

**Wandel der Todesursachen bei HIV-Infektion im
Zeitalter antiretroviraler Kombinationstherapie
Eine retrospektive Untersuchung der Bonn-Kohorte**

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

Lukas Knieps

aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Kurt Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Exner

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.01.2022

Aus der Medizinischen Klinik 1 – Allgemeine Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 HIV-Infektion	8
1.1.1 Entdeckung	8
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Übertragungswege.....	9
1.1.4 Pathogenese.....	10
1.1.5 Krankheitsverlauf	11
1.2 HIV-Therapie.....	12
1.2.1 Historischer Rückblick.....	12
1.2.2 Substanzklassen.....	13
1.2.3 Therapieindikation.....	13
1.2.4 Therapiemanagement- und ziele	14
1.3 Entwicklung.....	16
1.4 Fragestellung	17
2. Material und Methoden	20
2.1 Patientinnen und Patienten	20
2.2 Datenerhebungen	20
2.2.1 Allgemein	20
2.2.2 Transmissionsweg	21
2.2.3 Ethnizität	21
2.2.4 Hepatitis-Serologie.....	21
2.2.5 Komorbiditäten- und medikation	22

2.2.6	Viruslast	22
2.2.7	CD4-Zellzahl	23
2.2.8	Laborparameter	23
2.2.9	HIV-Therapie.....	23
2.2.10	Todesursachen	24
2.3	Statistik	24
3.	Ergebnisse.....	26
3.1	Allgemeine Beschreibung des Kollektivs.....	26
3.2	Auswertung der Datenerhebung	26
3.2.1	Geschlecht.....	26
3.2.2	Ethnizität	27
3.2.3	Transmissionsweg	27
3.2.4	Todeszeitpunkt.....	28
3.2.5	Alter bei Tod.....	28
3.2.6	Koinfektionen	30
3.2.7	Komorbiditäten und Komedikation	32
3.2.8	Body-Mass-Index	34
3.2.9	Suchtmittel	35
3.2.10	HIV-Infektion	36
3.2.11	Viruslast und CD4-Zellzahl.....	39
3.2.12	HIV-assoziierte Erkrankungen und AIDS-definierende Erkrankungen	41
3.2.13	Therapie.....	41
3.2.14	Todesursachen	43
3.2.15	Laborparameter bei Tod.....	48

4.	Diskussion	51
4.1	Limitationen.....	51
4.2	Allgemeine Merkmale des Kollektivs.....	52
4.3	Aspekte der HIV-Infektion	54
4.4	Todesursachen	55
4.5	Laborparameter bei Tod.....	58
5.	Zusammenfassung	61
6.	Anhang	63
7.	Abbildungsverzeichnis	67
8.	Tabellenverzeichnis	69
9.	Literaturverzeichnis	70
10.	Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
BMI	Body Mass Index
cART	combined antiretroviral therapy
CCR 5	CC-Chemokin Rezeptor 5
CD4, CD8	„cluster determinants“ auf der Oberfläche von Leukozyten
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLIA	Chemiluminescent immunoassay
CMIA	Chemiluminescent microparticle immunoassay
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CXR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
C2- Abusus	Alkoholabusus
DNA	deoxyribonucleic acid
ECLIA	Electrochemiluminescent immunoassay
HAART	highly active antiretroviral therapy
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
LDL-Cholesterin	low density lipoproteins Cholesterin
MAI	Mycobacterium Avium-intracellulare
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
mRNA	messenger ribonucleic acid
PCP	Pneumocytis-carinii-Pneumonie

PCR	polymerase chain reaction
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RNA/RNS	ribonucleic acid/Ribonukleinsäure
SVR	sustained virological response
TBC	Tuberkulose

1. Einleitung

1.1 HIV-Infektion

1.1.1 Entdeckung

Im Jahre 1981 wurde erstmals in verschiedenen Publikationen die erworbene Immunschwäche AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) als Syndrom klinisch beschrieben (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Das gehäufte Auftreten von Pneumocystis carinii Pneumonien meist in Kombination mit oralen Soor, chronisch ulzerierenden, perianalen Herpesinfektion sowie weiteren opportunistischen Erkrankungen bei bisher gesunden homosexuellen Männern wurde in mehreren Artikeln unter anderem im New England Journal of Medicine beschrieben (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981; Siegal et al., 1981). Trotz noch unbekannter Ursache wurde bereits 1982 der Name Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) eingeführt (Zündorf, 2001). Die Vermutung stand nahe (Classen et al., 2010), dass als Ursache ein viraler Erreger in Betracht kam, da weiterführend klinische Fälle bei Hämophilen beziehungsweise Bluttransfundenen beschrieben worden waren (Centers for Disease Control (CDC), 1981; Gallo et al., 1984). Luc Montagnier isolierte mit seiner Arbeitsgruppe 1983 in Paris ein Virus, das als Erreger von AIDS betrachtet werden kann und nannte es „lymphadenopathy associate virus“ (LAV). Auch der amerikanische Forscher Robert Gallo und seine Forschungsgruppe entdeckten in Bethesda 1984 einen entsprechenden Erreger, das „human T-cell leukemia/lymphoma virus Typ 3 (HTLV-3)“. Beide waren morphologisch nicht voneinander zu unterscheiden und wurden ab 1986 nach kurzem Streit der beiden Forscher als „humanes Immundefizienz Virus Typ 1 (HIV-1)“ bezeichnet (Zündorf, 2001). Der Zusammenhang zwischen dem klinisch beschriebenen Bild der AIDS -Erkrankung und einer Infektion des Erregers konnte ebenfalls aufgezeigt werden (Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1984). Verschiedene Publikationen zu dieser Hypothese hatte es bereits gegeben, da eine Variante des T-lymphotropen Virus (HTLV-1) das Potential besaß CD4-positive T-Lymphozyten zu infizieren (Poiesz et al., 1980). Weiterhin sprachen auch die ähnlichen Transmissionswege von HTLV-1 und dem möglichen AIDS Erreger hierfür (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

1.1.2 Epidemiologie

Nach den aktuell geschätzten Daten des Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) waren Ende des Jahres 2019 weltweit 38,0 Millionen Menschen mit HIV infiziert (UNAIDS, 2020). Davon waren 1,7 Millionen Neuinfektionen im Jahr 2019. Zwar nimmt die Zahl HIV-infizierter Menschen noch leicht zu, jedoch ist die Anzahl der Neuinfektionen weiter rückläufig. So gab es zur Jahrtausendwende 27,4 Millionen infizierte Personen insgesamt und 2,8 Millionen Neuinfektionen im Jahr 2000. Im Gesamten geht auch die Anzahl der Todesfälle aufgrund AIDS-assoziiertes Erkrankungen seit 2005 zurück. Laut aktueller Schätzungen starben im Jahr 2019 weltweit 690.000 Menschen an AIDS. 2005 waren es noch 1,9 Millionen Todesfälle, was mehr als einer Halbierung entspricht (UNAIDS, 2020). Die weltweite Verteilung zeigt sich wie folgt: Mehr als zwei Drittel der HIV-infizierten Menschen lebt in der Region Subsahara-Afrika, ein eben solcher Anteil findet sich bei den Neuinfektionen und Todesfällen. In Deutschland stellt sich folgende epidemiologische Situation dar: Die Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2019 ergaben mehr als 90.700 Menschen mit einer HIV-Infektion in Deutschland, davon 79.900 mit gesicherter HIV-Diagnose. Die Gesamtzahl betreffend sind circa 73.100 Männer und 17.600 Frauen infiziert. Die Zahl der Neuinfektionen beläuft sich für das Jahr 2019 auf 2.600, wobei 84,6 % davon Männer betrafen und die Anzahl von Todesfällen bei HIV-infizierten Menschen im Jahr 2019 in Deutschland bei ~380 lag (Robert Koch-Institut, 2019). Auf die Verteilung innerhalb der Risikogruppen in Deutschland wird im folgenden Absatz eingegangen.

1.1.3 Übertragungswege

Die Übertragung von HIV findet meist durch direkten Kontakt über Körperflüssigkeiten und -sekrete statt. Der häufigste Weg hierfür ist der ungeschützte sexuelle Kontakt zu einer infizierten Person. Vor allem in Afrika und Ländern der Dritten Welt findet die Übertragung durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr statt. Begünstigt wird eine Übertragung durch gleichzeitig bestehende Geschlechtskrankheiten (Classen et al., 2010). Jedoch ist die Risikowahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auch von der Höhe der Viruslast und somit der Infektiosität des infizierten Partners sowie anderen Begleitumständen wie Sexualpraktiken und Hautläsionen abhängig (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Als zweithäufigster Übertragungsweg steht in den meisten europäischen Ländern die HIV-

Übertragung über mit infiziertem Blut kontaminierte Nadeln. Dieses sogenannte „needle sharing“ tritt gehäuft bei intravenös Drogenabhängigen auf (Classen et al., 2010). Weltweit häufig ist außerdem die konnatale Übertragung des Virus durch HIV-positive Mütter auf Kinder diaplazentar, perinatal oder während der Stillphase (Classen et al., 2010). Das Infektionsrisiko liegt ohne Gegenmaßnahme bei bis zu 40 % (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Die Übertragung des HI-Virus über kontaminierte Blutkonserven oder -produkte ist durch Screening Untersuchungen, insbesondere in hoch entwickelten Ländern, immer seltener geworden, jedoch noch nicht vollständig eliminiert (Classen et al., 2010). Weitere Übertragungswege durch Kontakt mit infektiösem Blut, mit Haut oder offenen Wunden, Bisswunden, Insekten und Speichel- oder Urinkontakt sind entweder extrem selten oder nicht festgestellt (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Aufgrund der Vorlage der vorhergehend beschriebenen Übertragungswege ergibt sich für in Deutschland HIV-infizierte Personen, die ihre Infektion im Inland erworben haben, folgendes Verteilungsmuster: 55.900 Infizierte zählen zur Gruppe Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), 11.300 Menschen erlangten ihre Infektion durch heterosexuelle Kontakte, 8.300 Infizierte durch intravenösen Drogengebrauch und ~450 Menschen infizierten sich mit Blutprodukten (Robert Koch-Institut, 2020). Der Anteil von perinatal infizierten Kindern bei HIV-positiven Müttern liegt in Deutschland bei 1% und führte in Deutschland zu weniger als zehn Neuinfektionen. Weiterhin haben knapp 13.900 Menschen eine HIV-Infektion im Ausland erworben (Classen et al., 2010; Robert Koch-Institut, 2020).

1.1.4 Pathogenese

Das HI-Virus ist ein RNA-haltiges Retrovirus. Es ist in der Lage nach der Infektion infizierbarer Zellen das Virusgenom freizusetzen und in eine doppelsträngige DNA mittels der Viruspartikel assoziierten reversen Transkriptase umzuschreiben. Anschließend erfolgen Transkription der viralen mRNA, sowie die Translation viraler Proteine zum Aufbau neuer Virionen, welche aus den Zellen ausgeschleust und durch Proteasen zu reifen infektiösen Virionen werden (Classen et al., 2010). HI-Viren infizieren Zellen, welche das CD4-Oberflächenantigen tragen. Dies sind neben Makrophagen, Monozyten und Langerhans-Zellen hauptsächlich T-Helfer-Lymphozyten (CD4+), auch T-Helferzellen oder nur Helferzellen genannt (Herold, 2019). Die Bindung an den Rezeptor erfolgt über Hüllproteine des Virus (gp120). Weiterhin sind einige Ko-Rezeptoren wie die Chemokin-

Rezeptoren CCR5 und CXR4 nötig (Classen et al., 2010). Aufgrund der Zerstörung der CD4-positiven T-Lymphozyten sinkt deren absolute Zahl im Verlauf deutlich ab, wohingegen sich das Verhältnis von T-Helferzellen zu T-Supressorzellen (CD4+ : CD8+) auf Werte unter 1,2 (Normwert ~2) verringert. Diese Schädigung des Immunsystems führt zum Auftreten von opportunistischen Infektionen sowie Malignomen und somit zum erworbenen Immundefizienz Syndrom (AIDS) (Herold, 2019).

1.1.5 Krankheitsverlauf

Nach der HIV-Erst-Infektion entsteht zu 50 % innerhalb weniger Wochen ein akutes retrovirales Syndrom, welches sich häufig durch die Symptome Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Lymphadenopathie, Pharyngitis oder Exantheme äußert. Dieses der Mononukleose ähnliche Krankheitsbild bildet sich jedoch nach einigen Tagen bis Wochen wieder zurück (Classen et al., 2010). Die Patientinnen und Patienten sind aufgrund einer sehr hohen Viruslast (Anzahl der HIV-RNA Kopien pro Milliliter Plasma) sehr infektiös. Die Viruslast wird jedoch durch die Bildung von HIV-spezifischen Antikörpern vier bis sechs Wochen nach der Infektion wieder reduziert (Wasmuth und Rockstroh, 2007). Weiterhin erholt sich die Zahl der CD4-Zellen wieder und liegt oft im Normbereich. Diese asymptomatische Phase kann auch ohne Behandlung mehrere Jahre dauern. In dieser Phase der sonst klinischen Latenz kann es gegebenenfalls zu generalisierten Lymphknotenschwellungen kommen (Classen et al., 2010). Die Patientinnen und Patienten befinden sich in diesem Fall noch in der klinischen Kategorie A. Bei starkem Abfall der CD4-Zellzahl kann es zunächst zu Erkrankungen der klinischen Kategorie B kommen, welche bereits auf eine Störung des Immunsystems hindeuten. Bei einer CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l muss mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen der Kategorie C gerechnet werden (Centers for Disease Control (CDC), 1993; Wasmuth und Rockstroh, 2007), welche in Tabelle 7 und 8 (siehe Anhang) aufgelistet sind. Weiterhin erfolgt die Klassifizierung von Patientinnen und Patienten neben der klinischen Differenzierung hinsichtlich ihrer Anzahl an CD4-positiven Zellen, sodass sich eine kombinierte Einteilung ergibt. Dies zeigt Tabelle 1.

Tab. 1: HIV-Stadium Klassifizierung nach der Definition des Centers for Disease Control and Prevention anhand des klinischen Krankheitsstadiums und Anzahl der CD4+ Zellen modifiziert nach: (Herold, 2019)

Anzahl der CD4+ Zellen	Stadium A	Stadium B	Stadium C
>500/ μ l	A1	B1	C1
200-500/ μ l	A2	B2	C2
<200/ μ l	A3	B3	C3

1.2 HIV-Therapie

1.2.1 Historischer Rückblick

Nach den Anfängen der antiretroviralen Therapien Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre, welche von Monotherapien und leider nicht von durchschlagendem Erfolg geprägt waren, hat sich seit circa 20 Jahren eine weitestgehend erfolgreiche Therapie zur Behandlung HIV-infizierter Patientinnen und Patienten entwickelt (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Mit der Entwicklung der Protease-Inhibitoren sanken nicht nur die AIDS- und Todesraten (Cameron et al., 1998), sondern es setzte sich auch der Begriff der hoch aktiv antiretroviralen Therapie bzw. highly active antiretroviral therapy (HAART) oder auch combined antiretroviral therapy (cART) durch. Die Kombinationstherapie aus mehreren Substanzklassen zeigte bald Erfolge. So konnten Palella et al. (Palella et al., 1998) in ihrer Veröffentlichung einen Rückgang der Morbidität und Mortalität unter Patientinnen und Patienten mit einer manifesten Immunschwäche aufzeigen, welcher auf den Einsatz einer antiretroviralen Kombinationstherapie zurückzuführen war. Mit der Einführung von deutlich besser verträglichen Medikamenten, die häufig in der Hochdosiskombination zur Verfügung stehen, sowie dem Nachweis, dass eine frühe HIV-Therapie inzwischen deutliche Vorteile aufweist, werden Patientinnen und Patienten mit HIV heute meist initial schnell behandelt (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Nicht zuletzt der Fall des „Berliner Patient“ weckte Hoffnungen auf eine Heilung der HIV-Infektion (Sandra Young, 2012) und auch die Grundlagenforschung ist weiter aktiv in diesem

Gebiet. Dennoch scheint dies alles noch Zukunftsmusik, sodass eine langfristige Eindämmung des Virus oberste Priorität haben wird (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

1.2.2 Substanzklassen

Insgesamt sind in 2021 zurzeit mehr als 30 Einzel- oder Kombinationspräparate für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen, welche in Tabelle 9 und 10 im Anhang aufgelistet sind. Die Therapieplanung erfolgt je nach Patientin und Patient und deren Zustand sehr individuell. Weiterhin ist die Forschung nach neuen Wirkstoffen und Kombinationen, die besser verträglich sind und ein möglichst geringes Nebenwirkungsprofil aufweisen, weiterhin im vollen Gang.

1.2.3 Therapieindikation

Noch vor einigen Jahren war der Nutzen der antiretroviralen Therapie zwar unumstritten, da sie eine Krankheitsprogression verhindern und eine Rekonstruktion des Immunsystems erreichen konnte, jedoch galt eine klare Indikation nur für Patientinnen und Patienten der klinischen Kategorien B und C. Nicht zuletzt aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen galt lange die im Jahre 2000 im britischen Journal ‚The Lancet‘ veröffentlichte Devise „Hit HIV-1 hard, but only when necessary“ (Harrington und Carpenter, 2000). Die Therapieempfehlungen für asymptomatische Patientinnen und Patienten änderten sich jedoch auch in den Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft innerhalb der letzten Jahre. So ließ sich im Jahr 2014 noch bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer CD4-Zellzahl von über 500 Zellen/ μ l keine eindeutige Therapieindikation konstatieren (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2014). Nicht zuletzt aufgrund der Ergebnisse der START-Studie (Lundgren et al., 2015), welche einen klaren Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität und des Auftretens von AIDS bei frühzeitigem Therapiebeginn gezeigt hatte, haben sich hierhingehend die Empfehlungen der Deutschen AIDS-Gesellschaft deutlich geändert. Diese sprechen nun ganz klar auch für eine Therapie von asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer CD4-Zellzahl über 500 Zellzahl/ μ l (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2019). Insgesamt lautet heute allgemein die Auffassung, dass jeder Patient eine antiretrovirale Therapie beginnen und sie möglichst nicht unterbrechen sollte (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Bei einer CD4-

Zellzahl von unter 200 Zellen/ μ l ist weiterhin eine Prophylaxe gegen die häufigsten opportunistischen Infektionen Pneumocystis-Pneumonie und Toxoplasmose-Enzephalitis angezeigt. Mittel der Wahl ist hierfür Cotrimoxazol (Wasmuth und Rockstroh, 2007).

