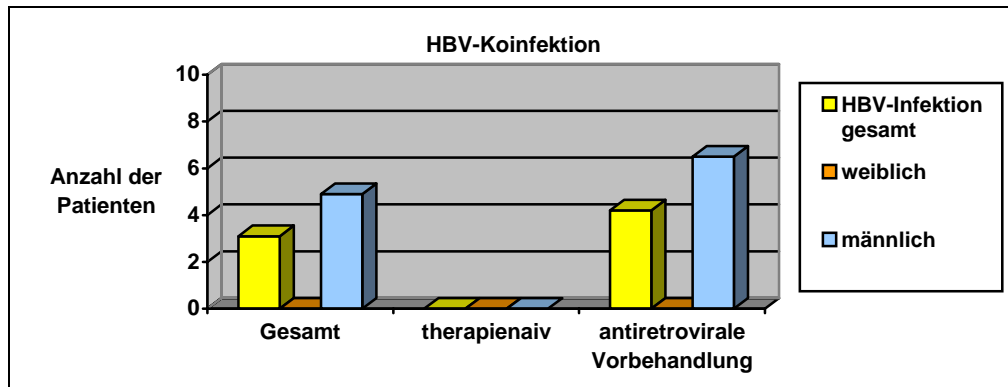


Abbildung 18b: Anteil der Patienten mit Hepatitis B in der Vorgeschichte

Koinzidenz

Bei keinem Patienten war in der Vorgeschichte eine gleichzeitig bestehende Koinfektion mit HBV und HCV aufgetreten. 40 der 47 Patienten mit einer HCV-Koinfektion litten gleichzeitig an einer Polytoxikomanie (85%, 14 w (82,4%), 26 m (86,7%)). Einer der 6 männlichen Patienten, die in der Anamnese eine HBV-Infektion aufwiesen, litt auch an Polytoxikomanie (16,7%). Die Abbildung 18c zeigt die Verteilung der HBV- und HCV-Infektionen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung einer gleichzeitig bestehenden Polytoxikomanie.

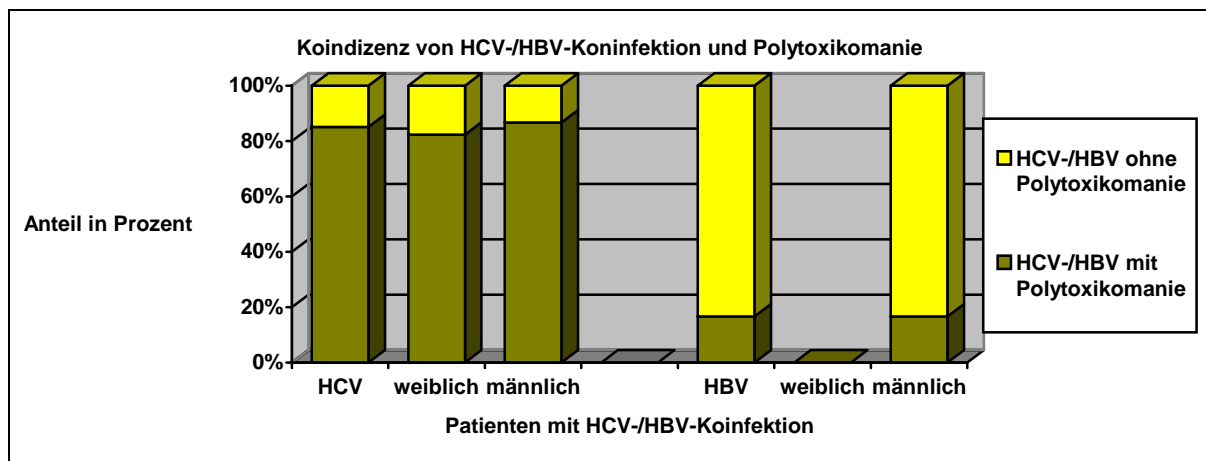


Abbildung 18c: Koinzidenz von HCV- bzw. HBV-Koinfektion und Polytoxikomanie im Gesamtkollektiv

3.1.11.4 Depressive Episoden

Eine depressive Episode oder akute Belastungsreaktion war bei 21 Patienten in der Vorgeschichte zu finden (10,9%, 4 weiblich (5,9%), 17 männlich (13,7%)).

3.1.11.5 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei 13 Patienten lagen Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor (6,8 %, 4 w (5,9%), 9 m (7,3%)). Es fand sich ein arterieller Hypertonus (n=7, 4 w, 3 m), eine koronare Herzkrankheit (KHK) (n=5, 1 w, 4 m), eine Kardiomyopathie (1 m) sowie eine nicht näher bezeichnete Herz-Kreislauf-Erkrankung (1 m).

3.1.11.6 Lipodystrophie

13 Patienten litten an einer Lipodystrophie (entspricht 6,8%, 3 w (4,4%), 10 m (8,1%)). Alle Patienten erhielten eine antiretrovirale Vorbehandlung.

3.1.11.7 Leber-/Gallenwegserkrankungen

Bei 12 Patienten fanden sich in der Anamnese Leber- und Gallenwegserkrankungen (6,3%, 2 w (2,9%), 10 m (8,1%)). Ein Patient war therapienaiv. Er litt zudem an einem Alkoholabusus und einer Hepatitis C. Die übrigen 11 Patienten waren der Gruppe mit einer antiretroviralen Therapie zuzuordnen. Bei 3 Patienten bestand eine HCV-Koinfektion (1 w, 2 m). Ein Patient hiervon litt zusätzlich an einer Alkoholkrankheit.

3.1.11.8 Genitale Infektionen

Bei 11 Patienten fanden sich in der Vorgeschichte genitale Infektionen (5,7%, 1 w (1,5%), 10 m (8,1%)). Am häufigsten lag ein Lues vor (n=7, 1 w, 6 m). Bei jeweils einem Patienten fand sich ein Herpes genitales bzw. Condylomata acuminata.

3.1.11.9 Infektiöse und nicht-infektiöse Atemwegserkrankungen

Bei 10 Patienten waren in der Vorgeschichte eine schwere Bronchitis oder Pneumonie aufgetreten -AIDS-definierende Erkrankungen ausgenommen (5,2%, 5 w (7,4%), 5 m (4,0%)). Bei 7 Patienten lagen eine COPD oder ein Lungenemphysem vor (3,7%, 1 w (1,5%), 6 m (4,8%)).

3.1.11.10 Zytopenie

Bei 7 Patienten lag eine relevante Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie vor (4,9%, 3 w (4,4%), 4 m (3,2%)).

3.2 Verlauf der HIV-Infektion

3.2.1 Therapienaive Patienten

32 der 49 bei Erstvorstellung im Jahr 2005 therapienaiven Patienten benötigten auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine antiretrovirale Therapie. Diese Patienten (10 w, 22 m) wurden zur Erfassung des Verlaufs der HIV-Infektion in die Untergruppe „komplett therapienaiv“ aufgenommen. Bei 17 Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes erstmalig eine antiretrovirale Therapie eingeleitet. Diese Patienten (8 w, 9 m) wurden in die Untergruppe „Erstmalig HAART“ aufgenommen.

3.2.1.1 Komplett therapienaive Patienten

Klinischer Verlauf

Bei 8 der 32 während des Beobachtungszeitraums therapienaiven Patienten (25,0%) verschlechterte sich das CDC-Stadium. Bei 7 Patienten aufgrund eines Absinkens der CD4-Zellzahl (2 w, 5 m). Bei einem männlichen Patienten trat eine Herpes Zoster über mehrere Dermatome auf, und er wurde in das Stadium B eingestuft.

Eine Patientin wurde schwanger, lehnte aber den Beginn einer antiretroviralen Therapie ab. Zwei Patienten verstarben an Erkrankungen ohne ursächlichen Zusammenhang mit der HIV-Infektion (6,3%). Ein Patient entwickelte bei einer bestehenden Kardiomyopathie ein kardiales Pumpversagen. Er litt zusätzlich an einer Polytoxikomanie. Ein zweiter Patient verstarb bei ossär und zerebral metastasiertem Nierenzell-Karzinom.

Abbildung 17 zeigt den Verlauf der CDC-Stadien der komplett therapienaiven Patienten.

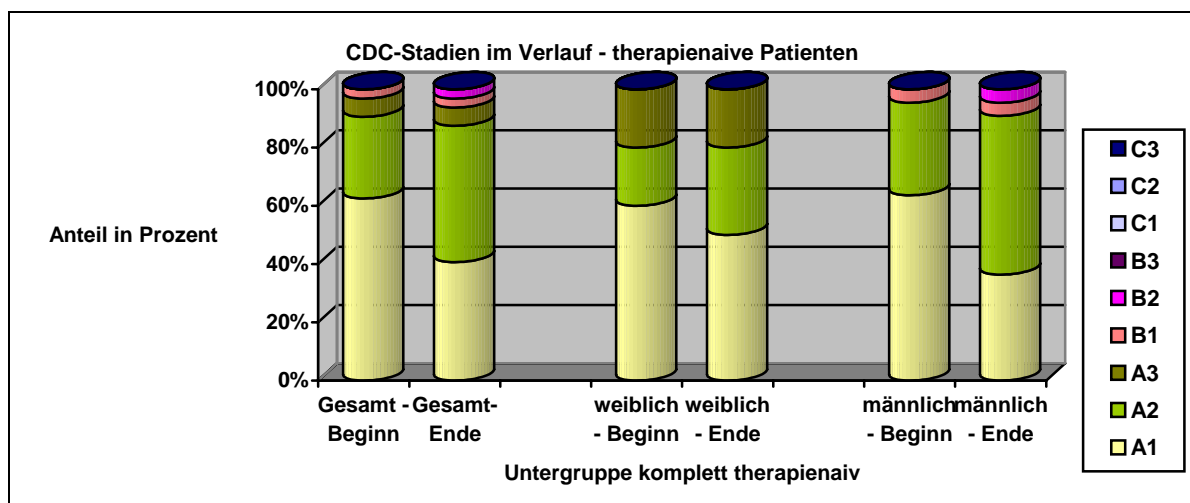


Abbildung 17: CDC-Stadien der komplett therapienaiven Patienten im Verlauf

Immunologischer Verlauf

Bei 32 der therapienaiven Patienten blieben die CD4-Zellen im Beobachtungszeitraum so stabil, dass keine antiretrovirale Therapie eingeleitet wurde. Die absoluten Werte der CD4-Zellen lagen zwischen 180/ μ l und 1174/ μ l, die prozentualen Werte zwischen 10,2 und 49,7%. Im Median lagen die CD4-Zellen bei weiblichen Patienten bei 420/ μ l (n=47, Standardabweichung (Stabw.) 201,77), bei männlichen Patienten bei 618/ μ l (n=96, Stabw. 211,12). Der Unterschied ist statistisch signifikant (Student-T-Test, $p < 0,001$). Die prozentualen CD4-Zellzahlen lagen im Median bei weiblichen Patienten bei 27,4% (n=45, Stabw. 6,82), bei männlichen Patienten bei 26,6% (n=94, Stabw. 7,90). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Student-T-Test, $p = 0,032$). Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes lagen die absoluten CD4-Zellen im Median bei 562/ μ l (w) bzw. 641/ μ l (m), am Ende der jeweiligen Beobachtungszeit im Median bei 414/ μ l (w) bzw. 611/ μ l (m). Dies entspricht einem Abfall um 26,5% bei weiblichen und um 4,7% bei männlichen Patienten. Die prozentualen CD4-Zellwerte lagen im Median bei Beobachtungsbeginn bei 28,8% (w) bzw. 27,9% (m) und am individuellen Beobachtungsende bei 28,0% (w) bzw. 27,8% (m). Dies entspricht einem Abfall um 2,7% bei den weiblichen und um 0,4% bei den männlichen Patienten.

Der Verlauf der absoluten und prozentualen CD4-Zellzahlen der komplett therapienaiven Patienten ist geschlechtsspezifisch in den Abbildungen 18a bis d gezeigt.

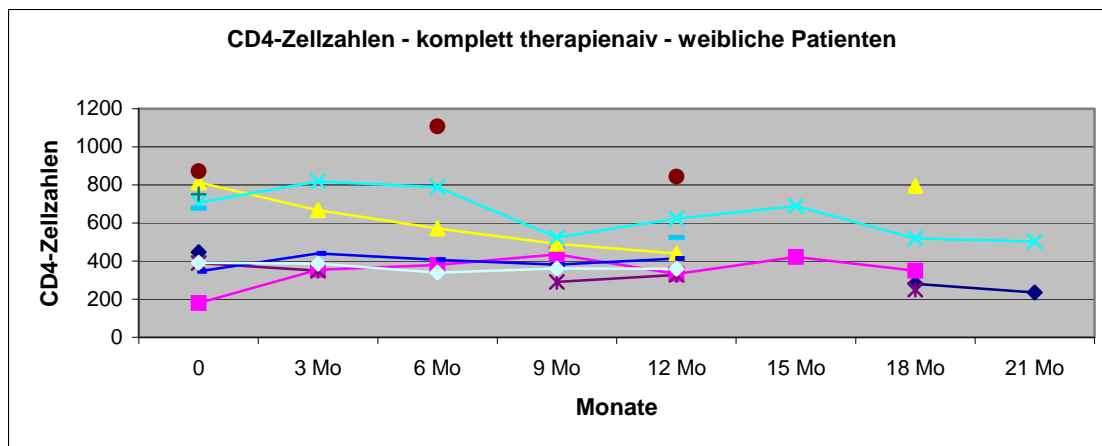


Abbildung 18a: Verlauf der absoluten CD-4-Zellzahl der therapienaiven weiblichen Patienten

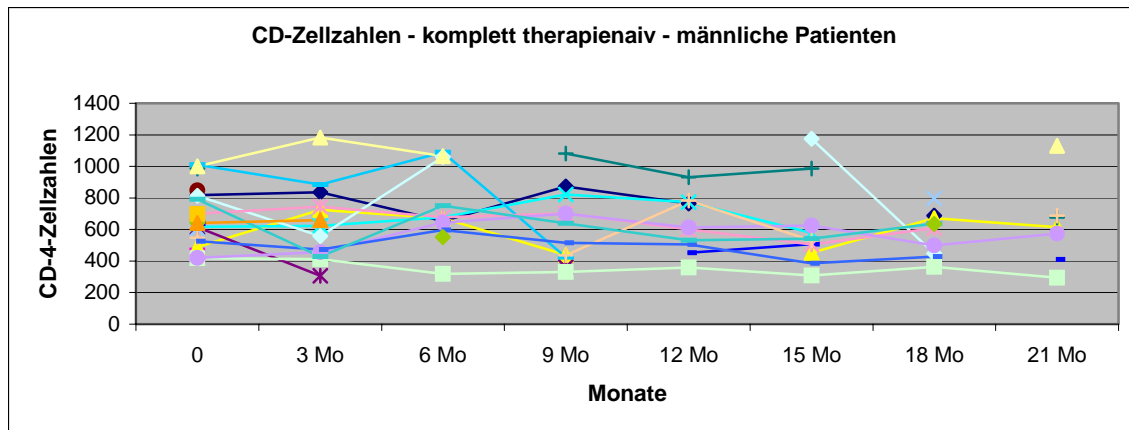


Abbildung 18b: Verlauf der absoluten CD-4-Zellzahl der therapienaiven männlichen Patienten

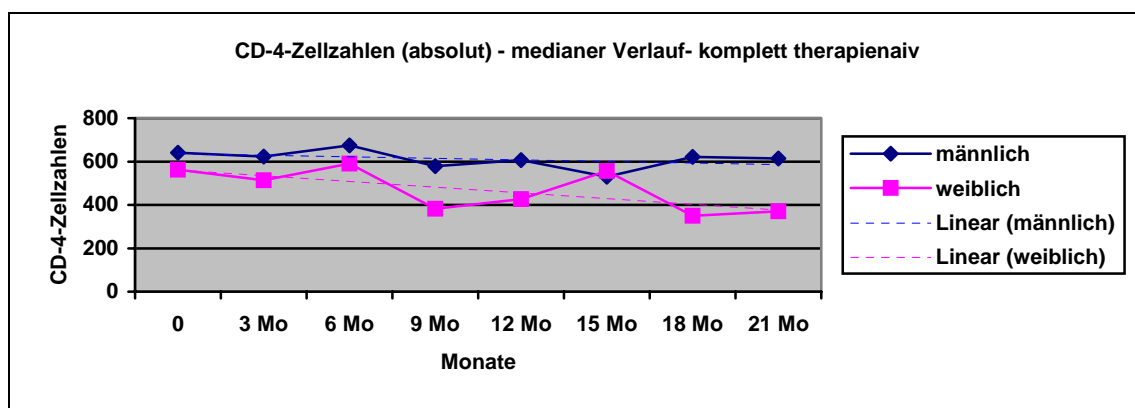


Abbildung 18c: Medianer Verlauf der absoluten CD4-Zellen der komplett therapienaiven Patienten

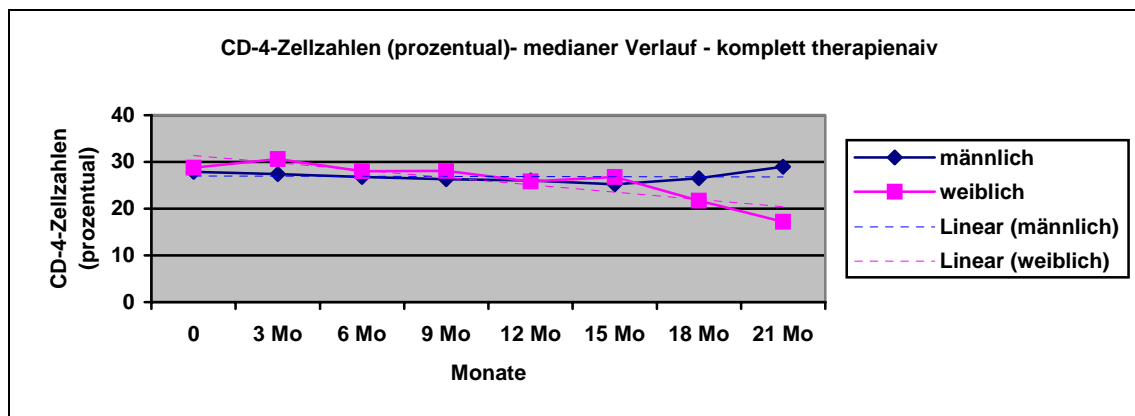


Abbildung 18d: Medianer Verlauf der prozentualen CD4-Zellen der komplett therapienaiven Patienten

Virologischer Verlauf

Die Viruslastwerte der therapienaiven Patienten blieben während des Beobachtungszeitraum oberhalb der Nachweisgrenze. Die nachgewiesenen Werte lagen zwischen 5 und 599.000 Kopien HIV-RNA/ml. Die mediane Viruslast lag bei weiblichen Patienten bei 15.900/ml Kopien (n=31, Stabw. 32.822,82), bei männlichen Patienten bei 22.600/ml (n= 77, Stabw. 86.164,92) (Student-t-Test, p=0,046). Bei wechselndem Verlauf lagen zu Beginn des

Beobachtungszeitraumes die medianen Viruslastwerte bei 12.281/ml (w) bzw. 24.250/µl (m), am Ende der jeweiligen Beobachtungszeit im Median bei 19.609/ml (w) bzw. 18.501/ml (m). Dies entspricht einem Anstieg um 59,7% bei weiblichen Patienten und einem Abfall um 23,7% bei männlichen Patienten. Unter Berücksichtigung der logarithmischen Einteilung ist dies nicht als bedeutsam einzustufen. In den Abbildungen 19a bis c ist der Verlauf der Viruslast der komplett therapienaiven Patienten über den Beobachtungszeitraum dargestellt.

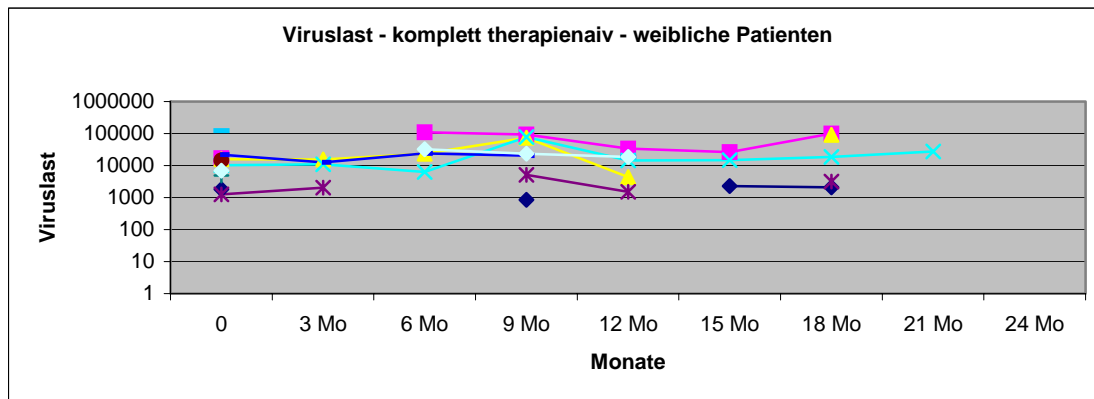


Abbildung 19a: Verlauf der Viruslast bei komplett therapienaiven weiblichen Patienten

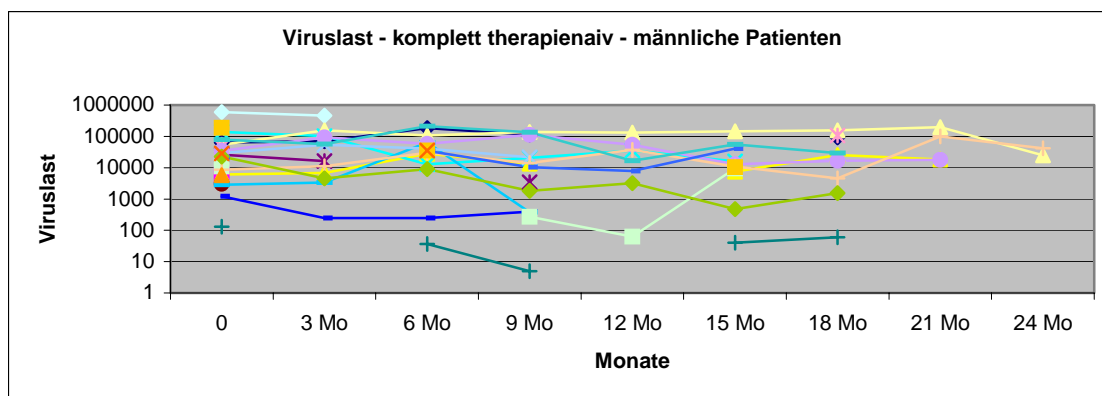


Abbildung 19b: Verlauf der Viruslast bei komplett therapienaiven männlichen Patienten

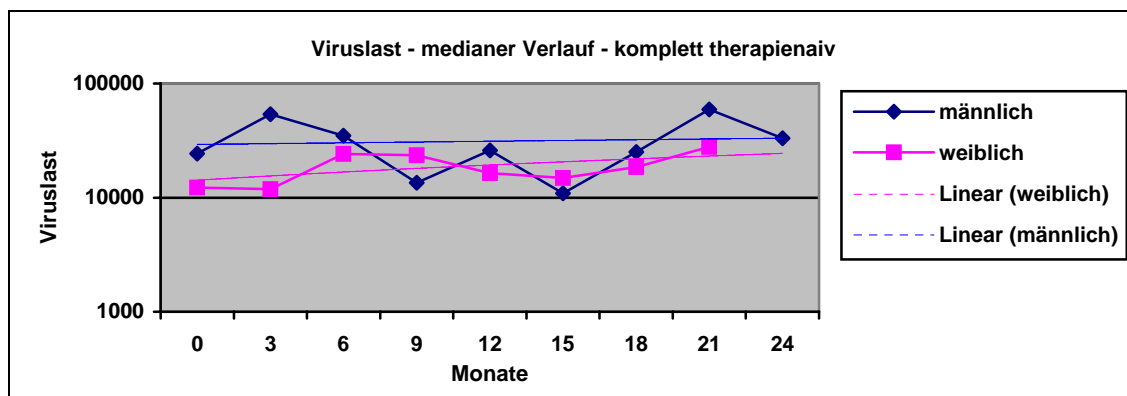


Abbildung 19c: Verlauf der medianen Viruslastwerte der komplett therapienaiven Patienten

3.2.1.2 Patienten mit erstmaliger HAART

Indikationen für das Einleiten einer antiretroviralen Therapie waren entweder ein Absinken der CD4-Zellen anhaltend unter $250/\mu\text{l}$, das Auftreten schwerer oder rezidivierender Infektionen, AIDS-definierender Erkrankungen oder die Feststellung einer Schwangerschaft.

Klinischer Verlauf

Bei 3 der 17 Patienten verschlechterte sich das CDC-Stadium während des Beobachtungszeitraums (17,7%), bei 2 Patienten aufgrund eines alleinigen Absinkens der CD4-Zellzahl (11,8%, beide weiblich). Bei einem männlichen Patienten trat zusätzlich als opportunistische Infektion eine pulmonale Tuberkulose auf (5,9%). Eine Patientin wurde schwanger. Kein Patient aus dieser Gruppe verstarb.

Abbildung 20 zeigt den Verlauf der CDC-Stadien der Patienten mit erstmaliger HAART während des Beobachtungszeitraumes.