1.2.4 Therapiemanagement- und ziele

Wie bereits erwähnt, ist die gezielte Auswahl einer Primärtherapie sowie einer Umstellung bei Therapieversagen sehr komplex und von verschiedenen Faktoren wie HIV-Stadium, Alter, Koinfektionen und weiteren abhängig. Eine detaillierte Aufstellung soll an dieser Stelle vernachlässigt werden. Wichtig ist jedoch der Hinweis, dass eine Kombinationsbehandlung in der Regel mit drei antiretroviralen Substanzen erforderlich ist. Eine cART erfordert trotz sich stetig vereinfachender Applikationsmöglichkeiten, wie Single-Tablet-Regimes oder die Aussicht auf Depotspritzen, nicht nur eine ausgeprägte Compliance der Patientinnen und Patienten, sondern auch regelmäßige labortechnische Kontrollen. Neben der klinischen Situation und dem verminderten Auftreten opportunistischer Erkrankungen gelten vor allem eine Virämie im Plasma von unter 50 HIV-RNA-Kopien pro ml sowie ein Anstieg der CD4-Zellzahl, welche jedoch von weiteren Faktoren beeinflusst wird, als Zeichen einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2019). In der Regel tritt ein virologischer Therapieerfolg nach drei Monaten auf. Spätestens nach sechs Monaten sollte die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegen. Bei Persistenz der HIV-RNA oberhalb von 400 Kopien/ml ist ein Therapieversagen definiert und es sollten Resistenzen, Medikamenteninteraktionen und eine mangelnde Therapieadhärenz ausgeschlossen werden. Für den immunologischen Therapieerfolg, welcher abhängig von der CD4-Zellzahl ist, stehen keine absoluten Grenzwerte zu Verfügung. Vielmehr steht der individuelle Verlauf im Vordergrund, welcher natürlich auch von der Ausgangssituation abhängig ist. Nicht außer Acht gelassen werden sollte die Verträglichkeit der Therapie, welche sich anamnestisch und durch körperliche Untersuchung erörtern lässt. Insbesondere bei Hinweisen auf bestehende Nebenwirkungen sollten diese spezifiziert werden (Wasmuth und Rockstroh, 2007). Die Behandlung einer HIV-Infektion macht eine lebenslange Medikamenteneinnahme erforderlich, weshalb eine hohe Compliance der Patientinnen und Patienten gegeben sein sollte, um einen nachhaltigen Therapieerfolg zu

gewährleisten. Spätestens seit der Veröffentlichung von Paterson et al. (Paterson et al., 2000) ist die Notwendigkeit einer guten Therapieadhärenz offensichtlich. Zunehmend spielen auch Resistenzbildungen eine Rolle. Dabei muss berücksichtigt werden, welcher Faktor diese unter anderem verursachen kann: Die Einnahme einer antiretroviralen Therapie bei gleichzeitiger Replikation des HI-Virus aufgrund mangelnder Adhärenz (Lucas et al., 2004). Bei einer Untersuchung in den Jahren 2013 und 2014 waren in Deutschland zudem bei 10,8 % der HIV-infizierten Patientinnen und Patienten vor Beginn der Therapie Resistenzen zu erwarten, sodass ein genotypischer Resistenztest vor Behandlungsbeginn zu empfehlen ist, um den Therapieerfolg zu sichern (Hauser et al., 2017). Mit Beginn der cART kam es unweigerlich auch zum Auftreten verschiedenster Nebenwirkungen unterschiedlichen Ausmaßes, welche teilweise einer gesamten Wirkstoffgruppe, teilweise jedoch nur einzelnen Substanzklassen zuzuordnen sind. Zu den häufigsten zählen das Lipodystrophie-Syndrom, Nephrolithiasis und Polyneuropathie, myelosuppressive Effekte, hepatische, nephrologische, metabolische und kardiovaskuläre Veränderungen, Allergien und gastrointestinale Beschwerden. Diese können entscheidend die Therapieadhärenz negativ beeinflussen (Stone et al., 2004). Weiterhin zeigte die SMART-Studie, dass Therapiepausen die Langzeittoxizität nicht beeinflussen, sondern das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen begünstigen und somit nicht zu empfehlen sind (El-Sadr et al., 2006). Bei konsequenter Einnahme und ansonsten gesunder Lebensweise kann dennoch, zumindest in den Industrieländern, eine annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden (Marcus et al., 2016; Wandeler et al., 2016). Trotz aller Erfolge in der HIV-Therapie sei erwähnt, dass eine Eindämmung der HIV-Epidemie weiterhin nur bei ausreichender Prävention geschehen kann. Einige Studien zeigen bei nur geringen Erfolgsaussichten zur Entdeckung eines verträglichen und wirksamen Impfstoffes sowie bei nur mäßig erfolgreichen, konventionellen Präventionsstrategien, dass eine niedrige Viruslast mit einer geringen Infektiosität der Patientinnen und Patienten und somit mit einem verminderten Transmissionsrisiko einhergeht. Dies kann ebenfalls durch eine cART erreicht werden (Attia et al., 2009). Weiterhin sieht mittlerweile auch die Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft eine Präexpositionsprophylaxe in bestimmten Fällen als sinnvoll an (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2018).

1.3 Entwicklung

Seit dem Ausbruch der HIV-Epidemie haben sich weltweit 77,5 Millionen Menschen mit HIV infiziert und 34,7 Millionen sind an AIDS-definierenden Erkrankungen gestorben (UNAIDS, 2020). Dennoch ist die Zahl der Neuinfektionen und Todesfälle insgesamt rückläufig. Weiterhin ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, immens auf nunmehr 25,4 Millionen Menschen im Jahr 2019 gestiegen. Dies sind 66 % aller HIV-infizierten Menschen und ist einen Zuwachs von 11,3 Millionen seit 2016 und 12,1 Millionen seit 2010 (UNAIDS, 2020). Zu Beginn der Epidemie in den 1980er Jahren bedeutete eine HIV-Infektion noch eine sehr schlechte Prognose und eine geringe 5-Jahresüberlebenschance. AIDS-Hilfen, Hospize und Pflegedienste schienen sich zu etablieren (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Doch mit dem Beginn der cART-Ära entwickelte sich eine HIV-Infektion immer mehr zu einer beherrschbaren Erkrankung. Patientinnen und Patienten schienen nicht mehr zweifelsfrei dem Tod geweiht. Das Auftreten von AIDS und Sterbefälle durch AIDS-definierende Erkrankungen gingen zurück. Bereits 1998 zeigten Mocroft et al. (Mocroft et al., 1998) in ihrer Veröffentlichung im Journal „The Lancet“ den Erfolg der Prophylaxe von opportunistischen Infektionen, besserer Gesundheitsfürsorge, vor allem aber der optimierten Therapiemöglichkeiten und sinkende Mortalitätszahlen. Über ein Jahrzehnt später zeigte eine große kollaborative europäische Studie eine in bestimmten Risikogruppen normale Lebenserwartung HIV-infizierter Patientinnen und Patienten unter cART bei einer CD4-Zellzahl über 500 Zellen/ μ l (Lewden et al., 2012). Der Erfolg der HIV-Therapie lässt sich ebenfalls an den Todesursachen HIV-infizierter Patientinnen und Patienten eindrucksvoll beschreiben. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass AIDS als Todesursache HIV-infizierter Personen stark rückläufig ist und immer mehr Menschen mit einer HIV-Infektion an den gleichen Ursachen wie Menschen aus der Normalbevölkerung sterben. Dies sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und Nicht-AIDS-Malignome (Smith et al., 2014). Viele weitere nationale und multinationale Daten belegen diesen Trend (Helleberg et al., 2012; Palella et al., 2006; Weber et al., 2013). So verzeichneten auch Morlat et al. (Morlat et al., 2014) in ihrer nationalen Studie einen Rückgang des Anteils AIDS-verursachter Todesursachen bei HIV-infizierten Menschen von 47 % im Jahre 2000, über 36 % in 2005 bis auf 25 % im Jahr 2010. Übereinstimmend zeigen alle, dass höhere CD4-Zellzahlen unter antiretroviraler Therapie

zu weniger AIDS-definierenden Erkrankungen und auch zu weniger Sterblichkeit führen. Auch aktuellste Daten zeigen eine deutliche Prognoseverbesserung von HIV-Infizierten unter Therapie in den letzten beiden Jahrzehnten (Edwards et al., 2021). Dennoch haben neben der verbesserten Therapie auch viele weitere Faktoren einen Einfluss auf die Todesursachen. So gehen beispielsweise intravenöser Drogenabusus oder Hepatitis-Koinfektionen mit einem erhöhtem Risiko für Leber-assoziierte Todesursachen HIV-infizierter Patientinnen und Patienten einher (Infectious Diseases Society of America, 2010). Insgesamt präsentierte sich die Weiterentwicklung der HIV-Therapie in den letzten drei Jahrzehnten rasant und somit ist auch die Auswirkung auf die Prognose sowie die Lebenserwartung von Menschen mit einer HIV-Infektion positiv. Der Erfolg der cART ist unumstritten. Auch wenn Nebenwirkungen und Langzeitschäden nicht von der Hand zu weisen sind (Madden et al., 2008; Sankatsing et al., 2009; Worm et al., 2010), zeigt sich bisher kein Anhaltspunkt für unkalkulierbare Risiken (Kowalska et al., 2012). Aufgrund der sich stetig verbessernden Therapiekonzepte ist somit auch die Entwicklung der Todesursachen HIV-infizierter Menschen nach wie vor im Wandel, welche auch im Vergleich zur Gesamtbevölkerung zu sehen ist, mit sich auch hier verändernden kausalen Faktoren der Sterblichkeit. Diese Trends sind von Land zu Land unterschiedlich. In Deutschland sind jedoch nur wenige Daten über die Todesursachen verfügbar, da kein nationales Register besteht. Eine der letzten Untersuchungen zu dieser Thematik stellt die Untersuchung zu den Todesursachen HIV-infizierter Patientinnen und Patienten der Köln-Bonn Kohorte im Zeitraum von 2004-2010 von Ehren et al. (Ehren et al., 2014) dar, welche die oben beschriebene Entwicklung bestätigte und zeigte, dass nur noch 33 % der Patientinnen und Patienten des dort untersuchten Kollektivs an AIDS-definierenden Erkrankungen starben.

1.4 Fragestellung

Die Erläuterungen unter 1.3 zur Entwicklung der HIV-Infektion, den gesunkenen Mortalitätsraten und sich verändernden Todesursachen HIV-infizierter Patientinnen und Patienten bildeten den Schwerpunkt der Fragestellungen dieser Arbeit. In dieser Untersuchung wurden die Daten HIV-infizierter Patientinnen und Patienten der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 am

Universitätsklinikum Bonn analysiert, die im Zeitraum zwischen 2010 und 2018 verstorben waren. Ziel dieser Arbeit war es Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie sich in den vergangenen neun Jahren bei verbesserten Therapieoptionen die Todesursachen sowie weitere Parameter um den Todeszeitpunkt HIV-infizierter Patientinnen und Patienten der Bonner Kohorte verändert haben, um somit auf den Therapieerfolg schließen zu können und weitere Faktoren zu ermitteln, die zur Sterblichkeit HIV-infizierter Menschen beitragen. Weiterhin sollten die Daten mit anderen Studien zu dieser Thematik verglichen werden, um gegebenenfalls Unterschiede aufzuzeigen. Neben dem Hauptaspekt der Todesursache und deren Einteilung spielten weitere Aspekte eine wichtige Rolle, um Rückschlüsse ziehen zu können.

Es erfolgte zunächst eine Untersuchung hinsichtlich der Fragen:

Wie alt waren die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt ihres Todes?

Wie lange lebten sie mit der Diagnose HIV?

Welche Komorbiditäten insbesondere psychische Erkrankungen oder Konfektionen, im Hinblick auf Hepatitis-B oder -C-Viren, bestanden?

Welche Abhängigkeiten und welche Medikation bestanden zum Todeszeitpunkt?

Gab es Unterschiede in den Todesursachen in Abhängigkeit des HIV-Transmissionsrisikos?

Im nächsten Schritt folgte eine Untersuchung hinsichtlich der Fragen:

Waren bisher AIDS-definierende Ereignisse aufgetreten, und falls ja welche?

Wie lautete die HIV-Stadieneinteilung nach CDC-Klassifikation?

Wie lange nahmen die Patientinnen und Patienten eine antiretrovirale Therapie?

Welche Therapie erfolgte und wie erfolgreich war diese virologisch und/oder immunologisch zuletzt, ausgehend von Viruslast und CD4-Zellzahl im Blut?

Gab es weitere Laborparameter, die als prognostische Marker dienen können oder anderweitig Rückschlüsse ziehen lassen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnen und Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten verstorbener HIV-infizierter Patientinnen und Patienten untersucht, welche in der Betreuung der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 des Universitätsklinikum Bonn waren. Es handelte sich bei der Arbeit um eine retrospektive Studie anhand der Akten der Patientinnen und Patienten. Einziges Einschlusskriterium war der Tod der Patientinnen und Patienten im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2018. Alle Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen, die mindestens einmal in der immunologischen Ambulanz vorstellig waren und mindestens eine dokumentierte Viruslast oder CD4-Zellzahl hatten. Somit ergab sich ein Kollektiv von 81 Patientinnen und Patienten als Grundlage der Untersuchung.

2.2 Datenerhebungen

2.2.1 Allgemein

Zur Beschreibung des Kollektivs wurden folgende Merkmale erhoben: Geburts- und Todestag, woraus sich das Alter zum Zeitpunkt des Todes ergab, Geschlecht, Ethnizität, Body-Mass-Index, Morbiditäten und psychische Begleiterkrankungen, letzte Komedikation, Rauchstatus, Alkoholkonsumverhalten, sowie ausgewählte Laborparameter. Zur Beschreibung der HIV-Infektion wurden folgende Merkmale herangezogen: Datum der HIV-Diagnose, wahrscheinlicher Transmissionsweg, Stadium anhand der CDC-Klassifikation (siehe Krankheitsverlauf 1.1.5), bisherige AIDS-definierende Erkrankungen, Koinfektion mit Hepatitis-B und C-Virus sowie ein anhaltendes virologisches Ansprechen bei Therapie hierauf. Zur antiretroviralen HIV-Therapie wurden folgende Daten erhoben: Zeitpunkt des Therapiebeginns insgesamt, Zeitpunkt des letzten Therapiebeginns, Wirkstoffe der letzten antiretroviralen Therapie. Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde die zuletzt gemessene Viruslast, die niedrigste jemals gemessene CD4-Zellzahl (Nadir) sowie die zuletzt gemessene CD4-Zellzahl herangezogen. Nicht zuletzt wurden die Todesursachen sowie der Ort des Versterbens erfasst. Die Erfassung erfolgte auf Grundlage der Daten der Patientinnen

und Patienten der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 des Universitätsklinikums Bonn. Diese befanden sich sowohl in analogen Dokumenten in den Akten der jeweiligen Patientinnen und Patienten sowie elektronisch im Krankenhausinformationssystem ORBIS der Firma AFGA Health Care, welches am Universitätsklinikum Bonn verwendet wird.

2.2.2 Transmissionsweg

Die Unterteilung des Transmissionsrisikos ergeben sich aus den Erläuterungen unter 1.1 zur HIV-Infektion und insbesondere zur Epidemiologie und Übertragungswegen und wurden wie folgt vorgenommen: Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), heterosexuelle Kontakte, intravenöser Drogenmissbrauch, Blutprodukttransfusion bzw. Hämophilie, endemisch bei Herkunft aus Hochprävalenzgebiet und unbekanntem Transmissionsweg.

2.2.3 Ethnizität

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nicht die Nationalität der Patientinnen und Patienten erfasst, sondern die Zugehörigkeit zu einer Ethnizität. Hieraus ergab sich folgende Einteilung: kaukasisch, afro-amerikanisch und asiatisch.

2.2.4 Hepatitis-Serologie

Zur Erfassung einer Koinfektion wurden die Ergebnisse der virologischen Bestimmungen in der Abteilung für Virologie des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn herangezogen. Die Beurteilung einer aktiven bzw. chronischen und durchgemachten Hepatitis-B-Infektion erfolgte anhand der Bestimmung des Hepatitis-B-Surface-Antigens (HbsAg) (Messverfahren: CMIA, ELISA CLIA), sowie anhand der Bestimmung der Antikörper (Anti-HBs) gegen das HbsAg (Messverfahren: CMIA, ECLA) und Antikörper gegen das core-Antigen (Anti-HBc) (Messverfahren: CMIA, ECLIA, CLIA). Ein Nachweis von Anti-Hbc und Anti-Hbs bei negativem HbsAg wurde als ausgeheilte Hepatitis B-Infektion gewertet, während erhöhte HbsAg- und Anti-Hbc-Werte bei ausbleibender Serokonversion mit Anstieg von Anti-Hbs

als chronische Hepatitis B-Infektion gewertet wurden. Die Bestimmung und die Beurteilung einer möglichen aktiven Hepatitis-C-Virusinfektion erfolgte durch den direkten Nachweis der HCV-RNA mittels quantitativer rt-PCR (untere Quantifizierungsgrenze 12 IU/ml) im Institut für Virologie des Universitätsklinikums Bonn. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen, erkennbar am fehlenden Nachweis von HCV-RNA bei erfolgter Therapie, wurde hierfür ebenfalls dokumentiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patientinnen und Patienten, die keine Bestimmung der Hepatitis Serologien aufwiesen, als nicht-koinfiziert betrachtet.

2.2.5 Komorbiditäten und Komedikation

Alle weiteren, zusätzlich zur HIV-Infektion zuletzt bekannten Erkrankungen der Patientinnen und Patienten wurden erfasst. Die Erhebung von psychischen Erkrankungen erfolgte hierbei gesondert. Auch der Body-Mass-Index als Risikofaktor für zahlreiche weitere Erkrankungen wurde erfasst. Weiterhin erfolgte eine Erfassung der zuletzt eingenommenen Medikation exklusive der antiretroviralen Therapie. Weiterhin wurden alle Erkrankungen erfasst, welche im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion stehen. Hierzu zählen alle Erkrankungen der Kategorie B und C der CDC-Klassifikation in den Tabellen 1 und 2.

2.2.6 Viruslast

Der quantitative Nachweis von HIV-RNA aus dem Plasma wird allgemein als Viruslast verstanden. Die Messung erfolgte über ein quantitatives m2000rt Real Time PCR-Verfahren der Firma Abott in der Abteilung für Virologie des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn. Die untere Quantifizierungsgrenze liegt bei 40 Kopien/ml. Erfasst wurde die letzte gemessene Viruslast bis zu 12 Monate vor dem Tod der Patientinnen und Patienten. Im Falle von Patientinnen und Patienten, welche zuletzt in anderen Kliniken in Betreuung waren, wurde auf Ergebnisse dieser Labore zurückgegriffen.

2.2.7 CD4-Zellzahl

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die absolute Zahl CD4-positiver Zellen/ μ l im Blut erhoben. Die Bestimmung erfolgte routinemäßig mittels FACS-calibur-Flow-Zytometer im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik & Poliklinik 1 des Universitätsklinikums Bonn. Hierfür wurde der Simultest der Firma Becton Dickinson verwendet. Neben der zum Todeszeitpunkt nächsten CD4-Zellzahl wurde auch die niedrigste jemals gemessene CD4-Zellzahl (CD4-Nadir) anhand der Patientenakten erfasst, da diese Rückschlüsse auf den Verlauf der HIV-Infektion zulässt. Bei Patientinnen und Patienten, welche zuletzt in anderen Kliniken oder Einrichtungen versorgt worden waren, wurde auch hier auf die Ergebnisse dieser Labore zurückgegriffen.

2.2.8 Laborparameter

Die Laborparameter wurden im Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des Universitätsklinikums als Routineparameter erfasst. Die genannten Messverfahren beziehen sich auf das Zentrallabor der Universitätsklinik Bonn. Auch wurde auf die Ergebnisse anderer Labore zurückgegriffen, sofern Patientinnen und Patienten zuletzt anderweitig versorgt worden waren. Bei den ausgewählten Laborparametern handelte es sich um: LDL-Cholesterin, als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Blut (Messverfahren: VIS-Photometrie; Normwert: <155 mg/dl), sowie Hämoglobin im Blut (Hämatologie Analyzer Sysmex XN9000; Frauen 12-15 g/dl, Männer 13,6-17,2 g/dl), Gesamtzahl der Leukozyten im Blut (Hämatologie Analyzer Sysmex XN9000; 4000-10.000/ μ l), Thrombozytenzahl im Blut (Hämatologie Analyzer Sysmex XN9000; 150.000-400.000/ μ l) und Kreatinin im Serum (VIS-Photometrie; Frauen <0,9 mg/dl, Männer <1,1 mg/dl). Die Erfassung erfolgte für alle Werte zuletzt vor dem Tod (<1 Jahr), um Rückschlüsse auf mögliche Pathologien ziehen zu können.

2.2.9 HIV-Therapie

Neben dem Zeitpunkt des Beginns der Primärtherapie wurde auch der Beginn der zuletzt erfolgten HIV-Therapie erfasst. Zusätzlich erfolgte die Erhebung der Wirkstoffe der zuletzt eingenommenen antiretroviralen Medikation.

2.2.10 Todesursachen

Die Erfassung der Todesursachen, welche als wichtigste Variable der Datenerhebung zu sehen sind, erfolgte ebenfalls aus den analogen und elektronischen Patientinnen- und Patientenakten. Hierbei handelte es sich um Informationen, die durch ärztliche Kolleginnen und Kollegen des Universitätsklinikums Bonn sowie anderer Kliniken an die Immunologische Ambulanz übermittelt worden waren, sowie Informationen, die Angehörige verstorbener Patientinnen und Patienten mitgeteilt hatten. Letztgenannte sind aufgrund mangelnden medizinischen Fachwissens und längerer Informationswege möglicherweise unspezifischer und fehlerbelasteter. Dennoch soll erwähnt werden, dass durch Angehörige gemachte Angaben prinzipiell als korrekt angenommen wurden. Aufgrund dessen wurden mögliche Begleitumstände des Todes sowie unmittelbar aufgetretene Erkrankungen, welche im Zusammenhang mit dem Tod stehen könnten, und der Ort des Todes, ebenso erfasst. Die Einteilung der zugrundeliegenden Todesursachen erfolgte systematisch wie dies auch in ähnlichen Untersuchungen der Fall war (Ehren et al., 2014; Morlat et al., 2014). Als zugrunde liegende Todesursache galt in diesem Fall die Erkrankung oder Verletzung, welche den unaufhaltsamen Sterbeprozess initiierte. Folgende Kategorien wurden erstellt: AIDS-definierende Erkrankungen, Nicht-AIDS-Malignome, Infektionen (nicht HIV- verursacht), kardiovaskuläre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Suizide, sonstige Erkrankungen und unbekannte Todesursachen. Die AIDS-verursachten Todesfälle wurden nochmals aufgeteilt in Non-Hodgkin-Lymphome, andere Malignome, Infektionen sowie Sonstige. Weiterhin erfolgte eine Einteilung in verschiedene Kategorien, welche die Wahrscheinlichkeit des Todes durch Immunschwäche angibt. Dies erfolgte anhand des CoDe-Protokolls der Universität Kopenhagen, welches neben der Todesursache auch CD4-Zellzahl und Umstände des Todes berücksichtigt (Copenhagen HIV Programme (CHIP), 2013).

2.3 Statistik

Die deskriptive Darstellung von nominalen und ordinalen Daten erfolgte als absolute und relative Häufigkeit. Metrische Daten wurden deskriptiv durch den Mittelwert sowie den Median dargestellt, welcher auf- oder abgerundet wurde auf ein beziehungsweise zwei Stellen nach dem Komma abhängig vom Merkmal. Ein Vergleich der rein deskriptiven

Daten mit zu einem früheren Zeitpunkt veröffentlichten Daten mit ähnlicher Thematik erfolgte im Diskussionsteil. Der Fokus lag auf dem Vergleich zur Untersuchung von Ehren et al. (Ehren et al., 2014), da in dieser Arbeit zur Hälfte Daten aus der Bonner HIV-Kohorte erfasst worden waren. Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2016.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Beschreibung des Kollektivs

Es wurden 81 Patientinnen und Patienten identifiziert, die sich in der Betreuung der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 am Universitätsklinikum Bonn befanden und im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2018 verstorben waren. Bei dem Patientinnen- und Patientenkollektiv handelte es sich überwiegend um kaukasische Männer. Der häufigste Transmissionsweg war Zugehörigkeit zur Gruppe MSM. Eine ausführliche deskriptive Auswertung aller erhobenen Variablen sowie deren graphische Darstellung findet im folgenden Abschnitt statt.

3.2 Auswertung der Datenerhebung

3.2.1 Geschlecht

Von den 81 Patientinnen und Patienten waren 15 weiblichen Geschlechts (19 %) und mehr als vier Fünftel der Patientinnen und Patienten waren männlichen Geschlechts (81 %). Die Verteilung ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

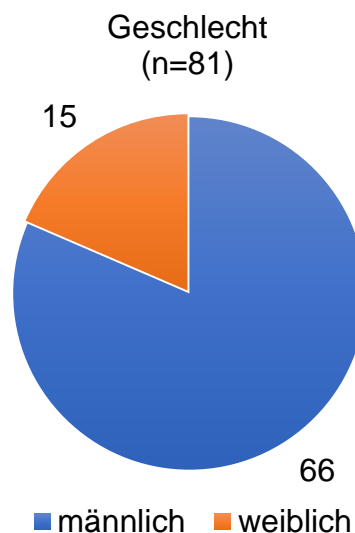


Abb. 1: Verteilung des Merkmals Geschlecht

3.2.2 Ethnizität

Fast alle Patientinnen und Patienten waren europäischen Ursprungs (n=77). Lediglich vier Personen hatten ihre Wurzeln außerhalb dieses Kontinents, je zwei Patientinnen und Patienten mit afroamerikanischer beziehungsweise mit asiatischer Abstammung.

3.2.3 Transmissionsweg

Der häufigste vertretene Übertragungsweg im Patientinnen- und Patientenkollektiv ist die Zugehörigkeit zur Gruppe Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), welche einen Anteil knapp unter 40 % hat. Mehr als jede(r) Fünfte des Kollektivs (23 %) erlangte seine HIV-Infektion über intravenösen Drogenkonsum (IVDA=intravenous drug abuse). Ungefähr 10 % der Patientinnen und Patienten infizierten sich als Hämophilie-Erkrankte mit verunreinigten Blutprodukten. Bei knapp 9 % der Patientinnen und Patienten erfolgte die Übertragung auf heterosexuellem Weg. Nur ein geringer Anteil stammte aus einem Endemiegebiet (4,9 %) oder wurde iatrogen infiziert (2,5 %). Bei 12,3 % des Kollektivs ist der Transmissionsweg unbekannt. Die Darstellung der absoluten Verteilung des Transmissionsweges erfolgt in Abbildung 2.

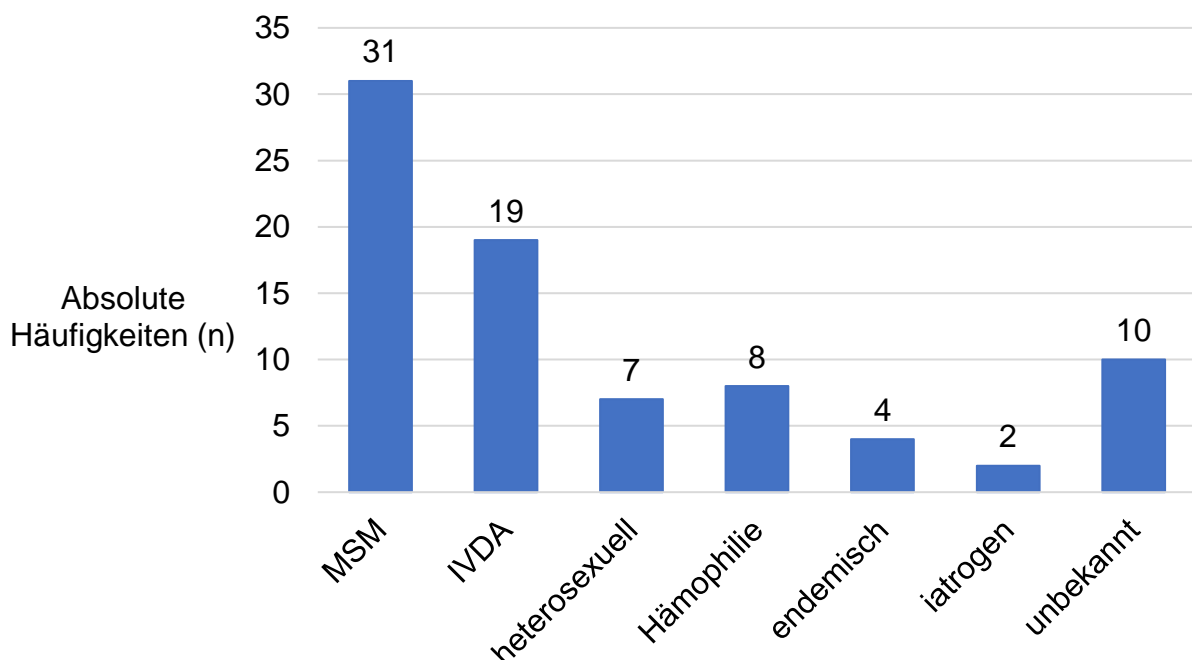


Abb. 2: Verteilung des Merkmals Transmissionsrisiko im erfassten Kollektiv

3.2.4 Todeszeitpunkt

Im betrachteten Zeitraum schwankte die Zahl der verstorbenen HIV-Patientinnen und HIV-Patienten innerhalb der einzelnen Jahre sehr. War die Zahl der Todesfälle in fast allen Jahren mehr oder weniger stabil, kam es 2015 zu einer enormen Häufung von Todesfällen (n=17), woraufhin im darauffolgenden Jahr kaum Patientinnen und Patienten verstarben (siehe Abbildung 3).

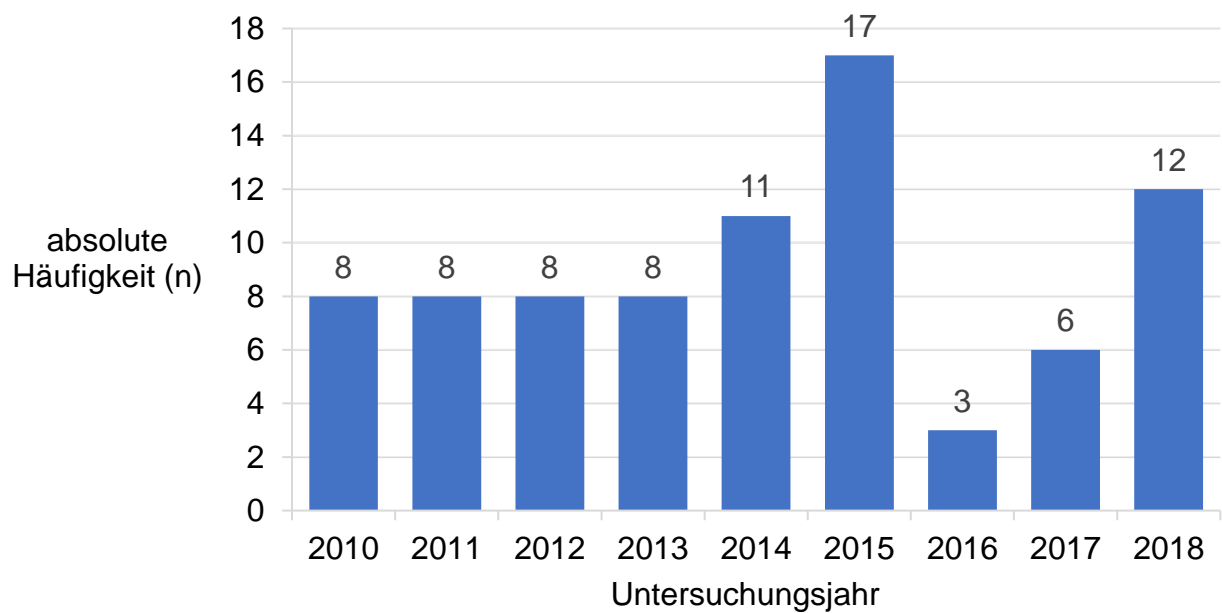


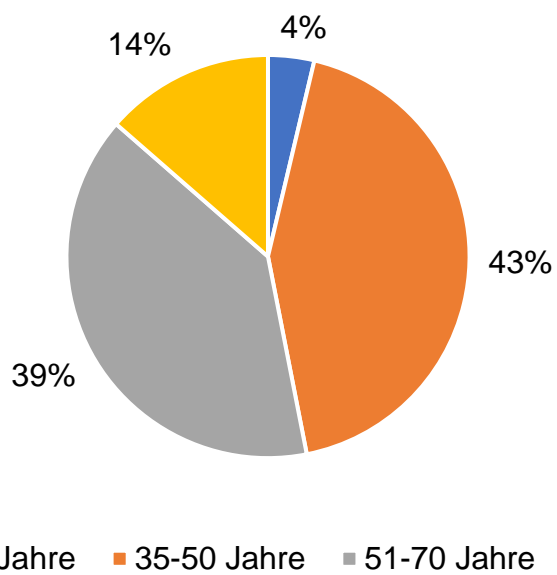
Abb. 3: Verteilung der Todesfälle auf Jahre im untersuchten Zeitraum

3.2.5 Alter bei Tod

Zum Zeitpunkt des Todes waren die Patientinnen und Patienten zwischen 26 und 81 Jahren alt. Der Median des Alters beim Tod liegt bei 51 Jahren, der Mittelwert bei 53,3 Jahren. Die meisten Patientinnen und Patienten (83 %) befanden sich zum Zeitpunkt ihres Todes im mittleren Lebensalter zwischen 35 und 70 Jahren. Die Patientinnen und Patienten des Kollektivs wurden in Gruppen nach ihrem Alter zum Todeszeitpunkt eingeteilt. Tabelle 2 und Abbildung 4 zeigen die Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten in diesen Altersgruppen.

Tab. 2: Verteilung Alter bei Tod

Alter zum Zeitpunkt des Todes	Absolute Häufigkeit (n)
< 35 Jahre	3
35- 50 Jahre	35
51-70 Jahre	32
>70 Jahre	11
Gesamt	81

**Abb. 4:** Relative Verteilung des Merkmals Alter zum Zeitpunkt des Todes

3.2.6 Koinfektionen

Insgesamt hatten im Laufe ihres Lebens 64,5 % aller Patientinnen und Patienten eine Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus und/oder Hepatitis-C-Virus. 31 Patientinnen und Patienten waren Hepatitis-C koinfiziert, wovon 23 chronifiziert waren und acht Patientinnen und Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen auf eine HCV-Therapie hatten. Bei ebenfalls 31 Patientinnen und Patienten war eine HBV-Infektion bekannt. Hiervon waren jedoch 25 Infektionen ausgeheilt, fünf chronisch und eine fulminant. Die Schnittmenge beider Infektionen liegt bei neun Patientinnen und Patienten. Somit hatten lediglich 27 Patientinnen und Patienten keine der genannten Koinfektionen oder es lag keine Dokumentation einer solchen vor. Tabelle 3 zeigt die genaue Verteilung in der Übersicht.

Tab. 3: Koinfektionsstatus der Patientinnen und Patienten

	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
HCV-Infektion	31	38,3
davon chronisch	23	28,4
SVR	8	9,9
HBV-Infektion	31	38,3
davon ausgeheilt	25	30,9
davon chronisch	5	6,2
davon fulminant	1	1,2
HCV-Infektion + HBV-Infektion	10	12,3
Keine dokumentierte Koinfektion	29	35,8
Gesamt	81	100

3.2.7 Komorbiditäten und Komedikation

Bei lediglich 6,2 % der Patientinnen und Patienten war keine weitere Erkrankung neben der HIV-Infektion dokumentiert (n=4). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten liegt bei über 93,8 %. Die häufigste Komorbidität im Kollektiv war die arterielle Hypertonie (n=19). Hier sei jedoch erwähnt, dass die hohe Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Antihypertensiva einnahmen (n=28), darauf schließen lässt, dass bei weitem nicht alle dieser Erkrankungen dokumentiert wurden und vermutlich noch mehr Patientinnen und Patienten hierunter litten. Es folgen Koronare Herzerkrankung (n=17), Tumorerkrankung (n=16), Leberzirrhose (n=14), Diabetes Mellitus (n=10), chronische Niereninsuffizienz (n=9) sowie chronische obstruktive Lungenerkrankung (n=6) und Schilddrüsenerkrankung (n=6). In Abbildung 5 sind die Häufigkeiten der wichtigsten dokumentierten Komorbiditäten aufgeführt.

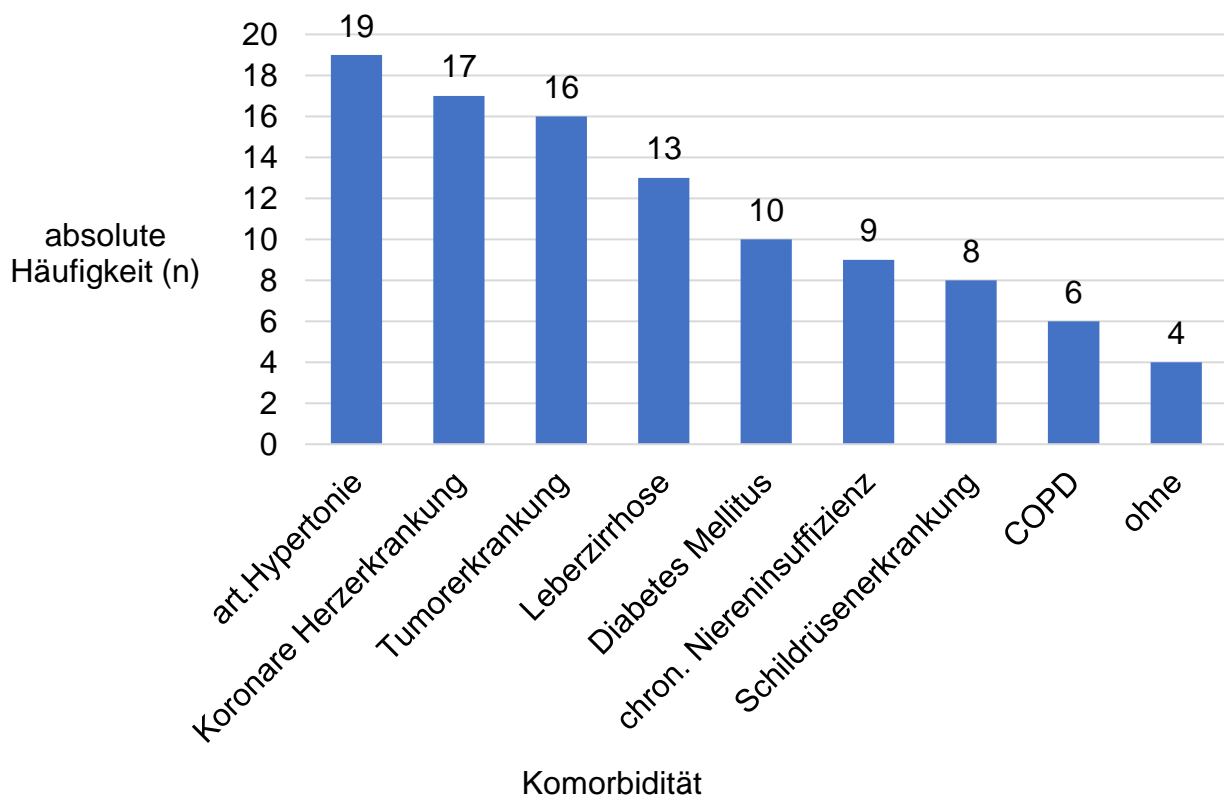


Abb. 5: Häufigkeiten dokumentierter Komorbiditäten

Auffällig hoch ist die Zahl der Menschen mit psychischen Erkrankungen. Etwa jede(r) Vierte litt dokumentiert unter Depressionen, auch die Zahl der Patientinnen und Patienten

mit Polytoxikomanie ist hoch (n=13). Auffällig war in diesem Zusammenhang, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit psychischen Erkrankungen in der Gruppe derer, die IVDA als Transmissionsrisiko hatten, mit 78,9 % deutlich höher liegt als in den Gruppen mit anderen Transmissionsrisiken, wo der Anteil zwischen 25 und 32,3 % schwankt. Abbildung 6 zeigt die gesonderte Verteilung dieser Erkrankungsgruppen.