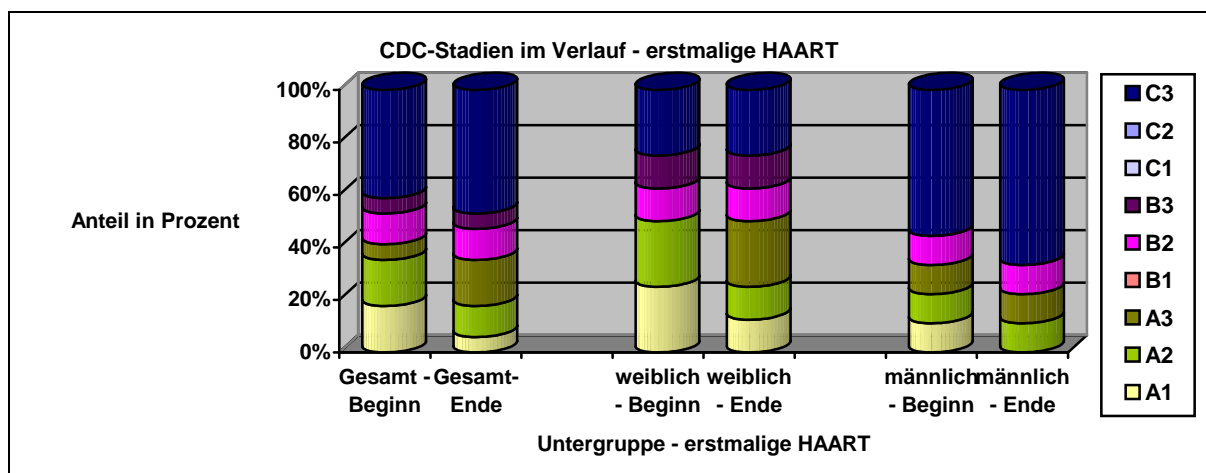


Abbildung 20: Verlauf der CDC-Stadien der Patienten, die erstmalig eine HAART erhielten

Immunologischer Verlauf

Die absoluten CD4-Zellzahlen lagen bei Einleiten der antiretroviralen Therapie zwischen $84/\mu\text{l}$ und $471/\mu\text{l}$, die medianen CD4-Zellzahlen bei $188/\mu\text{l}$ (w, $n=5$, Stabw. 52,81) bzw. $108/\mu\text{l}$ (m, $n=8$, Stabw. 128,53). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Student-t-Test, $p=0,178$). Die prozentualen CD4-Zellzahlen lagen zu diesem Zeitpunkt zwischen 2,8% und 26,4%, im Median bei 12,8% bei weiblichen Patienten ($n=8$, Stabw. 7,157) und 12,0% bei männlichen Patienten ($n=7$, Stabw. 7,477) (Student-t-Test, $p=0,352$). Bei allen Patienten, bei denen Werte hierzu vorlagen, stiegen nach Einleiten der HAART die absoluten und prozentualen CD4-Zellzahlen binnen der ersten drei Monate an. Bei weiblichen Patienten lagen die medianen absoluten CD4-Zellzahlen bei $239/\mu\text{l}$ ($n=7$, Stabw. 80,35, Anstieg

27,1%), bei männlichen Patienten bei 372/ μl (n=8, Stabw. 231,25, Anstieg 244,4%). Die medianen prozentualen CD4-Zellzahlen lagen nach einem Zeitraum von drei Monaten bei 16,3% (w, n=8, Stabw. 10,38, Anstieg 27,3%) bzw. 17,6% (m, n=9, Stabw. 8,77, Anstieg 46,7%). Der Unterschied der medianen absoluten und prozentualen CD4-Zellzahlen ist statistisch nicht signifikant (Student-t-Test, p=0,079 bzw. p=0,338). Bei allen Patienten mit fortgesetzter HAART stiegen die absoluten und prozentualen CD4-Werte binnen der ersten zwölf Monate im Vergleich zum Ausgangswert bei Einleiten der antiretroviralen Therapie weiter an. Nach zwölf Monaten lagen die medianen absoluten CD4-Werte bei 447/ μl (w, n=5, Stabw. 303,85, Anstieg 137,8%) bzw. bei 300/ μl (m, n=5, Stabw. 265,23, Anstieg 177,8%). Die medianen prozentualen CD4-Zellzahlen lagen nach diesem Zeitraum bei 21,1% (w, n=5, Stabw. 7,96, Anstieg 64,8%) bzw. 16,0% (m, n=6, Stabw. 10,08, Anstieg 33,3%). Der geschlechtsspezifische Unterschied der medianen absoluten und prozentualen CD4-Zellzahlen nach zwölf Monaten Therapie ist nicht statistisch signifikant (Student-t-Test, p=0,191 bzw. p=0,195). Für den weiteren Verlauf liegen unvollständige Daten zu 9 Patienten mit fortgesetzter antiretroviraler Therapie vor. Bei sieben Patienten kommt es bis nach 15 bzw. 21 Monaten nach Therapiebeginn weiterhin zu einem Anstieg der absoluten bzw. prozentualen CD4-Werte (4 w, 3 m). Bei einer Patientin fallen die CD4-Zellzahlen nach 15 Monaten geringfügig ab, bleiben aber oberhalb von 500/ μl . Bei einem männlichen Patienten fallen die absoluten CD4-Zellzahlen geringfügig ab bei jedoch weiterhin steigenden prozentualen CD4-Werten. Bei zwei Patienten wird die antiretrovirale Therapie unterbrochen (1 w, 1 m). Bei der weiblichen Patientin fallen die absoluten CD4-Werte unterhalb von 200/ μl und fallen auch nach Wiedereinleiten mit einem umgestellten Therapieregime weiter bis auf unter 50/ μl ab. Bei dem männlichen Patienten bleiben die CD4-Werte insgesamt unterhalb von 200/ μl absolut bzw. 6% prozentual. Der Verlauf der absoluten und prozentualen CD4-Zellzahlen der Patienten mit erstmalig eingeleiteter HAART ist in den Abbildungen 21a bis d dargestellt.

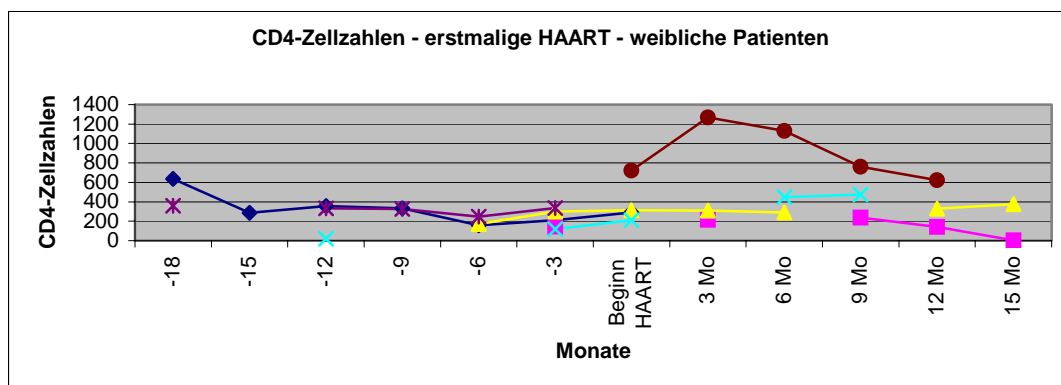


Abbildung 21a: Verlauf der absoluten CD4-Werte der weiblichen Patienten mit erstmaliger HAART

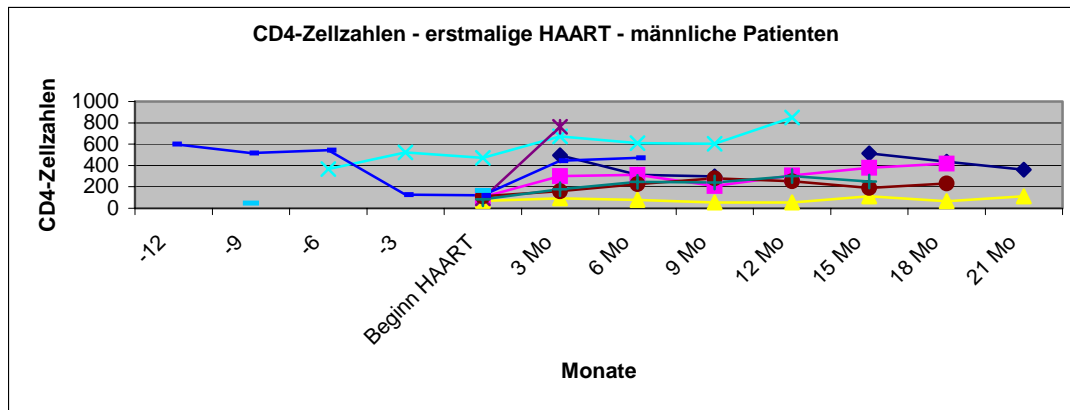


Abbildung 21b: Verlauf der absoluten CD4-Werte der männlichen Patienten mit erstmaliger HAART

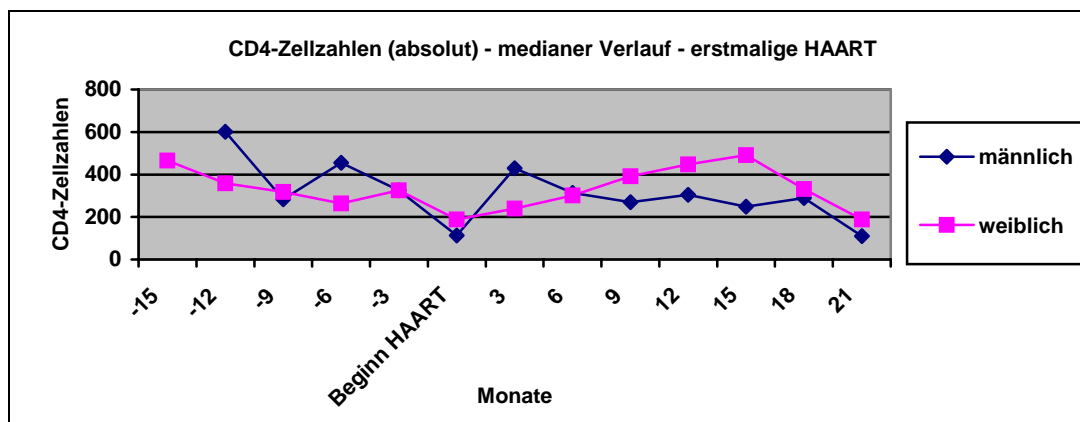


Abbildung 21c: Verlauf der medianen absoluten CD4-Zellen der Patienten mit erstmaliger HAART

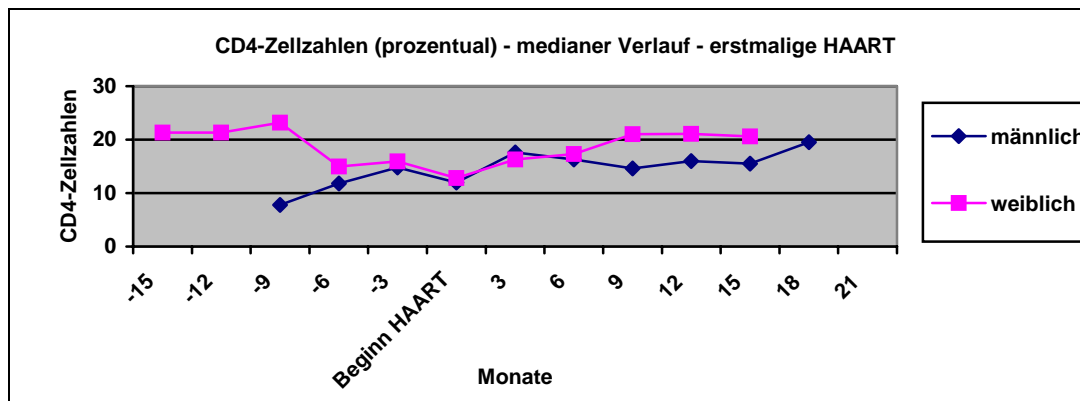


Abbildung 21d: Verlauf der medianen prozentualen CD4-Zellen der Patienten mit erstmaliger HAART

Virologischer Verlauf

Die Viruslast bei Einleiten einer erstmaligen HAART lag zwischen 2.570 und 2.400.000 Kopien-HIV-RNA/ml. Die mediane Viruslast lag bei weiblichen Patienten bei Einleiten eines antiretroviralen Erstregimes bei 39.426/ml (n=8, Stabw. 858.344,82), bei männlichen Patienten bei 165.000/ml (n=8, Stabw. 903.466,23)(Student-t-Test, p=0,364). Eine Patientin beendet das antiretrovirale Therapieregime aufgrund von Nebenwirkungen nach drei

Monaten. Nach erneutem Beginn mit einem geänderten Regime nach 12 Monaten zeigt sich ein virologisches Versagen mit steigenden Viruslastwerten. Ein männlicher Patient zeigt ein virologisches Therapieversagen bei zunächst fallenden Viruslastwerten oberhalb der Nachweisgrenze binnen von 9 Monaten mit einem erneuten Anstieg nach 15 Monaten. Es erfolgt eine Therapieumstellung. Die Viruslastwerte bleiben oberhalb der Nachweisgrenze mit gering steigender Tendenz. Bei allen anderen Patienten fiel nach Beginn der antiretroviralen Therapie die HIV-Konzentration im Blut ab. Die Mehrzahl dieser Patienten hatten binnen 3 bis 15 Monaten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze ($n=11$ (entspricht 64,7%), 5 w, 6 m). Hiervon war bei 5 Patienten binnen von 6 Monaten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze zu erreichen (29,4%, 3 w, 2 m). Die mediane Viruslast lag nach 3 Monaten im Median bei weiblichen Patienten bei 1142/ml ($n=8$, Stabw. 1.807.472,72), bei männlichen Patienten bei 572/ml ($n=9$, Stabw. 2.047,22)(Student-t-Test, $p=0,151$). Die Abbildungen 22a bis c zeigen den Verlauf der HIV-RNA-Werte der Patienten mit erstmaliger antiretroviraler Therapie während des Beobachtungszeitraumes.

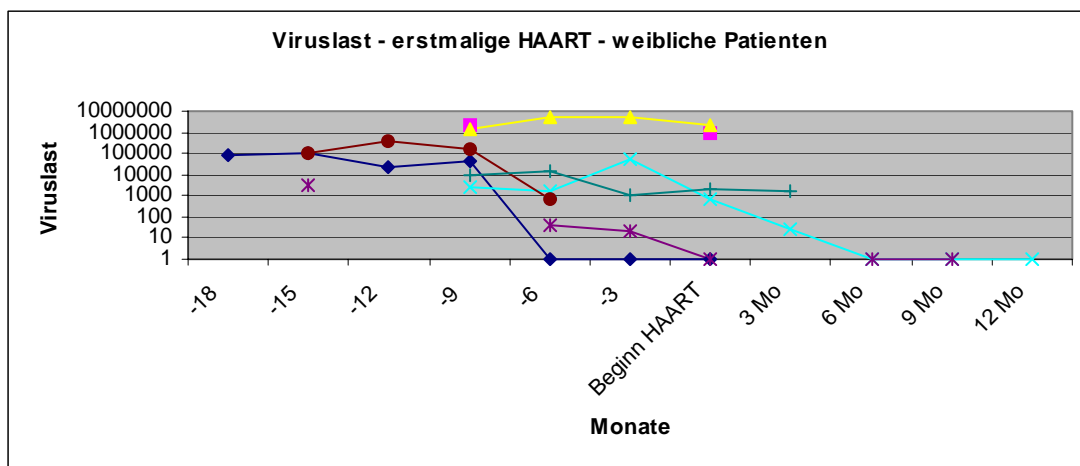


Abbildung 22a: Verlauf der Viruslast der weiblichen Patienten mit neu eingeleiteter HAART

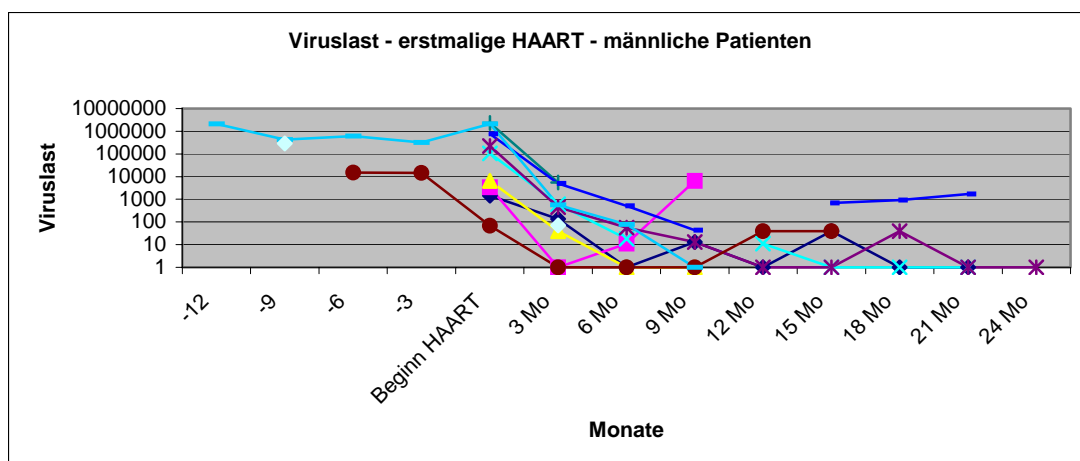


Abbildung 22b: Verlauf der Viruslast der männlichen Patienten mit neu eingeleiteter HAART

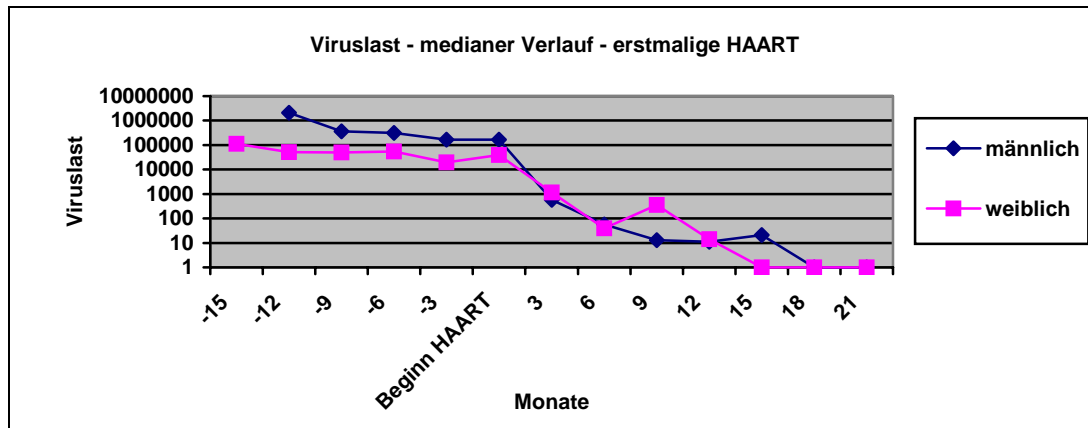


Abbildung 22c: Verlauf der medianen Viruslastwerte der Patienten mit neueingeleiteter HAART

3.2.2 Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung

Klinischer Verlauf

19 der 143 Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung mussten während der Beobachtungszeit in ein schwerwiegenderes CDC-Stadium gestuft werden (13,3%, 7 w (14,0%), 12 m (12,9%)). Bei 9 Patienten aufgrund eines alleinigen Absinkens der CD4-Zellzahl (6,3%, 3 w, 6 m). Bei 2 Patienten (1,4%, 1 w, 1 m) traten zusätzlich Infektionen in Zusammenhang mit der HIV-Erkrankung auf, und sie wurden in das Stadium B eingestuft. 8 Patienten erkrankten an einer opportunistischen Infektion (5,6%, 3 w, 5 m). Drei Patienten entwickelten eine PCP, hiervon ein Patient zudem eine Soorösophagitis. Es traten darüber hinaus eine ösophageale und eine pulmonale Candidiasis, eine pulmonale Tuberkulose und eine Mykobakteriose auf. Eine Patientin erkrankte an einer HIV-Enzephalopathie sowie einen Monat später an einer disseminierten Tuberkulose. 5 Patienten verstarben an Erkrankungen, die nicht in einem direkten Zusammenhang mit der HIV-Infektion zu werten waren (3,5%, 1 w (2,0%), 4 m (4,4%)). Als Ursachen lagen ein Zungengrund-Karzinom, eine Pneumokokken-Sepsis, ein Leberversagen bei fortgeschrittener Leberzirrhose auf dem Boden einer Hepatitis C, Komplikationen eines diagnostischen Eingriffs und eine erfolglose Reanimation aus unklarer Ursache vor. Ein Patient verstarb an 12 der 60 Patienten mit einem ersten Therapieregime verschlechterten sich bezüglich des CDC-Stadiums (20,0%, 4 w, 8 m). Ein Patient verstarb an einer HIV-unabhängigen Erkrankung. 3 der 45 Patienten mit einem zweiten Therapieregime mussten in ein schwerwiegenderes CDC-Stadium eingestuft werden (6,7%, 2 w, 1 m). 4 Patienten verstarben an HIV-unabhängigen Erkrankungen. 3 der 24 Patienten mit einem dritten antiretroviralen Regime verschlechterten bezüglich des CDC-Stadiums (12,5%, 3 m), sowie eine Patientin aus der Gruppe mit einem vierten Therapieregime (8,3%). Kein Patient aus diesen beiden Gruppen verstarb. Die beiden Patienten mit Salvage-Regimen blieben bezüglich der

CDC-Stadien konstant. Auch hier verstarb kein Patient. Abbildung 23 zeigt den Verlauf der CDC-Stadien der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung.

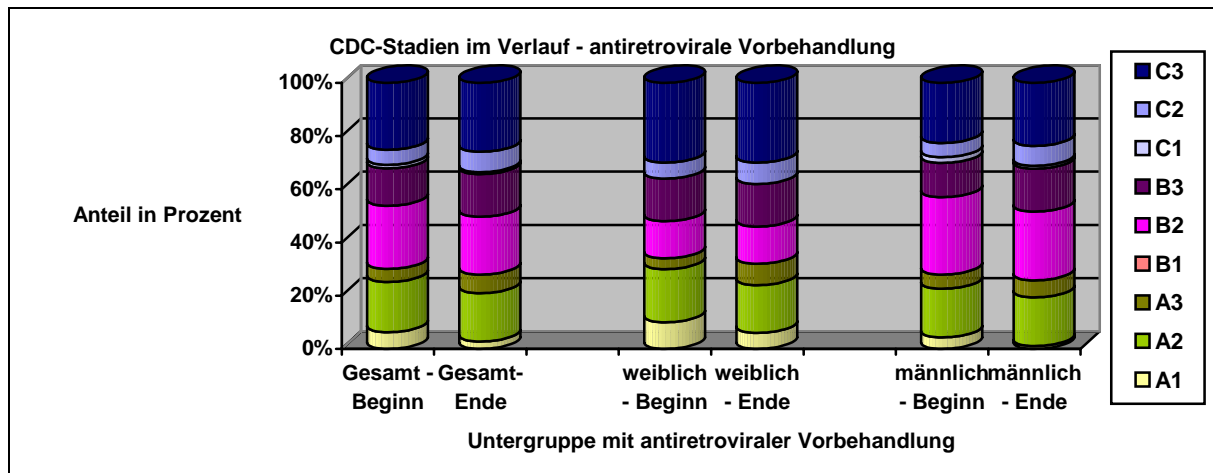


Abbildung 23: CDC-Stadien der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes

Immunologischer Verlauf

Die CD4-Zellzahlen zeigten eine große Schwankungsbreite. Zur besseren Beurteilbarkeit wurden die medianen CD4-Werte bestimmt, und die Patienten bezüglich Umstellung der antiretroviralen Therapie unterschieden.

Während des Beobachtungszeitraumes erhielten 100 der 143 Patienten (28 w, 72 m) bei stabilem klinischen, immunologischen und/oder virologischen Verlauf das bestehende antiretrovirale Therapieregime unverändert weiter. In dieser Gruppe lagen die absoluten CD4-Zellzahlen zwischen 47 und 1774/ μ l, die prozentualen CD4-Werte zwischen 5,4 und 58,8%. Im Median lagen die absoluten CD4-Zellzahlen bei 474/ μ l (w, n=169, Stabw. 310,28) bzw. bei 488/ μ l (m, n=451, Stabw. 301,89). Die prozentualen CD4-Werte lagen im Median bei 24,8% (w, n=166, Stabw. 12,84) bzw. 23,4% (m, n=448, Stabw. 26,82). Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Student-t-Test, p=0,482 bzw. p=0,172). Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes lagen die absoluten CD4-Zellen im Median bei 494/ μ l (w, n=28, Stabw. 352,54) bzw. 507/ μ l (m, n= 72, Stabw. 284,14), bei Beobachtungsende im Median bei 479/ μ l (w, n=28, Stabw. 268,94, Reduktion 3,0%) bzw. 476/ μ l (m, n= 71, Stabw. 313,98, Reduktion 6,1%). Die medianen prozentualen CD4-Werte lagen zu Beginn bei 26,2% (w, n=28, Stabw. 13,83) bzw. bei 23,3% (m, n=72, Stabw. 9,64), am jeweiligen Beobachtungsende im Median bei 27,1% (w, n=28, Stabw. 12,24, Anstieg 3,4%) bzw. bei 24,3% (m, n=71, Stabw. 9,37, Anstieg 4,3%). Die Unterschiede der medianen absoluten und prozentualen CD4-Werte sind statistisch nicht signifikant (Student-t-Test p=0,406 bzw. p=0,045).

Der Verlauf der CD4-Zellzahlen der Patienten mit unveränderter antiretroviraler Vorbehandlung ist in den Abbildungen 24a bis d gezeigt.

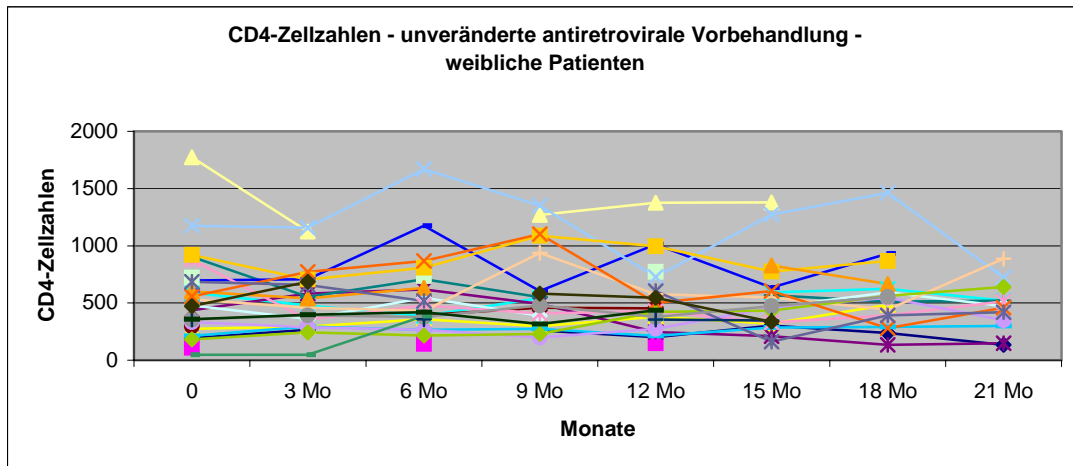


Abbildung 24a: Verlauf der absoluten CD4-Zellzahlen bei weiblichen Patienten mit unveränderter HAART

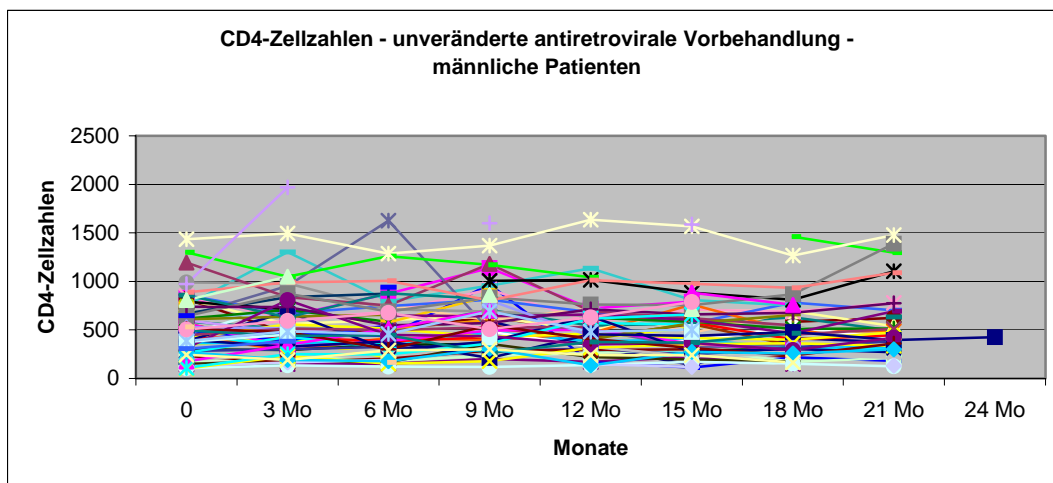


Abbildung 24b: Verlauf der absoluten CD4-Zellzahlen bei männlichen Patienten mit unveränderter HAART

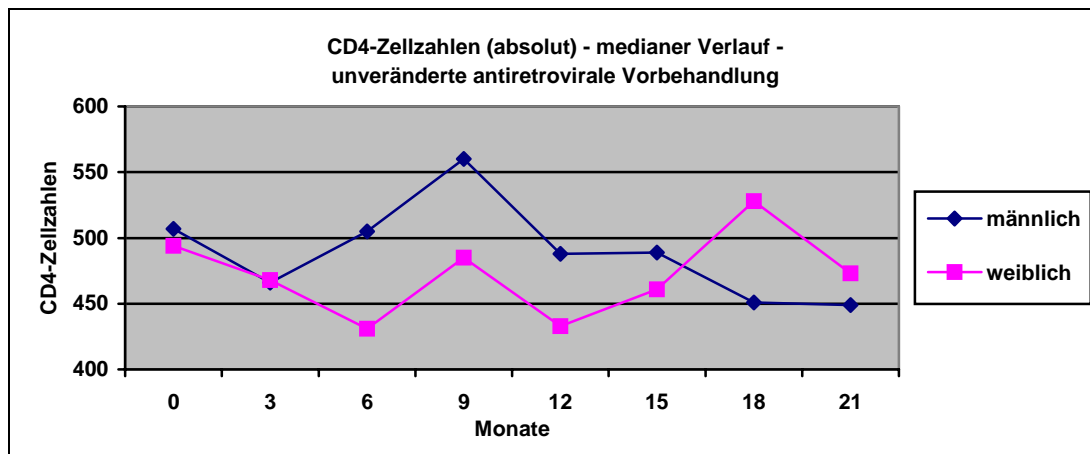


Abbildung 24c: Medianer Verlauf der absoluten CD4-Zellzahlen bei Patienten mit unveränderter HAART

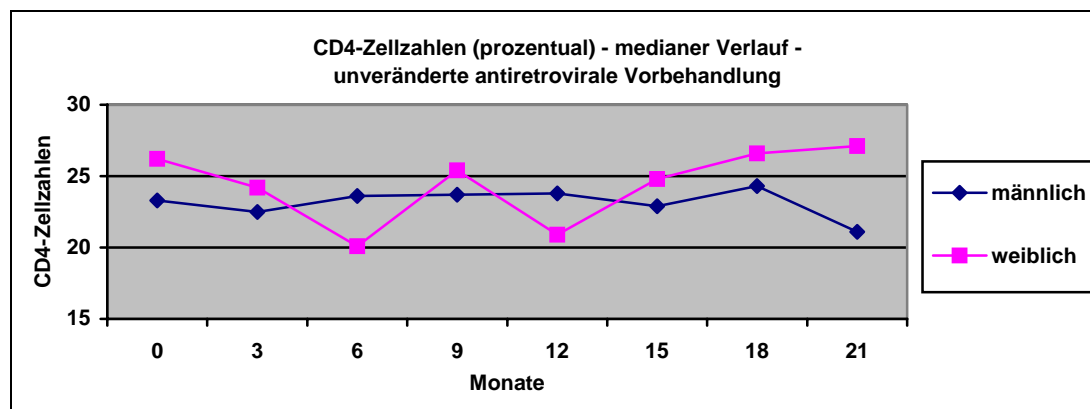


Abbildung 24d: Medianer Verlauf der prozentualen CD4-Zellzahlen der Patienten mit unveränderter HAART

Bei 43 Patienten war aufgrund des klinischen, immunologisch und/oder virologischen Verlaufes eine Umstellung der vorbestehenden antiretroviralen Therapie notwendig oder diese wurde nach einer Therapiepause wieder eingeleitet.

Die absoluten CD4-Zellzahlen lagen in dieser Gruppe zwischen 10 und 1386/ μ l. Bei 18 Patienten sanken die CD4-Zellzahlen unter 200/ μ l (41,9%, 10 w, 8 m), davon bei 9 Patienten unter 100/ μ l (20,9%, 4 w, 5 m). Bei Umstellung der antiretroviralen Vorbehandlung lagen die absoluten CD4-Zellzahlen zwischen 24/ μ l und 781/ μ l. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die medianen CD4-Werte bestimmt. Diese lagen bei Therapieumstellung bei 262/ μ l (w, n=20, Stabw. 188,18), bzw. bei 357/ μ l (m, n=17, Stabw. 230,96). Die prozentualen CD4-Werte lagen bei Therapieumstellung zwischen 5,3 und 36,6%, im Median bei 19,0% (w, n=20, Stabw. 8,42) bzw. bei 14,0% (m, n=15, Stabw. 8,42). Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant (Student-t-Test, p=0,392 bzw. p=0,354).

Innerhalb der ersten drei Monate nach Therapieumstellung stiegen bei 25 der 31 Patienten, bei denen ausreichende Daten hierzu vorlagen die absoluten CD4-Zellzahlen an (80,7%, 16 w (88,9%), 9 m (69,2%)). Die medianen CD4-Werte stiegen innerhalb der ersten drei Monate bei weiblichen Patienten um 5,3 % auf 276/ μ l an (n=20, Stabw. 217,14), bei männlichen Patienten fielen sie um 2,2% auf 349/ μ l ab (n=15, Stabw. 215,76). Nach 12 Monaten zeigte sich insgesamt ein Abfall bei weiblichen Patienten um 6,1% auf 246/ μ l (n=10, Stabw. 293,64) und ein Anstieg bei männlichen Patienten um 37,8% auf 492/ μ l (n=8, Stabw. 195,86). Diese Unterschiede sind aufgrund der geringen Fallzahlen statistisch nicht signifikant (Student-t-Test, p=0,326 bzw. p=0,224). Die medianen prozentualen CD4-Werte fielen bei weiblichen Patienten über diesen Zeitraum um 6,3% auf 17,8% (n=11, Stabw. 9,89), bei männlichen Patienten stiegen sie um 27,1% auf 17,8% (n=11, Stabw. 7,28) (Student-t-Test, p=0,473). Der Verlauf der CD4-Zellzahlen der Patienten mit modifizierter antiretroviraler Vorbehandlung ist in den Abbildungen 24 e bis h dargestellt.

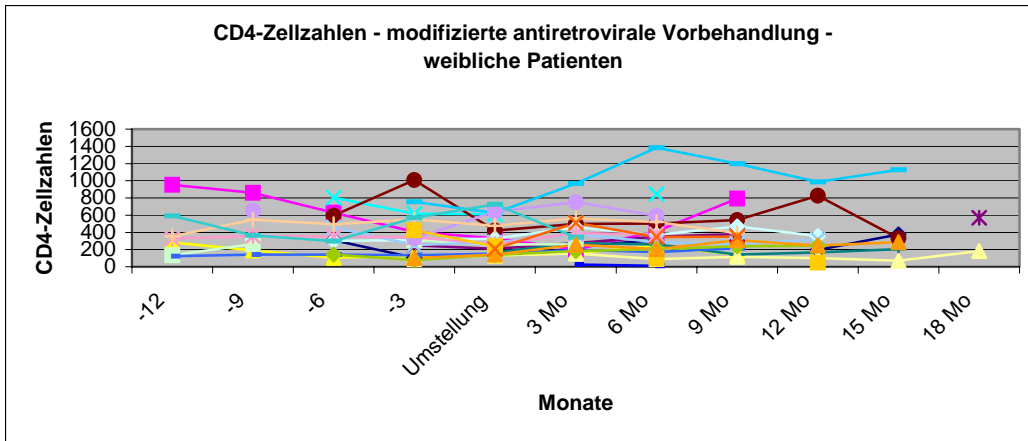


Abbildung 24e: Verlauf der absoluten CD4-Zellzahlen der weiblichen Patienten mit modifizierter antiretroviraler Vorbehandlung

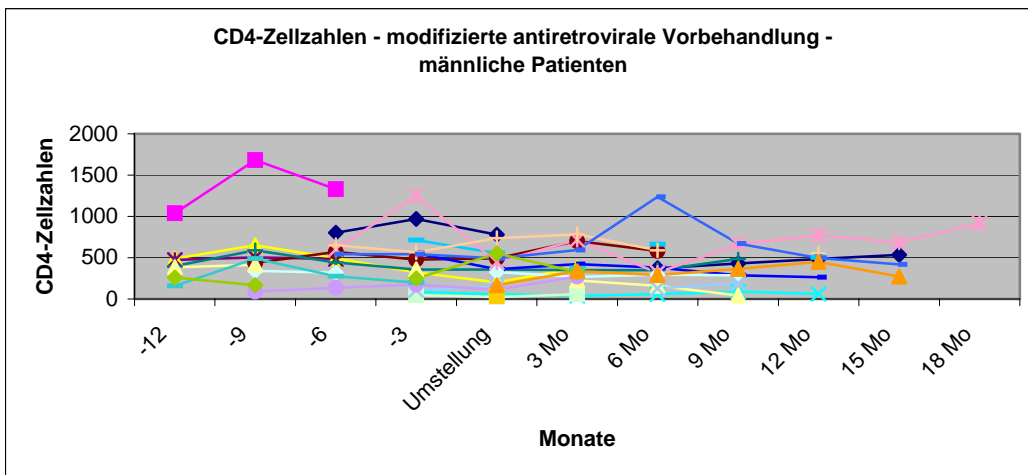


Abbildung 24f: Verlauf der absoluten CD4-Zellzahlen der männlichen Patienten mit modifizierter antiretroviraler Vorbehandlung

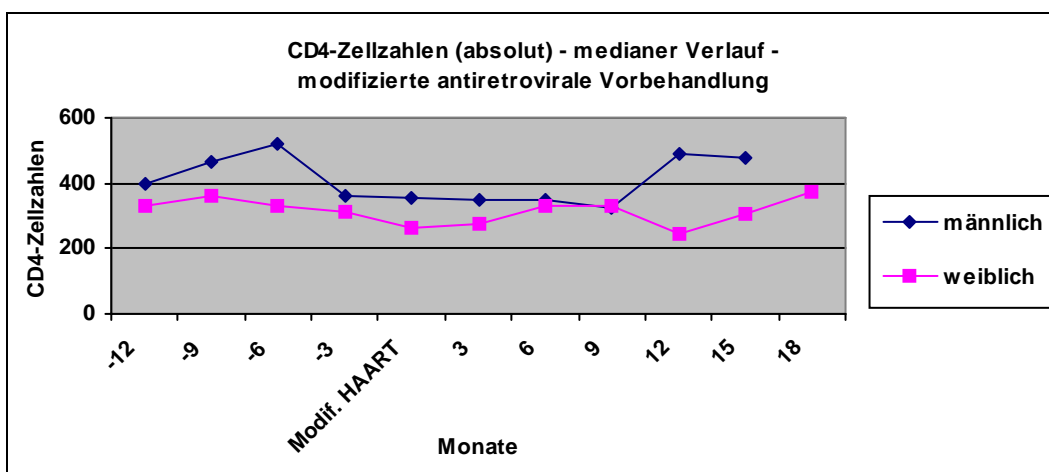


Abbildung 24g: Verlauf der medianen absoluten CD4-Zellzahlen bei umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung

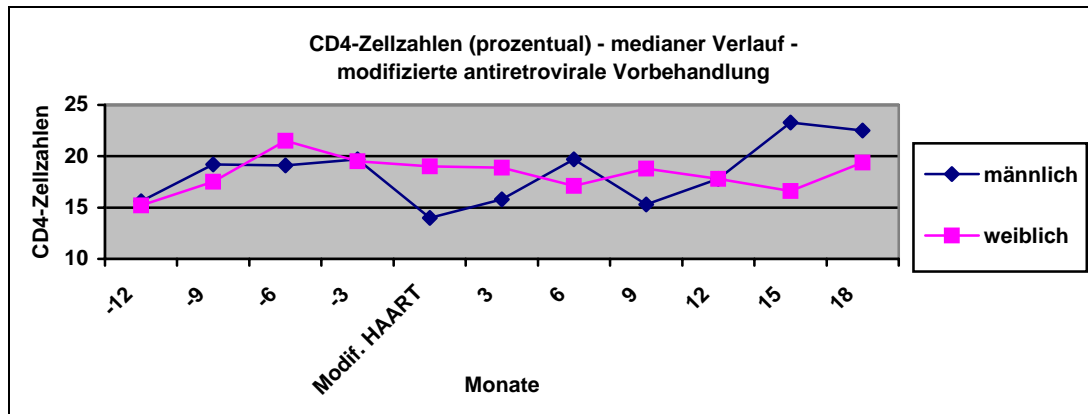


Abbildung 24h: Verlauf der medianen prozentualen CD4-Werte bei umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung

Virologischer Verlauf

Die Viruslastwerte zeigten eine große interindividuelle Schwankungsbreite.

Bei den 100 Patienten, die ein unverändertes antiretrovirale Therapieregime erhielten, lagen die nachgewiesenen Werte zwischen unterhalb der Nachweisgrenze und 1.100.000 Kopien HIV-RNA/ml. 50 Patienten zeigten einen virologischen Therapieerfolg (50%, 10w, 40m). 15 dieser Patienten hatten während des gesamten Beobachtungszeitraumes Viruslastwerte unterhalb der Nachweisgrenze (15%, 4 w, 11 m), 35 Patienten zeigten einen oder mehrere Blips (35%, 6 w, 29 m). Bei 29 Patienten lagen die Werte der Viruslast nur kurzfristig unterhalb der Nachweisgrenze (29%, 8 w, 21 m). Bei 19 Patienten war keine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze zu erreichen (19%, 9 w, 10 m). Bei zwei Patienten waren keine Viruslastwerte vorliegend (1 w, 1 m). Die mediane Viruslast lag zu Beginn bei 17/ml (w, n=27, Stabw. 141.978,8) bzw. unterhalb der Nachweisgrenze (m, n=71, Stabw. 69.657,7) (Student-t-Test, $p=0,157$). Bei Beobachtungsende lag die mediane Viruslast bei weiblichen und bei männlichen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Die Abbildungen 25a bis c zeigen den Verlauf der Viruslast der Patienten mit unveränderter antiretroviraler Vorbehandlung.

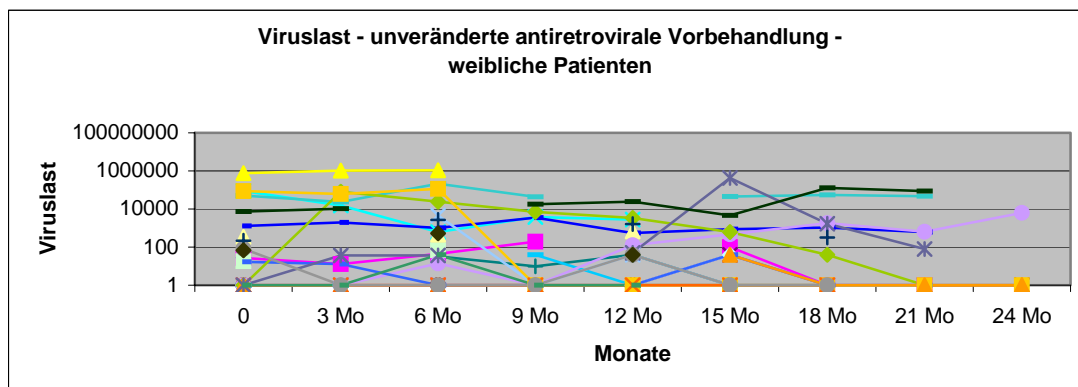


Abbildung 25a: Verlauf der Viruslast der weiblichen Patienten mit unveränderter HAART

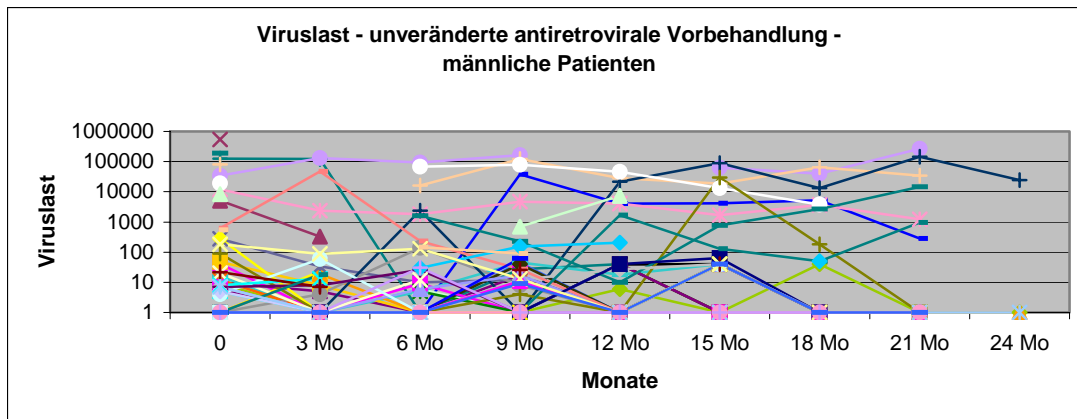


Abbildung 25b: Verlauf der Viruslast der männlichen Patienten mit unveränderter HAART

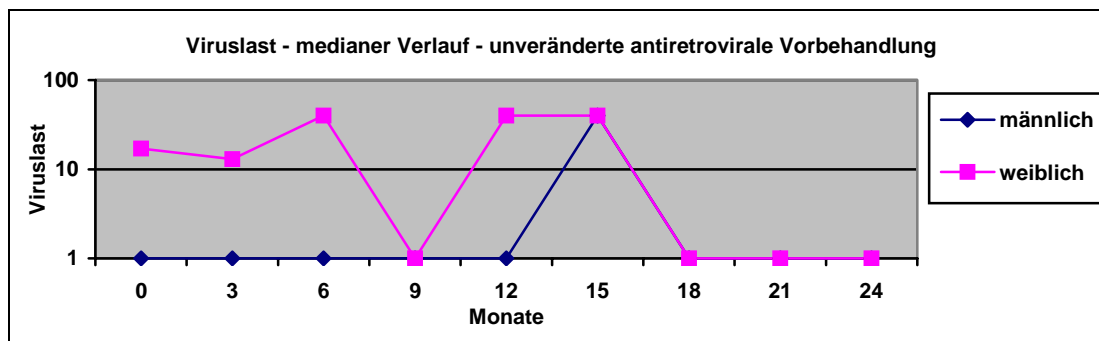


Abbildung 25c: Verlauf der medianen Viruslastwerte der Patienten mit unveränderter antiretroviraler Vorbehandlung

Bei den 43 Patienten, die eine Umstellung der antiretroviralen Vorbehandlung benötigten, lagen die Viruslastwerte bei Umstellung zwischen unterhalb der Nachweisgrenze und 1.560.000 Kopien HIV-RNA/ml. Die mediane Viruslast lag bei Therapieumstellung bei 56.116/ml (w, n=24, Stabw. 361.614,76), bzw. bei 5.164/ml (n=20, Stabw. 50.869,08) (Student-t-Test, $p=0,038$). Bei 5 Patienten lag während der gesamten Beobachtungszeit die Viruslast unter der Nachweisgrenze (11,6%, 1 w, 4 m). 2 Patienten hatten einzelne Blips (4,7%, 1 w, 1 m). Bei 15 Patienten konnte nach Umstellung der HAART ein virologischer Therapieerfolg gesehen werden (34,9%, 8 w, 7 m). Bei 9 Patienten hiervon konnte ein Absenken der Viruskonzentration während der weiteren Beobachtungszeit unter die Nachweisgrenze erreicht werden (20,9%, 6 w, 3 m). Bei 4 Patienten wurde ein Absenken unter die Nachweisgrenze erreicht, sie zeigten jedoch einzelne Blips (9,3%, 1w, 3 m). Bei 2 Patienten konnte nach erneuter Therapieumstellung eine Viruslast unter der Nachweisgrenze erreicht werden (4,7%, 1 w, 1 m). Die medianen Viruslastwerte lagen nach 3 Monaten bei 179/ml (w, n=23, Stabw. 254.557,02) bzw. unterhalb der Nachweisgrenze (m, n=16, Stabw. 150,21) (Student-t-Test, $p=0,126$), zwölf Monate nach Umstellung bei 344/ml (w, n=6, Stabw.

8.837,45) bzw. unterhalb der Nachweisgrenze (m, n=11, Stabw. 7.046,40) (Student-t-Test $p=0,196$). Die Abbildungen 25d bis f zeigen den Verlauf der HIV-RNA-Werte der Patienten mit umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung über die Beobachtungszeit.

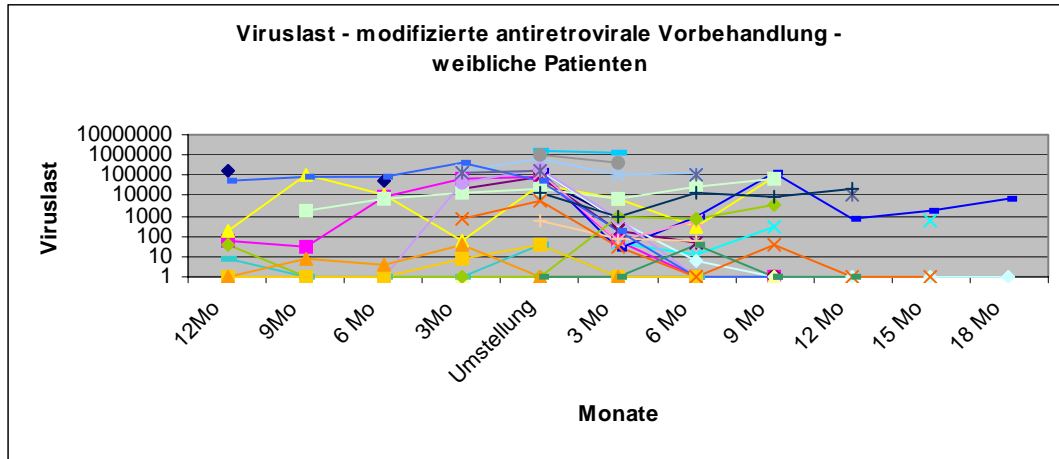


Abbildung 25d: Verlauf der Viruslast der weiblichen Patienten mit umgestellter HAART

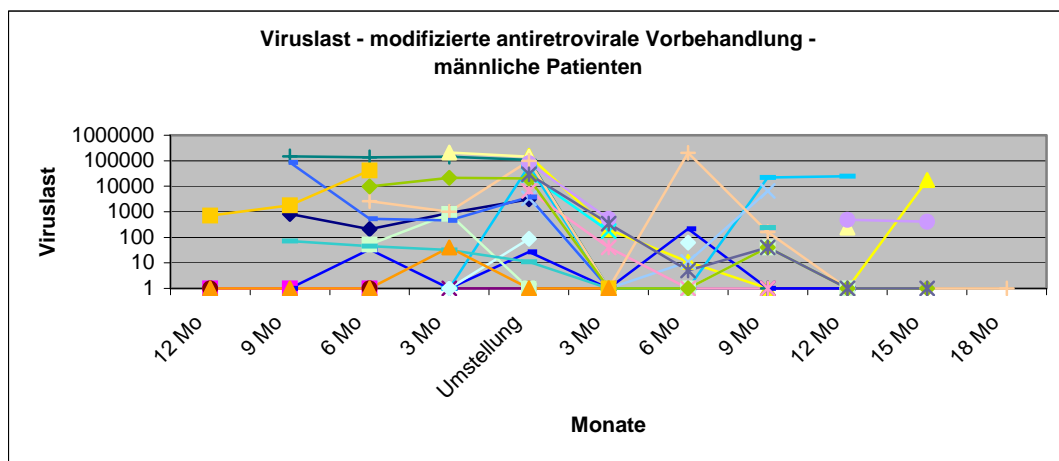


Abbildung 25e: Verlauf der Viruslast der männlichen Patienten mit umgestellter HAART

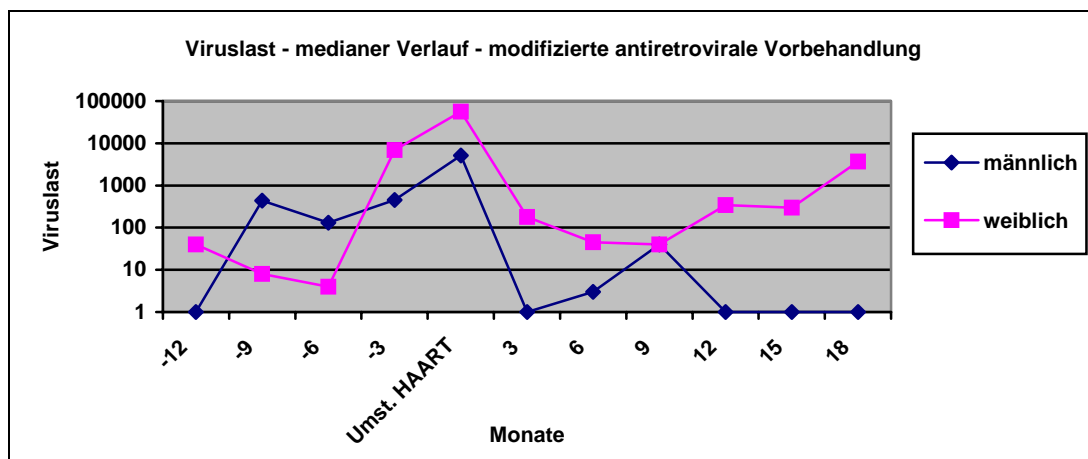


Abbildung 25f: Verlauf der medianen Viruslastwerte bei umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung

3.3 Antiretrovirale Therapie im Verlauf

3.3.1 Patienten mit einem ersten Therapieregime

3.3.1.1 Zeitraum zwischen HIV-Erstdiagnose und Beginn der antiretroviralen Therapie

Bei den 17 Patienten, die während des Beobachtungszeitraums erstmalig eine HAART erhielten, wurde diese im Median binnen eines Jahres nach HIV-Erstdiagnose eingeleitet. 52,9% der Patienten erhielten binnen des ersten Jahres nach Erstdiagnose die antiretrovirale Therapie (n=9, 2 w, 7 m). 23,5% der Patienten wurden zwischen einem und zwei Jahren nach Diagnosestellung erstmalig antiretroviral therapiert (n=4, 4 w). Bei jeweils einem Patienten (5,9%) wurde nach 7 bis 8 Jahren (m), nach 8 bis 9 Jahren (w), nach 10 bis 11 Jahren (m) bzw. nach 12 bis 13 Jahren (w) erstmalig mit antiretroviraler Therapie begonnen. Abbildung 26 zeigt den Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Erkrankung und Beginn eines antiretroviralen Erstregimes.