Abb. 6: Häufigkeiten dokumentierter psychiatrischer und Suchterkrankungen

Die oben beschriebenen Ergebnisse spiegeln sich ebenfalls in der Verteilung der Komedikation wider. Die häufigsten genommenen Medikamente neben der cART waren Psychopharmaka (n=30), gefolgt von Antihypertensiva (n=28) und Protonenpumpeninhibitoren (n=26). Auffallend hoch ist zudem die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die zuletzt Antiinfektiva einnahmen (n=17). Abbildung 7 zeigt die genaue Verteilung nach Medikamentengruppen.

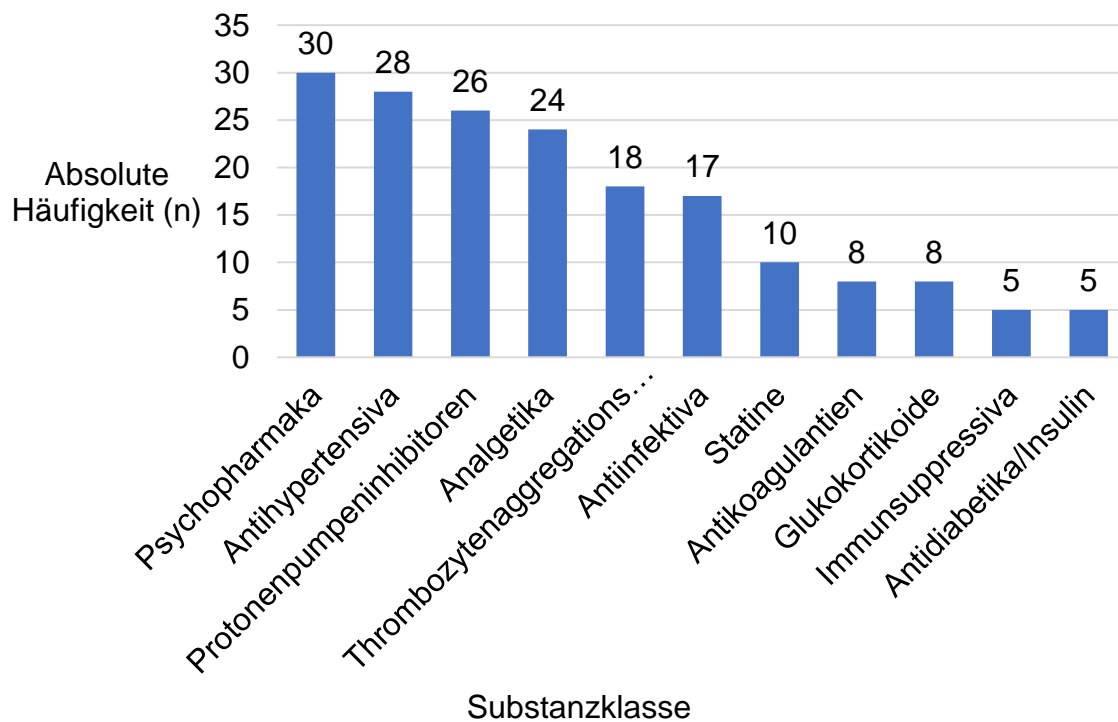


Abb. 7: Häufigkeiten der Komedikation

3.2.8 Body-Mass-Index

Die Datenerhebung des Body-Mass-Indexes (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²) zeigt, dass nur knapp 51 % der Patientinnen und Patienten zum Todeszeitpunkt normalgewichtig waren und somit einen BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² besaßen. Zwölf Patientinnen und Patienten, also knapp 15 %, hatten einen BMI unter 18,5 kg/m² und waren somit untergewichtig. 21 % der Patientinnen und Patienten (n=17) wiesen Übergewicht auf und hatten einen BMI über 25 kg/m². Jedoch hatten nur fünf Patientinnen und Patienten einen BMI über 30 kg/m² und litten somit an Adipositas per magna. Der Median des Body-Mass-Indexes aller hinsichtlich dieses Parameters erfassten Patientinnen und Patienten (n=71) liegt bei 21,7 kg/m². Die Verteilung ist in Abbildung 8 zu sehen.

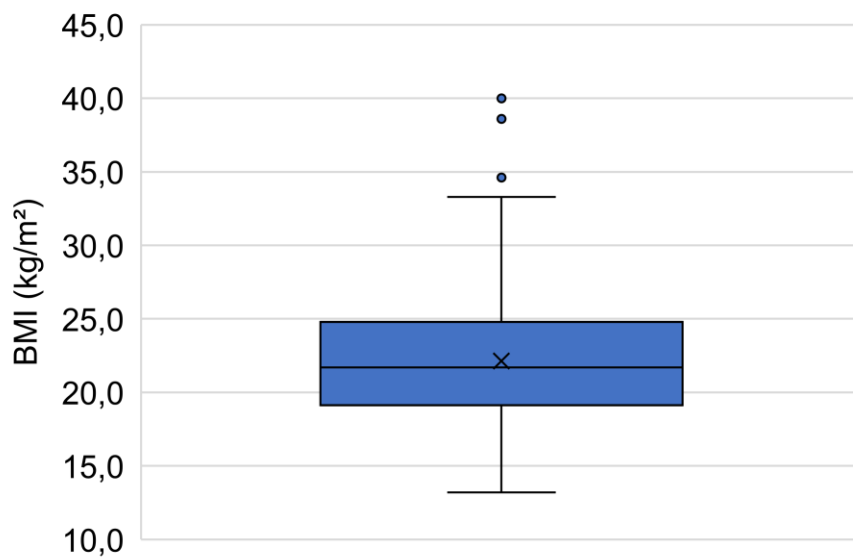


Abb. 8: Verteilung des Body-Mass-Index

3.2.9 Suchtmittel

Die Ergebnisse der Suchtmittelanamnese des Patientenkollektivs sind nur begrenzt aussagefähig, da eine genaue Zuordnung nicht in allen Fällen erfolgen konnte. Lediglich jede(r) Fünfte des Kollektivs war definitiv Nichtraucher. Dem gegenüber stehen 50 Raucher, fünf ehemalige Raucher, sowie neun Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Rauchstatus. Die relative Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt.

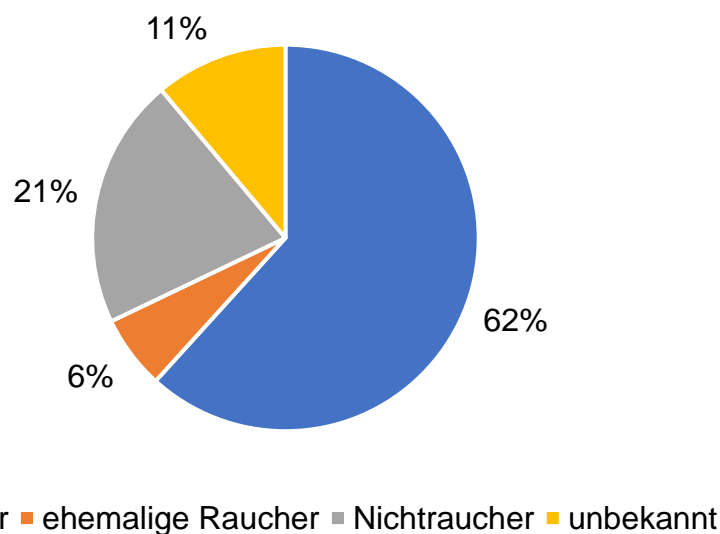


Abb. 9: Relative Verteilung des Merkmals Rauchstatus

Auch das Konsumverhalten von Alkohol kann nicht exakt wiedergegeben werden. Bei 20 Patientinnen und Patienten fehlt jegliche Information. Bei 23 Patientinnen und Patienten war ein regelmäßiger Alkoholkonsum dokumentiert, worunter auch die Patientinnen und Patienten fallen, die unter einer Alkoholsucht oder unter Polytoxikomanie litten (siehe Abbildung 6). Fünf Patientinnen und Patienten hatten einen gelegentlichen Konsum angegeben, 32 Patienten tranken nach den Angaben wenig bis gar keinen Alkohol. Ein Patient war abstinent. Abbildung 10 zeigt die relative Verteilung des Alkoholkonsumverhaltens.

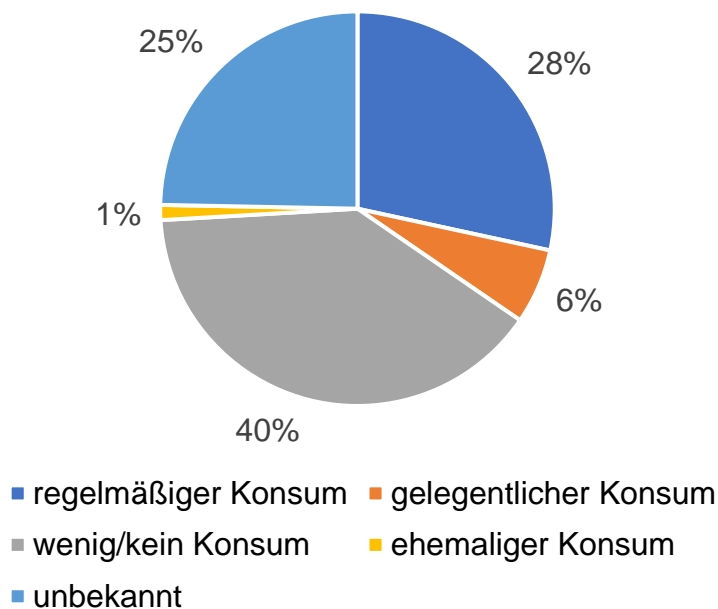


Abb. 10: Relative Verteilung des Merkmals Alkoholkonsumverhalten

3.2.10 HIV-Infektion

Die Patientinnen und Patienten lebten zwischen 0,2 und 32 Jahre mit ihrer HIV-Infektion bis sie starben. Der Median der Lebensdauer mit HIV-Infektion liegt bei 15,5 Jahren. Im Durchschnitt waren es 15,7 Jahre vom Zeitpunkt der HIV-Diagnose bis zum Tod. Über 82 % der Patientinnen und Patienten lebten mehr als fünf Jahre mit ihrer HIV-Infektion. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten lebte länger als 15 Jahre mit der HIV-Infektion und bei über 14 % vergingen sogar 25 oder mehr Jahre vom Zeitpunkt der HIV-Diagnose bis zum Tod. Die absolute Verteilung der Lebensdauer mit HIV-Infektion ist in Abbildung 11 aufgeführt.

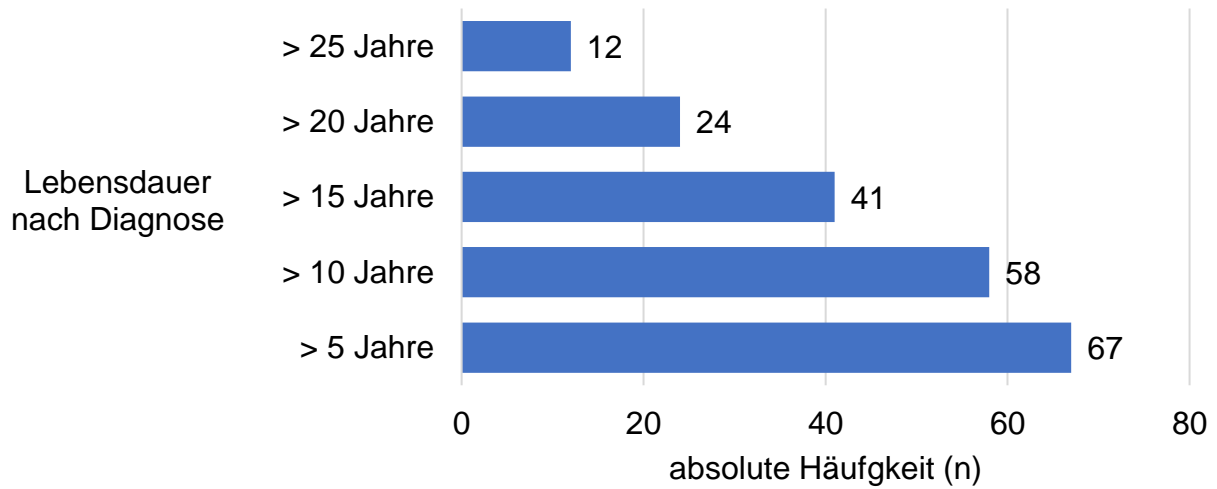


Abb. 11: Lebensdauer mit HIV-Diagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befand sich fast die Hälfte aller Patientinnen und Patienten im CDC-Stadium C3. Bei über 50 % waren bereits AIDS-definierende Erkrankungen aufgetreten. Lediglich 23,4 % der Patientinnen und Patienten befanden sich im Stadium A, wie aus Tabelle 5 hervorgeht. Es zeigt sich somit ein auffallend hoher Anteil sogenannter „Late-Presenter“, also Patientinnen und Patienten, bei denen die Diagnose erst in einem fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion erfolgte.

Tab. 4: Status der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnose

Stadium	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
A1	2	2,5
A2	7	8,6
A3	10	12,3
B1	0	0
B2	4	4,9
B3	9	11,1
C1	0	0
C2	3	3,7
C3	40	49,4
unbekannt	6	7,4
gesamt	81	100

3.2.11 Viruslast und CD4-Zellzahl

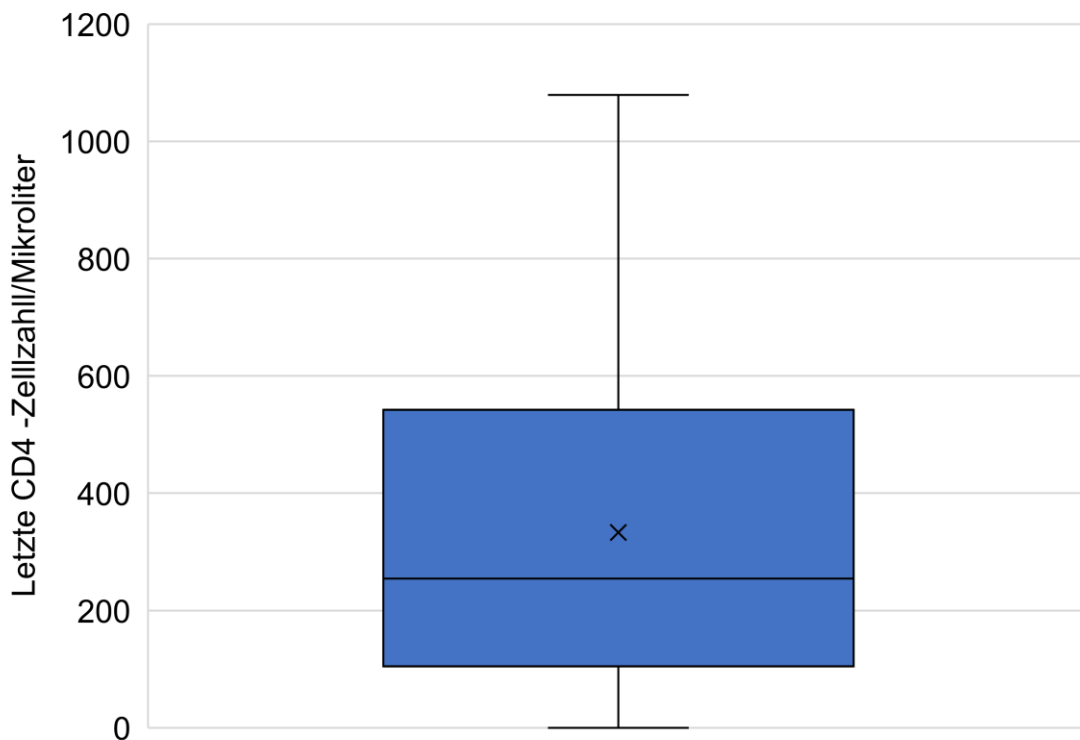
Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (70,4 %) befand sich zum Zeitpunkt der letzten Viruslastmessung vor dem Tod unter der Nachweisgrenze und hatte weniger als 50 Kopien RNA/ml im Blut. Nur drei Patientinnen und Patienten hatten zuletzt eine Viruslast von über 50.000 Kopien/ml (unbekannt n=5). Der Median des zuletzt vor dem Tod gemessenen Werts der CD4-positiven Zellen liegt bei 260,5 Zellen/ μ l (unbekannt n=2). Dabei traten Werte zwischen 1 und 1079 Zellen/ μ l auf. Nach einer Klassifizierung der Viruslast und der CD4-Zellzahl in jeweils drei Gruppen erhält man die in Tabelle 5 und 6 aufgeführte Verteilung. Ein Box-Plot der CD4-Zellzahl ist in Abbildung 12 dargestellt. Weiterhin liegt der Median der niedrigsten jemals gemessenen CD4-Zellzahl (Nadir) bei 84,5 Zellen/ μ l und die Spannweite zwischen 1 und 661 Zellen/ μ l.

Tab. 5: Zuletzt gemessene Viruslast vor Tod, Klassifizierung nach Anzahl der HIV-RNA Kopien/ml

Anzahl HIV-RNA in Kopien/ml		Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
	<50	57	70,4
	50-10.000	14	17,3
	>10.000	5	6,2
	Gesamt	76	93,9
Fehlend		5	6,1
Gesamt		81	100

Tab. 6: Zuletzt gemessene CD4-Zellzahl vor Tod

CD4-Zellzahl/ μ l		Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
	>500/ μ l	21	25,9
	200-500/ μ l	27	33,3
	<200/ μ l	30	37,0
	Gesamt	77	95,1
Fehlend		4	4,9
Gesamt		81	100

**Abb. 12:** Verteilung der letzten CD4-Zellzahl vor Tod

3.2.12 HIV-assoziierte Erkrankungen und AIDS-definierende Erkrankungen

Etwa jede(r) vierte der Patientinnen und Patienten (n=19) hatte noch keine mit HIV-assoziierte Erkrankung der Kategorie B oder eine AIDS-definierende Erkrankung der Kategorie C, welche in Tabelle 1 abgebildet sind. 11 Patienten hatten lediglich dokumentierte Erkrankungen der Kategorie B. Alle übrigen Patientinnen und Patienten erkrankten im Laufe ihres Lebens an Erkrankungen der Kategorie C oder sowohl B als auch C. Bei einigen der Patientinnen und Patienten traten mehrere dokumentierte Erkrankungen auf. Insgesamt ergab sich die in Abbildung 13 dargestellte Verteilung der Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen.

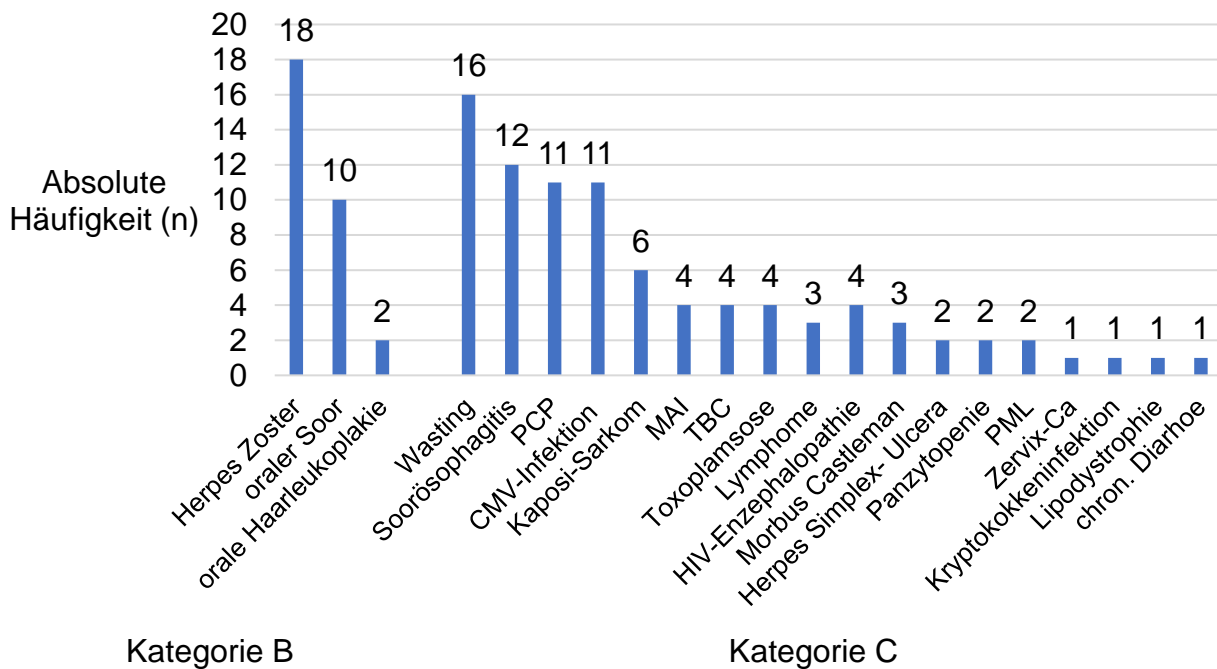


Abb. 13: Häufigkeit dokumentierter HIV-assoziiierter und AIDS-definierender Erkrankungen

3.2.13 Therapie

88,9 % der Patientinnen und Patienten (n=72) erhielten bis zum Tod eine antiretrovirale Therapie. Im Verlauf der Infektion hatten sogar über 95 % der Patientinnen und Patienten (n=77) eine cART erhalten. Lediglich ein Patient lehnte eine Therapie ab, bei drei weiteren ging aus den Daten keine eindeutige Therapie hervor. Dabei erhielten 19 Patientinnen und Patienten nur eine einzige Therapie im Verlauf. 52 Patienten erhielten mindestens zwei verschiedene Therapien. Unklar blieb diese Tatsache bei zehn der Patientinnen und

Patienten. Die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und cART lag im Mittel bei 3,7 Jahren und betrug zwischen null und 25 Jahren (n=69). Dabei begannen 44,4 % der Patientinnen und Patienten (n=36) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung mit einer cART, was sich aus Abbildung 14 ergibt.

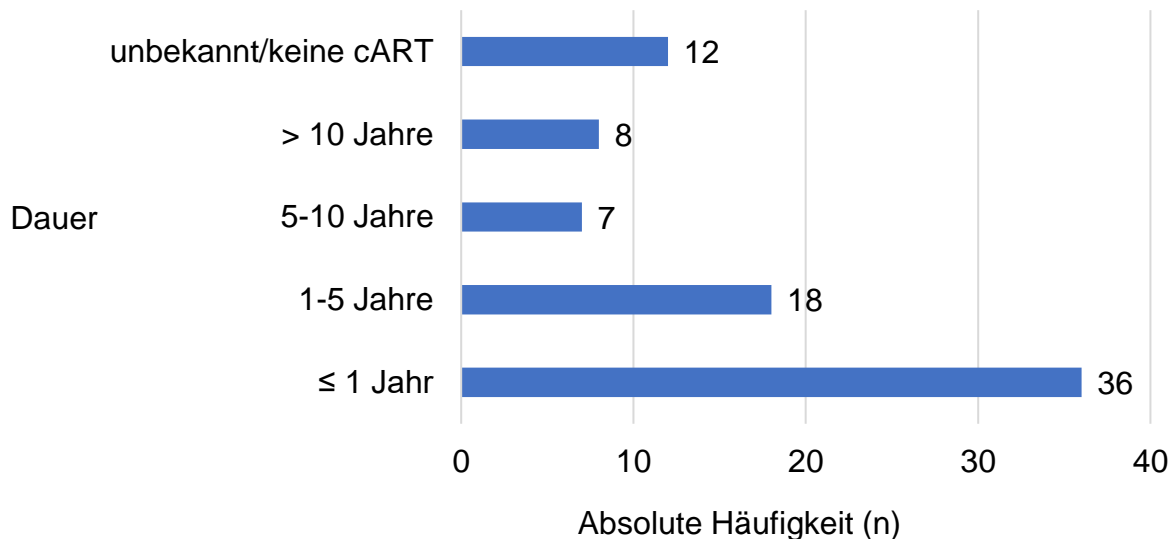


Abb. 14: Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Beginn einer cART

Zwischen dem Beginn der cART und dem Tod der Patientinnen und Patienten vergingen im Schnitt zwölf Jahre, die Spannweite betrug 0 - 26 Jahre (n=69). Zwischen dem Zeitpunkt des Beginns der letzten cART und dem Versterben der Patientinnen und Patienten lagen im Mittel 4,2 Jahre, wobei zwischen null und 14 Jahre vergingen. Insgesamt nahmen über 46 % der Patientinnen und Patienten (n=38) mehr als zehn Jahre eine cART ein, etwas weniger als ein Drittel von ihnen (n=10) sogar mehr als 20 Jahre, siehe auch Abbildung 15.

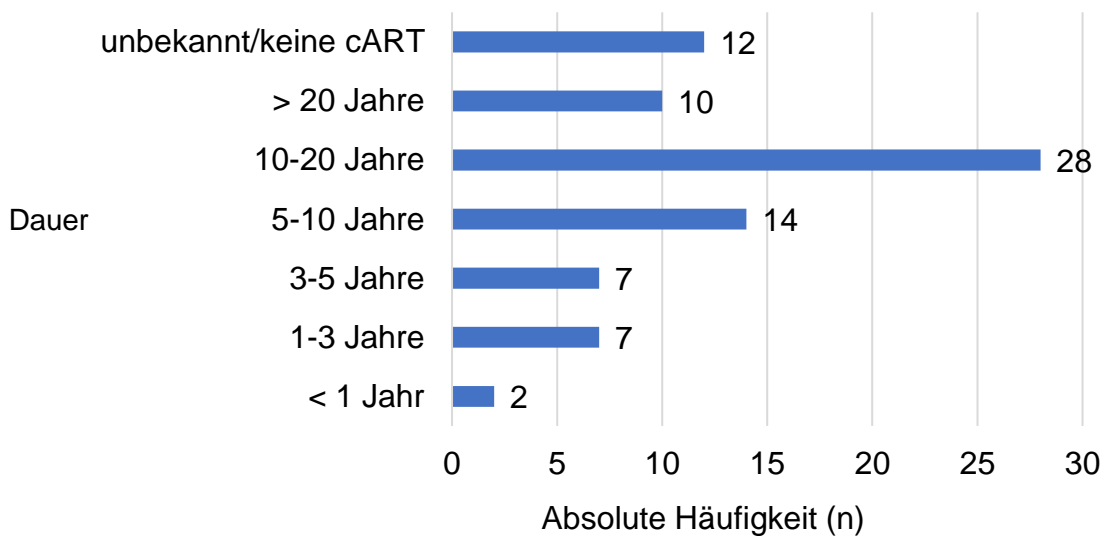


Abb. 15: Dauer einer cART-Einnahme bis zum Tod

3.2.14 Todesursachen

Die Auswertung der Daten zu den Todesursachen der Patientinnen und Patienten ergab, dass lediglich 17,2 % der HIV-infizierten Personen definitiv an AIDS-definierenden Erkrankungen starben. Demgegenüber stehen 67,9 % der Todesfälle HIV-infizierter Personen durch nicht HIV- oder AIDS-assoziierte Erkrankungen sowie 14,8 % unbekannte Todesursachen. Bei den AIDS-definierenden Erkrankungen überwiegen die Infektionen (n=9). Hiervon ist die Mehrheit (n=5) eine Infektion mit *Pneumocystis jirovecii*, die übrigen Infektionen waren ohne eindeutige Erregerangabe. Weiterhin erkrankten vier Patientinnen und Patienten an einem Non-Hodgkin-Lymphom, ein Patient starb am Wasting-Syndrom. Insgesamt waren Nicht-AIDS-Malignome die häufigste Todesursache (n=16) und somit auch führend in der Gruppe der nicht AIDS-verursachten Tode. Es folgen in dieser Gruppe Herz-Kreislauf-Erkrankungen (n=11), nicht HIV-assoziierte Infektionen (n=10), Lebererkrankungen (n=6), hiervon alle bei chronischer Hepatitis Ko-infektion, Suizide (n=5) und sonstige Ursachen (n=7). Betrachtet man isoliert die Krankheitsbilder war die häufigste Todesursache das Bronchialkarzinom. Hieran verstarben 11,1% der Patientinnen und Patienten (n=9). Abbildung 16 stellt die absolute Verteilung der Todesursachen graphisch dar. Abbildung 17 zeigt die relative Verteilung insgesamt. Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die relativen Verteilungen in den beiden Untergruppen.

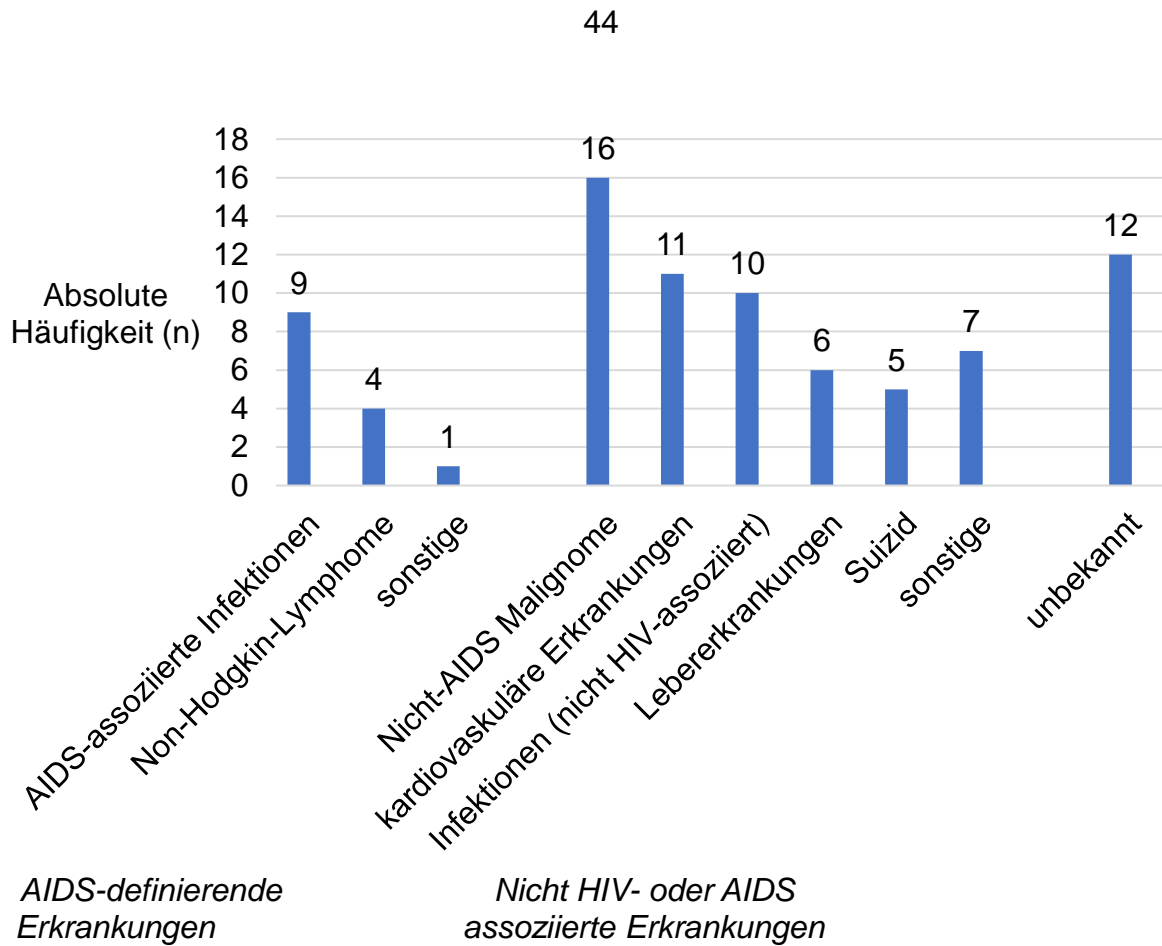


Abb. 16: Verteilung der Todesursachen

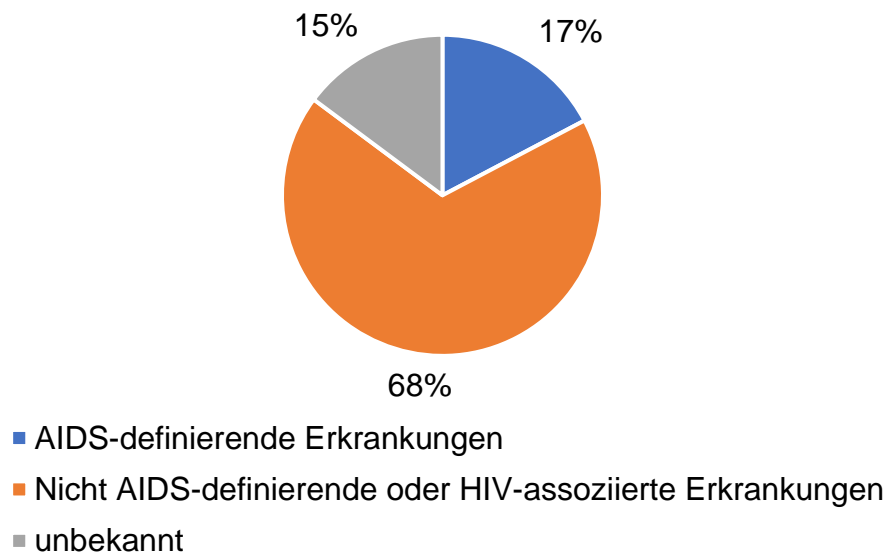


Abb. 17: Relative Verteilung der Todesursachen insgesamt

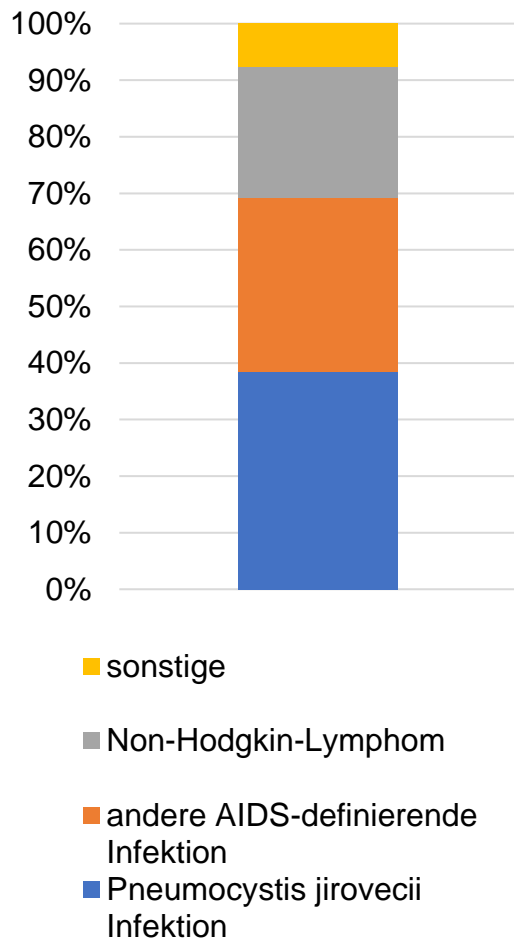


Abb. 18: Relative Verteilung AIDS-definierender Todesursachen

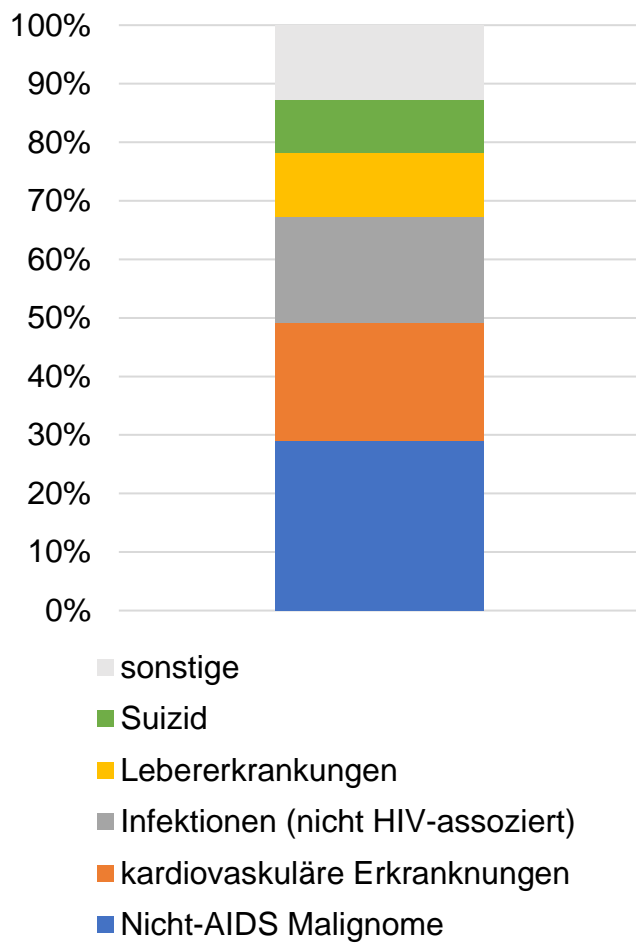


Abb. 19: Relative Verteilung Nicht HIV-assoziiierter Todesursachen

Bei Betrachtung der Verteilung der Todesursachen in den einzelnen Jahren, siehe Abbildung 20, zeigt sich eine weitestgehend homogene Verteilung, die den zu erwartenden Schwankungen unterlag. Lediglich ein höherer Anteil unbekannter Todesursache in den weiter zurück liegenden Untersuchungsjahren ist zu erkennen.

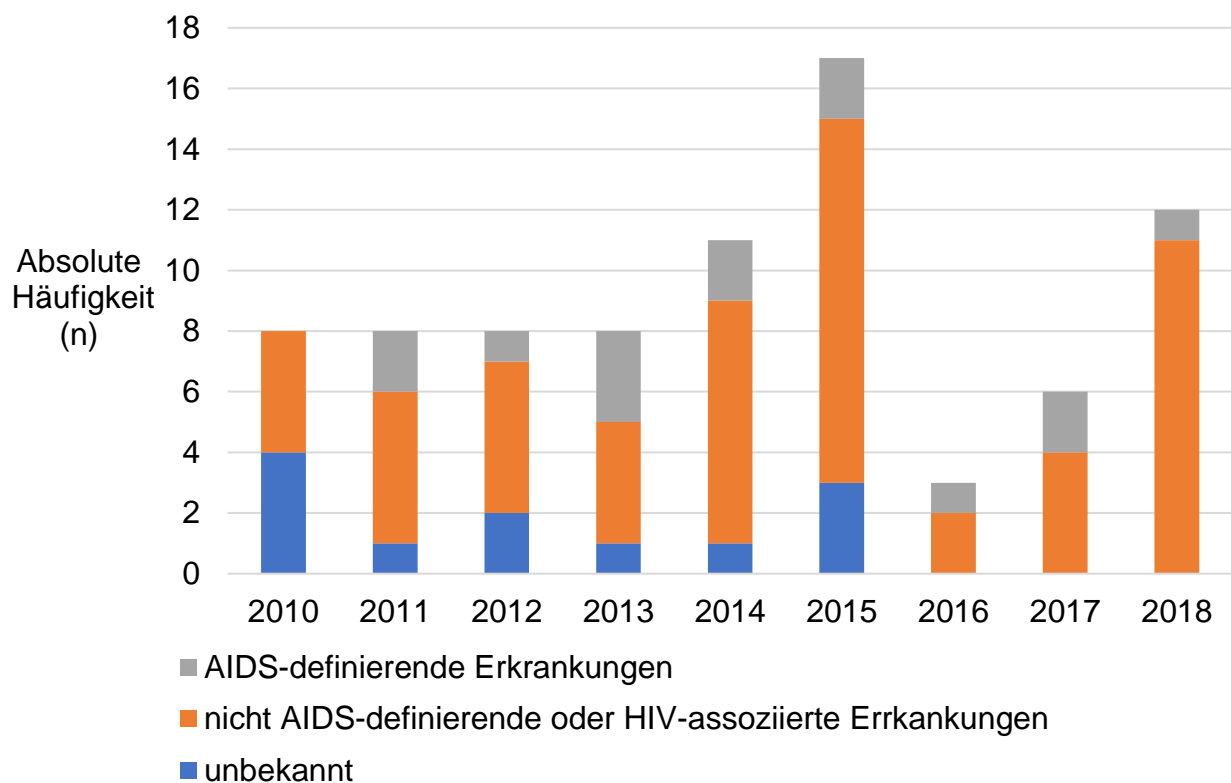


Abb. 20: Verteilung der Todesursachen nach Jahren

Weiterhin zeigt sich eine auffällige Verteilung der Todesursachen nach Einteilung in die klinische CDC-Klassifikation bei Diagnosestellung. Der relative Anteil AIDS-definierender Erkrankungen als Todesursache ist bei Patientinnen und Patienten, die sich im klinischen Stadium B & C befanden, deutlich höher (21,4 % bzw. 23,9 %). Bei Patientinnen und Patienten, die sich im klinischen Stadium A befanden, starb niemand an einer AIDS-definierenden Erkrankung. Abbildung 21 zeigt die absolute Darstellung nach dieser Einteilung.