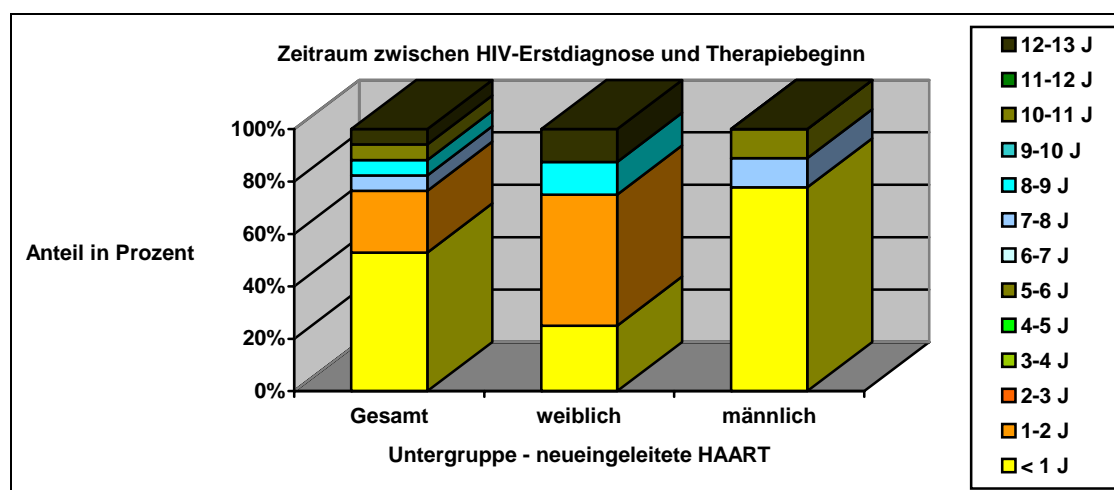


Abbildung 26: Zeitraum zwischen HIV-Erstdiagnose und Beginn des antiretroviralen Erstregimes

3.3.1.2 Antiretrovirale Substanzen und Kombinationen

In der Gruppe der NRTI wurden am häufigsten Tenofovir (TDF) (n=13, 6 w, 7 m) und Emtricitabin (FTC) (n=12, 6 w, 6 m) eingesetzt, meist auch in Kombination miteinander. Bei den NNRTI wurde nur Efavirenz (EFV) (n=4, 2 w, 2 m) gegeben. In der Gruppe der PI wurde am häufigsten geboostertes Lopinavir (LPV/r) (n=6, 3 w, 3 m), Atazanavir (ATZ) (n=3, 2 w, 1 m) oder Fosamprenavir (n=2, 2 m) eingesetzt. Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus 2 NRTI mit einem PI, der ggf. geboostert gegeben wurde (n=11 (64,7%), 4 w, 7 m), gefolgt von der Kombination aus 2 NRTI mit einem NNRTI (n=3 (17,7%), 1 w, 2 m). Abbildungen 27a und b zeigen die Häufigkeit der verwendeten Substanzen und Wirkstoffkombinationen bei neueingeleiteter antiretroviraler Therapie.

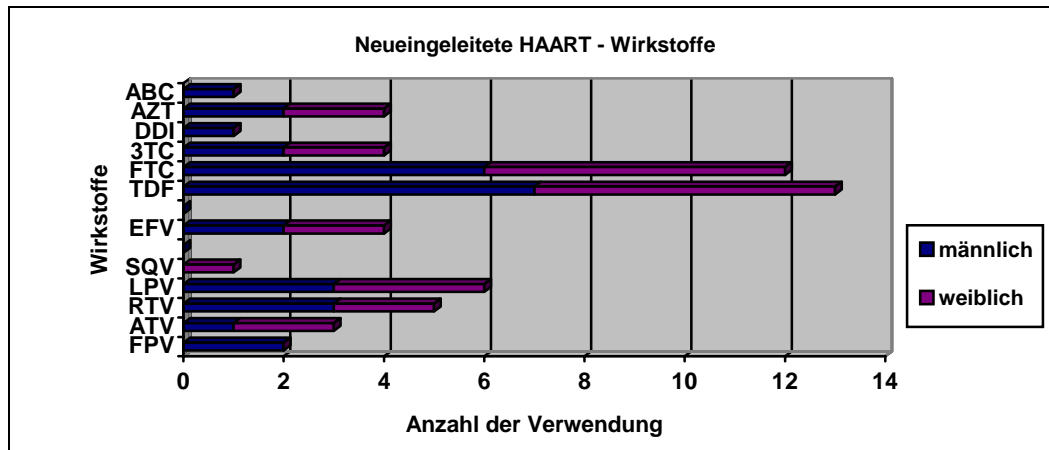


Abbildung 27a: Häufigkeit der einzelnen antiretroviralen Substanzen bei neueingeleiteter HAART

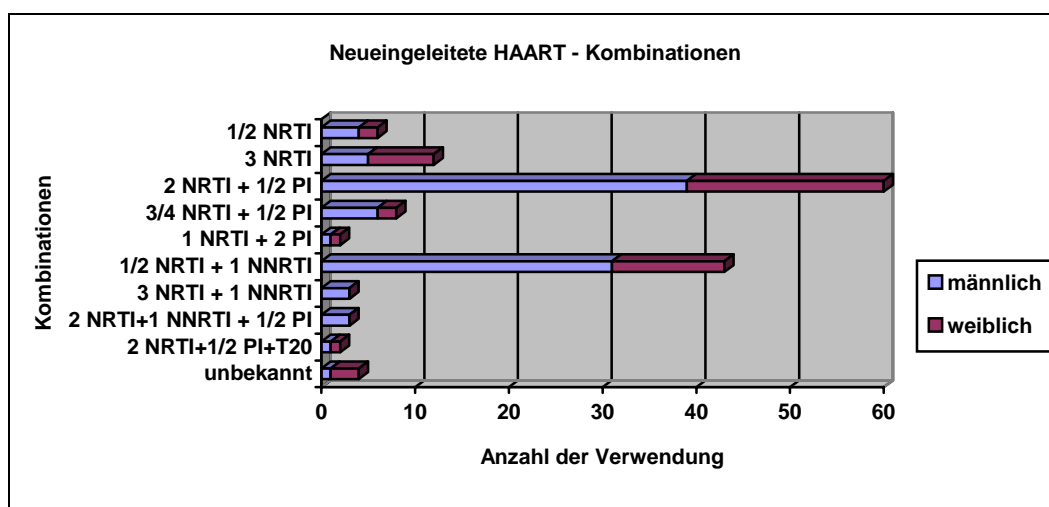


Abbildung 27b: Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffstoffkombinationen bei neueingeleiteter HAART

3.3.1.3 Verlauf der Therapie und Adhärenz

Bei 10 der 17 Patienten wurde ein antiretrovirales Therapieregime eingeleitet und unverändert über den Beobachtungszeitraum fortgeführt (58,8%, 5 w, 5 m). Eine Patienten erhielt eine erstmalige HAART für die letzten sechs Wochen ihrer Schwangerschaft und stellte sich nach Entbindung nicht wieder in der Praxis vor. Bei drei Patienten war während der Beobachtungszeit eine Umstellung des Erstregimes erforderlich (17,7%, 2 w, 1 m), bei zwei Patientinnen aufgrund von Medikamentennebenwirkungen. Eine Patientin litt an starkem, therapieresistentem Juckreiz auf ATV, nach Therapieumstellung entwickelte sie ein schweres Nierenversagen auf TDF. Eine weitere Patientin entwickelte eine Niereninsuffizienz durch TDF, so dass das Therapieregime geändert werden musste. Ein männlicher Patienten wurde bei virologischem Therapieversagen nach 16 Monaten HAART umgestellt. Drei Patienten mussten im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraumes als Drop-out gewertet werden (3 m). Ein Patienten

wechselte aufgrund eines Umzugs die Praxis, zwei Patienten kamen aus unklaren Gründen nicht mehr zu Vorstellung.

Es wurde nach Therapieumstellung aus der Gruppe der NRTI jeweils zweimal Tenofovir (TDF) (1 w, 1 m) und Zidovudin (AZT) (1 w, 1 m) eingesetzt. Auf Emtricitabin (FTC) wurde einmal umgestellt (1 w). Aus der Gruppe der NNRTI wurde einmal Efavirenz (EFV) gegeben (1 m). Aus der Gruppe der PI wurde einmal auf Fosamprenavir (FPV) (1 w) und einmal auf Lopinariv (LPV) (1 w) umgestellt. Die häufigste Medikationskombination bestand nach Therapieumstellung aus 2 NRTI mit einem PI, ggf. geboostert (2 w). Einmalig wurde auf die Kombination 2 NRTI mit einem NNRTI umgestellt (1 m). Abbildung 28 zeigt die antiretrovirale Therapie der Patienten mit neueingeleiteter HAART am Ende der Beobachtungszeit.

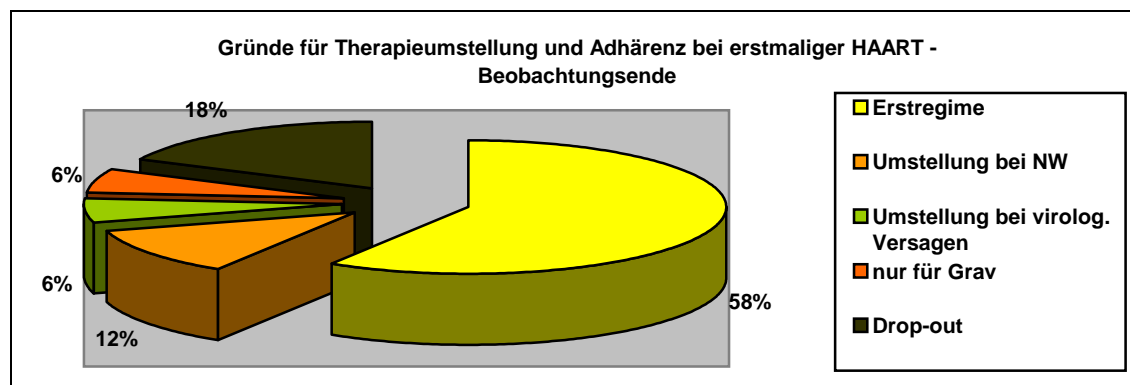


Abbildung 28: Antiretrovirale Therapie und Adhärenz der Patienten mit einem ersten Therapieregime am Ende des Beobachtungszeitraumes

3.3.2 Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung

3.3.2.1 Therapieumstellung

Bei 100 der 143 Patienten (50 w, 93 m) mit antiretroviraler Vorbehandlung konnte das bestehende Therapieregime während des Beobachtungszeitraumes unverändert fortgeführt werden (69,9%, 28 w (56,0%), 72 m (77,4%)). Bei 43 Patienten wurde eine Umstellung der Therapie erforderlich (30,1%, 22 w (44,0%), 21 m (22,6%)). 33 Patienten erhielten eine einmalige (76,7%, 16 w, 17 m), 10 Patienten eine zweimalige Umstellung (23,3%, 6 w, 4 m).

Der Zeitraum bis zu einer ersten Therapieumstellung lag im Median bei 37 Monaten (12 bis 116 Monate). 15 der 60 Patienten mit einem ersten Therapieregime mussten umgestellt werden (25,0%, 8 w, 7 m), hiervon 10 Patienten einmalig (4 w, 6 m) und 5 Patienten zweimalig (4 w, 1 m). Bei 11 der 45 Patienten mit einem Zweitregime war eine Therapieumstellung erforderlich (24,4%, 5 w, 6 m), bei 9 Patienten einmalig (5 w, 4 m), bei 2 Patienten ein weiteres Mal (2 m). Insgesamt 11 der 24 Patienten mit einem dritten Therapieregime mussten umgestellt werden (45,8%, 6 w, 5 m), 8 Patienten einmalig (4 w, 4 m), 3 Patienten

zweimalig (2 w, 1 m). Bei 4 der 12 Patienten mit einem vierten Therapieregime war eine Therapieumstellung notwendig, und die Patienten wurden dem Salvage-Bereich zugeordnet (33,3%, 3 w, 1 m). Bei einem der zwei Patienten, die bei Beobachtungsbeginn bereits dem Salvage-Bereich zugeordnet waren, wurde das bestehende Therapieregime einmalig umgestellt (m). Die Abbildung 29 zeigt die Verteilung der Therapieregime zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeit.

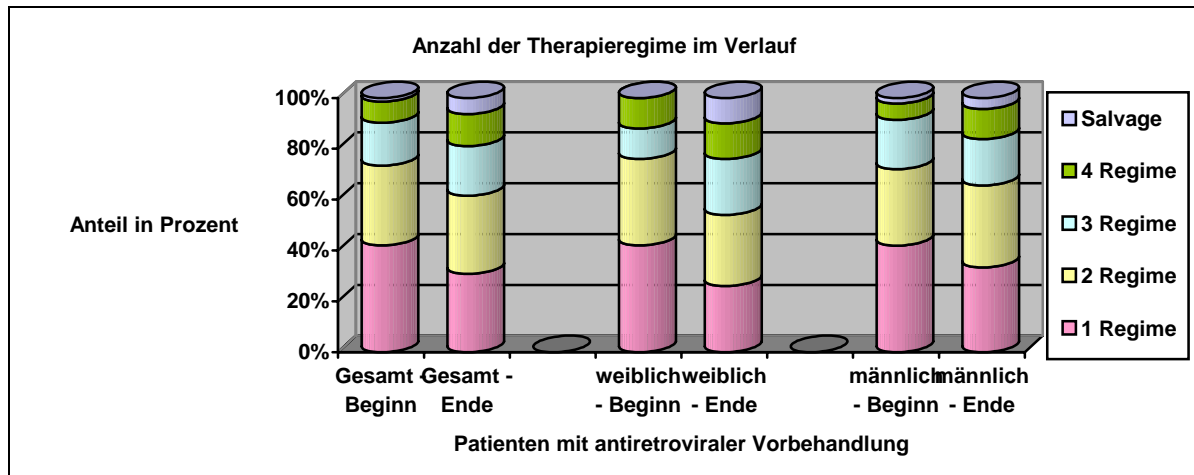


Abbildung 29: Verteilung der Therapieregime der Patienten mit antiretroviralen Vorbehandlung im Verlauf

3.3.2.2 Antiretrovirale Substanzen und Kombinationen nach Umstellung

In der Gruppe der NRTI wurden am häufigsten Tenofovir (TDF) (n=25, 15 w, 10 m) und Emtricitabin (FTC) (n=17, 8 w, 9 m) eingesetzt, gefolgt von Lamivudin (3TC) (n=13, 7 w, 6 m) und Zidovudin (AZT) (n=10, 9 w, 1 m), jeweils meist in Kombination miteinander. Bei den NNRTI wurden Efavirenz (EFV) (n=6, 5 w, 1 m) und Nevirapin (NPV) gegeben (n=4, 3 w, 2 m). In der Gruppe der PI wurden häufig auf Saquinavir (SQV) (n=11, 6 w, 5m), Atazanavir (ATZ) (n=10, 5 w, 5m) oder Fosemprenavir (FPV) (n=9, 3 w, 6 m) umgestellt. Zwei Patienten erhielten neu den Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T20) (2 m), ein anderer Patient den PI Darunavir (TMC 114) über ein Testprotokoll (m).

Die mit Abstand häufigste Medikamentenkombination bestand aus 2 oder 3 NRTI mit einem PI, der ggf. geboostert gegeben wurde (n=33, 16 w, 17 m), gefolgt von der Kombination aus 2 NRTI mit einem NNRTI (n=8, 6 w, 2 m).

Die Abbildungen 30a und b zeigen die Häufigkeit der verwendeten Substanzen und Wirkstoffkombinationen bei umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung.

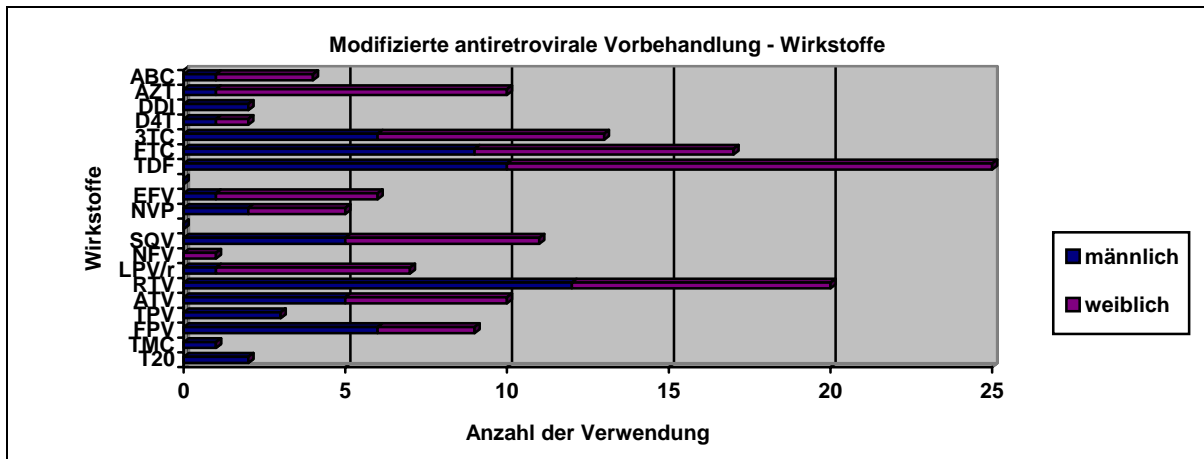


Abbildung 30a: Häufigkeit der antiretroviralen Substanzen nach umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung

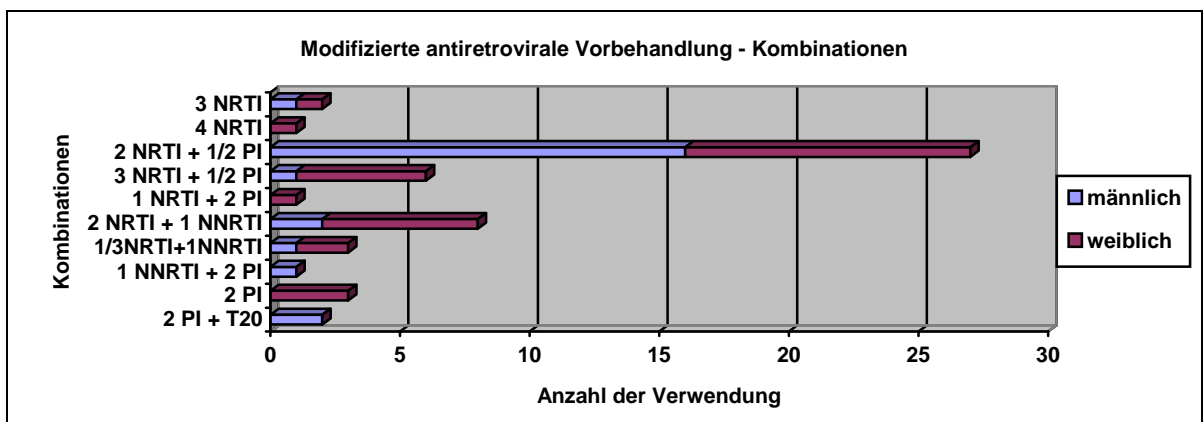


Abbildung 30b: Häufigkeit der Wirkstoffstoffkombinationen nach umgestellter antiretroviraler Vorbehandlung

3.3.2.3 Ursachen der Therapieumstellung und Adhärenz

Bei 100 Patienten war keine Umstellung des antiretroviralen Therapieregimes notwendig. Bei 43 der 143 Patienten wurde das bestehende Therapieregime umgestellt. Bei 17 Patienten wurde nach einer Therapiepause wieder mit einer antiretroviralen Therapie begonnen (9 w, 8 m). 10 Patienten entwickelten spezifische Medikamentennebenwirkungen, die eine Therapieumstellung erforderlich machten (6 w, 4 m). Es kam am häufigsten zu gastrointestinalen Nebenwirkungen auf NRTI und PI, jeweils einmal durch AZT, 3TC, DDI und TDF, sowie durch RTV und TPV. Einmal kam es zudem zu einer schweren Niereninsuffizienz durch TDF, Myalgien durch AZT, einer ausgeprägten Lipodystrophie durch d4T, Juckreiz auf EFV, Entwicklung eines Diabetes mellitus durch LPV und eines schweren Ikterus durch ATV. 6 Patienten mussten aufgrund eines virologischen Therapieversagens umgestellt werden (2 w, 4 m). Ein Patient hatte hierbei auch ein immunologisches Therapieversagen (m). 5 Patientinnen erhielten bei Schwangerschaft eine Umstellung bzw. Wiedereinleiten eines antiretroviralen Therapieregimes nach vorausgegangener Resistenztestung. Bei 4 Patienten wurde aufgrund von Complianceproblemen zur Therapievereinfachung die HAART

umgestellt (1 w, 3 m). 5 Patienten aus dieser Gruppe verstarben (1 w, 4 m). 13 Patienten mussten als Drop-out gewertet werden (2 w, 11 m). 5 Patienten wechselten geplant die Praxis (m), 8 Patienten kamen während des Beobachtungszeitraumes aus unklaren Gründen nicht mehr zur Vorstellung (2 w, 6 m).

Die Abbildung 31 zeigt die antiretrovirale Therapie der Patienten mit vorbestehender HAART am Ende des Beobachtungszeitraumes.

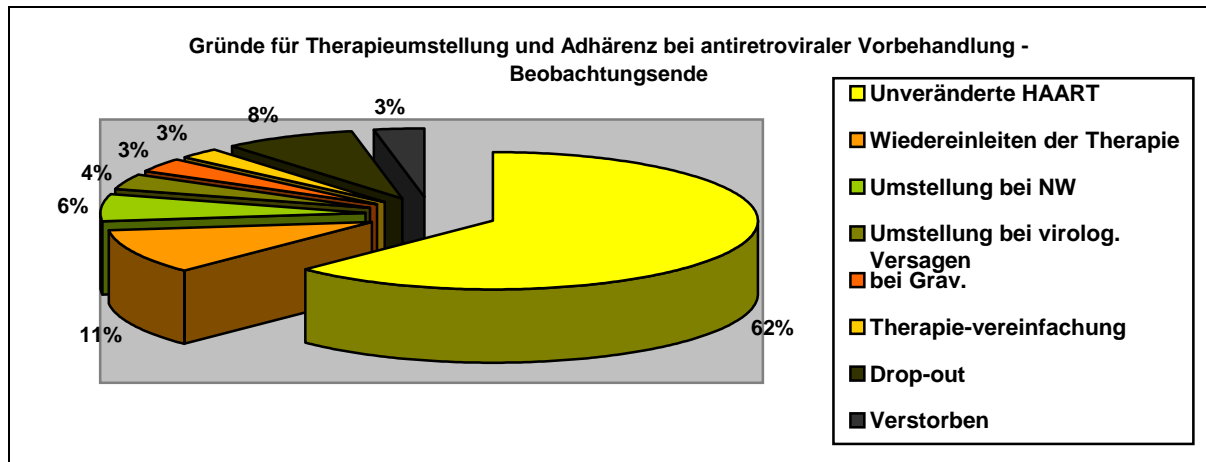


Abbildung 31: Therapie und Adhärenz der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung am Ende des Beobachtungszeitraumes

3.4 Begleitdiagnosen im Verlauf

Bei 145 Patienten des Kollektivs (75,5%) wurden während des Beobachtungszeitraumes neue relevante Begleiterkrankung diagnostiziert (57 w (83,8%), 88 m (71,0%)).

Therapienaive Patienten erkrankten zu 62,5% an einer neuen Begleiterkrankung (n=20, 7 w, 13 m), Patienten mit einem antiretroviralen Erstregime zu 100% (n=17, 8 w, 9 m) und Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung zu 76,2% (n=109, 42 w, 67 m).

Die häufigsten Begleiterkrankungen der Patienten waren bronchopulmonale Infekte, gefolgt von nicht-infektiösen gastrointestinalen Erkrankungen, AIDS-definierende Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es trat kein neuer Fall einer Polytoxikomanie auf.

11 Patientinnen wurden während des Beobachtungszeitraumes schwanger (16,2%).

Die Abbildung 32 zeigt die Verteilung von neuen relevanten Begleitdiagnosen während des Beobachtungszeitraumes.

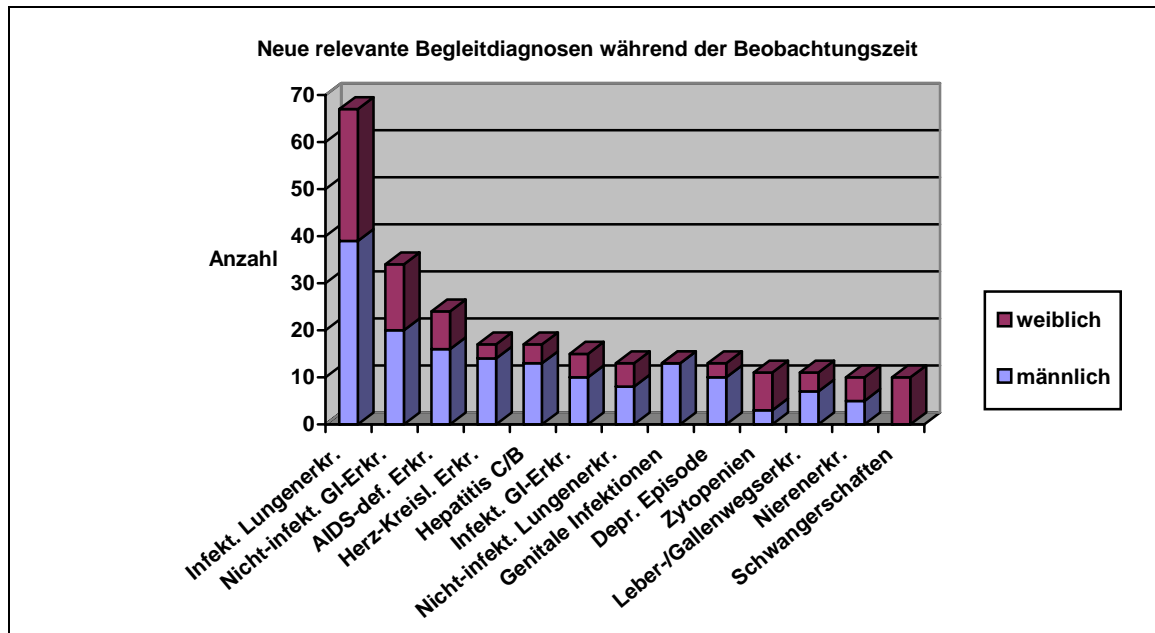


Abbildung 32: neue relevante Begleitdiagnosen während des Beobachtungszeitraumes

3.4.1 Bronchopulmonale Infektionen

Bei 67 der 192 Patienten traten während der Beobachtungszeit bronchopulmonale Infektionen – ausgenommen AIDS-definierende Erkrankungen - auf (34,9%, 28 w, 39 m). Am häufigsten kam es zu einer Bronchitis bzw. einem Infekt der oberen Atemwege (49 Fälle, 22 w (32,4%), 27 m (21,8%)). In 18 Fällen trat eine Pneumonie auf (9,4%, 6 w (8,8%), 12 m (9,7%)).

3.4.2 Nicht-infektiöse gastrointestinale Erkrankungen

Bei 34 Patienten kam es zu nicht-infektiösen gastrointestinalen Erkrankungen (17,7%, 14 w, 20 m). Am häufigsten trat eine Gastritis auf (20 Fälle, 9 w, 11m). 9 Patienten erkrankten zudem an einer unklaren Diarrhoe (3 w, 6 m). Bei 5 Patienten traten medikamentös-bedingte gastrointestinale Nebenwirkungen auf (2 w, 3 m), jeweils einmalig eine Refluxösophagitis und eine nicht näher bezeichnete gastrointestinale Erkrankung (2 m).