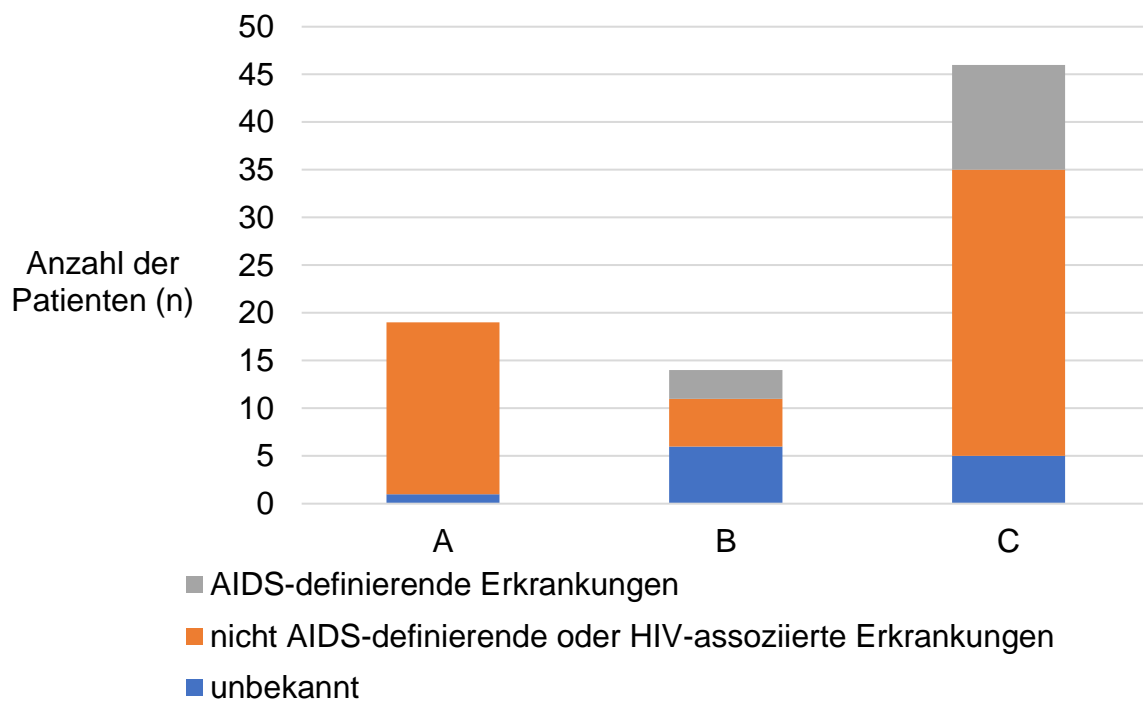


Abb. 21 Verteilung der Todesursachen nach Einteilung in die klinische CDC Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Verfolgt man die Todesfälle nach der Einteilung anhand des Protokolls der Universität Kopenhagen auf die Fragestellung hin, inwiefern der Tod in Bezug zu einer Immundefizienz stand, zeigt sich das in Abbildung 22 dargestellte Ergebnis. Neben der Todesursache spielen bei dieser Einteilung auch die letzte CD4-Zellzahl sowie die Unmittelbarkeit des Todes eine Rolle.

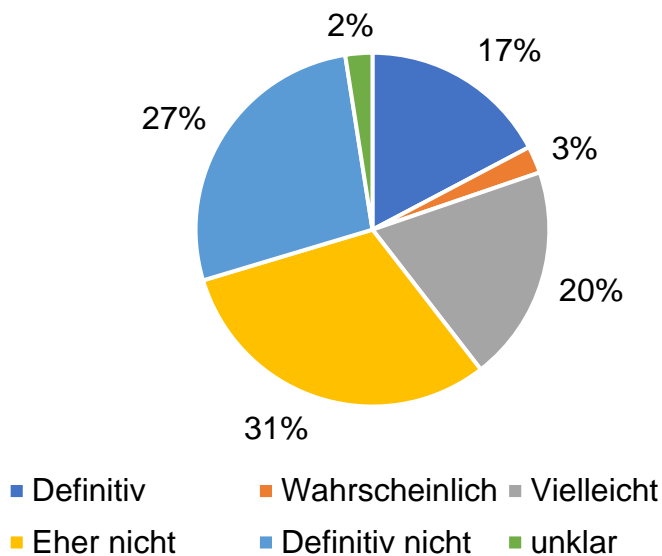


Abb. 22: Einteilung nach dem CoDe Protokoll der Universität Kopenhagen: Bezug der Todesursache zu einer Immunschwäche.

3.2.15 Laborparameter bei Tod

Bei der Auswertung der zuletzt erfassten Laborparameter im Blut der Patientinnen und Patienten ergab sich folgendes Bild: Der Hämoglobinwert in g/dl lag im Median bei 11,4 und somit unter der Norm (n=80). Nur knapp 41 % der Patientinnen und Patienten (n=33) hatten einen Wert im Normbereich zwischen 12,3 und 17 g/dl. Das Minimum liegt bei 5,3 g/dl, das Maximum bei 16,9 g/dl. Siehe Abbildung 23.

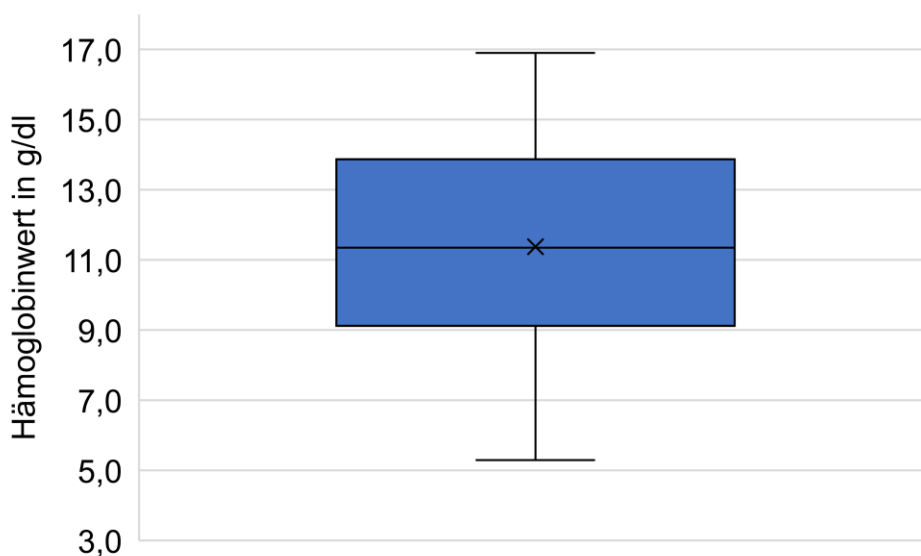


Abb. 23: Verteilung letzter Hämoglobinwert im Blut vor Tod

Der Median der letzten Gesamtzahl der Leukozyten im Blut liegt bei 5.395 Zellen/ μ l (n=79). Knapp 57% aller Patientinnen und Patienten (n=45) lagen im Normbereich zwischen 4.000 -10.000 Zellen/ μ l. 60 Zellen/ μ l sind das Minimum, 35.150 Zellen/ μ l das Maximum, dargestellt in Abbildung 24.

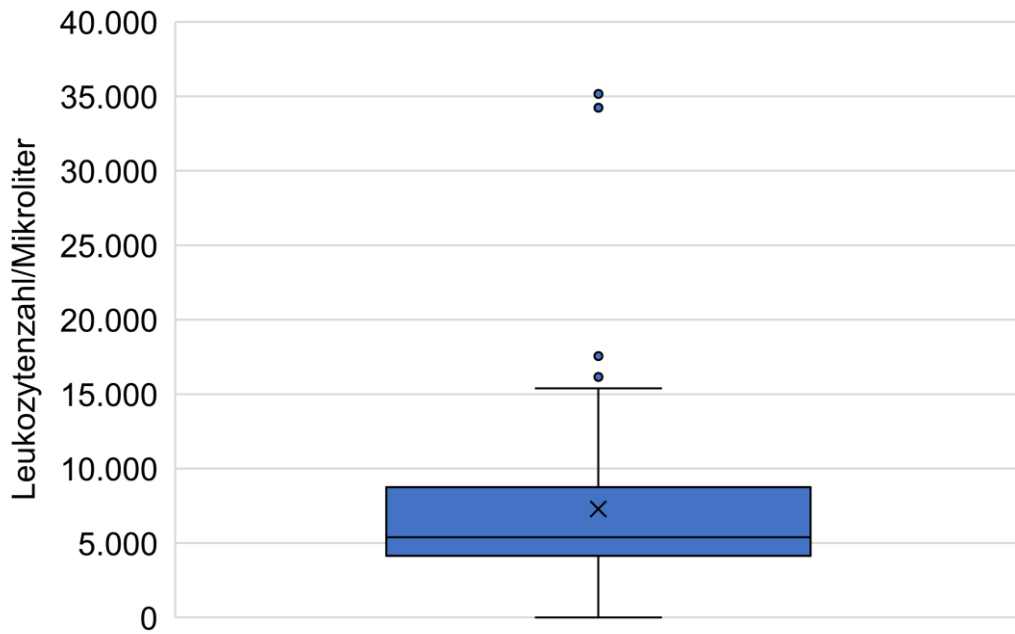


Abb. 24: Verteilung letzte Gesamtzahl Leukozyten im Blut vor Tod

Der Median der Thrombozytenzahl vor Tod liegt (n=79) bei 161 (1000 Zellen/ μ l). Dabei lagen 53 % der Patientinnen und Patienten (n=42) im Normbereich zwischen 150-400 (1000 Zellen/ μ l). Der niedrigste erfasste Wert beträgt 9000 Zellen/ μ l, siehe auch Abbildung 25.

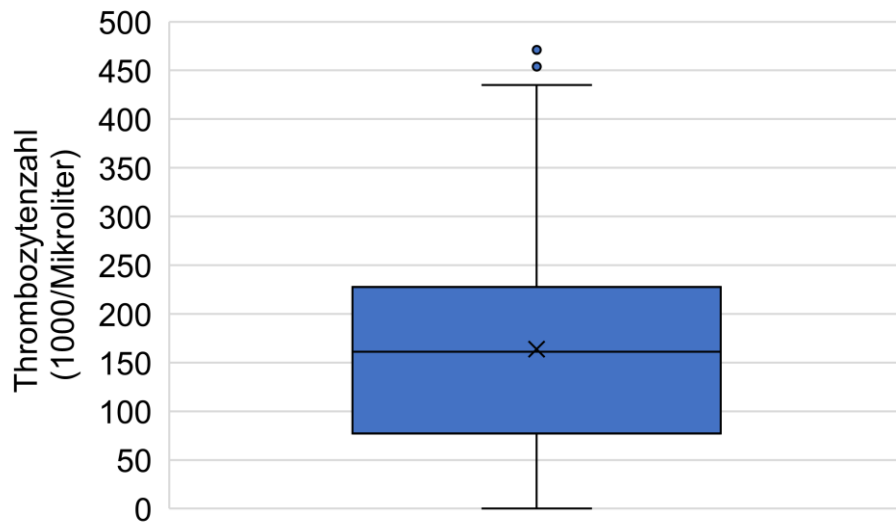


Abb. 25: Letzte Thrombozytenzahl im Blut vor Tod

Der Median aller zuletzt vor Tod erfassten Serumkreatininwerte liegt bei 1,11 mg/dl. Hierbei lagen 62 % der Patientinnen und Patienten (n=48) unter dem Normwert von 1,3 mg/dl. Das Minimum liegt bei 0,26 mg/dl, das Maximum bei 6,35 mg/dl. Dies ist dargestellt in Abbildung 26.

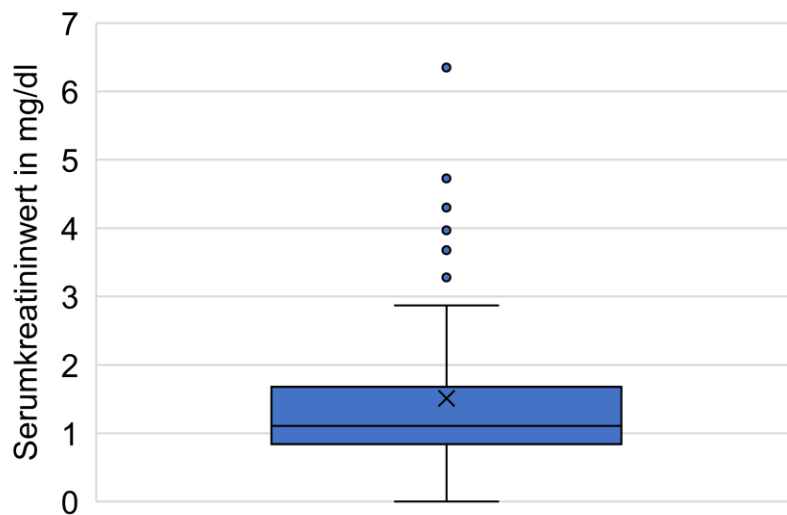


Abb. 26: Letzter Kreatininwert im Serum vor Tod

4. Diskussion

4.1 Limitationen

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. Die Daten wurden aus verschiedenen Quellen zusammengetragen und waren in einigen Fällen nicht vollständig. Eine exakte Einordnung in das Protokoll „Coding causes of death in HIV“ der Universität Kopenhagen (Copenhagen HIV Programme (CHIP), 2013) war deshalb nicht möglich, sodass dieses nur als Leitfaden für die einzelnen Auswertungspunkte diente. So ist beispielsweise der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen keine Todesursache ermittelt werden konnte, deutlich höher als in zu vergleichenden Kollektiven (Morlat et al., 2014; Smith et al., 2014; Weber et al., 2013). Diese Tatsache limitiert sicherlich die Aussagekraft und die Signifikanz der Untersuchung in einigen Teilen, wenngleich auch die erfassten Daten angesichts des zuverlässigen Dokumentationssystems als korrekt angesehen werden können. Aufgrund der Größe des Kollektivs ist zudem die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die verstarben, geringer als in den genannten Studien, was ebenfalls eine Limitation mit sich bringt und tiefergehende statistische Analysen in Bezug auf gewisse Risikofaktoren und Trends auch in Subgruppen nicht zulässt. Die Spezialisierung des Universitätsklinikums Bonn als Zentrum für hepatologische Erkrankungen aber auch weitere Faktoren, wie ein hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit intravenösem Drogenabusus, führen dazu, dass das Kollektiv nicht als repräsentativ für HIV-Patientinnen und -Patienten in Deutschland, oder sogar darüber hinaus, gesehen werden kann. So sollten in folgenden Studien größere Kollektive mit weniger Spezialisierungspunkten ausgewertet werden, um die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf alle HIV-Patientinnen und -Patienten in Deutschland zu gewährleisten. Weiterhin bleibt festzustellen, dass die strikte Einteilung nach zugrunde liegenden Todesursachen nur ansatzweise Kausalitäten widerspiegeln kann. Die Komplexität der HIV-Infektion für sich, aber auch der Zusammenhang mit anderen verschiedenen Erkrankungen, lässt sich nicht ohne weiteres in einer einfachen Einteilung zusammenfassen. Nichtsdestotrotz kann diese Untersuchung als wichtiger Anhaltspunkt für die Entwicklung und Trends der HIV-Infektion bei Patientinnen und Patienten in Deutschland, aber vor allem für das Bonner Kollektiv gesehen und mit anderen Kollektiven verglichen werden, um den Stand der Versorgung von HIV-

Patientinnen und -Patienten zu dokumentieren und eine weitere Optimierung der Therapie zu erreichen.