3.4.3 AIDS-definierende Erkrankungen

Bei 23 Patienten wurde neu eine AIDS-definierende Erkrankung diagnostiziert (12,0%, 8 w (11,8%), 15 m (12,1%)). Kein Patient blieb therapienaiv. In der Gruppe mit einem antiretroviralen Erstregime erkrankte eine Patientin an einer Soorösophagitis, drei männliche Patienten an einer PCP, hiervon ein Patient zudem an einer Soorösophagitis, ein anderer zwei Monate später an einer atypischen, disseminierten Mykobakteriose. Alle anderen Patienten waren der Gruppe antiretrovirale Vortherapie zuzuordnen (7 w, 12 m). Kein Patienten verstarb an einer

AIDS-definierenden Erkrankung. Die Abbildung 33 zeigt die Verteilung aller neu aufgetretenen AIDS-definierenden Erkrankungen während des Beobachtungszeitraumes.

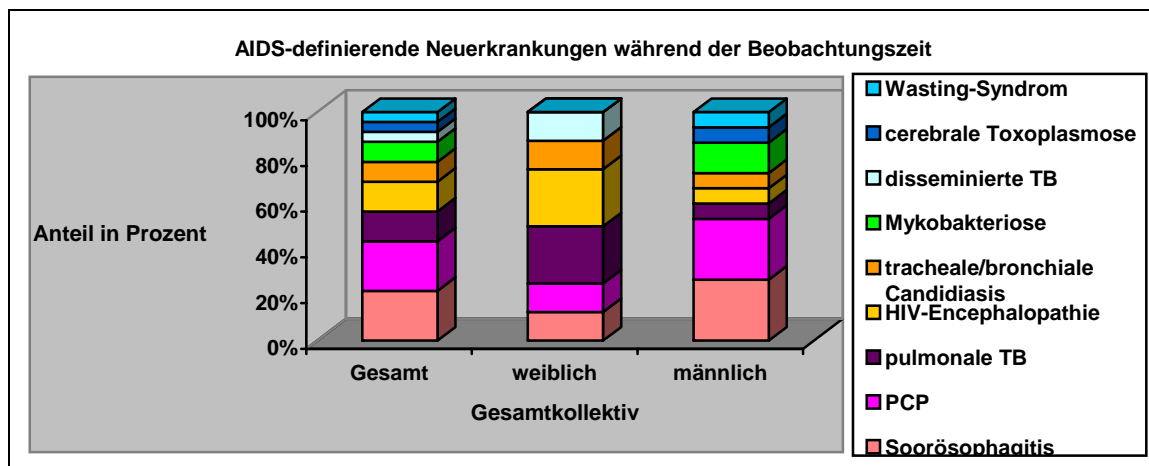


Abbildung 33: Verteilung neu aufgetretener AIDS-definierenden Erkrankungen über die Beobachtungszeit

3.4.4 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei 17 Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes eine Herz-Kreislauf-Erkrankung festgestellt (8,9%, 3 w, 14 m). In 12 Fällen wurde neu eine arterielle Hypertonie diagnostiziert (2 w, 10 m), in jeweils einem Fall eine koronare Herzkrankheit (KHK) und eine Kardiomyopathie unklarer Genese (2 m). Dieser Patient verstarb. In drei Fällen trat eine nicht näher bezeichnete Herz-Kreislauf-Erkrankung auf (1 w, 2 m).

3.4.5 HCV- und HBV-Koinfektionen

Während des Beobachtungszeitraumes wurden in 18 Fällen positive serologische Ergebnisse auf HCV und HBV gefunden. In 5 Fällen wurde eine chronische Hepatitis C diagnostiziert (2,6%, 2 w, 3 m). Einer dieser Patienten erhielt über 48 Wochen eine Therapie mit Ribavirin und Peginterferon alpha (m). Drei weitere Patienten mit vorbekannter Hepatitis C wurden ebenfalls entsprechend therapiert (1 w, 2 m). In drei weiteren Fällen konnte eine stattgehabte Hepatitis C diagnostiziert werden (1 w, 2 m). Bei 9 Patienten wurde eine chronische Hepatitis B neu diagnostiziert (1 w, 8 m).

Koinzidenz und Polytoxikomanie

Drei Patienten mit neudiagnostizierter Hepatitis C hatten einen intravenösen Drogenabusus als Vorerkrankung (37,5%, 1 w, 2 m) und zwei Patienten mit neudiagnostizierter chronischer Hepatitis B (22,2%, 2 m). Es wurde keine neu aufgetretene Polytoxikomanie diagnostiziert.

5 der 49 Patienten mit IVD verstarben während des Beobachtungszeitraumes (10,2%, 1 w (5,9%), 4 m (12,5%)), hiervon 3 Patienten unter Methadonsubstitution (3 m). 22 der 44 Patienten mit IVD erhielten am Ende des Beobachtungszeitraumes eine Substitutionstherapie mit Methadon (50,0%, 5 w (29,4%), 17 m (60,7%)). 2 Patienten hatten Pausen der Substitution von 5 bzw. 6 Monaten während des Beobachtungszeitraumes. Ein Patient wurde neu in die Substitution aufgenommen, beendete die Therapie aber nach 12 Monaten. Zusätzlich beendeten 5 Patienten die Substitutionstherapie (5 m). Die Abbildung 34 zeigt die Situation der Patienten mit Polytoxikomanie am Ende des Beobachtungszeitraumes.

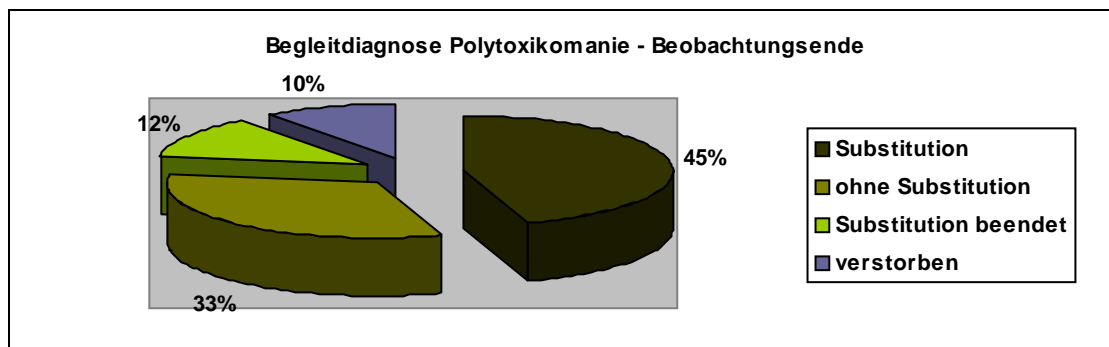


Abbildung 34: Patienten mit Polytoxikomanie und Substitutionstherapie am Ende der Beobachtungszeit

3.4.6 Gastrointestinale Infektionen

15 Patienten erkrankten einer gastrointestinalen Infektion (7,8%, 5 w, 10 m), in 10 Fällen an einer Enteritis ohne spezifischen Erregernachweis (4 w, 6 m), in 3 Fällen an einer Salmonellenenteritis (1 w, 2 m) und in 2 Fällen an einer pseudomembranösen Kolitis (m).

3.4.7 Nicht-infektiöse Lungenerkrankungen

Bei 13 Patienten wurde eine nicht-infektiöse Lungenerkrankung diagnostiziert (6,8%, 5 w, 8 m), bei 7 Patienten eine COPD oder ein Lungenemphysem (2 w, 5 m), bei 6 Patienten eine nicht näher bezeichnete Lungenerkrankung (3 w, 3 m).

3.4.8 Genitale Infektionen

13 Patienten erkrankten an einer genitalen Infektion (6,8%, alle männlich), 7 Patienten an einer Lues, 4 Patienten an Condylomata acuminata und jeweils ein Patient an einem Herpes genitales bzw. einer Gonokokken-Infektion.

3.4.9 Depressive Episoden

13 Patienten litten während des Beobachtungszeitraumes an einer depressiven Episode oder einer akuten Belastungsreaktion (6,8%, 3 w, 10 m).

3.4.10 Zytopenie

Bei 11 Patienten wurde neu eine relevante Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie festgestellt (5,7%, 8 w, 3 m).

3.4.11 Leber-/Gallenwegserkrankungen

Bei 11 Patienten eine Leber- bzw. Gallenwegserkrankung diagnostiziert (5,7%, 4 w, 7 m). Bei 4 Patienten war eine chronische Hepatitis C oder B bekannt (1 w, 3 m). In 7 Fällen war keine Erkrankung als mögliche Ursache des Leberschadens dokumentiert. 6 Patienten erhielten eine antiretrovirale Therapie, so dass dies bei ihnen als medikamentös-toxische Reaktion gewertet wurde (3,1%, 4 w, 2 m). Eine Patientin hiervon entwickelte eine ausgeprägte Transaminasen- und Bilirubinerhöhung auf ATV, so dass das bestehende Therapieregime umgestellt werden musste.

3.4.12 Nierenerkrankungen

In 10 Fällen trat eine renale Erkrankung auf (5,2%, 5 w, 5 m). Hierbei waren nicht näher bezeichnete Nieren- und Harnwegserkrankungen in 6 Fällen dokumentiert (2 w, 3 m). 2 Patienten erkrankten an einer Nephrolithiasis unklarer Genese (2 m). Bei insgesamt 3 Patientinnen trat unter TDF eine Niereninsuffizienz auf. Hierbei kam es bei einer Patientin bei vorbestehender HIV-Nephropathie zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit.

3.4.13 Schwangerschaften

Während des Beobachtungszeitraumes wurden 11 Patientinnen schwanger. Dies entspricht 16,2 % der weiblichen Patienten. Bei 6 Patientinnen bestand zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsfeststellung keine antiretrovirale Therapie. Ein Therapiebeginn wurde besprochen. Eine Patientin lehnte die Einnahme einer antiretroviralen Therapie ab. Bei den übrigen 5 Patientinnen wurde eine HAART begonnen. Es wurden 8 Schwangerschaften ausgetragen (72,7%). Es kam in zwei Fällen zu Frühgeburten in der 28. respektive 34. SSW. Die übrigen Entbindungen erfolgten mittels geplanter Sectio. Es kam zu keiner vertikalen Transmission unter der Geburt. Alle Kinder sind gesund und auch im Verlauf HIV-negativ geblieben.

3.5 Outcome und Adhärenz

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 30 der 192 Patienten therapienaiv (15,6%). Bei 17 Patienten war neu eine antiretrovirale Therapie eingeleitet worden (8,9%). 112 Patienten erhielten weiterhin eine HAART (58,3%). 7 Patienten waren ohne HAART (3,7%).

Insgesamt 19 Patienten wurden als Drop-out gewertet (9,9%), hiervon 2 therapienaive und 4 Patienten mit einem antiretroviralen Erstregime während der Beobachtungszeit. 7 Patienten wechselten auf eigenen Wunsch die Praxis, hiervon 2 Patienten aufgrund eines Umzugs. 13 Patienten waren ohne Rückmeldung nicht mehr zur Vorstellung gekommen.

7 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes (3,7%, 1 w (1,5%), 6 m (4,9%)).

Die verstorbenen Patienten waren zwischen 33 und 51 Jahren alt (Median 44 Jahre). Die Überlebensdauer nach HIV-Diagnose lag zwischen 5 und 22 Jahren (Median 15 Jahre).

Abbildung 35 zeigt das Outcome der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes.

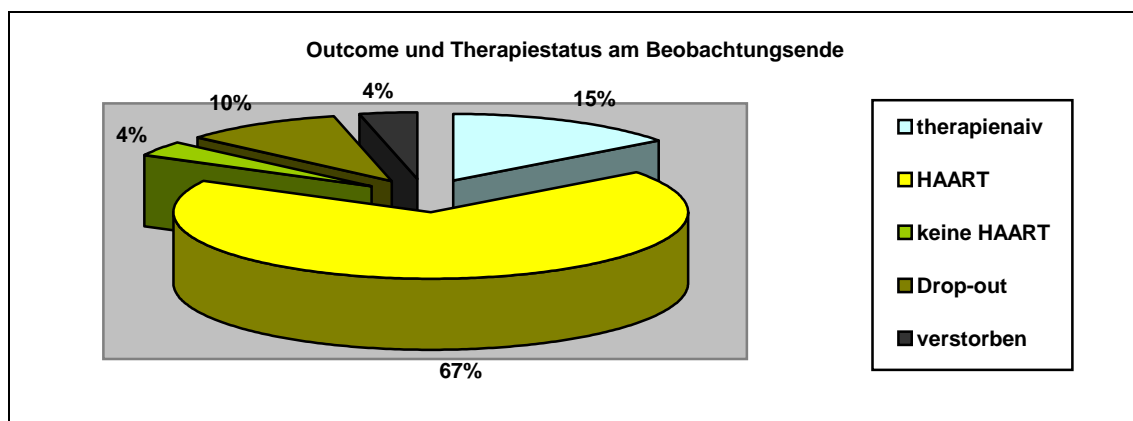


Abbildung 35: Outcome der Patienten am Ende des Beobachtungszeitraum

4 Diskussion

4.1 Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientenakten der 192 HIV-positiven Patienten ausgewertet, die im Jahr 2005 in der Praxis Dres. K. Isernhagen und K. Römer vorstellig wurden.

Die Praxis Dr. med. K. Isernhagen und Dr. med. K. Römer versorgt ca. 2000 Patienten pro Quartal hausärztlich in Großstadtlage. Zudem besteht eine Zulassung zur HIV-Schwerpunktversorgung Aufgrund des Stadtteils mit einem Ausländeranteil von 33,7% ist der Anteil an ausländischen Patienten vergleichsweise hoch (Stadt Köln, 2006). Zudem besteht eine angeschlossene Methadonsubstitution mit ca. 125 Patienten pro Quartal. Hierdurch findet sich ein großer Anteil polytoxikomaner Patienten am Gesamtpatientengut und insbesondere bei Patienten mit HIV-Infektion..

Es wurde ein kurz zurückliegender Zeitpunkt gewählt, um möglichst aktuelle Veränderungen in der antiretroviralen Therapie miteinbeziehen zu können. Um einen Vergleich der individuellen Verläufe vor dem Hintergrund gleicher Voraussetzungen zu erlauben, wurde der Beobachtungszeitraum bis zum Ende des Jahres 2006 gewählt, da so mindestens ein Verlauf über 12 Monate beurteilt werden konnte.

Ein Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit besteht in der Unvollständigkeit der einzelner Datensätze, die sich durch unzureichende Angaben von Seiten der Patienten oder in der unregelmäßigen, zum Teil nur einmaligen Vorstellung der Patienten in der Praxis begründet. Es wurden keine Daten aus anderen Praxen verwendet. So ist bei einzelnen Patienten der angestrebte Verlauf der Laborparameter nicht vollständig vorhanden, so dass die Aussagekraft der Analysen dieser Werte eingeschränkt ist.

Ein Vorteil der Arbeit liegt in der vergleichsweise großen Zahl an Patienten, so dass eine Analyse in den Untergruppen ermöglicht wird, und dies einen Vergleich mit bundesweiten und innerstädtischen Daten erlaubt.

Der bedeutende Vorteil der vorliegenden Arbeit jedoch liegt darin, dass das Patientenkollektiv ein Abbild der realen Versorgung von Patienten mit HIV-Erkrankung bietet. Vor- und Begleiterkrankungen sowie Medikamentennebenwirkungen beeinflussen die Therapieentscheidungen. Zudem sind unregelmäßige Vorstellungen der Patienten und mangelnde Adhärenz oft Teil des medizinischen Alltags. Es wurde versucht, dies in der Auswertung der Daten zu berücksichtigen und ausreichend abzubilden.

4.2 Epidemiologische Überlegungen

4.2.1 Geschlechtsverteilung

Gut ein Drittel der HIV-positiven Patienten, die im Jahr 2005 in der Praxis vorstellig wurden, waren weiblich (35%), knapp zwei Drittel männlich (65%). Die Geschlechtsverteilung in den beiden Untergruppen unterscheidet sich hiervon nicht deutlich. Das Robert-Koch-Institut meldete bezüglich der HIV-neuinfizierten Patienten für das Jahr 2006 ein bundesweite Geschlechtsverteilung von 19% weiblichen und 80% männlichen Patienten (1% unbekannt). Im Vergleich zu den bundesweiten Daten sind HIV-positiven Frauen in dem betreuten Patientenkollektiv somit häufiger. Dies beinhaltet den Vorteil einer vergleichsweise größeren Datenmenge für weibliche Patienten mit HIV-Infektion, so dass das Patientenkollektiv auch hinsichtlich geschlechtsspezifischer Besonderheiten in Krankheits- und Therapieverlauf untersucht werden kann.

4.2.2 Herkunftsländer

Mit 68% stammte die Mehrzahl der 192 betreuten Patienten aus Deutschland, 20% aus afrikanischen Ländern südlich der Sahara, 7% aus dem restlichen Westeuropa und 2% aus osteuropäischen Ländern. Jeweils 1% der Patienten stammte aus Nordafrika, Asien oder Südamerika. Über die Hälfte der weiblichen Patienten stammte aus Deutschland (55%), gefolgt von einem großen Anteil von Patientinnen aus Subsahara Afrika (39%). Nur wenige Patientinnen stammten aus dem restlichen Westeuropa (3%), Osteuropa oder Asien (jeweils 2%). Die meisten männlichen Patienten stammten mit 76% ebenfalls aus Deutschland, gefolgt Patienten aus dem restlichen Westeuropa (10%) und Subsahara Afrika (9%). Nur wenige Patienten stammten aus Osteuropa, Nordafrika (jeweils 2%), Asien oder Südamerika (jeweils 1%). Bei Betrachtung des Herkunftslandes findet sich kein relevanter Unterschied bezüglich der antiretroviralen Vorbehandlung. Patienten mit aussereuropäischer Herkunft erhielten in dem hier betrachteten Kollektiv genauso häufig eine antiretrovirale Vortherapie wie Patienten aus Europa. Insbesondere Frauen mit Migrationshintergrund erhielten nicht seltener eine HAART als die übrigen Patienten des Kollektivs.

Das Robert-Koch-Institut meldete bezüglich der neu diagnostizierten HIV-Infektionen in Deutschland für das Jahr 2006 eine Verteilung der Herkunftsländer der Patienten mit heterosexuellem Infektionsrisiko von 68% bzw. 54% aus Deutschland (w/m), 13% unbekannt und 19% bzw. 33% mit ausländischer Herkunft. Hiervon stammten von den weiblichen HIV-positiven Patientinnen 7% aus Subsahara Afrika, 5% aus Zentral- und Osteuropa, jeweils 2% aus Asien, Südamerika oder aus dem restlichen Westeuropa und Nordamerika, sowie 1% aus

dem Nahen Osten und Nordafrika. Bei männlichen HIV-positiven Patienten lag die Verteilung bei 9% aus Subsahara Afrika, 13% aus Asien, 5% aus Zentral- und Osteuropa, 3% aus dem restlichen Westeuropa und Nordamerika, 2% aus Südamerika und 1% aus dem Nahen Osten und Nordafrika (RKI, 2006a). Zahlen zu den Herkunftsländern aller HIV-positiver Patienten, die im Jahr 2006 in Deutschland lebten, lagen nicht vor. Das Robert-Koch-Institut meldete bezüglich der in Nordrhein-Westfalen lebenden HIV-positiven Patienten einen Anteil von 16% mit Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet (RKI, 2006b). Zahlen zu den genauen Herkunftsländern und der Geschlechtsverteilung dieser Patienten lagen nicht vor.

Das betreute Patientenkollektiv unterscheidet sich somit im Hinblick auf die Herkunftsländer nicht wesentlich von der bundesweiten Verteilung, die für das Jahr 2006 zum Vergleich vorliegt. Jedoch sind Frauen mit Migrationshintergrund, vor allem Frauen aus afrikanischen Ländern südlich der Sahara, im Vergleich zu den bundes- und landesweiten Daten in diesem Patientenkollektiv deutlich häufiger anzutreffen.

Patienten mit Migrationshintergrund haben häufig eine sprachliche Barriere. Hierdurch sind Aufklärung und Verständnis von Erkrankungen, Therapie und Nebenwirkungen deutlich eingeschränkt. Zudem bedingt die unterschiedliche kulturelle Herkunft einen anderen Umgang mit Erkrankung. Die Adhärenz dieser Patienten kann im Einzelfall sehr gering sein. Daher ist gerade hier ein ausführlicher Kontakt mit vertrauenswürdigen Übersetzer notwendig. Die Relevanz einer adäquaten Therapie muss vermittelbar sein. Häufig bleibt gerade dies im ärztlichen Alltag unerfüllt.

4.2.3 HIV-Transmissionsrisiko

Etwa die Hälfte der Patienten infizierte sich über homo- oder bisexuelle Geschlechtskontakte (48%), 14% über heterosexuelle Kontakte. Bei 23% lag als Risikoverhalten ein intravenöser Drogenabusus vor. Bei 18% der Patienten war die Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet als Risikofaktor zu werten. Bei 12% der Patienten blieb der Übertragungsweg der HIV-Infektion unbekannt. Die Verteilung des Transmissionsmodus innerhalb der zwei Untergruppen unterscheidet sich von der des Gesamtkollektivs nicht wesentlich.

Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung liegt bei den weiblichen Patienten am häufigsten eine Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet als Risikofaktor für die HIV-Infektion vor (38%), gefolgt von heterosexuellem Geschlechtskontakt (29%) und einem IVD (23%). Nur selten infizierten sich weibliche Patienten über homo- oder bisexuelle Kontakte (3%). Bei 7% blieb der Transmissionsweg unbekannt.

Bei den beobachteten männlichen Patienten wurden bei der Mehrzahl homo- bzw. bisexuelle Kontakte als Risikoverhalten angegeben (50%). Häufig war auch ein IVD als Ursache der HIV-Infektion (24%). Deutlich seltener waren die Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet (7%) oder heterosexueller Geschlechtsverkehr als Risikofaktor (5%). Bei 15% der männlichen Patienten blieb der Transmissionsweg unbekannt.

Das Robert-Koch-Institut meldete bezüglich der im Jahr 2006 in Deutschland neu diagnostizierten HIV-Infektionen eine Verteilung der möglichen Transmissionswege von 61% für homosexuellen Geschlechtsverkehr, 17% für heterosexuelle Kontakte, 14% für eine Herkunft aus einem Hochprävalenzland und 7% für einen IVD (RKI 2007). Eine vertikale Transmission war in 1% der Fälle als wahrscheinlich anzunehmen. In einem Fall wurde eine Infektion durch Transfusion von Blut oder Blutprodukten dokumentiert. Für das Stadtgebiet Köln findet sich für das Jahr 2006 für die 168 gemeldeten HIV-Neuinfektionen eine Verteilung des Transmissionsrisikos von 73% für homosexuelle Kontakte, 10% für Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet, 8% für heterosexuelle Geschlechtskontakte, 3% für einen IVD und 6% für einen unbekanntem Infektionsweg (RKI 2007). Bei Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet werden heterosexuelle Geschlechtskontakte als wahrscheinlichster Infektionsweg angenommen (UNAIDS 2004).

Der häufigste Transmissionsweg für HIV in dem betrachteten Patientenkollektiv ist ungeschützter Geschlechtsverkehr bei homo-/bisexuellen Männern, jedoch zu einem geringeren Anteil im Vergleich zu den bundesweiten und insbesondere den innerstädtischen Daten. An zweiter Stelle stehen ungeschützte heterosexuelle Geschlechtskontakte, insbesondere bei weiblichen Patientinnen mit einem höheren Anteil im Vergleich zu den bundesweiten und innerstädtischen Daten. Dies begründet sich in dem vergleichsweise größeren Anteil an weiblichen Patienten mit HIV-Erkrankung in dem betrachteten Patientenkollektiv. An dritter Stelle findet sich ein intravenöser Drogenkonsum als Risikoverhalten. Der Anteil von Patienten mit IVD im beobachteten Gesamtkollektiv liegt deutlich über den bundesweiten und innerstädtischen Werten. Dies ist durch die Zulassung zur Methadonsubstitution der Praxis Dres. med. K. Isernhagen und K. Römer bedingt, die einen größeren Anteil an Patienten mit IVD mit sich bringt.

4.2.4 Lebensalter der Patienten

Die Mehrheit der beobachteten Patienten waren bei Erstvorstellung im Jahr 2005 zwischen 30 und 49 Jahren alt (76%). Der Median des Lebensalters lag bei 39 Jahren. Die jüngsten Patienten waren 18 Jahre, die älteste weibliche Patientin 69 Jahre, der älteste männliche

Patient 71 Jahre alt. Die weiblichen Patientinnen waren tendenziell jünger als die männlichen Patienten. Der Altersmedian liegt für die weiblichen Patienten in Gesamtkollektiv und den beiden Untergruppen jeweils deutlich unter dem der männlichen Patienten (34 vs 39 Jahre, 38 vs 41 Jahre). Patienten ohne antiretrovirale Therapie sind tendenziell jünger, als Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung (Median 38 vs 40 Jahre). Die älteste therapienaive Patientin ist 63 Jahre alt.

Zusammenfassend ergibt sich für das Gesamtkollektiv eine Gruppe aus tendenziell jüngeren, weiblichen Patientinnen, die zu einem großen Teil aus Hochprävalenzregionen stammen und sich am ehesten über heterosexuelle Geschlechtskontakte mit HIV infiziert haben. Daneben eine größere Gruppe tendenziell älterer homo/bisexueller Männer aus Deutschland oder Westeuropa. Darüber hinaus lässt sich eine dritte Gruppe von Patienten mit ebenfalls überwiegend deutscher Herkunft und Polytoxikomanie als Risikoverhalten abgrenzen. Jede dieser Patientengruppen unterscheidet sich aufgrund des kulturellen und ideologischen Hintergrundes sowie in der Möglichkeit zur Adhärenz aufgrund der äußeren Lebensumstände deutlich voneinander.

4.2.5 Erstdiagnose der HIV-Infektion

4.2.5.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose der HIV-Infektion

Der Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose der beobachteten Patienten lag innerhalb der Jahre 1983 bis 2005, im Median 7 Jahre zurück. Bei 15% der Patienten war die HIV-Infektion bereits vor dem Jahr 1990 diagnostiziert worden, bei rund der Hälfte der Patienten in den 90er Jahren. Erwartungsgemäß erhielten die meisten dieser Patienten bereits bei Beginn des Beobachtungszeitraumes eine antiretrovirale Therapie. 38% der Patienten wurden 2000 oder später erstdiagnostiziert. Die Mehrzahl von ihnen war zu Beginn des Beobachtungszeitraumes therapienaiv. 21 dieser Patienten erhielten die Erstdiagnose der HIV-Infektion während der Beobachtungszeit im Jahr 2005. Das Robert-Koch-Institut berichtet über die bundesweit ab 1993 eingegangenen Meldungen über bestätigte positive HIV-Antikörpertests eine jährliche Zahl von 1443 (2001) bis 2611 (2006) Fällen. Bei zunächst rückläufigen Zahlen ab 1998 sind die jährlichen Neuinfektionen seit dem Jahr 2001 wieder deutlich steigend. Bei Betrachtung der jährlichen Neuinfektionen im Gesamtkollektiv spiegelt sich dies zum Teil wieder. Hier sind die jährlichen Fallzahlen bis 1999 relativ konstant, 2000 bis 2003 gering rückläufig und seit dem Jahr 2004 wieder ansteigend. Da es sich um relativ kleine Fallzahlen handelt, kann dies jedoch nicht als repräsentativ bewertet werden. Geschlechtsspezifisch betrachtet waren

mehr männliche Patienten mit einer Erstdiagnose der HIV-Erkrankung in den 80er Jahren im Gesamtkollektiv vertreten. Die Mehrzahl dieser Patienten erhielt bei Beobachtungsbeginn bereits eine antiretrovirales Therapieregime. Bei weiblichen Patienten war häufiger eine HIV-Erstdiagnose in den 90er Jahren anzutreffen. Die Verteilung des Zeitpunktes der HIV-Erstdiagnose spiegelt bei geschlechtsspezifischer Betrachtung den Wandel der Transmission von HIV wieder. Waren es in den 80er Jahren zunächst hauptsächlich Männer, die sich vor allem über homosexuelle Geschlechtskontakte mit HIV infiziert hatten, sind es seit den 90er Jahren auch zunehmend weibliche Patienten, die sich vor allem über heterosexuelle Kontakte mit HIV infizierten. Dies zeigen auch die gemeldeten Daten des Robert-Koch-Instituts. Der Anteil der weiblichen Patienten der bundesweit gemeldeten HIV-Neuinfektionen war von 1993 bis 2000 von 20% auf 26% ansteigend. Ab 2001 finden sich wieder fallende Werte bis auf 19% im Jahr 2006.

4.2.5.2 Lebensalter bei Erstdiagnose der HIV-Infektion

Das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose lag zwischen 8 und 62 Jahren mit einem Median bei 30 Jahren. Drei Viertel der Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 20 und 39 Jahren alt. Das Robert-Koch-Institut meldet für das 2006 bei HIV-Erstdiagnose einen Anteil von ca. 66% für die Altersgruppe zwischen 20 und 39 Jahre. Es handelt sich gemäß des Transmissionsrisikos um die sexuell aktivste Altersgruppe. Die weiblichen Patientinnen des Kollektivs waren bei HIV-Erstdiagnose tendenziell etwas jünger als die männlichen Patienten (Altersmedian 29 vs 31 Jahre). Die jüngste Patientin war 8 Jahre alt als die Diagnose der HIV-Infektion gestellt wurde, der jüngste männliche Patient 15 Jahre. Die älteste Patientin war 61 Jahre alt, der älteste Patient bei Diagnosestellung 62 Jahre.

4.2.6 CDC-Stadien

Bei der Mehrzahl der 192 betreuten Patienten lag bei Beginn des Beobachtungszeitraumes im Jahr 2005 mit 42% ein CDC-Stadium A vor. 30% befanden sich in einem Stadium B und weitere 28% in einem CDC-Stadium C. Falls sich ein Patient in einem Stadium C befand, war dies mit größter Wahrscheinlichkeit auch ein Stadium C3.

Deutlich anders war erwartungsgemäß die Verteilung in den beiden Untergruppen.

Therapienaive Patienten befanden sich zum größten Teil in einem CDC-Stadium A (78%). Nur gering waren die Anteile der Patienten, die sich in einem Stadium B (8%) oder C (14%) befanden. Hierbei wurde bei allen therapienaiven Patienten in einem Stadium C während des Beobachtungszeitraumes mit einer antiretroviralen Therapie begonnen.

Demgegenüber waren die Patienten mit einer antiretroviralen Vorbehandlung zu einem großen Teil in einem Stadium B (38%) oder C (32%). 30% der Patienten befanden sich noch in einem Stadium A.

Diese Resultate spiegeln das therapeutische Vorgehen bei Einleitung einer antiretroviralen Therapie wieder. Bei Patienten mit klinisch unkompliziertem Verlauf und ausreichend hohen CD4-Zellzahlen kann bei niedriger Viruslast mit dem Beginn der HAART abgewartet werden (siehe 1.5.2). Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen und Symptomen sollten frühzeitig eine HAART erhalten, und befinden sich häufig bereits in einem höheren CDC-Stadium. Bei Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung sollte mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden.

Das Robert-Koch-Institut meldet für die HIV-Neuinfektionen im Jahr 2006 eine Verteilung von ca. 63% für das CDC-Stadium A, ca. 20% für B und ca. 7% für C. Es liegen keine Zahlen für alle HIV-infizierten Patienten vor, so dass ein Vergleich mit dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht möglich ist.

Während des Beobachtungszeitraumes orientierte sich die Indikation zum Einleiten einer HAART noch nach den vorausgegangenen Richtlinien. Hier wurde bei asymptomatischen Patienten mit CD4-Zellen zwischen 200 und 350/ μ l ebenfalls ein abwartendes Procedere empfohlen. Zum aktuellen Zeitpunkt wäre daher eine andere Verteilung von therapienaiven und mit HAART therapierten Patienten im beobachteten Patientenkollektiv anzunehmen. Der Anteil der Patienten mit bestehender oder neu eingeleiteter HAART wäre zum aktuellen Zeitpunkt höher. Hier spiegelt sich die rasche Weiterentwicklung in der antiretroviralen Therapie wieder. Aufgrund der besseren Verträglichkeit und höheren Ansprechraten wird ein immer früherer Beginn der HAART möglich und empfohlen.

4.2.7 Begleiterkrankungen

Bei der Mehrzahl der Patienten fand sich in der Vorgeschichte eine relevante Begleiterkrankung. Weibliche Patienten waren zu 63% und männliche Patienten zu 74% vorerkrankt. Bei therapienaiven fanden sich seltener Vorerkrankungen als bei Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung (45% vs 79%). Mit Abstand am häufigsten waren in der Vorgeschichte AIDS-definierende Erkrankungen, Polytoxikomanie oder eine HCV-Infektion.

Da in der Praxis Dres. Isernhagen und Römer auch eine Methadonsubstitution durchgeführt wird, ist im hier untersuchten Patientenkollektiv eine Polytoxikomanie deutlich häufiger anzutreffen als in Patientenkollektiven anderer HIV-Schwerpunktpraxen. Aufgrund des gleichen Transmissionsweges ist auch eine HCV-Infektion bei dieser Patientengruppe

deutlich häufiger zu diagnostizieren. Die Häufigkeit von Polytoxikomanie und HCV-Infektion ist somit Ausdruck des speziellen Patientenkollektivs dieser Praxis und nicht mit Zahlen anderer HIV-Schwerpunktpraxen oder HIV-positiver Patientenkollektive vergleichbar.

4.2.7.1 AIDS-definierende Erkrankungen

In 63 Fällen bei 53 Patienten waren in der Anamnese eine AIDS-definierende Erkrankung beschrieben (28%). Am häufigsten traten ösophageale Candidiasis und PCP auf (16 bzw. 14 Fälle). Seltener waren pulmonaler Tuberkulose oder ein Wasting-Syndrom (6 bzw. 5 Fälle). In jeweils 4 Fällen waren kutane Kaposi-Sarkome und ein NHL beschrieben. Weitere AIDS-definierende Erkrankungen waren deutlich seltener zu finden (vergleiche 3.1.11). Bei 10 Patienten war die AIDS-definierende Erkrankung in der Vorgeschichte unklar. Die Diagnose wurde aufgrund der bestehenden Zuordnung zu einem CDC-Stadium C gestellt.

Bis auf eine Patientin erhielten alle Patienten mit einer AIDS-definierenden Erkrankung in der Vorgeschichte bereits eine antiretrovirale Vorbehandlung. Hier besteht jedoch eine Diskrepanz zur Einstufung in das CDC-Stadium C bei Patienten der Untergruppen. Bei sechs therapie-naiven Patienten mit einem CDC-Stadium C fehlt die genaue Angabe der AIDS-definierenden Erkrankung.

4.2.7.2 Polytoxikomanie

Ein Viertel der HIV-positiven Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes in der Praxis betreut wurden, litt an einer Polytoxikomanie. Die Verteilung dieser Patienten war in der Gruppe der therapie-naiven und der Patienten mit einer antiretroviralen Vorbehandlung vergleichbar (25 vs. 27%). Ebenso zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (25% vs. 26%) oder in den jeweiligen Untergruppen. Der Anteil der Patienten mit Polytoxikomanie in dem betrachteten Kollektiv liegt gemäß der Meldung des Robert-Koch-Instituts deutlich über den bundesweiten und innerstädtischen Zahlen. Dies liegt an einem größeren Patientenaufkommen aufgrund der bestehenden Zulassung zur Methadonsubstitution der Praxis Dres. med. K. Isernhagen und K. Römer. Pro Quartal werden 125 Patienten innerhalb des Methadonprojektes substituiert (siehe 4.1). Die Mehrzahl der Patienten des Kollektivs erhielt zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine Substitution mit Methadon (61%). Hier findet sich ein deutlich höherer Anteil an männlichen Patienten. 78% der männlichen Patienten mit Polytoxikomanie erhielt eine Substitutionstherapie, jedoch nur 29% der weiblichen Patienten. Diese Verteilung bleibt auch bei Betrachtung der Untergruppen. Keine Patientin aus der Gruppe der therapie-naiven

Patienten erhielt eine Substitutionstherapie, gegenüber einem Anteil von 16,1% der männlichen Patienten. In der Gruppe mit antiretroviraler Vorbehandlung befanden sich 42% der weiblichen Patienten unter Substitution, gegenüber 80% der männlichen Patienten. Männliche Patienten wurden somit deutlich häufiger in das Substitutionsprogramm aufgenommen. 92% der Patienten mit Polytoxikomanie haben eine weitere Vorerkrankungen. Die häufigste Begleiterkrankung war mit Abstand eine Hepatitis C. AIDS-definierende Erkrankungen, depressive Episoden, Alkoholabusus, ein Leberschaden, Lipodystrophie oder infektiöse Atemwegserkrankungen waren vergleichsweise seltener anzutreffen. 88% der weiblichen und 94% der männlichen Patienten mit Polytoxikomanie haben relevante Begleiterkrankungen in der Anamnese. Bei Patienten ohne Substitutionstherapie ist der Anteil 79%. Hier sind jedoch 83% der weiblichen Patienten zusätzlich vorerkrankt, gegenüber 71% der männlichen Patienten. Alle Patienten unter Substitution weisen Begleiterkrankungen auf. Für die Aufnahme in ein Substitutionsprogramm ist die Gesamtsituation des Patienten entscheidend. Hierzu gehört auch die klinische Situation. Bei relevanter Begleiterkrankung wird der Patient eher zur Substitution zugelassen. Grundsätzlich wurden weibliche Patienten auch bei Vorliegen von Vorerkrankungen seltener in ein Substitutionsprogramm aufgenommen als männliche Patienten. Ob die Schwere der jeweiligen Begleiterkrankung oder andere soziale Faktoren individuell ausschlaggebend waren, konnte nicht herausgefunden werden.

4.2.7.3 HCV-Koinfektion

Ein Viertel der betreuten Patienten hatte in der Vorgeschichte eine HCV-Infektion. Es findet sich keine relevanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung. In der Gruppe der therapie-naiven Patienten lag die Durchseuchungsrate niedriger als bei Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung (18% vs 27%). Eine Analyse bezüglich akuter oder chronischer Hepatitis C ist aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich.

Aufgrund des gleichen Transmissionsweges ist eine HCV-Infektion bei intravenösem Drogenabusus häufig anzutreffen. Im hier untersuchten Patientenkollektiv findet sich eine hohe Koinzidenz von Polytoxikomanie und HCV-Infektion in der Vorgeschichte. 85% der Patienten mit einer Polytoxikomanie hatten auch eine HCV-Infektion. Dies entspricht den vorliegenden epidemiologischen Daten, wonach die Durchseuchungsrate bei intravenöse Drogenabhängigen mit HCV bei ca. 80% anzunehmen ist. Der große Anteil an intravenös Drogenabhängigen Patienten erklärt somit den hohen Prozentsatz an HCV-Koinfektionen, und ist Ausdruck des speziellen Patientenkollektivs dieser HIV-Schwerpunktpraxis.

4.2.7.4 Weitere Begleiterkrankungen

Andere Vorerkrankungen wie depressive Episode (11%), Herz-Kreislauf-Erkrankung (7%) oder nicht-infektiöse Lungenerkrankung (4%) fanden sich seltener. Auch waren typische Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie wie Lipodystrophie, Transaminasenanstieg oder Zytopenien nicht so häufig wie erwartet vorbeschrieben (7% bzw. jeweils 5%).

Ebenfalls selten waren Infektionen wie genitale Infektionen, infektiöse Lungenerkrankungen oder Hepatitis B in der Vorgeschichte zu finden.

Jedoch ist zu diskutieren, ob hier einzelne Angaben zu Begleiterkrankungen in der Vorgeschichte nur lückenhaft erfasst worden sind. Bei Praxiswechsel sind die Angaben häufig nur vom Patienten selber und nicht von den zuvor betreuenden Kollegen. Oder es gehen bei der Übermittlung diesbezügliche Informationen verloren. Gerade die für die Adhärenz des Patienten wichtigen Medikamentennebenwirkungen und depressiven Episoden in der Vorgeschichte werden so zum Teil nur unzureichend abgebildet. Eine Diskussion der hierzu vorliegenden Zahlen ist daher nicht als statthaft zu betrachten.

Während des Beobachtungsraumes wurde auf mögliche Begleiterkrankungen ein besonderes Augenmerk gelegt.

4.3 Verlauf der HIV-Erkrankung

4.3.1 Therapienaive Patienten

4.3.1.1 Komplett therapienaive Patienten

Mit 65% blieb die Mehrzahl der 49 zu Beobachtungsbeginn therapienaiven Patienten über den gesamten Zeitraum klinisch so stabil, dass bis zum Ende des Jahres 2006 keine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden musste.

6% der Patienten verstarben an einer kardialen bzw. malignen Erkrankung ohne ursächlichen Zusammenhang mit der HIV-Infektion. Bei einem Viertel der Patienten verschlechtert sich das CDC-Stadium aufgrund eines Absinkens der absoluten CD4-Zellzahlen. Jedoch blieben die Werte bei klinisch stabilem Verlauf oberhalb von $250/\mu\text{l}$, so dass noch keine Indikation zur Einleitung einer antiretroviralen Therapie bestand. Bei einem Patienten kam es zu absoluten CD4-Zellzahlen bei minimal bei $180/\mu\text{l}$. In der Kontrolle wieder Werte deutlich und anhaltend über $200/\mu\text{l}$ bei klinisch stabilem Verlauf, so dass keine HAART eingeleitet wurde. Die maximalen CD4-Zellzahlen lagen bei $1174/\mu\text{l}$. Bei deutlicher interindividueller Spannweite wurden zur besseren Vergleichbarkeit die medianen CD4-Zellzahlen bestimmt. Bei therapienaiven weiblichen Patienten liegen die medianen CD4-Zellzahlen signifikant niedriger als die der männlichen Patienten ($420/\mu\text{l}$ vs $618/\mu\text{l}$, $p < 0,001$). Die medianen prozentualen CD4-Werte unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ($27,4\%$ vs $26,6\%$, $p = 0,032$). Über den Beobachtungszeitraum findet sich tendenziell ein Abfall der CD4-Zellzahlen bei weiblichen Patienten um 27% , bei männlichen Patienten demgegenüber ein geringer Anstieg von 5% . Demgegenüber findet sich ein Abfall der medianen prozentualen CD4-Wert um 3% bei weiblichen und um $0,4\%$ bei männlichen Patienten.

Die Viruslast der therapienaiven Patienten lag während der gesamten Beobachtungszeit oberhalb der Nachweisgrenze mit Werten zwischen 5 Kopien HIV-RNA/ml und $599.000/\text{ml}$. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden auch hier die medianen Viruslastwerte ermittelt. Bei therapienaiven weiblichen und männlichen Patienten unterschieden sich die medianen Viruslastwerte statistisch nicht signifikant. Insgesamt stieg bei interindividueller Spannweite die Viruslast über den Beobachtungszeitraum bei weiblichen Patienten um 60% an, gegenüber einem Abfall um 24% bei männlichen Patienten. Unter Berücksichtigung der logarithmischen Einteilung ist dies jedoch nicht als bedeutsam einzustufen.

Insgesamt ist bei therapienaiven weiblichen Patienten ein Abfall der CD4-Zellen und ein Anstieg der medianen Viruslastwerte über den Beobachtungszeitraum zu verzeichnen – wie dies gemäß des bekannten Verlaufes einer unbehandelten HIV-Infektion beschrieben ist

(siehe 1.3). Die weiblichen Patienten haben hierbei im Vergleich zu den männlichen Patienten statistisch signifikant niedrigere absolute CD4-Zellzahlen. Bei männlichen Patienten findet sich Anstieg der absoluten CD4-Zellen sowie ein deutlich geringer Abfall der prozentualen CD4-Werte bei einem Abfall der medianen Viruslastwerte, ohne dass diese Unterschiede jedoch statistisch signifikant wären.

In zahlreichen Studien finden sich bei Frauen um zwei- bis sechsfach geringere Viruslastwerte im Vergleich zu Männern bei vergleichbaren CD4-Werten (Evans et al. 1997, Farzagedan et al. 1998, Sterling et al. 1999, Rezza et al. 2000, Gandhi et al. 2002, Collazos et al. 2007). Anastos et al. (2000) zeigen für weibliche Patienten 32 bis 50% niedrigere Viruslastwerte bei CD4-Zellzahlen $>200/\mu\text{l}$. Bei CD4-Zellen $<200/\mu\text{l}$ kann allerdings kein geschlechtsspezifischer Unterschied der Viruslast mehr festgestellt werden. Sterling et al. (1999) zeigen zudem im Verlauf einen schnelleren Anstieg der Viruslastwerte im Vergleich zu HIV-positiven männlichen Patienten. Demgegenüber finden Kalish et al. (2000) insgesamt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Viruslastwerten.

In der hier untersuchten Untergruppe der komplett therapienaiven Patienten lässt sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der medianen Viruslastwerte feststellen. Ein Anstieg findet sich während des Beobachtungszeitraumes bei den weiblichen Patienten. Die Unterschiede im Verlauf sind jedoch statistisch nicht signifikant. Demgegenüber lassen sich für weibliche Patienten statistisch niedrigere absolute CD4-Zellzahlen nachweisen. Dies steht im Gegensatz zur bislang veröffentlichten Literatur.

Bei Untersuchung von HIV-negativen Kollektiven finden sich bei Frauen signifikant höhere absolute und relative CD4-Zellzahlen (Maini et al. 1996). Noch in der frühen Phase der HIV-Infektion können bei weiblichen Patienten höhere CD4-Zellzahlen festgestellt werden (Anastos et al. 2000, Gandhi et al. 2002, Collazos et al. 2007). Es findet sich jedoch gegenüber den männlichen Patienten ein rascherer Abfall der CD4-Zellzahlen im Verlauf. Sterling et al. (2001) finden im weiteren Verlauf keinen geschlechtsspezifischen Unterschied bei den medianen CD4-Zellzahlen.

Die Divergenz zwischen untersuchtem Patientenkollektiv und Daten aus der Literatur kann in der Zusammensetzung der unterschiedlichen Patientenkollektive begründet sein. So sind die CD4-Zellzahlen durch zahlreiche andere Faktoren beeinflussbar. Neben der unterschiedlichen Dauer der HIV-Infektion können weitere Faktoren den Immunstatus beeinflussen, wie Begleiterkrankungen, Nikotin- und Drogengebrauch oder auch der Body-Mass-Index des Patienten (Abuye et al. 2005).

4.3.1.2 Erstmalige HAART

Bei 35% der 49 zu Beobachtungsbeginn therapienaiven Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes erstmalig eine antiretrovirale Therapie eingeleitet. Indikationen für das Einleiten einer antiretroviralen Therapie waren entweder ein Absinken der CD4-Zellen anhaltend unter 250/ μ l, das Auftreten schwerer oder rezidivierender Infektionen, AIDS-definierender Erkrankungen oder die Feststellung einer Schwangerschaft.

Bei 18% der Patienten verschlechterte sich das CDC-Stadium. Ein Patient entwickelte eine AIDS-definierende Erkrankung. Kein Patient aus dieser Gruppe verstarb.

Als immunologischer Therapieerfolg wurde ein generelles Ansteigen der CD4-Zellzahlen nach Einleiten der antiretroviralen Therapie gewertet. Ein virologischer Therapieerfolg wurde als Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze binnen drei bis sechs Monate nach Beginn der antiretroviralen Therapie definiert. Bei Einleiten der HAART lagen die absoluten CD4-Zellzahlen zwischen 84/ μ l und 471/ μ l. Die medianen absoluten CD4-Zellzahlen bei Therapiebeginn unterschieden sich bei weiblichen und männlichen Patienten nicht signifikant (188/ μ l vs 108/ μ l, $p=0,360$). Ebenso fand sich kein Unterschied bezüglich der medianen prozentualen CD4-Werte zu diesem Zeitpunkt (12,8% vs 12,0%, $p=0,352$). Bei allen Patienten, bei denen Werte hierzu vorlagen zeigte sich zunächst ein immunologischer Therapieerfolg – absolute und prozentuale CD4-Zellzahlen stiegen nach Einleiten der HAART an. Der Anstieg lag nach 3 Monaten bei 27% bzw. 244% (w/m) bezüglich der absoluten CD4-Zellzahlen und bei 27% bzw. 47% (w/m) bezüglich der prozentualen CD4-Werte. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,079$ bzw. $p=0,338$). Bei fortgesetzter antiretroviraler Therapie stiegen die absoluten und prozentualen CD4-Werte binnen der ersten zwölf Monate im Vergleich zum Ausgangswert weiter an. Der Anstieg lag bei 138% bzw. 178% (w/m) bezüglich der absoluten und bei 65% bzw. 33% (w/m) bezüglich der medianen prozentualen CD4-Werte. Auch hier findet sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied. Für den weiteren Verlauf liegen nur unzureichende Daten für eine statistische Auswertung vor. Zwei Patienten unterbrachen die antiretrovirale Therapie. Ihre CD4-Zellzahlen fallen erwartungsgemäß ab. Ein klassischer biphasischer Verlauf des Anstiegs der CD4-Zellzahlen, wie er in der Literatur beschrieben wird, war weder bei weiblichen oder männlichen Patienten zu finden (siehe 1.6.2).

Die Viruslastwerte der Patienten lagen bei Einleiten der antiretroviralen Therapie zwischen 2.570 und 2.400.000/ml. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden ebenfalls die medianen Werte herangezogen. Die mediane Viruslast war bei Beginn einer HAART bei weiblichen Patienten geringer als bei männlichen Patienten (39.426/ml vs 106.000/ml). Dieser Unterschied ist

jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,421$). Bei allen Patienten fielen nach Einleiten der antiretroviralen Therapie die Viruslastwerte ab. Bei 29% der Patienten war ein virologischer Therapieerfolg binnen der ersten sechs Monate zu erzielen. Jedoch findet sich bei der Mehrzahl der Patienten (65%) ein Absenken der Viruslast unter die Nachweisgrenze binnen 15 Monaten nach Therapiebeginn, obwohl dieser Zeitraum nicht mehr als virologischer Therapieerfolg gewertet wird. Es findet sich ein klassischer biphasischer Verlauf mit raschem Abfall zu Therapiebeginn, gefolgt von einer Phase mit einem langsameren Absinken der Viruslastwerte. Nach 3 Monaten lagen die mediane Viruslast bei weiblichen Patienten bei 1142 Kopien/ml, bei männlichen Patienten bei 572/ml. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Ein Patient zeigte ein virologisches Therapieversagen mit deutlichem Anstieg der Viruslastwerte erneut im Verlauf, so dass die antiretrovirale Therapie umgestellt wurde.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass weibliche Patienten bei vergleichbaren CD4-Zellzahlen bereits bei geringeren Viruslastwerten AIDS entwickeln können (Farzadegan et al. 1998, Sterling et al. 2001, Gandhi et al. 2002). Der zeitliche Verlauf der Erkrankung scheint davon nicht beeinflusst zu sein. Jedoch kann dies Anlass sein, bei weiblichen Patienten bereits bei geringeren Viruslastwerten mit einer antiretroviralen Therapie zu beginnen. In der Gruppe mit einer erstmaligen HAART zeigt sich, dass tatsächlich bei weiblichen Patienten bereits bei höheren CD4-Zellzahlen und geringerer Viruslast mit einer antiretroviralen Therapie begonnen wurde. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Es zeigt sich jedoch, dass diese Überlegungen in der Praxis bei der Entscheidung über den Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits mit berücksichtigt werden ohne dass sie Bestandteil der derzeitigen Therapierichtlinien sind.

Insgesamt konnte bei allen Patienten mit erstmaliger HAART während der Beobachtungszeit ein immunologischer Therapieerfolg und bei 29% ein virologischer Therapieerfolg erzielt werden. Der Verlauf der CD4-Zellen war nicht klassisch biphasisch. Bei der Viruslast fand sich ein biphasischer Verlauf. Kein Patient aus dieser Gruppe verstarb.

4.3.2 Antiretrovirale Vorbehandlung

Bei 13% der 143 Patienten mit antiretrovirale Vortherapie verschlechterte sich das CDC-Stadium während des Beobachtungszeitraumes. 6% der Patienten wurden aufgrund eines Absinkens der CD4-Zellen höhergestuft. 5% der Patienten entwickelten eine AIDS-definierenden Erkrankung. Es traten Candida-Infektionen, Tuberkulose, PCP, Mykobakteriose und eine HIV-Encephalopathie auf. Insgesamt verstarben 5 Patienten an Erkrankungen, die nicht in einem ursächlichen Zusammenhang mit der HIV-Infektion standen (4%). Patienten mit einem ersten Therapieregime verschlechterten sich häufiger bezüglich des CDC-Stadiums, als Patienten, die ein zweites, drittes oder viertes Therapieregime erhielten (20% vs 7%, 13% bzw. 8%). Bei den beiden Patienten, die dem Salvage-Bereich zugeordnet waren, blieben die CDC-Stadien (B3) konstant. Es fand sich kein relevanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten bezüglich einer Verschlechterung des CDC-Stadiums (14% vs. 13%). Die Sterberate der antiretroviral vorbehandelten weiblichen Patienten lag bei 2%, die der männlichen Patienten bei 4% über den Beobachtungszeitraum.

Der Verlauf der CD4-Zellzahlen zeigte eine große interindividuelle Schwankungsbreite. Die Werte lagen zwischen 10 und 1970/ μ l. Zur besseren Beurteilbarkeit wurden die medianen CD4-Werte bestimmt, und nach unverändert fortgeführtem Therapieregime bzw. erforderlicher Therapieumstellung unterschieden.

Bei 70% der Patienten war keine Umstellung des Therapieregimes notwendig. Die absoluten CD4-Zellzahlen lagen in dieser Gruppe zwischen 47 und 1774/ μ l, die prozentualen CD4-Werte zwischen 5,4 und 58,8%. Die medianen absoluten und prozentualen CD4-Zellwerte unterschieden sich nicht signifikant bei weiblichen und männlichen Patienten (474/ μ l vs 488/ μ l, $p=0,482$ bzw 24,8% vs 23,4%, $p=0,172$). Es findet sich über die Beobachtungszeit tendenziell ein Abfall der medianen absoluten CD4-Zell-zahlen, der bei weiblichen Patienten geringer ausgeprägt ist als bei männlichen Patienten (3% vs 6%). Die medianen prozentualen CD4-Werte zeigen demgegenüber einen Anstieg von 3% bzw. 4% (w/m) über den Beobachtungszeitraum.