4.2 Allgemeine Merkmale des Kollektivs

Betrachtet man zunächst einmal die Merkmale des Kollektivs, sind diese in der vorliegenden Untersuchung typisch für eine west-europäische HIV-Kohorte mit einem dominierenden Anteil kaukasischer Männer. Das Transmissionsrisiko war im Bonner Kollektiv etwas häufiger intravenöser Drogenabusus sowie Hämophilie bzw. Übertragung durch Blutprodukte als in zum Vergleich herangezogenen Studien (Ehren et al., 2014; Morlat et al., 2014; Smith et al., 2014; Weber et al., 2013). Letzteres sicherlich aufgrund der Tatsache, dass das Universitätsklinikum Bonn ein Zentrum für Erkrankte mit Hämophilie ist und somit eine übergreifende Behandlung dieser Patientinnen und Patienten von Anfang an erfolgte. Da der Anteil von MSM etwa im Durchschnitt der oben genannten Untersuchungen liegt, zeigt sich, dass heterosexuelle Kontakte als HIV-Übertragungsweg etwas seltener vorkamen. Der Median des Alters bei Tod liegt mit 51 Jahren etwas höher bei Ehren et al. (47 Jahre), Weber et al. (47 Jahre) sowie deutlich höher als bei Smith et al. (43 Jahre). Lediglich bei Morlat et al. liegt der Median des Alters bei Tod mit 50 Jahren nur geringfügig niedriger. Es zeigt sich also einmal mehr, dass viele HIV-infizierte Patientinnen und Patienten in einem recht jungen Alter verstarben. Auch wenn der Anteil von Patientinnen und Patienten, die jünger als 35 Jahre bei Tod alt waren, mit 3,7 % im Vergleich zum Köln-Bonner-Kollektiv von Ehren et al. deutlich niedriger ist. Im Gegenzug ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren bei Tod mit 13,5 % deutlich höher im Vergleich zum Kollektiv von Ehren et al. mit 8 %. Hierbei spielen jedoch auch der frühere Untersuchungszeitraum und die gesamte Alterung des HIV-Kollektivs eine Rolle. Die Verteilung der Komorbiditäten, der hohe Anteil von intravenösen Drogenabusus als Transmissionsrisiko sowie der hohe Anteil von Suiziden mit 6,2 % aller Todesursachen zeigen aber auch, dass es sich beim Bonner HIV-Kollektiv um eine sehr vulnerable Patientengruppe handelt. Dies macht Vergleiche mit der Lebenserwartung und der Mortalität der Gesamtbevölkerung schwierig. Weiterführend ist der Gesamtanteil an chronisch Hepatitis-koinfizierten Patientinnen und Patienten mit 32,1 % im Vergleich zu den erwähnten Studien erhöht, was sich auch aus der Spezialisierung

des Universitätsklinikums Bonn in diesem Bereich ergibt. Lediglich die Schweizer Kohorte wies einen höheren Anteil von Hepatitis-Infizierten auf, am ehesten infolge des intravenösen Drogenabusus als Transmissionsweg. Der Median des Body-Mass-Indexes liegt mit 21,7 kg/m² ähnlich hoch wie in den anderen Untersuchungen. Der hohe Anteil von Patientinnen und Patienten mit Untergewicht von knapp 15 % steht sicherlich im Zusammenhang mit dem auch in diesem Kollektiv gehäuften Auftreten eines Wasting-Syndroms. Weiterhin zeigt sich ebenfalls ein hoher Anteil von Rauchern mit 60,1 %, welcher jedoch in einigen der Untersuchungen mit 71 % beziehungsweise 82 % noch höher liegt. Das Alkoholkonsumverhalten lässt sich aufgrund der verschiedenen Definitionen nur schwer mit anderen Studien vergleichen, aber auch in dieser Untersuchung fand sich im Kollektiv gehäuft ein erhöhter Konsum. Betrachtet man die Komorbiditäten, liegt der Anteil von 12,3 % der Patienten mit Diabetes Mellitus nur unwesentlich höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung (Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, 2018). In anderen Untersuchungen schwankt dieser Anteil erheblich und ist nur bei Morlat et al. mit 10 % ähnlich hoch. Als häufigste Komorbidität trat jedoch eine arterielle Hypertonie auf. 23,4 % Prozent der Patientinnen und Patienten wiesen diese Erkrankung auf. Dieser Anteil liegt in anderen Studien geringfügig darunter. Zwar liegt der Anteil damit unter der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung (Robert Koch-Institut, 2017). Jedoch lässt sich vermuten, dass nicht nur aufgrund des Patientenguts die Dunkelziffer in unserer Untersuchung weitaus höher liegt. Die Tatsache, dass zudem jede(r) fünfte Patient gesichert an einer koronaren Herzerkrankung litt, unterstreicht zusätzlich das hohe Risiko des Kollektivs für kardiovaskuläre Ereignisse. Auffallend hoch ist sicherlich auch der Anteil von 39,5 % der Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, der in etwa im selben Bereich liegt wie in anderen Studien. Die Gründe hierfür sind mannigfaltig. Nicht nur, dass gerade die Gruppe der Suchterkrankungen zu einem erhöhten Transmissionsrisiko durch intravenösen Drogenkonsum führt, so steht auch zweifelsfrei fest, dass die erschwerten Lebensumstände durch eine HIV-Infektion die Entstehung solcher Erkrankungen fördern können. Weiterhin gelten Zusammenhänge auf körperlicher Ebene zwischen der HIV-Infektion sowie der Einnahme einer antiretroviralen Therapie mit psychiatrischen Erkrankungen als möglich (Aidshilfe Köln e.V., 2015). Die oben genannten Komorbiditäten führten somit auch zum hohen Anteil an Komedikationen. Die Tatsache,

dass mehr als jede(r) dritte der verstorbenen Patientinnen und Patienten Psychopharmaka einnahm, ist ein weiterer Hinweis auf die psychische Belastung durch eine HIV-Infektion.

4.3 Aspekte der HIV-Infektion

Der Median der Dauer der HIV-Infektion liegt mit 15,5 Jahren etwas höher als im schweizerischen und im französischen Kollektiv. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten, die länger als 20 Jahre mit einer HIV-Infektion lebten, stieg deutlich im Vergleich zur Untersuchung von Ehren et al. und liegt bei 29,6 %. Dahingegen ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung starben, deutlich regredient mit nunmehr 6,2 %. Weiterhin zeigte sich, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhielten, mit 88,5 %, verglichen mit den genannten Untersuchungen, ähnlich hoch liegt. Auffallend ist jedoch der hohe Anteil von Patientinnen und Patienten mit Viruslast unter der Nachweisgrenze bei Tod, welcher bei knapp über 70 % liegt und somit deutlich höher ist als bei Ehren et al. und im französischen Kollektiv. Dies ist zum einen auf eine höhere Effektivität der antiretroviralen Therapie im vergangenen Jahrzehnt zurückzuführen, aber auch auf besser verträgliche Kombinationen und der daraus resultierend gestiegenen Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten. Der Median der Dauer der cART-Einnahme bis zum Tod liegt bei 13 Jahren, während sie im Schweizer Kollektiv bei 9,5 Jahren liegt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die über 10 Jahre eine cART einnahmen, liegt mit 46 % in dieser Untersuchung auch höher als bei Ehren et al. Der Median der CD4-Zellzahl bei Tod ist mit 260,5 Zellen/ μ l in etwa im selben Bereich wie in den erwähnten Studien. Während bei Ehren et al. 44 % der Patientinnen und Patienten bei Tod eine CD4-Zellzahl unter 200/ μ l aufwiesen, liegt der Anteil in dieser Untersuchung bei 37 %. Der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten, welche erst in einem späten Stadium ihre HIV-Diagnose erhielten, also bereits eine AIDS-definierende Erkrankung hatten und eine verminderte CD4-Zellzahl aufwiesen, führt dazu, dass trotz konsequenter antiretroviraler Therapie und einer erfolgreichen Suppression der Viruslast, die CD4-Zellzahlen häufig nur wenig bis mäßig wieder anstiegen. Denn der Anteil von Patientinnen und Patienten, welche sich bereits im klinischen Stadium C befanden, sich also als

sogenannte „Late-Presenter“ bei Diagnosestellung zeigten, liegt bei knapp 53,1 %. Während im französischen Kollektiv knapp 60 % der Patientinnen und Patienten diesem Stadium zugewiesen wurden, so waren es in der Schweizer Kohorte nur 42,7 %. Die Vielzahl an Erkrankungen der CDC-Klassifikation in den Stadien B & C unterstreicht dieses Phänomen deutlich. Insgesamt zeigte sich also Folgendes: Obwohl Patientinnen und Patienten im vergangenen Jahrzehnt in der Bonner Kohorte häufig erst spät diagnostiziert wurden, lebten sie dennoch oft sehr lange mit der HIV-Infektion und wiesen meist eine längere Überlebenszeit auf im Vergleich zu früheren Untersuchungen. Dies ist sicherlich auch auf eine effektivere, besser verträglichere und somit länger durchgeführte Therapie zurückzuführen, welche sich meist durch eine Viruslast unter der Nachweisgrenze als erfolgreiche Therapie verifizieren ließ.

4.4 Todesursachen

Zahlreiche nationale und auch internationale Studien belegten im vergangenen Jahrzehnt einen Rückgang AIDS-verursachter Todesfälle bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten (Morlat et al., 2014; Schwarcz et al., 2014; Smith et al., 2014). Insbesondere der Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit der retrospektiven Studie von Ehren et al., welche im Jahr 2013 veröffentlicht wurde, ist bedeutend. Hierbei war neben der Kölner Kohorte auch das Bonner HIV-Kollektiv miteingeschlossen. Im vorliegenden Kollektiv liegt der Anteil der AIDS-verursachten Todesfälle mit 17,2 % deutlich niedriger als in der Arbeit von Ehren et al., aber auch als in der europäischen Multi-Kohortenstudie und im französischen Kollektiv, welche einen Anteil AIDS-verursachter Todesfälle von 29 % beziehungsweise 25 % bei HIV-infizierten Menschen aufzeigen. Im japanischen Kollektiv lag der Anteil sogar bedeutend höher mit 39% (Nishijima et al., 2020). Ein ähnlich geringer Anteil zeigt sich nur in der Schweizer Kohorte (Weber et al., 2013). Der Anteil opportunistischer Infektionen und AIDS-definierender Malignome ist ebenfalls in etwa gleich wie im Schweizer Kollektiv. Das Auftreten von *Pneumocystis jirovecii* Pneumonien war entweder Erstmanifestation der Krankheit oder Folge von Incompliance und Therapieabbrüchen sowie konsekutiver Abfall der CD4-Zellzahl. Diese Tatsache unterstreicht einmal mehr, wie wichtig eine frühe Diagnosestellung ist, aber auch eine sich daran anschließende konsequente Durchführung der Therapie, um das Auftreten von

AIDS-verursachten Todesfällen zu verhindern. In der Köln-Bonn Kohorte waren Non-Hodgkin-Lymphome mit 16 % deutlich häufiger ursächlich für den Tod von HIV-infizierten Patientinnen und Patienten als in dieser Untersuchung mit 4,9 %. Allerdings spielt hier sicherlich auch die Spezialisierung des Kölner Zentrums für onkologische Erkrankung eine wichtige Rolle. Weiterhin war ebenfalls auffällig, dass bei drei der vier Patienten, die in dieser Untersuchung an einem Non-Hodgkin-Lymphom starben, sowohl der CD4-Nadir und auch die letzte CD4-Zellzahl trotz konsequenter Therapie extrem niedrig (<60 Zellen/ μ l) war. Diese Beobachtungen waren bereits in einer britischen Studien untersucht worden und konnten hier bestätigt werden (Bower et al., 2009). Auch diese Erscheinung verdeutlicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung. Weiterhin setzte sich in unserer Untersuchung der Trend des Anstiegs von Nicht-AIDS Malignomen mit 19,8 % und kardiovaskulärer Erkrankungen mit 13,6 % als Todesursachen fort, deren Anteil in der Untersuchung von Ehren et al. geringer ist. Hierfür sind sicherlich mehrere Faktoren ursächlich. Zum einen haben die hohe Inzidenz an Komorbiditäten sowie weitere Lebensgewohnheiten einen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten dieser nicht AIDS-verursachten Todesfälle. Zum anderen führt auch die steigende Lebenserwartung HIV-infizierter Patientinnen und Patienten zu einem vermehrten Auftreten solcher Erkrankungen. Zahlreiche Studien belegen bereits einen Zusammenhang zwischen einer chronischen HIV-Infektion und dem Auftreten von Nicht-AIDS assoziierten Malignomen aber auch von kardiovaskulären Erkrankungen. Auch die antiretrovirale Therapie wird in vielen Untersuchungen als weiterer Risikofaktor diskutiert. Auch wenn noch nicht abschließend geklärt ist, welche Pathomechanismen des veränderten Immunstatus genau zu diesen Erkrankungen führen, so ist zweifelsfrei belegt, dass eine chronische Inflammation das Auftreten solcher Erkrankungen begünstigt (Wang et al., 2014; Worm et al., 2010). Das weitere Verstehen dieser komplexen Zusammenhänge sollte also nach wie vor Gegenstand der HIV-Forschung bleiben. In diesem Zusammenhang ist auch die extreme Häufung von Bronchial-Karzinomen mit einem Gesamtanteil von fast 10 % auffällig. Betrachtet man jedoch den Anteil an Rauchern, so ist diese Erscheinung wenig verwunderlich. Gerade für dieses vulnerable Patientenkollektiv scheint deshalb auch eine konsequente Aufklärung und Tabakprävention von immenser Bedeutung, um einen solchen Anteil wieder zu verringern. Zu diskutieren ist sicherlich auch der Anteil von 12,3 % der Patientinnen und Patienten, welche an einer Nicht-AIDS-definierenden oder Nicht-

HIV-assoziierten Infektion starben. Dieser Anteil liegt in den zu vergleichenden Kollektiven mit etwa 10 % meist etwas niedriger. Sicherlich spielt auch bei diesen Patientinnen und Patienten eine gewisse Suppression des Immunsystems eine Rolle. Allerdings bleibt festzuhalten, dass alle Patientinnen und Patienten dieser Gruppe eine Viruslast unter Nachweisgrenze und 70 % eine CD4- Zellzahl über 200 Zellen/ μ l aufwiesen. Zusätzlich ist der Median des Alters bei Tod, wie auch der Median der Dauer der HIV-Infektion etwas höher. Dies deutet zumindest darauf hin, dass einige der Patientinnen und Patienten sich bereits in einem fortgeschrittenen Alter befanden, in welchem die Anfälligkeit für solche Infektionen, wie zum Beispiel eine Influenza-Infektion, ohnehin höher ist als in der restlichen Bevölkerung. Dass sich mit 6,1 % mehr als jede(r) 20. HIV-infizierte Patient(in) suizidierte, weist auf eine bereits bekannte Herausforderung hin, zumal der Anteil in anderen Studien ähnlich hoch ist. Dabei fiel auf, dass die Patientinnen und Patienten jünger waren als im gesamten Kollektiv, denn 80 % waren zum Todeszeitpunkt jünger als 50 Jahre. Außerdem hatte die Mehrheit intravenösen Drogenabusus als Transmissionsweg. Die multimodale Versorgung dieser Gruppe ist von immenser Bedeutung, wenn man die Anzahl solcher Fälle reduzieren möchte. Der Anteil von Lebererkrankungen als Todesursache zeigt sich in dieser Untersuchung mit 7,6 % höher als in der Köln-Bonner Kohorte, liegt aber niedriger als in den anderen Kollektiven. Dabei ist der Anteil Hepatitis-koinfizierter Patientinnen und Patienten lediglich in der Schweizer Kohorte höher. Dieser Trend kann also auf die verbesserten Therapieoptionen der letzten Jahre, insbesondere bei der HCV-Infektion, zurückgeführt werden. Dennoch bleibt festzuhalten, dass alle Patientinnen und Patienten, die an einer Lebererkrankung verstarben, eine chronische Hepatitis-Koinfektion aufwiesen, sodass eine Therapie weiterhin möglichst allen Patientinnen und Patienten angeboten werden sollte. Es zeigt sich zudem ein höherer Anteil unbekannter Todesursachen mit 15 % als in den größeren, oben zitierten Studien. Dennoch liegt der Anteil niedriger als bei Ehren et al., was als erfreulich zu werten ist. Auffallend war zudem die Tatsache, dass in den weiter zurück liegenden Jahren der Untersuchung die Todesursache häufiger unbekannt bleibt. Dies kann sicherlich auf Dokumentationsgründe zurückgeführt werden. Patientinnen und Patienten, die im klinischen Stadium B & C der CDC-Klassifikation diagnostiziert wurden, starben zudem relativ gesehen häufiger an AIDS-definierenden Erkrankungen. Zweifelsohne unterstreicht die Beobachtung, dass niemand aus der Gruppe im Stadium

A an einer AIDS-definierenden Erkrankung starb, den Stellenwert einer frühzeitigen Diagnose. Der Anteil AIDS-definierender Erkrankungen liegt in verschiedenen Subgruppen, aufgeteilt nach Geschlecht und Transmissionsweg, immer unter 20 % und schwankte nur leicht. Das kleine Kollektiv macht eine exakte Darstellung allerdings hinfällig, da die Signifikanz solcher Ergebnisse nicht gegeben und ein Vergleich mit anderen Untersuchungen, welche aus deutlich größeren Kollektiven bestehen, somit obsolet gewesen wäre. Zusammenfassend zeigt auch die Einteilung der Todesfälle in Bezug auf eine Immundefizienz nach dem Protokoll der Universität Kopenhagen keine wesentliche Abweichung. Zwar ist bei zwei weiteren Patientinnen und Patienten eine Immunschwäche wahrscheinlich und bei 16 weiteren Patientinnen und Patienten möglicherweise ursächlich für den Tod. Sodass davon auszugehen ist, dass ohne Zweifel auch bei Patientinnen und Patienten, deren zugrunde liegende Todesursache keine AIDS-definierende Erkrankung war, die HIV-Infektion eine nicht unerhebliche Rolle im Mortalitätsprozess gespielt hat. Jedoch kann auch diese Einteilung die komplexen Zusammenhänge nur ansatzweise vervollständigen. Leider lässt sich in bisherigen Publikationen diese Einteilung nicht wiederfinden, was jedoch in Zukunft wünschenswert wäre.

4.5 Laborparameter bei Tod

Die erfassten Laborparameter vor Tod der Patientinnen und Patienten können vermutlich nur sehr allgemein den Gesundheitszustand des erfassten Kollektivs widerspiegeln. Zum einen variierte der Zeitpunkt der Erfassung sehr stark, nämlich zwischen einem Jahr und einem Tag vor dem Tod. Zum anderen fehlen Vergleichsmöglichkeiten mit anderen HIV-Kollektiven aber auch mit der Gesamtbevölkerung. Die Rückschlüsse, die aus diesen Daten gezogen werden können, sind aus wissenschaftlicher Sicht sehr begrenzt. Eine kurze Diskussion soll an dieser Stelle dennoch erfolgen. Lediglich 41 % der Patientinnen und Patienten hatten einen Hämoglobinwert im Normbereich, die Mehrheit der Patienten wies also eine Anämie auf, welche bereits isoliert als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität gesehen werden kann (Culleton et al., 2006). Dennoch können nur geringe Aussagen über die Ursachen einer Anämie bei HIV-Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer multifaktoriellen Genese in Bezug auf die HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie

getroffen werden (Kreuzer und Rockstroh, 1997). Eine Therapie der Anämie sollte, sofern möglich, jedoch ursachenspezifisch erfolgen, um die Prognose der Patientinnen und Patienten weiter zu verbessern. Die Gesamtzahl der Leukozyten schwankt erheblich und liegt aber bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten im Normbereich. Eine weitere Analyse der Daten erscheint aufgrund der Komplexität obsolet, jedoch sollte individuell bei jeder HIV-Patientin und jedem HIV-Patienten mit auffälligen Gesamtleukozytenwerten eine weitere Abklärung erfolgen. Diese Untersuchung zeigte ebenfalls einen hohen Anteil von 44 % der Patientinnen und Patienten mit einer Thrombopenie. Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten Blutungsneigung bei Thrombozytenwerten unter 50.000/ μ l liegt dabei bei 14 %. Der Zusammenhang einer verminderten Thrombozytenzahl und HIV bzw. AIDS wurde bereits früh beschrieben (Morris et al., 1982). Auch hier sind die Ursachen multifaktoriell. Eine Thrombozytopenie kann trotz Therapie längerfristig bestehen und bleibt ein signifikantes Problem der HIV-Infektion. Nicht zuletzt HCV-koinfizierte Patientinnen und Patienten sind besonders gefährdet und sollten kontrolliert werden (Marks et al., 2009). Auch wenn Blutungskomplikationen als Todesursache in dieser Untersuchung eine untergeordnete Rolle spielten, ist nicht zuletzt aufgrund des hohen Anteils koinfizierter Patientinnen und Patienten ein besonderes Augenmerk auf diesen Laborparameter bei der Therapie HIV-Infizierter Personen der Bonner Kohorte zu richten. Das zuletzt erfasste Serumkreatinin kann zwar nur als grober Richtwert für die Nierenfunktion der Patientinnen und Patienten betrachtet werden. Dennoch wiesen immerhin 38 % der Patientinnen und Patienten einen Wert über der Norm auf und hatten somit zumindest eine eingeschränkte Nierenfunktion. Inwiefern Langzeittoxizitäten, insbesondere der neueren antiretroviralen Medikamente, eine Rolle spielen, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Unbestritten bleibt aber, dass der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie und Diabetes Mellitus sicherlich einen Einfluss hierauf hat und das Verhindern von Sekundärkomplikationen auch in diesem Kollektiv eine Bedeutung haben sollte. Weiterhin sollten, soweit möglich, in Zukunft zusätzliche Parameter wie Cystatin C und die genaue Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate zur Objektivierung einer Nierenschädigung herangezogen werden. Die Auswertung der Laborparameter zeigt also im Ansatz die Vielzahl der Komplikationen und Auswirkungen einer HIV-Infektion sowie der Therapie auf den Organismus einer Patientin oder eines Patienten. Die sorgfältige Detektion und

Behandlung auftretender Komplikationen sollte also weiterhin eine hohe Priorität besitzen, da sie vermutlich die Prognose der Patientinnen und Patienten in Bezug auf die Lebenszeit aber auch -qualität verbessern.