Bei 30% der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung war während der Beobachtungszeit eine Therapieumstellung erforderlich. Die absoluten CD4-Zellzahlen lagen in dieser Gruppe zwischen 10 und 1386/ μ l. Bei 42% dieser Patienten kam es während der Beobachtungszeit zu einem immunologischen Therapieversagen mit CD4-Zellzahlen unterhalb von 200/ μ l, hiervon bei 21% bis unterhalb von 100/ μ l. Zum Zeitpunkt der Therapieumstellung unterschieden sich die medianen absoluten und prozentualen CD4-Zellzahlen der weiblichen und männlichen

Patienten nicht signifikant voneinander ($262/\mu\text{l}$ vs $357/\mu\text{l}$, $p=0,392$ bzw. $19,0\%$ vs $14,0\%$, $p=0,354$). Durch Umstellung der Therapie konnte bei 81% der Patienten zunächst ein immunologischer Therapieerfolg mit Anstieg der CD4-Zellen erreicht werden. Dies war bei weiblichen Patienten mit 89% häufiger als bei männlichen Patienten (69%) zu erzielen. Der Anstieg der medianen absoluten CD4-Zellzahlen lag binnen drei Monaten bei 5% bzw. 2% (w/m), ohne dass ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied zu finden war ($p=0,326$). 12 Monate nach Therapieumstellung zeigt sich jedoch ein Abfall der CD4-Zellzahlen bei weiblichen Patienten mit 6% und ein weiterer Anstieg bei männlichen Patienten um 38%. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist dieser Verlauf jedoch ebenfalls als statistisch nicht signifikant zu bewerten ($p=0,224$). Demgegenüber steht ein anhaltender Anstieg der medianen prozentualen CD4-Werte bei weiblichen und männlichen Patienten mit 6% bzw. 27% (w/m) 12 Monate nach Therapieumstellung.

Der Verlauf der Viruslast zeigte eine große interindividuelle Schwankungsbreite. Es fanden sich Werte von unter der Nachweisgrenze bis $1.100.000/\text{ml}$. Patienten mit unverändertem Therapieregime zeigten in 50% einen anhaltenden virologischen Therapieerfolg mit Viruslastwerten unterhalb der Nachweisgrenze. Bei 70% dieser Patienten waren ein- oder zweimalig Blips nachweisbar. Ein virologisches Therapieversagen fand sich bei 50% der Patienten. Bei 29% war nur eine kurzfristiges Absenken der Viruslast unter die Nachweisgrenze zu erreichen, bei 19% blieben die Werte durchgehend erhöht. Bei 2 Patienten lagen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung des Verlaufes der Viruslast vor. Die medianen Viruslastwerte lag zu Beginn bei $17/\text{ml}$ bzw. unterhalb der Nachweisgrenze (w/m) und am Ende der Beobachtungszeit sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Es findet sich kein statistisch signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied.

In der Gruppe mit umgestelltem antiretroviralem Therapieregime fand sich bei 12% bereits eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze mit anhaltendem virologischem Therapieerfolg im Verlauf. 5% zeigten einzelne Blips. Bei zusätzlichen 35% konnte nach Therapieumstellung ein virologischer Therapieerfolg erzielt werden. Bei weiteren 5% wurde nach einer erneuten Umstellung des antiretroviralen Regimes ein virologischer Therapieerfolg erreicht. Es findet sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen den medianen Viruslastwerten bei Therapieumstellung (w $56.116/\text{ml}$ vs m $5.164/\text{ml}$, $p=0,038$), nach 3 Monaten ($179/\text{ml}$ vs unterhalb der Nachweisgrenze, $p=0,126$) und nach 12 Monaten ($344/\text{ml}$ vs unterhalb der Nachweisgrenze, $p=0,196$), da die Fallzahlen klein und die Streubreite der Werte sehr hoch sind.

Zusammenfassend befindet sich am Ende des Beobachtungszeitraumes immer noch die Mehrzahl der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung in einem CDC-Stadium B (38%). Weniger Patienten befanden sich in einem CDC-Stadium A (28%), dafür mehr in einem Stadium C (34%). 5% der Patienten erkrankten während des Beobachtungszeitraumes neu an AIDS. Kein Patient verstarb an AIDS.

Bei 70% der Patienten mit antiretroviraler Vorbehandlung konnte das Therapieregime unverändert fortgeführt werden. 50% zeigten einen anhaltenden virologischen Therapieerfolg. 70% dieser Patienten hatten ein- oder zweimalige Blips. Es findet sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen dem Verlauf der CD4- und Viruslastwerte bei diesen Patienten.

Bei 30% der Patienten war eine Umstellung der bestehenden Therapie erforderlich. 42% dieser Patienten zeigten ein immunologisches Therapieversagen. Bei 81% konnte ein immunologischer Therapieerfolg nach Therapieumstellung erzielt werden. Bei 17% fand sich ein durchgehender virologischer Therapieerfolg. Bei zusätzlichen 35% konnte nach Therapieumstellung ein anhaltendes Absenken der Viruslast unter die Nachweisgrenze erreicht werden. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede finden sich nicht. Innerhalb des Patientenkollektivs zeigen weibliche und männliche Patienten ein vergleichbares klinisches, immunologisches und virologisches Verhalten und Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie. Übereinstimmend zu den hier gezeigten Daten finden sich in der Literatur keine nennenswerten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie (Mocroft et al. 2000, Sterling et al. 2001, Moore et al. 2003, Prins et al. 2005). Jedoch können Collazos et al. (2007) in einer aktuellen Multicenter Studie nach 12 Monate nach Beginn einer Nelfinavir-basierten antiretroviralen Therapie ein besseres klinisches, immunologisches und virologisches Ansprechen bei weiblichen Patienten nachweisen. Es besteht also Bedarf an prospektiven Studien, um herauszufinden, ob geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte antiretrovirale Substanzen bestehen, um so langfristig optimale geschlechtsspezifische Therapieschemata anbieten zu können.

4.4 Antiretrovirale Therapie

4.4.1 Dauer der HIV-Infektion bis zum Beginn der antiretroviralen Therapie

Bei Patienten mit vorbestehender antiretroviraler Therapie wurde im Median 2 Jahre nach HIV-Erstdiagnose mit einer HAART begonnen. Die meisten dieser Patienten erhielten binnen eines Jahres ein antiretrovirales Erstregime. Die längste Zeitspanne lag bei 20 Jahren bis zum Beginn einer antiretroviralen Therapie. Bei den Patienten, die während der Beobachtungszeit erstmalig eine antiretrovirale Therapie erhielten lag die HIV-Erstdiagnose im Median im gleichen Jahr. Die meisten der Patienten erhielten binnen des ersten Jahres nach Diagnosestellung das Erstregime. Die längste Zeitspanne lag bei 13 Jahren nach HIV-Erstdiagnose. Da die Gruppe der Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes erstmalig eine HAART erhielten klein ist, ist eine statistische Aussage nicht möglich. Es ist auch zu hinterfragen, inwieweit die Daten dieser Patienten valide sind, da sie anamnestisch erhoben wurden, und die Zeiträume zum Teil sehr lange zurückliegen. Insgesamt erhielten die Patienten aktuell tendenziell schneller eine antiretrovirale Therapie als die Patienten, die bereits vor dem Jahr 2005 mit HAART begonnen hatten. Dies spiegelt sich auch den aktuellen Richtlinien (siehe 1.5.2) (Clumeck et al. 2008). Aufgrund einer immer besser verträglichen und wirkungsvolleren Therapie kann ein Beginn der antiretroviralen Therapie immer früher empfohlen werden. Hier bleibt abzuwarten, ob sich ein Zeitpunkt ergibt, an dem sofort nach Diagnosestellung einer HIV-Infektion - unabhängig von Klinik, Viruslast oder CD4-Zellstatus - mit einer antiretroviralen Therapie begonnen wird.

4.4.2 Antiretrovirale Substanzen und Medikamentenkombinationen

4.4.2.1 Erstes Therapieregime

Bei Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes erstmalig eine HAART erhielten, waren die am häufigsten verwendeten Substanzen aus der Gruppe der NRTI Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC), meist auch in Kombination miteinander. Diese Kombination bietet sich bei Präferenz für Once-daily an. Bei den NNRTI Efavirenz (EFV) und von den PI geboostertes Lopinavir (LPV/r). Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus zwei NRTI mit einem PI, gefolgt von der Kombination zwei NRTI mit einem NNRTI.

Bei der Mehrzahl der Patienten wurde das begonnene antiretrovirale Therapieregime über die Beobachtungszeit unverändert fortgeführt. Bei 18% der Patienten musste das Therapieregime umgestellt werden. Bei zwei Patienten kam es zu einer Niereninsuffizienz unter dem Einsatz von TDF. Hierbei handelt es sich um eine typische Nebenwirkung von TDF (siehe Tabelle 3). Seit der Zulassung wurden mehrere Fallberichte über akutes Nierenversagen bzw. proximale

Tubuludysfunktion unter der Gabe von Tenofovir veröffentlicht (Coca und Perazella 2002, Callens, De Roo und Colebunders 2003, Créput et al. 2003, Karras et al. 2003, Schaaf et al. 2003, Earle et al. 2004, Peyrière et al. 2004) Zudem fand sich in zwei Studien eine Assoziation zwischen der Gabe von Tenofovir und einer leichten Verschlechterung der Kreatininclearance (Gallant et al. 2005, Mauss, Berger und Schmutz 2005). Ein Patient wurde aufgrund eines virologischen Therapieversagens nach 16 Monaten HAART umgestellt. Wie lange ein virologischer Therapieerfolg anhält ist nicht genau bekannt. Die angegebenen Werte schwanken zwischen 58 und 98% bezogen auf eine Viruslast unter der Nachweisgrenze über einen Therapiezeitraum von drei bis sechs Jahren (Phillips et al. 2001, Gulick et al. 2003, 2004). Die Zahlen für ein echtes virales Therapieversagen gehen in den letzten Jahren immer stärker zurück, vorausgesetzt dass die Therapie nicht unterbrochen wird.

Es wurden bis auf den PI Fosamprenavir (FPV) die gleichen Substanzen wie bei Ersttherapie eingesetzt, so dass die häufigste Medikamentenkombination hier ebenfalls aus zwei NNRTI mit einem PI bestand. 18% wurden als Drop-out gewertet. Ein Patient wechselte die Praxis, zwei Patienten kamen im Verlauf nicht mehr zur Vorstellung. Es wurden keine geplanten Therapiepausen durchgeführt.

4.4.2.2 Antiretrovirale Vorbehandlung

Bei Patienten mit einer antiretroviralen Vorbehandlung waren bei Beobachtungsbeginn die am häufigsten verwendeten Substanzen aus der Gruppe der NRTI Lamivudin (3TC) und Zidovudin (AZT), meist auch in Kombination miteinander, bei den NNRTI Efavirenz (EFV) und von den PI geboostertes Lopinavir (LPV/r). 1% der Patienten erhielten den Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T20). Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus 2 NRTI mit einem PI (41%), gefolgt von der Kombination 2 NRTI mit einem NNRTI (31%). Bei 1% der Patienten war das vorbestehende antiretrovirale Therapieregime unbekannt. 11% der Patienten nahmen bei antiretroviraler Vorbehandlung bei Beobachtungsbeginn keine HAART. Bei bestehendem antiretroviralem Erstregime zeigte sich die gleiche Verteilung für Wirkstoffe und verwendete Medikamentenkombinationen wie in der Gesamtgruppe. In der Untergruppe mit einem bestehendem Zweitregime wurde bei ebenfalls gleicher Verteilung bei den PI etwas häufiger Atazanavir (ATV) eingesetzt. Bei bestehendem dritten Therapieregime findet sich bei den NRTI häufig zusätzlich Tenofovir (TDF) und bei den NNRTI Nevirapin (NVP). Die Häufigkeit der verwendeten Medikamentenkombinationen entspricht dem der Gesamtgruppe. In der Untergruppe mit einem bestehenden vierten Therapieregime findet sich

eine ähnliche Verteilung der verwendeten Substanzen. Jedoch werden 2 bis 3 NRTI mit einem PI kombiniert und ggf. zusätzlich Enfuvirtide (T20) gegeben. In der Gruppe, die dem Salvage-Bereich zugeordnet wurde, finden sich bei Verwendung von AZT, DDI, FTC und TDF in Kombination mit NVP bzw. AZT ebenfalls die Kombination aus 2 NRTI mit einem PI bzw. einem NNRTI. Jedoch kann bei kleiner Patientenzahl keine generelle Aussage zu häufig verwendeten Substanzen und Medikamentenkombinationen in dieser Patientengruppe getroffen werden.

Bei circa einem Drittel der Patienten wurde das Therapieregime während des Beobachtungszeitraumes umgestellt. Hierbei wurden weibliche Patienten deutlich häufiger umgestellt als männliche Patienten (44% vs 23%). 7% der Patienten entwickelten spezifische Medikamentennebenwirkungen, die eine Therapieumstellung erforderlich machten. Häufig kam es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen unter der Einnahme von NRTI und PI. Gastrointestinale Beschwerden werden häufig als Nebenwirkungen von Nukleosidanaloga und Protease-Inhibitoren gesehen (siehe Tabelle 3). Es können Übelkeit und Erbrechen, Gastritis und Diarrhoen auftreten. Erst wenn eine symptomatische Behandlung wirkungslos und/oder der Leidensdruck des Patienten sehr hoch ist, sollte eine Therapieumstellung erwogen werden. Es kam in je einem Fall zu einer schweren Niereninsuffizienz auf TDF, Myalgien durch AZT, Ikterus durch ATV, schwerer Lipodystrophie durch d4T, Juckreiz auf EFV und zu einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus durch LPV, so dass eine Umstellung der HAART notwendig war.

Auf die Nephrotoxizität von Tenofovir wurde bereits eingegangen (siehe Kapitel 4.4.2.1). Nach der derzeitigen Datenlage ist die Nierenfunktion der Patienten mit Tenofovir regelmäßig zu untersuchen (Hoffmann, Rockstroh und Kamps 2007). Die AZT-typische Myalgie tritt selten auf, kann jedoch bis hin zu einer Kardiomyopathie führen. Juckreiz oder Exantheme sind typisch für die NNRTIs Nevirapin und Delavirdin. Unter EFV sind sie seltener beschrieben, können jedoch in ca. 2% der Fälle zu einem Therapieabbruch führen (Carr und Cooper 2000). Eine Bilirubinerhöhung unter ATV tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten auf. Obwohl die Hyperbilirubinämie harmlos sein soll und schwere hepatische Störungen bislang nur vereinzelt beschrieben wurden, sollte bei erheblicher Bilirubinerhöhung über das 5 bis 6fache der Norm Atazanvir abgesetzt werden (Eholié et al. 2004, Hoffmann, Rockstroh und Kamps 2007). Unter d4T kann es durch mitochondriale Toxizität häufig zu einer Lipoatrophie kommen (siehe Tabelle 3). Es liegen umfassende Labordaten und klinische Untersuchungen hierzu vor (Mallon et al. 2003, McComsey et al. 2005) In einer deutschen Kohorte war das Risiko einer Lipoatrophie unter d4T schon nach einem Jahr verdoppelt

(Mauss et al. 2002). Nach Absetzen von d4T kann es Jahre dauern, bis sich die Lipoatrophie klinisch sichtbar bessert. Nach der derzeitigen Datenlage sollte d4T, wenn die Resistenzlage es ermöglicht, ersetzt werden (Hoffmann, Rockstroh und Kamps 2007). Das Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus unter der Gabe eines Proteaseinhibitors ist lange bekannt (Ault 1997). Lopinavir kann über die Induzierung einer Insulinresistenz bei vorbestehender Hyperglykämie zu einem Diabetes mellitus führen (Noor et al. 2004, Pierone et al. 2006). Bei vorbestehender gestörter Glukosetoleranz oder einem noch nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus sollte daher auf den Einsatz eines Protease-Inhibitors verzichtet werden.

Es wurden aus der Gruppe der NRTI am häufigsten Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC), gefolgt von Lamivudin (3TC) und Zidovudin (AZT), jeweils meist auch in Kombination miteinander, bei den NNRTI Efavirenz (EFV) und von den PI Saquinavir (SQV), Atazanvir (ATZ) oder Fosamprenavir gegeben. Ein Patient erhielt bereits den PI Darunavir über ein Testprotokoll. Bei einem Patienten wurde neu der Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T20) eingesetzt. Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus zwei NRTI mit einem PI, gefolgt von der Kombination zwei NRTI mit einem NNRTI.

Zusammenfassend finden sich bei den verwendeten Substanzen am häufigsten aus der Gruppe der NRTI Lamivudin (3TC) und Zidovudin (AZT), meist auch in Kombination miteinander, bei den NNRTI Efavirenz (EFV) und von den PI geboostertes Lopinavir (LPV/r). Dies spiegelt die älteren Therapieempfehlungen. Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus zwei NRTI mit einem PI, gefolgt von der Kombination aus zwei NRTI mit einem NNRTI, der Kombination aus drei NRTI und einer Kombination aus zwei PI. Bei erforderlicher Therapieänderung wird ebenfalls oft auf die genannten Substanzen umgestellt. Zusätzlich wurde häufig aus der Gruppe der NRTI Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC) und von den PI Atazanavir (ATZ) verwendet. Diese neuen Medikamente und Wirkstoffkombinationen bieten den Vorteil einer einmal täglichen Gabe. Unter der Entwicklung der HIV-Infektion von einer akut lebensbedrohlichen Erkrankung hin zu einer chronisch-beherrschbaren Infektion nimmt die Nachfrage nach einer Vereinfachung der Medikation zu. Die antiretrovirale Therapie soll über viele Jahre eingenommen werden. Die Lebensqualität spielt eine zunehmende Rolle. Auch nach Therapieumstellung finden sich die häufigen Kombinationen aus zwei NRTI mit einem PI bzw. einem NNRTI. Nur selten waren Kombinationen aus drei NRTI oder zwei PI notwendig.

Die antiretrovirale Therapie wurde bei weiblichen Patienten deutlich häufiger umgestellt als bei männlichen Patienten. Es findet sich bei ihnen vergleichsweise häufig eine Therapieumstellung aufgrund von Medikamentennebenwirkungen. Hinzu kommen ein Wiedereinleiten oder Umstellen einer antiretroviralen Therapie bei Schwangerschaft. Ob die Entscheidung zur Therapieumstellung in der verminderten Akzeptanz von Nebenwirkungen oder tatsächlich in einer häufigeren Ausprägung begründet ist, kann aus den bestehenden Daten nicht gesehen werden. Jedoch findet sich eine nachvollziehbar schwere Niereninsuffizienz auf TDF ausschließlich bei weiblichen Patienten. In der Literatur wird ebenfalls in zahlreichen Studien beschrieben, dass Nebenwirkungen auf eine antiretrovirale Therapie bei weiblichen Patienten häufiger anzutreffen sind (Lucas et al. 1999, Currier et al. 2000, Bersoff-Matcha et al. 2001, Prins et al. 2005, Collazos et al. 2007). Die Ursachen hierfür konnten bislang nicht genauer geklärt werden. Jede Therapieumstellung birgt im Hinblick auf den langfristigen immunologischen oder virologischen Therapieerfolg jedoch ihre ganz eigenen Risiken, so dass hier weitere Untersuchungen notwendig sind, um weiblichen Patienten eine gleichwertige antiretrovirale Therapie anbieten zu können.

Bei Patienten mit Polytoxikomanie wurde die bestehende antiretrovirale Therapie vergleichsweise selten umgestellt. Hier konnte häufig eine durch den Patienten pausierte antiretrovirale Therapie unter bestehender Substitutionsbehandlung weitergeführt werden. Zudem finden sich Änderungen des Regimes zur Therapievereinfachung. Dies ist häufig notwendig um eine ausreichende Adhärenz aufrecht zu erhalten. Aufgrund einer deutlich schlechteren Tagesstruktur neigt gerade diese Patientengruppe generell zu einer verminderten Adhärenz bei der Einnahme der antiretroviralen Therapie. Jedoch birgt eine Unterbrechung der HAART das Risiko einer Resistenzentwicklung mit nachfolgendem virologischem Therapieversagen in sich.

Anhand der Untersuchung der verschiedenen Patientengruppen zeigt sich, dass in der Praxis bei der Auswahl eines Therapieschemas neben den rein medizinischen zusätzliche zahlreiche patientenbezogene Gesichtspunkte zu berücksichtigen sind, um zu einer für den Patienten optimalen individuellen Therapiestrategie zu gelangen.

4.5 Begleiterkrankungen und klinische Besonderheiten im Verlauf

Bei drei Viertel der Patienten wurden während des Beobachtungszeitraumes neue Begleiterkrankungen diagnostiziert. Weibliche Patienten erkrankten häufiger als männliche Patienten (84% vs 71%). Therapienaive Patienten wiesen seltener neue Begleiterkrankungen auf als Patienten mit antiretroviraler Therapie während des Beobachtungszeitraumes (63% vs 76%). Am häufigsten traten bronchopulmonale Infektionen, nicht-infektiöse gastrointestinale und AIDS-definierende Erkrankungen auf. 16% der weiblichen Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes schwanger. Die meisten Schwangerschaften wurden erfolgreich ausgetragen. Es wurde kein neuer Fall von Polytoxikomanie dokumentiert. Insgesamt verstarben 4% der Patienten. Weibliche Patienten zeigten hierbei eine niedrigere Sterberate als männliche Patienten (2% v. 5%). Die Todesursachen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der HIV-Infektion. Kein Patient verstarb während des Beobachtungszeitraumes an einer AIDS-definierenden Erkrankung.

4.5.1 Bronchopulmonale Infektionen

Bei circa einem Drittel der Patienten trat während des Beobachtungszeitraumes ein bronchopulmonaler Infekt auf. Am häufigsten kam es zu einer Bronchitis. In 9% der Fälle trat eine Pneumonie auf. Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten. AIDS-definierende pulmonale Erkrankungen wurden hier nicht berücksichtigt.

4.5.2 Nicht-infektiöse gastrointestinale Erkrankungen

18% der Patienten erkrankten mit einer gastrointestinalen Symptomatik. Häufig war eine unkomplizierte Gastritis. Bei 4% traten medikamentös-bedingte gastrointestinale Nebenwirkungen auf.

4.5.3 AIDS-definierende Erkrankungen

12% der Patienten entwickelte während des Beobachtungszeitraumes AIDS. Es fand sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied. Am häufigsten traten opportunistische Infektionen wie Candidiasis, Tuberkulose oder PCP auf. Seltener waren atypische Mykobakteriosen, cerebrale Toxoplasmose oder eine HIV-Encephalopathie. Ein Wasting-Syndrom war selten. Es trat kein Fall einer CMV-Retinitis auf. Alle Patienten mit einer AIDS-definierenden Erkrankung erhielten eine antiretrovirale Therapie.

4.5.4 Schwangerschaften

16% der Patientinnen wurde während des Beobachtungszeitraumes schwanger. 73% der Schwangerschaften wurde erfolgreich ausgetragen. Die Entbindung wurde bis auf eine Ausnahme unter antiretroviraler Therapie geführt. Es kam in zwei Fällen zu Frühgeburten. Die übrigen Entbindungen erfolgten mittels geplanter Sectio. Es kam zu keinem Fall zu einer vertikalen Transmission.

4.5.5 Polytoxikomanie

Es wurde kein neuer Fall von Polytoxikomanie dokumentiert. Am Ende der Beobachtungszeitraumes erhielt noch die Hälfte der Patienten eine Methadonsubstitution. Dies entspricht einem Rückgang der Substitution um 18%. Auch hier lag wie zu Beginn des Beobachtungszeitraumes der Anteil an männlichen Patienten deutlich über dem der weiblichen (61% vs 33%). Bei keiner weiblichen Patientin wurde neu mit einer Substitutionstherapie begonnen. Jedoch wurde auch nur ein männlicher Patient neu zur Methadonsubstitution aufgenommen. Dieser beendete die Substitutionstherapie selbst nach 12 Monaten. Die Sterberate der Patienten mit Polytoxikomanie ist im Vergleich zu den nicht an Polytoxikomanie erkrankten Patienten deutlich erhöht (10% vs 4%). Dies liegt an der erhöhten Komorbidität dieser Patientengruppe. Der Anteil an Begleiterkrankungen ist bei polytoxikomanen Patienten deutlich erhöht. Zudem ist die Adhärenz schlechter, neue Erkrankungen werden später diagnostiziert, und Medikamente unregelmäßiger eingenommen. Die Sterberate der weiblichen Patienten ist niedriger als die der männlichen Patienten (6% vs 13%).

4.5.6 HCV-Koinfektion

Während des Beobachtungszeitraumes wurden 5 neue Fälle einer chronischen Hepatitis C diagnostiziert. Hiervon lag bei 60% der Patienten als Risikofaktor eine Polytoxikomanie vor. Es trat keine akute Hepatitis C auf. Vier Patienten mit Hepatitis C erhielten während des Beobachtungszeitraumes erfolgreich eine Therapie aus Peginterferon alpha und Ribavirin. Ein Patienten verstarb bei chronischer Hepatitis C an einem Leberversagen.

4.5.7 Sonstige Begleiterkrankungen

Andere Begleiterkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen (9%), gastrointestinale Infektionen (8%), nicht-infektiöse Lungenerkrankung, depressive Episode oder genitale Infektionen (jeweils 7%) traten vergleichsweise selten auf.

Typische Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie wie Zytopenien oder Erhöhung der Cholestaseparameter waren in 6% bzw. 3% der Fälle vorhanden. Neue renale Erkrankungen fanden sich bei 5% der Patienten, bei 2% der Patienten kam es zu einer schweren medikamentös-bedingten Niereninsuffizienz durch TDF (siehe auch Kapitel 4.4.2).

Je besser die HIV-Infektion selbst behandelbar wird, um so größer wird der Stellenwert von Begleiterkrankungen und Medikamentennebenwirkungen. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv entwickelten drei Viertel aller Patienten während der Beobachtungszeit neue Begleiterkrankungen. Neben objektiv schweren Erkrankungen sind hier auch Erkrankungen und Symptome zu beachten, die die Lebensqualität des Patienten einschränken und zu einer verminderten Adhärenz bei der Einnahme der antiretroviralen Therapie führen können. Beispielsweise ist das Management von gastrointestinalen Nebenwirkungen ein wichtiger Bestandteil der Gesamttherapie. Eine regelmäßige genaue Anamnese ist notwendig, um eine notwendige Therapieumstellung aufgrund einer eingeschränkten Adhärenz vor einer eigenmächtigen Therapiepause durch den Patienten selbst anbieten zu können. Patienten mit depressiver Erkrankung haben eine geringere Adhärenz und ein größeres Risiko sich klinisch und immunologisch zu verschlechtern (Ickovics et al. 2001 Reynolds et al. 2004). Ein medikamentös-bedingter Nierenschaden kann in einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz enden.

Darüber hinaus ist bei weiblichen Patienten das Management der antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft eine zunehmend häufige Herausforderung. Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurden 16% der weiblichen Patienten während der Beobachtungszeit schwanger. Gerade hier muss neben der optimalen Versorgung der Patientin das Ziel bleiben, eine vertikale Transmission zu verhindern. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und HIV-Schwerpunktpraxis ist anzustreben.

Gerade in der Zeit, in der immer besser wirksame antiretrovirale Medikamente zur Verfügung stehen, wird es immer wichtiger, nebenwirkungsarme Substanzen zu entwickeln, die eine jahre- und jahrzehntelange Therapie tatsächlich ermöglichen.

4.6 Outcome und Adhärenz

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren noch 16% der Patienten therapieunfähig. Bei 9% der Patienten wurde erstmalig mit einer antiretroviralen Therapie begonnen. Der optimale Zeitpunkt des antiretroviralen Therapiebeginns wurde zeitweilig kontrovers diskutiert. Mittlerweile existierten übereinstimmende Leitlinien der European AIDS Clinical Society (EACS) (Clumeck et al. 2008). Aufgrund einer immer besser verträglichen und wirkungsvolleren Therapie wird der Beginn der HAART früher empfohlen. Zudem finden Patientenalter und mögliche Begleiterkrankungen eine Berücksichtigung. Eine geschlechtsspezifische Unterscheidung wurde bislang noch nicht getroffen (Squires 2007). Die Indikation zur antiretroviralen Therapie steht auf den drei Säulen Klinik, CD4-Zellzahl und Viruslast. Sie sollte im klinischen Stadium B und C – unabhängig von der Höhe der CD4-Zellzahl - und im Stadium CDC A bei CD4-Zellen unterhalb von 200/ μ l zügig begonnen werden, ebenso bei asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl zwischen 200 und 350/ μ l. Bei CD4-Zellzahlen oberhalb von 350/ μ l und einer Viruslast von unter 100.000/ml sollte in Abhängigkeit des CD4-Zell-Verlaufes, des Alters und möglicher Begleiterkrankungen eine HAART eingeleitet werden (siehe Tabelle 4). Die Erfahrungen der Praxis zeigen, dass selbst bei AIDS-definierenden Erkrankungen mit schwerem Immundefekt zunächst eine Therapie der akuten Erkrankung vor Beginn der HAART sinnvoll ist.

Insgesamt sollten neben der klinischen, immunologischen und virologischen Situation des Patienten auch individuelle Faktoren berücksichtigt werden. Um den Erfolg einer antiretroviralen Therapie zu gewährleisten, ist eine hohe Compliance bei der Medikamenteneinnahme notwendig. Nur eine termingerechte Einnahme von 90-95% der verordneten Medikamente führt zu einer Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze (Paterson et al. 2000). Viele Patienten haben Schwierigkeiten mit der kontinuierlichen Einnahme der Medikamente. Die Adhärenz ist abhängig von verschiedenen Faktoren: Lebensalter, formaler Bildung, sozialer Unterstützung, der Meinung über die Wirksamkeit der ART, Depression und Stress (Reynolds et al. 2004). Es ist von entscheidender Bedeutung die Patienten regelmäßig und ausführlich auf eine termingerechte und regelmäßige Einnahme der Medikamente und auf das sonst bestehende hohe Risiko einer Resistenzentwicklung hinzuweisen. Die Einschätzung zur Durchführung einer Therapiepause hat sich gewandelt. Es kann aufgrund einer nachhaltig verschlechterten immunologischen und virologischen Ausgangslage keine Empfehlung mehr gegeben werden. 4% der Patienten des hier betrachteten Kollektivs waren auf eigenen Wunsch am Ende des Beobachtungszeitraumes ohne antiretrovirale Therapie. 59% der Patienten erhielten bei antiretroviraler Vorbehandlung auch am Ende der Beobachtungszeit

eine HAART. 10% der Patienten wurden als Drop-out gewertet, da sie entweder einen Arztwechsel vornahmen oder aus unbekanntem Gründen nicht mehr zur Vorstellung kamen. 4% der betreuten Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes. 71% der verstorbenen Patienten waren Patienten mit Polytoxikomanie. Die Lebenszeit nach HIV-Diagnose lag zwischen 5 und 22 Jahren (Median 15 Jahre). Das Robert-Koch-Institut berichtet eine Verteilung der Überlebensdauer nach HIV-Erstdiagnose von ca. 48% für 0-2 Jahre, 10% für 3-4 Jahre und ca. 42% für über 4 Jahre. Die hier beobachteten Patienten zeigen somit eine deutlich längere Überlebensdauer nach HIV-Diagnose als der Bundesdurchschnitt – selbst bei relevanter Begleiterkrankung. Die verstorbenen Patienten waren zwischen 33 und 51 Jahren alt. Das mediane Sterbealter lag mit 44 Jahren unter dem mittleren Sterbealter von 48 Jahren der im Jahr 2005 bundesweit verstorbenen HIV-positiven Patienten (RKI 2006). Dies ist im hohen Anteil an polytoxikomanen Patienten mit einer erhöhten Sterblichkeit begründet. Die Lebenserwartung ist seit dem Beginn der Dokumentation ab 1991 ausgehend von ca. 40 Jahren kontinuierlich angestiegen. Jedoch ist eine mittlere Lebenserwartung von 44 bzw. 48 Jahren deutlich zu niedrig. Es sollte langfristig das Ziel sein, für HIV-infizierte Patienten eine Lebenserwartung wie die der Normalbevölkerung zu erreichen.

4.7 Ausblick

Mit der immer besseren Kontrolle der HIV-Infektion ist die Erkrankung von einer akut lebensbedrohlichen zu einer chronischen Erkrankung geworden. Die Patienten nehmen die antiretroviral wirksamen Medikamente über viele Jahre ein, so dass Langzeitnebenwirkungen und Einnahmemodalitäten der Therapie eine größere Bedeutung erlangen. Es finden sich bei Betrachtung eines realen Patientenkollektivs unterschiedliche Gruppen mit verschiedenem kulturellem und intellektuellem Hintergrund. Für jeden dieser Patienten ist die Betreuung der HIV-Infektion und Auswahl eines individuell besten, aber realistischen Therapieregimes von großer Bedeutung. Hier sind in der Praxis neben rein medizinischen zahlreiche patientenbezogene Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Die Entwicklung neuer Medikamente mit geringerem Einnahmeaufwand und Nebenwirkungsprofil ist erforderlich, genauso wie Medikamente, die auch bei Resistenzentwicklung nach zahlreichen unterschiedlichen Therapieregimen noch wirksam sind. Darüber hinaus sollten geschlechtsspezifische Unterschiede im Verlauf der HIV-Infektion und der Medikamentennebenwirkungen weiter untersucht und gegebenenfalls in den Leitlinien berücksichtigt werden.

Ein Ziel muss auch weiterhin die Verlängerung der Lebenserwartung der an HIV-erkrankten Patienten sein - unter Aufrechterhaltung einer größtmöglicher Lebensqualität. Hier ist gerade bei der Gruppe der polytoxikomanen Patienten noch eine Verbesserung anzustreben.

Es ist jedoch auch wichtig weiterhin das Bewusstsein für eine mögliche Transmission des HI-Virus durch sexuelle Kontakte aufrechtzuerhalten. Gerade im Jahr 2006 stieg erstmalig wieder die Rate der Neuerkrankungen durch ungeschützten Geschlechtsverkehr an.

Die dringende Aufgabe besteht jedoch darin, Diagnostik, Aufklärung und antiretrovirale Therapie da zur Verfügung zu stellen, wo sie noch viel nötiger gebraucht werden: in den ressourcenarmen, von der HIV-Endemie deutlich schwerer betroffenen Ländern Subsahara-Afrikas.

Nach Schätzungen der WHO sind 2006 in Afrika südlich der Sahara 24,7 Millionen Menschen mit HIV-infiziert, hiervon sind 2,8 Millionen Neuerkrankungen. 2,1 Millionen Menschen sind hier 2006 an AIDS verstorben (UNAIDS 2006).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die 192 HIV-positiven Patienten des Jahres 2005 mit follow-up bis Ende 2006 der Praxis Dr. med. K. Isernhagen und Dr. med. K. Römer in Köln untersucht. Die Daten der Patienten wurden nach epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Aspekten ausgewertet.

Die Geschlechtsverteilung lag bei 65% männlichen und 35% weiblichen Patienten. Die Mehrzahl der Patienten stammte aus Deutschland. Der relevante Risikofaktor für die HIV-Infektion lag bei weiblichen Patienten in der Herkunft aus einem Endemiegebiet. Bei den männlichen Patienten lag ungeschützter homo- oder bisexueller Geschlechtsverkehr an erster Stelle. Die Patienten waren bei Erstvorstellung im Jahr 2005 zwischen 18 und 71 Jahren alt. Das mediane Lebensalters lag bei 39 Jahren. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die HIV-Infektion erstmalig in den 90er Jahren diagnostiziert. Es finden sich von 1993 bis 2000 zunehmend weibliche Patienten mit HIV-Neuinfektion. Die Patienten waren bei HIV-Erstdiagnose im Median 30 Jahre alt. Bei Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes befand sich die Mehrzahl der Patienten im CDC-Stadium A (42% bzw. 38%). 5% der Patienten erkrankte während des Beobachtungszeitraumes neu an AIDS. Die Mehrzahl der Patienten erhielt bei Erstvorstellung im Jahr 2005 bereits eine antiretrovirale Therapie. 9% der Patienten erhielt erstmalig eine antiretrovirale Therapie mit 100%igem immunologischen und 65%igem virologischen Therapieerfolg. Die häufigste Medikamentenkombination bestand aus zwei NRTI mit einem PI. Das Therapieregime wurde bei weiblichen Patienten deutlich häufiger umgestellt als bei männlichen Patienten. 7 Schwangerschaften wurden ausgetragen. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren noch 16% der Patienten therapienaiv. 4% nahmen keine antiretrovirale Therapie. Insgesamt 4% der Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes.

Kein Patient verstarb während des Beobachtungszeitraumes an einer AIDS-definierenden Erkrankung.

Literaturverzeichnis

Abuye C, Tsegaye A, West CE, Versloot P, Sanders EJ, Wolday D, Hamann D, Rinke de Wit TF, Fontanet AL. Determinants of CD4 Counts among HIV-negative Ethiopians: Role of Body Mass Index, gender, Cigarette smoking, khat (*Catha Edulis*) chewing, and possibly attitude? *J Clin Immunol* 2005; 25: 127-133.

Anastos K, Gange SJ, Lau B, Weiser B, Detels R, Giorgi JV, Margolick JB, Cohen M, Phair J, Melnick S, Rinaldo CR, Kovacs A, Levine A, Landesman S, Young M, Muñoz A, Breenblatt RM. Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 218-226.

Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1613.

Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. *Lancet* 1997; 349: 1819.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983; 220: 868-871.

Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2: S49-55.

Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 713-721.

Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, Van der horst C, Mamrick Jr HJ, Powderly WG, Mundy LM. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 124-129.

Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, Gazzard B. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 371-375.

Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1563-1565.

Bozzette SA, Ake CF, Tam HF, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 348: 702-710.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 345: 1112-1115.

Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311: 1292-1297.

Brook MG, Gilson R, Wilkins EL and the BHIVA Hepatitis Coinfection Guideline Committee on behalf of the British HIV Association. BHIVA guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis B virus infection. *HIV Medicine* 2005; 6 Suppl 2, 84-95.

Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM, Wynhoven B, Asselin JJ, Cheung PK, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Molecular and clinical epidemiology of CXR4-using HIV-1 in large population of antiretroviral-naïve individuals. *J Infect Dis* 2005; 192: 466-474.

Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including Tenofovir. *J Infect* 2003; 47: 262-263.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 543-549.

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-1430.

Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, Narkunas JP, Calisher CH, Bush TJ, Witte JJ. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. *Science* 1988; 239: 193-197.

Cattelan AM, Calabro M, De Rossi A, Aversa SM, Barbierato M, Trevenzoli M, Gasperini P, Zanchetta M, Cadrobbi P, Monfardini S, Chieco-Bianchi L. Long-term clinical outcome of AIDS-related Kaposi's sarcoma during highly active antiretroviral therapy. *Int J Oncol* 2005; 27: 779-785.

Centers for Disease Control (1981a). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. 1981. *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1996; 45: 729-733.

Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men- New York City and California. *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1981; 30: 305-308.

Centers for Disease Control (1981c). Follow- up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1981; 30: 409-410.

Centers for Disease Control (1982). Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1982; 31: 249-251.

Centers for Disease Control (1985a). Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome- Europe. *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1985; 34: 471-475.

Centers for Disease Control (1985b). Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome- United States. *MMWR Morb mortal Wkly Rep* 1985; 34: 245-248.

Centers for Disease Control (1992). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41: 1-19.

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S; Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the

Swiss HIV Cohort Study; associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-432.

Clumeck N, Pozniak A, Raffi F; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9: 65-71.

Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2002; 324:342-344.

Colebunders R, Lambert ML. Management of co-infection with HIV and TB. *BMJ* 2002; 324: 802-803.

Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 2007; 21: 835-843.

Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med*. 1997; 185: 621-628.

Créput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with Tenofovir. *AIDS* 2003; 17: 935-937.

Currier JS, Spino C, Grimes J, Wofsky CB, Katzenstein DA, Hughes MD, Hammer SM, Cotton DJ. Differences between women and men in adverse events and CD4+ responses to nucleoside analogue therapy for HIV infection. The AIDS Clinical Trials Group 175 Team. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 316-324.

D'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El-Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Møller N; Writing Committee of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004; 18: 1811-1817.

Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 75-83.

Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 2: S1777-1784.

Delta Coordinating Committee. Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-291.

Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, Fiscus SA, Spector SA, Squires KE, Fischl MA, Hammer SM. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine. *Ann Intern Med* 2001; 135: 954-964.

Dragstedt UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AB, Panos G, Mercey D, Machala L, Horban A, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2004; 190: 148-155.

Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT, Dolan SE, Killilea KM, Hadigan CM, Lloyd-Jones DM, Klibanski A, Frontera WR, Grinspoon SK. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 465-473.

Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 714-721.

Eholié SP, Lacombe K, Serfaty L, Wendum D, Girard PM. Acute hepatic cytolysis in an HIV-infected patient taking Atazanavir. *AIDS* 2004; 18: 1610-1611.

Emmelkamp JM, Rockstroh JK. CCR5 antagonists: comparison of efficacy, side effects, pharmacokinetics and interactions- review of the literature. *Eur J Med Res* 2007; 12: 409-412.

Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ; for the HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006; 20: 1645-1654.

European Study Group on heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couplets. *BMJ* 1992; 304: 809-813.

Evans JS, Nims T, Cooley J, Bradley W, Jagodzinski L, Zhou S, Melcher GP, Burke DS, Vahey M. Serum levels of virus burden in early-stage human immunodeficiency virus type 1 disease in women. *J Infect Dis* 1997; 175: 795-800.

Farzagedan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, Quinn TC, Vlahov D. Sex difference in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352, 1510-1514.

Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, Kahl PA, Lesser ML, Mayers MM, Klein RS. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. *N Engl J Med* 1986; 314: 344-349.

Friedland G, Kahl P, Saltzmann B, Rogers M, Feiner C, Mayers M, Schable C, Klein RS. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. *AIDS* 1990; 4: 639-644.

Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; for the AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736-1745.

Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect. Dis* 2005; 41: 570-571.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-503.

Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn TC, Veronese F, Breenblatt RM. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Inf Dis* 2002; 35: 313-322.

Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? *J Med Virol* 1999; 59: 104-109.

Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol* 2000; 27: 390-401.

Grabar S, LeMoing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1-infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. *Ann Intern Med* 2000; 133: 401-410.

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, Jung C, Mahamat A, Lang JM, Costagliola D. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18: 2029-2038.

Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, Gonzalez CJ, Chen J, Harvey CM, Isaacs RD; Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1261-1269

Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996; 348: 176-179.

Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, Eron JJ, Mosley A, Chodakewitz JA, Isaacs R, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Robertson M, Mellors JW. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2003; 17: 2345-2349.

Gulick RM, da Silva B, McMillan F. Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral (ARV)-naive, HIV-infected patients:6-year follow-up study 720. Abstract P28, 7th Congress Drug Ther HIV Inf 2004, Glasgow.

Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther* 2000; 5: 19.

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1081-1090.

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn JO. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 1119-1129.

Henry DH, Volberding PA, Leitz G. Epoetin alfa for treatment of anemia in HIV-infected patients Past, present an future. *J AIDS* 2004; 37: 1221-1227.

Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, Plaisance N, Tissot-Dupont H, Boue F, Lang JM, Costagliola D. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3447-3453.

Hoffmann C, Wolf E, Faetkenheuer G, Buhk T, Stoehr A, Plettenberg A, Stellbrink HJ, Jaeger H, Siebert U, Horst HA. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS* 2003; 17: 1521-1529.

Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS, Hrsg. *HIV.net* 2007. Wuppertal: Steinhäuser Verlag, 2007.

Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360: 1747-1748.

Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, Schoenbaum EE, Schuman P, Boland RF, Moore J; HIV Epidemiology Research Study Group. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV epidemiology research study. *JAMA* 2001; 285: 1466-1474.

John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6: 9-20.

Johnson MO, Stallworth T, Neilands TB. The Drugs or the disease? Causal attributions of symptoms held by HIV-positive Adults on HAART. *AIDS Behav* 2003; 7: 109-117.

Kalish LA, Colier AC, Flanigan TP, Kumar PN for the Viral Activation Transfusion Study Group. Plasma Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 RNA load in men and women with advanced HIV-1 disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 603-606.

Kamradt T, Niese D, Brackmann HH, Schneeweis KE, Kaps B, van Loo B, Euler P. Heterosexual transmission of HIV in hemophiliacs. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 1203-1207.

Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martinez F, Molina JM. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-1073.

Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 1998; 351: 723-724.

Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, Katlama C, Lazzarin A, Skinhøj, Barton SE for the EuroSIDA Study Group. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. *Blood* 2001; 98: 3406-3412.

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD; EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593-601.

Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment. An analytical review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 101-112.

Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimond VP, Janssen RS, Lewis WF, Notari EP 4th, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the HIV by screened blood in the United States. *N Engl. J Med.* 1995; 333: 1721-1725.

Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, Alioum A, Brun-Vézinet F, Piroth L, Cassuto JP, Moatti JP, Raffi F, Leport C; Aproco Study Group. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *AIDS* 2002; 16: 21-29.

Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschle B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R. Clinical progression and virological failure of HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 863-868.

Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004; 264: 51-62.

Ledermann MM, McKinnis R, Kelleher D, Cutrell A, Mellors J, Neisler M, Cooney E, Haas DW, Haubrich R, Stanford J, Horton J, Landay A, Spreen W. Cellular restoration on HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase *AIDS* 2000; 14: 2635-2642.

Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131: 81-87.

Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 36-43.

Maini MK, Gilson RJC, Chavda N, Gill S, Fakoya A, Ross EJ, Phillips AN, Weller IVD. Reference ranges and sources of variability of CD4 counts in HIV-seronegative women and men. *Genitourin Med* 1996; 72: 27-31.

Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003; 17: 971-979.

Martinez V, Marcelin AG, Morini JP, Deleuze J, Krivine A, Gorin I, Yerly S, Perrin L, Peytavin G, Calvez V, Dupin N. HIV-1 intermittent viraemia in patients treated by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS* 2005; 19: 1065-1069.

Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17: 2479-2486

Mauss S, Corzillius M, Wolf E, Schwenk A, Adam A, Jaeger H, Knechten H, Goelz J, Goetzenich A; DAGNA Lipantiretroviral therapy study group. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002; 3: 49-55.

Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005; 19: 93-95.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 476-482.

McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, Hessenthaler SM, Hoppel CL, Williams VC, Fisher RL, Cherry CL, White-Owen C, Thompson KA, Ross ST, Hernandez JE, Ross LL. Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005; 19: 15-23.

Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo DR Jr, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-579.

Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Muratori DS, Di Sora F, Chiarotti F, Cunsolo MG, Sacco G, Aiuti F. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 423-430.

Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care ? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 475-482.

Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Knysz B, Dietrich M, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362: 22-29.

Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 167-172.

Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, Colebunders R, Chiesi A, Lungren JD, Phillips AN; EuroSIDA group. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 452-461.

Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, Mayer H, Goodrich J, Whitcomb J, Gazzard BG. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 866-872.

Murphy MJ, Wilcox RD. Management of the coinfecting patient: human immunodeficiency virus/hepatitis B and human immunodeficiency virus/hepatitis C. *Am J med Sci* 2004; 328: 26-36.

Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 2002; 12: 179-193.

Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Tural C, Millá F, Feliu E. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 347-348.

Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J Jr, Moore RD, Gallant JE, Persaud, Siliciano RF. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1030-1037.

Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005; 293: 817-829.

Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003; 63: 2555-2574.

Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, Fiedorek FT, Haas DW. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004; 18: 2137-2144.

O'Connell RJ, Merritt TM, Malia JA, VanCott TC, Dolan MJ, Zahwa H, Bradley WP, Branson BM, Michael NL, De Witt CC. Performance of the OraQuick rapid antibody test for diagnosis of human Immunodeficiency virus type 1 infection in patients with various levels of exposure to highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2153-2155.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squire C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 21-30.

Peyrière H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM, Leray H, Moachon L, Vincent D, Salmon-Céron D. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-273.

Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M, Doerr HW, Hill A, Staszewski S. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS* 2001; 15: 2379-2384.

Phillips AN, Youle M, Lampe F, Sabin CA, Hill A, Ransom D, Gumley H, Loveday C, Lipman M, Johnson M. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1073-1075.

Phillips A; CASCADE Collaboration. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004; 18: 51-58.

Pierone G Jr, Mieras J, Bulgin-Coleman D, Kantor C, Shearer J, Fontaine L, Fath M, Norton M. A pilot study of switch to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 237-245.

Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkine MD. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis* 2001; 183: 1328-1335.

Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, Palefsky JM. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138: 453-459.

Powles T, Bower M, Daugaard G, Samash J, De Ruiter A, Johnson M, Fisher M, Anderson J, Mandalia S, Stebbing J, Nelson M, Gazzard B, Oliver T. Multicenter study of HIV-related germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1922-1927.

Preiser W, Brink NS, Hayman A, Waite J, Balfe P, Tedder RS. False-negative HIV antibody test results. *J Med Virol* 2000; 60: 43-47.

Prins M, Meyer L, Hessel NA. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. *AIDS* 2005; 19: 357-370.

Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 379-386.

Reynolds NR, Testa MA, Marc LG, Chesney MA, Neidig JL, Smith SR, Vella S, Robbins GK; Protocol Teams of ACTG 384, ACG 731 and A5031s. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS Behav* 2004; 8:141-150.

Rezza G, Lepri AC, d'Arminio Monforte A, Pezzetti P, Castelli F, Dianzani F, Lazzarin A, De Luca A, Arlotti M, Leoncini F, Manconi PE, Rizzardini G, Minoli L, Poggio A, Ippolito G, Phillips AN, Moroni M. Plasma viral load concentrations in women and men from different exposure categories and with known duration of HIV infection. I.C.O.N.A. Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 56-62.

Robert-Koch-Institut (2006a), 31.10.2006: Epidemiologisches Bulletin. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Halbjahresbericht I/2006.

http://www.rki.de/cln_091/nn_208946/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/Sonderausgaben/B_2006.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/B_2006.pdf (Zugriffsdatum 12.09.2008)

Robert-Koch-Institut (2006b), 29.05.2007: Epidemiologisches Bulletin. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Halbjahresbericht II/2006.

http://www.rki.de/cln_091/nn_208946/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Sonderausgaben/A_2007.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/A_2007.pdf (Zugriffsdatum 12.09.2008)

Robert-Koch-Institut (2006c), 2006: Epidemiologische Kurzinformationen. HIV/AIDS in Nordrhein-Westfalen-Eckdaten. (Stand: Ende 2006)

http://www.rki.de/cln_49/nn_196658/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/hiv_note.html?_nn=true (Zugriffsdatum 29.06.2007)

Robert-Koch-Institut (2007), 23.03.2007: Epidemiologisches Bulletin. Empfehlung der STIKO zur HPV-Impfung (Stand: März 2007)

http://www.rki.de/cln_091/nn_494662/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/12_07.html (Zugriffsdatum 12.09.2008)

Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 347-344.

Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 992-1002.

Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, Puoti M, Soriano V, Tural C; EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008; 9: 82-88.

Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, Franzuen C, Schwenk A, Jütte A, Hegener P, Cornely O, Mörchen C, Gaensicke T, Diehl V, Fätkenheuer G. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy- a prospective cohort study. *Eur J Med Res* 1999; 4: 449-455.

Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RF, Rousseau F. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191: 825-829.

Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e41-43.

Smith PF, Kearney BP, Liaw S, Cloen D, Bullock JM, Haas CE, Yale K, Booker BM, Berenson CS, Coakley DF, Flaherty JF. Effect of Tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total R- and S-Methadone. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 970-977.

Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MJ, Yazdani S, Behboudi H, Anisian A, Peyman GA. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus

pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005; 112: 1876-1882.

Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, Cargnel A, Mauss S, Dieterich D, Moreno S, Ferrari C, Poynard T, Rockstroh J. Care of patients with chronic Hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV international Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-828.

Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook B, Cargnel A, Rockstroh J, Thio C, Benhamou Y. Care of patients with chronic Hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HBV international Panel. *AIDS* 2005; 19: 221-240.

Soriano V, Sheldon J, Ramos B, Núñez M. Confronting chronic hepatitis B virus infection in HIV: new diagnostic tools and more weapons. *AIDS* 2006; 20: 451-453.

Sparano JA, Lee S, Chen MG, Nazeer T, Einzig A, Ambinder RF, Henry DH, Manalo J, Li T, Von Roenn JH. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkins's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1491-1500.

Squires KE. Gender differences in the diagnosis and treatment of HIV. *Gend Med* 2007; 4: 294-307.

Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human Immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999; 180: 666-672.

Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344: 720-725.

Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 2251-2257.

Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or Efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-189.

Sungkanuparph S, Overton ET, Seyfried W, Groger RK, Fraser VJ, Powderly WG. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*, 2005; 41: 1326-1332.

Thiébaud R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercié P, Dabis F, Chene G. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 2000; 14: 971-978.

UNAIDS, Hrsg. HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, Nov 1997: WC 503.1.

UNAIDS. Report for 2003: most deaths and new infections ever; some good news. *AIDS Treat News* 2003; 28: 3.

UNAIDS. 2004 Report on the global AIDS epidemic. 4th global report (June 2004). http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004_pdf/UNAIDSGlobalReport2004_en.pdf
(Zugriffsdatum 12.09.2008)

UNAIDS: Dec 2006. AIDS Epidemic Update: December 2006. <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2006/>
(Zugriffsdatum 12.09.2008)

Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti G, Tavio M, Bernardi D, Simonelli C, Tirelli U. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1556-1564.

WHO, Hrsg. Rapid HIV tests: Guidelines for use in HIV testing and counselling services in resource constrained settings. Geneva: WHO, 2004.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Int Med* 2003; 139: 810-816.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 261-268.

Worobey M, Santiago ML, Keele BF, Ndjango JB, Joy JB, Labama BL, Dhed'A BD, Rambaut A, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted. *Nature* 2004; 428: 820.

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391: 594-597.

Ich danke von Herzen...

Herrn Thomas Günter Berger

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Frau Dr. med. Katja Römer

Herrn Dr. med. Konrad Isernhagen

dem Praxisteam

Frau Dr. med. Katy Günther-Chraibi

Frau Petra Christiane Müller

Frau Dr. med. Karina Schmitz

und meinen Eltern.