5. Zusammenfassung

Zahlreiche Untersuchungen belegen einen Rückgang von AIDS-verursachten Todesfällen bei HIV-infizierten Menschen seit der Einführung wirksamer antiretroviraler Kombinationstherapien. Ziel der Untersuchung war es den Verlauf dieser Entwicklung zu verfolgen und die Todesursachen HIV-infizierter Patientinnen und Patienten dieses Jahrzehnts am Beispiel der Bonner Kohorte systematisch zu erfassen. Im Rahmen der Untersuchung wurden 81 Patientinnen und Patienten des Bonner HIV-Kollektivs erfasst, die im Zeitraum zwischen 2010 und 2018 verstorben waren. Neben den Todesursachen wurden parallel weitere Patientinnen- und Patientendaten, wie vor Tod erfasste Laborparameter, Komorbiditäten und Komedikationen erhoben und deskriptiv ausgewertet. Das untersuchte Kollektiv bestand überwiegend aus kaukasischen Männern, lediglich 19 % waren weiblich. Haupttransmissionsweg war MSM mit 38,3 %, vor IVDA mit 23,5 %. Nach Aufteilung in klinischer CDC-Klassifikation befanden sich bei Diagnosestellung: in Stadium A 25,3 %, in Stadium B 17,3 %, in Stadium C 57,3 %. Der Median des Alters bei Tod der Patientinnen und Patienten beträgt 51 Jahre. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten lebte länger als 15,5 Jahre mit der HIV-Infektion. 88,9 % der Patientinnen und Patienten erhielten bis zum Tod eine antiretrovirale Therapie, der Median der Dauer der cART-Einnahme liegt bei 13 Jahren. Der Median der letzten CD4-Zellzahl vor Tod (<12 Monate) liegt bei 260,5 Zellen/ μ l. 70 % der Patientinnen und Patienten hatten zuletzt eine HI-Viruslast im Blut unter Nachweisgrenze. Die Todesursache war in 17,3 % der Fälle eine AIDS-definierende Erkrankung, mit 6,1 % Pneumocystis jirovecii Pneumonie, 4,9 % andere AIDS-definierende Infektion, 4,9 % Non-Hodgkin-Lymphom und 1,2 % Wasting-Syndrom als vorkommende Entitäten. Nicht-AIDS-assoziierte Malignome waren mit 19,8 % am häufigsten ursächlich, fast die Hälfte dieser Patientinnen und Patienten starb an einem Bronchialkarzinom. Kardiovaskuläre Erkrankungen folgen mit 13,6 % vor Infektionen (Nicht HIV-assoziiert) mit 12,3 %. 7,4 % der Patientinnen und Patienten erlagen Leberkrankungen, alle bei chronischer Hepatitis-Koinfektion. 6,2 % begingen Suizid. 8,6 % hatten sonstige Todesursachen. In 14,8 % der Fälle blieb die Todesursache unbekannt. Schlussfolgernd wurde der Trend des Rückgangs AIDS-verursachter Todesfälle bei HIV-infizierten Patientinnen und Patienten bestätigt. Nicht-AIDS-Malignome und kardiovaskuläre Erkrankungen führen zunehmend

zum Tod von HIV-infizierten Menschen der Bonner Kohorte, obwohl die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bereits im Laufe des Lebens an AIDS-definierenden Erkrankungen erkrankte. Das Ergebnis ist auf die konsequent durchgeführte antiretrovirale Therapie zurückzuführen und unterstreicht deren Stellenwert. Es zeigt sich außerdem eine sehr vulnerable Gruppe mit einem hohen Anteil an Rauchern, Koinfektionen und Komorbiditäten, insbesondere im Bereich der psychischen Erkrankungen. Dies spiegelt die vielfältigen Herausforderungen bei der Therapie von Patientinnen und Patienten mit einer HIV-Infektion wider und macht multimodale Behandlungskonzepte unverzichtbar. Weiterhin zeigte sich, dass eine Diagnose in einem frühen HIV-Stadium mit einem geringeren Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen als Todesursache einherging. Prävention und frühzeitige Diagnostik müssen also weiterhin ein unverzichtbarer Faktor in der HIV-Arbeit bleiben. Dennoch zeigte diese Untersuchung einmal mehr, dass das tödliche Potential des HI-Virus weiter abnimmt. Eine HIV-Infektion kann zunehmend besser kontrolliert werden, auch wenn Therapienebenwirkungen und Immunsuppression Tribut gezollt werden muss. Weitere Fortschritte in diesem Bereich sind in Zukunft sicherlich noch zu erhoffen und auch zu erwarten.

6. Anhang

Tab. 7: HIV-Stadium, CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung nach den klinischen Kategorien A bis C Teil1 modifiziert nach: (Wasmuth und Rockstroh, 2007)

Kategorie A
<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Akute HIV-Infektion • Persistierendes Lymphadenopathie-Syndrom
Kategorie B
<ul style="list-style-type: none"> • Soorstomatitis, Soorpharyngitis • Chronische vulvovaginale Candidiasis (>1 Monat oder schlecht therapierbar) • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Dysplasie der Cervix uteri, Carcinoma in situ • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes zoster (mehrere Dermatome, Rezidiv) • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Persistierendes unklares Fieber > 38,5 °C • Persistierende unklare Diarrhöen (>1 Monat) • Bazilläre Angiomatose • Listeriose • Periphere Neuropathie

Tab. 8: HIV-Stadium, CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung nach den klinischen Kategorien A bis C Teil 2 modifiziert nach: (Wasmuth und Rockstroh, 2007)

Kategorie C
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis-Pneumonie (historischer Name weiterhin PCP; Erreger jedoch neu klassifiziert als <i>Pneumocystis jiroveci</i>) • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres) • Zerebrale Toxoplasmose • Ösophageale/ bronchopulmonale Candidiasis • CMV-Retinitis, generalisierte CMV-Infektion • Tuberkulose • MAI-Infektion, disseminiert oder extrapulmonal • Rezidivierende Salmonellenseptikämie • Chronische intestinale Cryptosporidiose (>1 Monat) • Chronische intestinale Isosporiasis (>1 Monat) • Extrapulmonale Cryptococcose • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Maligne Lymphome (immunoblastisch, Burkitt, primär zerebral) • Invasives Zervixkarzinom • Kaposi-Sarkom • HIV-Enzephalopathie • Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Wasting-Syndrom

Tab. 9: Wirkstoffklassen und Wirkstoffe Teil 1
 Zugelassene HIV-Medikamente in Deutschland (zusammengestellt aus: RoteListe® - online, 2021)

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe
Nukleosidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir ABC • Emtricitabin FTC • Lamivudin 3TC • Tenofovir TDF/TAF • Zidovudin AZ
Nicht- Nukleosidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz EFV • Nevirapin NVP • Rilpivirin RPV • Etavirin ETV • Doravirin DOR
Proteaseinhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir ATV • Darunavir DRV • Fosamprenavir FPV • Indinavir IDV • Lopinavir/r LPV/r • Nelfinavir NFV • Ritonavir RTV (meist nur niedrig dosiert zur Boosterung) • Saquinavir SQV • Tipranavir TPV

Tab. 10: Wirkstoffklassen und Wirkstoffe Teil 2
 Zugelassene HIV-Medikamente in Deutschland (zusammengestellt aus: RoteListe® -
 online, 2021)

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe
Andere Wirkstoffklassen	<ul style="list-style-type: none"> • Enfuvirtide ENFU (Fusionshemmer) • Maraviroc MVC (Corezeptor-Antagonist) • Raltegravir RAL (Integrasehemmer) • Dolutegravir DTG (Integrasehemmer) • Elitegravir EVG (Integrasehemmer) • Bictegravir BTG (Integrasehemmer) • Cobicistat (CYP3A-Hemmer, nur zur Boosterung verwendet) • Ibalizumab (Entryinhibitor) • Cabotegravir CAB (Integraseinhibitor)

7. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Verteilung des Merkmals Geschlecht	26
Abb. 2: Verteilung des Merkmals Transmissionsrisiko im erfassten Kollektiv	27
Abb. 3: Verteilung der Todesfälle auf Jahre im untersuchten Zeitraum.....	28
Abb. 4: Relative Verteilung des Merkmals Alter zum Zeitpunkt des Todes	29
Abb. 5: Häufigkeiten dokumentierter Komorbiditäten	32
Abb. 6: Häufigkeiten dokumentierter psychiatrischer und Suchterkrankungen	33
Abb. 7: Häufigkeiten der Komedikationen	34
Abb. 8: Verteilung des Body-Mass-Index	35
Abb. 9: Relative Verteilung des Merkmals Rauchstatus.....	35
Abb. 10: Relative Verteilung des Merkmals Alkoholkonsumverhalten.....	36
Abb. 11: Lebensdauer mit HIV-Diagnose	37
Abb. 12: Verteilung der letzten CD4-Zellzahl vor Tod	40
Abb. 13: Häufigkeit dokumentierter HIV-assoziierter und AIDS-definierender Erkrankungen.....	41
Abb. 14: Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Beginn einer cART	42
Abb. 15: Dauer einer cART-Einnahme bis zum Tod	43
Abb. 16: Verteilung der Todesursachen	44
Abb. 17: Relative Verteilung der Todesursachen insgesamt.....	44
Abb. 18: Relative Verteilung AIDS-definierender Todesursachen.....	45
Abb. 19: Relative Verteilung Nicht HIV-assoziierter Todesursachen.....	45
Abb. 20: Verteilung der Todesursachen nach Jahren	46
Abb. 21 Verteilung der Todesursachen nach Einteilung in die klinische CDC Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	47

Abb. 22: Einteilung nach dem CoDe Protokol der Universität Kopenhagen: Bezug der Todesursache zu einer Immunschwäche.....	48
Abb. 23: Verteilung letzter Hämoglobinwert im Blut vor Tod	48
Abb. 24: Verteilung letzte Gesamtzahl Leukozyten im Blut vor Tod.....	49
Abb. 25: Letzte Thrombozytenzahl im Blut vor Tod.....	50
Abb. 26: Letzter Kreatininwert im Serum vor Tod.....	50

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 HIV-Stadium Klassifizierung nach der Definition des Centre for Disease Control and Prevention anhand des klinischen Krankheitsstadiums und Anzahl der CD+ Helferzellen modifiziert nach: (Herold, 2019)	12
Tab. 2 Verteilung Alter bei Tod	29
Tab. 3 Koinfektionsstatus der Patienten.....	31
Tab. 4 Status der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation zum Zeitpunkt der Diagnose.	38
Tab. 5 Zuletzt gemessene Viruslast vor Tod, Klassifizierung nach Anzahl der HIV-RNA Kopien/ml	39
Tab. 6 Zuletzt gemessene CD4+ Helferzellen vor Tod	40
Tab. 7 HIV-Stadium, CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung nach den klinischen Kategorien A bis C Teil1 modifiziert nach: (Wasmuth und Rockstroh, 2007)	63
Tab. 8 HIV-Stadium, CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung nach den klinischen Kategorien A bis C Teil 2 modifiziert nach: (Wasmuth und Rockstroh, 2007)	64
Tab. 9 Wirkstoffklassen und Wirkstoffe Teil 1	65
Tab. 10 Wirkstoffklassen und Wirkstoffe Teil 2	66

9. Literaturverzeichnis

Aidshilfe Köln e.V., 2015: HIV und Depressionen. <https://www.aidshilfe.de/hiv-psyche-2019> (Zugriffsdatum: 25.05.2019)

Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N, Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)*, 2009; 23: 1397–1404

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 acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, N.Y.)*, 1983; 220: 868–871

Bower M, Fisher M, Hill T, Reeves I, Walsh J, Orkin C, Phillips AN, Bansi L, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Gazzard B, Leen C, Pillay D, Schwenk A, Anderson J, Porter K, Gompels M, Sabin CA, CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica*, 2009; 94: 875–880

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. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet (London, England)*, 1998; 351: 543–549

Centers for Disease Control (CDC). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis Pneumonia. *Morb Mortal Weekls Report*; 1981: 1981

Centers for Disease Control (CDC), 1993: CDC Klassifikation der HIV-Infektion. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2007-973602> (Zugriffsdatum: 22.11.2018)

Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2010

Copenhagen HIV Programme (CHIP), 2013: Protocol Coding Causes of Death in HIV. <https://www.chip.dk/Portals/0/files/Code%20Protocol%202.3.pdf> (Zugriffsdatum: 07.01.2019)

Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR, Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*, 2006; 107: 3841–3846

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2014: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. http://dstig.de/images/Leitlinien/deutsch_osterreichische%20leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20therapie%20der%20hiv_infektion%2006_2014.pdf (Zugriffsdatum: 07.12.2018)

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2018: Deutsch -Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-hiv-praeexpositionsprophylaxe> (Zugriffsdatum: 07.12.2018)

Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2019: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1#page=10&zoom=auto,-107,709> (Zugriffsdatum: 24.08.2019)

Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, 2018: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018 Die Bestandsaufnahme. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf (Zugriffsdatum: 26.08.2019)

Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, Vehreschild JJ, Fischer J, Gillor D, Wyen C, Lehmann C, Cornely OA, Jung N, Gravemann S, Platten M, Wasmuth JC, Rockstroh JK, Boesecke C, Schwarze-Zander C, Fätkenheuer G, Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection*, 2014; 42: 135–140

Edwards JK, Cole S, Breger TL, Rudolph JE, Filiatreau LM, Buchacz K, Humes E, Rebeiro PF, D'Souza G, Gill J, Silverberg MJ, Mathews C, Horberg MA, Thorne J, Hall I, Justice A, Marconi VC, Lima VD, Bosch RJ, Sterling TR, Althoff KN, Moore RD, Saag M, Eron J, Mortality Among Persons Entering HIV Care Compared With the General U.S. Population: An Observational Study. *Annals of Internal Medicine*, 2021; Online ahead of print (Zugriffsdatum 11.07.2021)

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C, CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*, 2006; 355: 2283–2296

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 (New York, N.Y.)*, 1984; 224: 500–503

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A, *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England journal of medicine*, 1981; 305: 1425–1431

Harrington M, Carpenter CC, Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet (London, England)*, 2000; 355: 2147–2152

Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C, Bannert N, National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 2017; 22

Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N, Causes of death among Danish HIV patients compared with population controls in the period 1995-2008. *Infection*, 2012; 40: 627–634

Herold G, Innere Medizin. Köln: Gerd Herold, 2019: 893-902

Hoffmann C, Rockstroh J, HIV 2018/2019. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2018

Infectious Diseases Society of America, Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. Official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2010; 50: 1387–1396

Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, d'Arminio Monforte A, Phillips A, Lundgren JD, Kirk O, Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. AIDS (London, England), 2012; 26: 315–323

Kreuzer KA, Rockstroh JK, Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. Annals of hematology, 1997; 75: 179–187

Lewden C, Bouteloup V, Wit S de, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, Kirk O, Obel N, Panos G, Ghosn J, Dabis F, Mary-Krause M, Leport C, Perez-Hoyos S, Sobrino-Vegas P, Stephan C, Castagna A, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Torti C, Mussini C, Isern V, Calmy A, Teira R, Egger M, Grarup J, Chêne G, All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. International journal of epidemiology, 2012; 41: 433–445

Lucas GM, Wu AW, Cheever LW, Adherence to antiretroviral therapy: an update of current concepts. Current HIV/AIDS reports, 2004; 1: 172–180

Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina J-M, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD, Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine, 2015; 373: 795–807

Madden E, Lee G, Kotler DP, Wanke C, Lewis CE, Tracy R, Heymsfield S, Shlipak MG, Bacchetti P, Scherzer R, Grunfeld C, Association of antiretroviral therapy with fibrinogen levels in HIV-infection. *AIDS (London, England)*, 2008; 22: 707–715

Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, Towner WJ, Horberg MA, Silverberg MJ, Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2016; 73: 39–46

Marks KM, Clarke RMA, Bussel JB, Talal AH, Glesby MJ, Brief Report: Risk Factors for Thrombocytopenia in HIV-infected Persons in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2009; 52: 595–599

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S, An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *The New England journal of medicine*, 1981; 305: 1431–1438

Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, d'Arminio Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD, Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet (London, England)*, 1998; 352: 1725–1730

Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, Georget A, Aouba A, Rosenthal E, May T, Chauveau M, Diallo B, Costagliola D, Chene G, Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS (London, England)*, 2014; 28: 1181–1191

Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karpatkin S, Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Annals of internal medicine*, 1982; 96: 714–717

Nishijima T, Inaba Y, Kawasaki Y, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanga H, Oka S, Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS*, 2020; 34: 913-921

Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD, Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 2006; 43: 27–34

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine*, 1998; 338: 853–860

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N, Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine*, 2000; 133: 21–30

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC, Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1980; 77: 7415–7419

Robert Koch-Institut, 2017: 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_01_gesundheitliche_lage3.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 26.08.2019)

Robert Koch-Institut, 2020: *Epidemiologisches Bulletin* 48/2020. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/48_20.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 10.07.2021)

Sandra Young, 2012: Talk of 'cure' at historic AIDS conference. <https://edition.cnn.com/2012/07/23/health/hiv-aids-conference/index.html> (Zugriffsdatum: 07.01.2019)

Sankatsing RR, Wit FW, Vogel M, Groot E de, Brinkman K, Rockstroh JK, Kastelein JJP, Stroes ESG, Reiss P, Increased carotid intima-media thickness in HIV patients treated with protease inhibitors as compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Atherosclerosis*, 2009; 202: 589–595

Schwarcz SK, Vu A, Hsu LC, Hessel NA, Changes in causes of death among persons with AIDS: San Francisco, California, 1996-2011. *AIDS patient care and STDs*, 2014; 28: 517–523

Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, Hassett J, Hirschman SZ, Cunningham-Rundles C, Adelsberg BR, Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *The New England journal of medicine*, 1981; 305: 1439–1444

Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD, Wit S de, Law M, el Sadr W, Kirk O, Friis-Moller N, Monforte Ad'A, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD, Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet (London, England)*, 2014; 384: 241–248

Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T, Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2004; 36: 808–816

UNAIDS, 2020: UNAIDS Data 2020. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf (Zugriffsdatum: 10.07.2021)

Wandeler G, Johnson LF, Egger M, Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Current opinion in HIV and AIDS*, 2016; 11: 492–500

Wang C-cJ, Silverberg MJ, Abrams DI, Non-AIDS-Defining Malignancies in the HIV-Infected Population. *Current infectious disease reports*, 2014; 16: 406

Wasmuth J-C, Rockstroh JK, HIV-Infektion. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 2007; 132: 673-685

Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, Calmy A, Bernasconi E, Schmid P, Flepp M, Kowalska J, Ledergerber B, Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV medicine, 2013; 14: 195–207

Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, Wit S de, Law M, Monforte Ad'A, Friis-Møller N, Kirk O, Fontas E, Weller I, Phillips A, Lundgren J, Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. The Journal of infectious diseases, 2010; 201: 318–330

Zündorf I, Wie fing alles an? Entdeckung und Ursprung des HI-Virus. Pharmazie in unserer Zeit, 2001; 30: 190–192

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen Rockstroh für die Überlassung des Themas, die geduldige Betreuung und seine freundliche Unterstützung bei der Planung und Bearbeitung dieser Dissertation.

Ich danke allen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik 1 des Universitätsklinikums Bonn. Die gute Zusammenarbeit in allen Phasen der Dissertation und die Unterstützung bei den Recherchearbeiten waren eine große Hilfe bei der Umsetzung dieser Untersuchung.

Meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Freundin und meinen Freunden danke ich für jegliche, vor allem auch moralische, Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertation.