

Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Risikofaktoren für cerebrovaskuläre Erkrankungen
bei antiretroviral behandelten, HIV-positiven
Patienten

Dissertation

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

Julia Schröer
2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Grabitz

Zusammenfassung

Die Überlebenszeiten von HIV-Patienten werden immer länger, so dass Begleiterkrankungen und Effekte der HIV-Therapie immer mehr in den Fokus der Behandler und Patienten gelangen. Bisher ist nicht eindeutig belegt worden, ob die HIV-Erkrankung an sich in Abhängigkeit von Surrogatmarkern wie Viruslast oder CD4+-Zellzahl einen unabhängigen Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen darstellt. Welchen Einfluss die kombinierte antiretrovirale Therapie (cART) und hier insbesondere die Medikation mit Proteaseinhibitoren hat, ist Gegenstand aktueller Forschung.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit bekannte Risikofaktoren, cART und HIV-Surrogatmarker Einfluss auf das cerebrovaskuläre Erkrankungsrisiko haben.

Dazu wurde die Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis interna mittels B-Mode Ultraschall bei HIV-Infizierten und Patienten mit AIDS untersucht, da sie als etablierter Marker für das vaskuläre Erkrankungsrisiko allgemein und besonders für das cerebrovaskuläre Risiko bekannt ist. Zusammenhänge mit bekannten vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, erhöhte LDL-Werte und arterielle Hypertonie wurden geprüft, die Dauer der HIV-Infektion und der Einnahme von cART und Proteaseinhibitoren sowie Korrelationen mit HIV-Surrogatmarkern wurden mithilfe statistischer Verfahren analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass signifikant positive Korrelationen zwischen einer höheren IMD und bestimmten Faktoren bestanden. So zeigte sich wie erwartet ein Zusammenhang mit dem Alter und den bekannten Risikofaktoren auch bei Patienten mit HIV-Infektion. Wir konnten aber ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Einnahme von cART in der Regressionsanalyse zeigen.

In der Langzeittherapie von HIV-Infizierten sollte den cerebrovaskulären Risikofaktoren besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Weiterführende Studien mit einer höheren Stichprobenanzahl sollten durchgeführt werden.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> (erworbenes Immundefekt-Syndrom)
cART	<i>combined Anti-Retroviral Therapy</i> (kombinierte antiretrovirale Therapie)
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CRP	C-reaktives Protein
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
HCV	Hepatitis C Virus
HAART	<i>Highly Active Anti-Retroviral Therapy</i> (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (humanes Immundefizienz Virus)
IMD	Intima-Media-Dicke
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Lip(a)	Lipoprotein a
MHz	Megahertz
MW	Mittelwert
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren
N.S.	nicht signifikant
PI	Proteaseinhibitor
RKI	Robert-Koch-Institut, Berlin
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ribonukleinsäure)
SD	Standardabweichung
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Die HIV-Infektion	1
1.1.1 Das Virus: HIV-1	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Natürlicher Verlauf der Erkrankung.....	3
1.1.4 Die CDC-Klassifikation/ Viruslast.....	4
1.2 Therapie der HIV-Infektion	5
1.2.1 Antiretrovirale, kombinierte Standardtherapie (cART)	5
1.2.2 Antiretrovirale Substanzen.....	6
1.2.3 Metabolische Veränderungen unter Proteaseinhibitoren	10
1.3 Zentralnervöse Störungen durch HIV-1.....	11
1.3.1 Die HIV-1-assoziierte Demenz	12
1.3.2 Cerebrovaskuläre Ereignisse und HIV/AIDS	12
1.3.3 Intima-Media-Dicke (IMD).....	13
1.3.4 Cerebrovaskuläre Ereignisse.....	15
2 Fragestellung der Arbeit.....	17
3 Patientenkollektiv und Methodik.....	17
3.1 Studienziel.....	17
3.2 Patientenkollektiv	17
3.3 Untersuchungsablauf	18
3.4 Statistik.....	18
3.5 Votum der Ethikkommission	19
4 Ergebnisse.....	20
4.1 Demographische Daten.....	20
4.1.1 Geschlechterverteilung.....	20
4.1.2 Altersverteilung.....	20

4.1.3	Dauer der HIV-Infektion	21
4.1.4	Infektionswege.....	21
4.1.5	CDC-Stadien	21
4.1.6	HIV-Surrogatmarker: CD4+-Zellzahl und Viruslast	22
4.1.7	Proteaseinhibitoreinnahme	23
4.2	Beschreibung der Variablen	23
4.2.1	Anzahl der Patienten in den drei IMD-Risikogruppen	23
4.2.2	Anteile der Patienten mit Risikofaktoren	24
4.3	Korrelationen	25
4.3.1	Vergleich der Risikofaktoren bezogen auf IMD und Viruslast/CD4+-Zellzahl	25
4.3.2	Korrelation zwischen der Dauer der PI-Einnahme/ cART und der Intima-Media-Dicke.....	29
4.4	Kreuztabellen	30
4.4.1	Risikofaktor Diabetes mellitus.....	30
4.4.2	Risikofaktor Hypertonie.....	31
4.4.3	Risikofaktor erhöhtes LDL	31
4.4.4	Risikofaktor erhöhte Triglyceride	32
4.5	Regressionsanalyse	32
5	Diskussion	33
6	Schlussfolgerungen	43
	Literaturverzeichnis	44

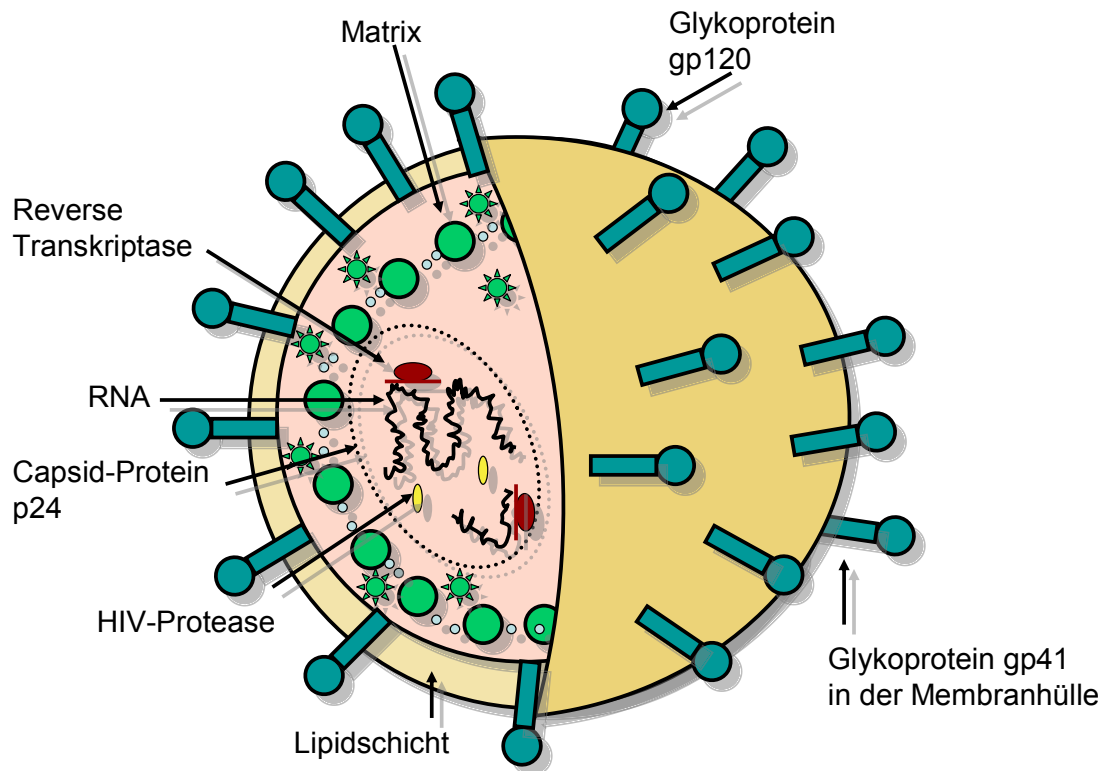
1 Einleitung

1.1 Die HIV-Infektion

1.1.1 Das Virus: HIV-1

HIV-1 (*Human Immunodeficiency Virus*) gehört zu den Lentiviren aus der Familie der Retroviren. HI-Viruspartikel sind im Durchmesser ca. 100nm groß und von einer Proteinhülle umgeben, auf der sich Strukturproteine befinden (Glykoproteine gp120 und gp41). Das Virus enthält im Innern ein Kapsid mit zwei Kopien einer einzelsträngigen Ribonukleinsäure (RNA), diese liegen als Komplex mit Nukleokapsidproteinen vor. Im Kapsid befinden sich weitere Enzyme wie z.B. die reverse Transkriptase, Protease und Integrase, die der Virusreplikation dienen (Abbildung 1). Nach Infektion über Schleimhäute werden zunächst dendritische Zellen, danach CD4+ präsentierende Zellen (vor allem T-Helferzellen und Zellen der Monozyten-Makrophagenlinie) infiziert. Der Replikationszyklus des Virus ist heute in vielen Einzelheiten bekannt: Das gp120 der Hülle bindet an den CD4-Rezeptor und einen Corezeptor, gp41 vermittelt die Annäherung von Virus und Zelle und führt zur Fusion ihrer Membranen. Nach dem Eintritt in die Wirtszelle fertigt das HI-Virus mit Hilfe seiner Reversen Transkriptase eine DNA-Kopie (Desoxyribonucleinsäure) der Virus-RNA an, die durch die Integrase in den Zellkern geschleust und in die zelleigene DNA integriert wird. Bei Aktivierung der Zelle können nun Virusbestandteile produziert werden, die jedoch vor der Ausschleusung durch die Protease bearbeitet werden müssen, um Infektiosität zu gewährleisten.

Die wichtigste pathogene Eigenschaft des HIV-1 ist die Fähigkeit zur Verminderung der Zahl von CD4+-Lymphozyten. Der resultierende Defekt der zellulären Abwehr ist verantwortlich für das Auftreten von opportunistischen Infektionen und Tumoren. Veränderungen sind weiterhin im ZNS (zentrales Nervensystem), im Knochenmark und in der Darmmukosa zu beobachten.



1.1.2 Epidemiologie

Nach Einschätzung von UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) waren Ende des Jahres 2014 weltweit knapp 37 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert, ungefähr 2 Millionen haben sich in diesem Jahr neu infiziert. Weltweit gab es 2014 etwa 1,2 Millionen Todesfälle durch HIV und AIDS. Die Staaten südlich der Sahara bleiben die am meisten betroffenen Gebiete, hier lebten in 2014 etwa 25,8 Millionen Erwachsene und Kinder mit HIV, das sind ca. 70% der weltweiten Gesamtzahl (UNAIDS, 2015).

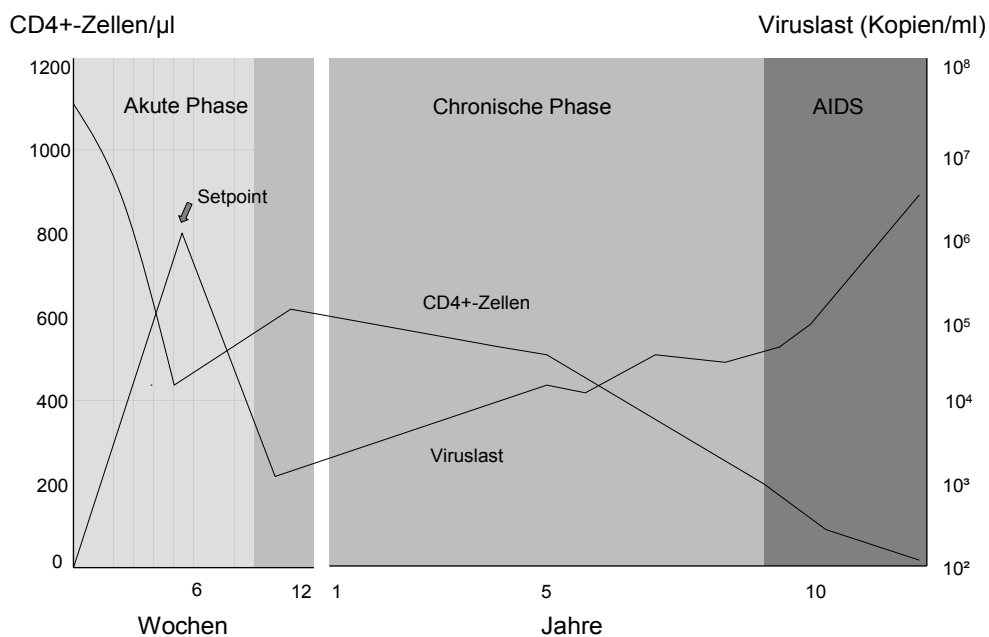
In Deutschland leben nach Angaben des Robert-Koch-Institutes (RKI) Ende 2014 ca. 84.000 Menschen mit HIV und AIDS, davon 15.000 Frauen. Die registrierte Zahl der Neuinfektionen beläuft sich im Jahr 2014 auf etwa 3200 Fälle und ist damit nach einer über mehrere Jahre konstanten Neuinfektionszahl wieder zunehmend. Dies wird auf eine verbesserte Datenerhebung sowie auf Migration zurückgeführt. Etwa 57.000 haben 2014 eine antiretrovirale Therapie erhalten (RKI, 2015).

Durch die Einführung der *Highly-Active-Anti-Retroviral-Therapy* (Hochaktive antiretrovirale Therapie, HAART) und Fortführung der Therapie unter dem Namen *cART* (*combined Anti-Retroviral Therapy*) ist die Inzidenz von AIDS seit Mitte der neunziger Jahre drastisch gesunken. Trotzdem starben in Deutschland 2014 etwa 480 Menschen mit HIV-Infektion.

1.1.3 Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die Phasen der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie werden durch den „natürlichen“ Verlauf der Erkrankung beschrieben. Kurz nach der Infektion kann ein akutes HIV-Syndrom auftreten, das durch grippeähnliche Symptome wie Fieber und unspezifische Lymphadenopathie charakterisiert ist und daher oft verkannt wird. Die Viruslast (HIV-RNA-Kopien/ml Blutplasma) steigt wenige Tage nach der Infektion steil an, um in den nächsten Wochen noch höhere Werte zu erreichen. Konsekutiv nimmt die Zahl der CD4+-Zellen drastisch ab, ihre Zahl stabilisiert sich jedoch nach einigen Monaten wieder. Durch das Auftreten von Antikörpern 4-6 Wochen nach der Infektion reduziert sich die Viruslast in der Regel auf weniger als 1% des Höchstwertes (*Setpoint*) und bleibt danach oft jahrelang auf stabil niedrigem Niveau (Abbildung 2). Je höher der virale *Setpoint* ist, desto schneller geht der Abfall der CD4+-Zellzahl in den nächsten Jahren vorstatten (Hubert et al. 2000; Kumarasamy et al. 2003).

Abbildung 2: natürlicher Verlauf der HIV-Erkrankung, eigene Darstellung



1.1.4 Die CDC-Klassifikation/ Viruslast

Die CDC-Klassifikation (*Centers of Disease Control and Prevention*) stellt ein nützliches Instrument für die Epidemiologie dar und erlaubt eine grobe Einschätzung des individuellen gesundheitlichen Zustands des HIV-Patienten. Aus einem höher klassifizierten Stadium gibt es keine Rückstufung in ein niedrigeres Stadium. Die letzte Einteilung von 1993 (Abbildung 3) ist jedoch heute überarbeitungswürdig, da die aktuelle Situation, die Möglichkeiten der Therapie und z.B. die Resistenzlage des Patienten unberücksichtigt bleiben, dies aber die Prognose entscheidend beeinflusst. Kategorie A definiert das asymptomatische Stadium der HIV-Infektion, Kategorie C Patienten mit AIDS und Kategorie B alle anderen Patienten (nicht mehr asymptomatisch, aber auch kein AIDS).

Abbildung 3: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

Laborkategorie (CD4+-Zellzahl/ μ l)	Klinische Kategorie		
	A (asymptomatisch)	B (symptomatisch, kein AIDS)	C (AIDS)
1 ≥ 500	A1	B1	C1
2 200- 499	A2	B2	C2
3 < 200	A3	B3	C3

Neben der CD4+-Zellzahl ist die Viruslast der wichtigste Surrogatmarker der HIV-Infektion. Sie liefert wertvolle Hinweise dafür, wie hoch das Risiko einer Krankheitsprogression ist, ob eine antiretrovirale Therapie notwendig ist und ist gleichzeitig der entscheidende Wert zur Beantwortung der Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist (Hughes et al., 1997; Phillips, 2004).

Für die Angabe der Viruslast wird die Menge der HIV-RNA im Blut gemessen, die direkt mit der Anzahl vorhandener Viren korreliert. Sie wird in Viruskopien/ml (oder *copies/ml*) angegeben und ist entweder eine natürliche, ganze Zahl oder wird logarithmisch angegeben.

Je höher die Viruslast ist, desto größer ist das Risiko für ein Absinken der CD4+-Zellzahl und für einen Progress der Krankheit oder für opportunistische Infektionen (Lyles et al., 2000; Mellors et al., 1997; Phillips, 2004).

1.2 Therapie der HIV-Infektion

Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie verhindert die Progression der Erkrankung, führt zu einer klinisch relevanten Immunrekonstitution und zur Rückbildung von typischen, HIV-bedingten Krankheitssymptomen (Salzberger und Fätkenheuer 2001). Die Prognose HIV-Infizierter hat sich dadurch drastisch verbessert.

1987 wurde Zidovudin (Retrovir®) als Hemmstoff der reversen Transkriptase als erstes antiretrovirales Medikament in den USA zugelassen. Erstmals konnte die Infektion behandelt werden, der initial deutliche Effekt ließ jedoch bald nach. Nach der Zulassung des Nukleosidanalogs Zalcitabin (Hivid®) und des Purinanalogs Didanosin (Videx®) folgten bis Mitte der neunziger Jahre mehrere Studien, die einen Vorteil der Kombinationstherapie von zwei Reverse Transkriptase-Inhibitoren gegenüber einer Monotherapie zeigen konnten (Mellors et al., 1997).

Den Durchbruch in der antiretroviralen Therapie brachte 1995/96 die Einführung der Proteaseinhibitoren, die die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) möglich machten. Die Kombination eines Proteaseinhibitors mit zwei Substanzen aus der Klasse der nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren brachte endlich den erwünschten Erfolg.

Inzwischen hat man den Begriff HAART verlassen und spricht von kombinierter antiretroviraler Therapie (cART), wenn die standardmäßige, mehrere Substanzen beinhaltende und somit auch hochaktive antiretrovirale Therapie gemeint ist.

1.2.1 Antiretrovirale, kombinierte Standardtherapie (cART)

Ziel der heutigen Therapieschemata ist eine maximale, lang anhaltende Suppression der viralen Replikation und eine damit verbundene Rekonstitution des Immunsystems mit Anstieg der CD4+-Zellzahl und einer substantiellen Besse-

rung des klinischen Zustands der Patienten. Darüber hinaus werden eine niedrige Nebenwirkungsrate und einfache Anwendung angestrebt.

Nachdem jahrelang der optimale Behandlungsbeginn für HIV-Infizierte diskutiert wurde, liegen seit 2014 erste Ergebnisse der START-Studie (*Strategic Timing of Anti-Retroviral Treatment*) vor. Es konnte erstmalig belegt werden, dass ein früher Start der antiretroviralen Therapie auch vor dem Unterschreiten von z.B. einer CD4+-Zellzahl von 350/ μ l erfolgen sollte. Es konnte gezeigt werden, dass die Raten der AIDS-assoziierten und Nicht-AIDS-assoziierten Ereignisse deutlich reduziert werden, wenn alle HIV-Patienten unabhängig von ihren Surrogatparametern behandelt werden (INSIGHT START Study Group, 2015).

Auch bei asymptomatischen Patienten zeigt die START-Studie Vorteile beim sofortigen Start der antiretroviralen Therapie. Bei einer CD4+-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l muss mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität gerechnet werden, eine Therapie ist in diesem Fall auch bei asymptomatischen Patienten klar indiziert. Inwieweit die neuen Erkenntnisse im klinischen Alltag umgesetzt werden können, werden die folgenden Jahre zeigen.

1.2.2 Antiretrovirale Substanzen

Heute stehen fünf Substanzklassen für die Routinetherapie zur Verfügung:

1. Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
2. Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
3. Protease-Inhibitoren (PI)
4. Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
5. Integrase-Inhibitoren

1. Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Zu dieser Gruppe gehören Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir und Emtricitabin sowie Kombinationspräparate dieser Substanzen. Der antiretrovirale Wirkmechanismus dieser Medikamente wird durch die kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase und einen Abbruch der

DNA-Kettensynthese vermittelt. Intrazellulär konkurrieren die Substanzen nach Aktivierung durch Phosphorylierung mit den natürlichen Nukleosiden um das Enzym reverse Transkriptase und erzeugen durch den Einbau als falscher Baustein einen Kettenabbruch.

2. Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Der Wirkmechanismus dieser Substanz besteht in der nicht kompetitiven Hemmung der reversen Transkriptase durch Interaktion mit einer Region des Moleküls nahe der Substratbindungsstelle. Dadurch kommt es zur Blockierung der Bindungsstelle und zu einer Hemmung der Transkription. Zu dieser Gruppe gehören Delavirdin, Efavirenz, Nevirapin, Rilpivirin und Etravirin.

3. Proteaseinhibitoren (PI)

Der Angriffspunkt dieser Substanzklasse ist die HIV-Protease, die Inhibitoren besetzen direkt das aktive Zentrum der viralen Protease. Ihre Funktion besteht in der morphologischen Veränderung des Virus (Reifung) während des Ausschleusens von neugebildeten Virionen. Die Proteaseinhibitoren ähneln zwar den Peptidsubstanzen des viralen Enzyms, können aber nicht gespalten werden und blockieren damit die Aktivität des Enzyms. Ohne diesen Prozess werden zwar Virionen gebildet, diese Partikel sind jedoch nicht infektiös und nicht vermehrungsfähig. Strukturell unterscheidet sich die HIV-Protease von menschlichen Proteasen, sodass hier Hemmstoffe genutzt werden können, die selektiv auf das HI-Virus wirken. Zu den Wirkstoffen dieser Klasse zählen Saquinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Tipranavir und Darunavir.

Um einen effektiven Wirkspiegel zu erreichen, müssen alle PI *geboostert* werden. Dazu wird entweder Ritonavir (gekennzeichnet durch Anhängen von /r) oder neuerdings auch Cobicistat verwendet.

Metabolische Störungen wie Fettstoffwechselstörungen und Insulinresistenz mit konsekutivem Diabetes mellitus werden oft beobachtet.

Proteasehemmer, die zur Zeit der Datenerhebung dieser Arbeit zur Verfügung standen:

Sequinavir (Invirase®, früher Fortovase®) war 1995 der erste in Deutschland zugelassene Proteaseinhibitor, seine Wirkung wurde anhand klinischer Endpunkte nachgewiesen (Stellbrink et al. 2002).

Ritonavir (Norvir®) wird heute wegen schlechter Verträglichkeit nicht mehr in therapeutischer Dosis eingesetzt, sondern in einer sogenannten Boosterdosis. Ritonavir inhibiert über das Cytochrom P450-System seinen eigenen Metabolismus und damit auch den anderer PI.

Lopinavir/r (Kaletra®) ist seit seiner Zulassung 2001 der erste PI mit einer festen Boosterdosis Ritonavir. Als Nebenwirkung kann es zu ausgeprägten Dyslipidämien kommen.

Atazanavir (Reyataz®) brachte 2004 eine erhebliche Einnahmevereinfachung, da die Substanz nur einmal täglich eingenommen werden muss. Im Gegensatz zu anderen PI hat Atazanavir keine negativen Auswirkungen auf die Lipidwerte, darüber hinaus wird auch keine Insulinresistenz induziert.

Fosamprenavir (Telzir®) kam 2004 auf den Markt, der große Vorteil ist die Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, die Tabletten können nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Tipranavir (Aptivus®) ist der erste nicht-peptidische PI und wurde 2005 für vorbehandelte Patienten zugelassen. Ein Problem stellten die im Vergleich zu anderen PI deutlicheren Dyslipidämien sowie der häufigere Anstieg der Transaminasen dar.

Darunavir (Prezista®) ist wegen seiner hervorragenden Wirkung gegen resistente Viren (Koh et al., 2003) in den USA im Juni 2006 beschleunigt für vorbehandelte Patienten zugelassen worden. Darunavir zeigt nur geringgradige gastrointestinale Nebenwirkungen; Dyslipidämien und Leberwertveränderungen scheinen ebenfalls keine quantitativ bedeutsame Rolle zu spielen.

Indinavir (Crixivan®) war ein Proteaseinhibitor der ersten Generation, der sehr gut wirksam war. Allerdings verursachte Indinavir in 5-25% eine Nephrolithiasis. Indinavir wurde inzwischen vom Markt genommen.

Nelfinavir (Viracept®) war nach seiner Zulassung 1998 eine der am meisten eingesetzten Substanzen. Teilweise massive Diarrhoen standen bei den Nebenwirkungen im Vordergrund. Auch Nelfinavir ist außer Handel.

4. Entryinhibitoren

Entryinhibitoren waren nach NRTI, NNRTI und den PI die vierte Wirkstoffklasse in der antiretroviralen Therapie. Dabei wirken Entryinhibitoren nicht intrazellulär, sondern bereits bevor es zu einer Fusion von Virus und Wirtszelle kommt. Durch diesen Umstand erwartete man eine verbesserte Verträglichkeit, die sich auch klinisch zeigen ließ.

Enfuvirtid verhindert die Konformationsänderung und Annäherung der Membranen durch Anlagerung an gp41 und dadurch die Infektion der Zellen. Enfuvirtid muss subkutan injiziert werden.

Maraviroc bindet an den Rezeptor und verändert das Rezeptormolekül räumlich, so dass die Bindung des viralen Proteins an den Rezeptor erschwert wird.

5. Integraseinhibitoren

Die Integrase gehört zu den Schlüsselenzymen im Replikationszyklus des HI-Virus. Die Integraseinhibitoren hemmen die Integration des Virus in die DNA der Wirtszelle. Da bisher kein der Integrase ähnliches, humanes Enzym gefunden werden konnte, bestand die Hoffnung, hier selektiv medikamentös eingreifen zu können. 2007 wurde der erste Integraseinhibitor auf den Markt gebracht und ist auch wegen der sehr guten Verträglichkeit ein zunehmender Bestandteil der antiretroviralen Therapie geworden.

Raltegravir war das erstzugelassene Medikament dieser Wirkstoffgruppe, das als sogenannter Strangtransferinhibitor das Andocken und die irreversible Bindung der viralen DNA an die Wirts-DNA hemmt. In Studien konnte die Wirkung bei intensiv vorbehandelten sowie bei Patienten mit Resistenzentwicklung und bei therapienaiven Patienten gezeigt werden (Cooper et al., 2008). Es treten

nur sehr wenige Nebenwirkungen auf, die Einnahme muss zweimal täglich erfolgen.

Elvitegravir hemmt die Strangbildung und wird sehr gut vertragen. Eine Einmalgabe ist möglich.

1.2.3 Metabolische Veränderungen unter Proteaseinhibitoren

Unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren entstehen ausgeprägte metabolische Syndrome, die individuell sehr unterschiedlich in Erscheinung treten können. Die Veränderungen treten nach einer 10-monatigen Anwendung bei bis zu 50 % der Patienten auf. Stigmatisierend für die Patienten war die Lipodystrophie (Fettverteilungsstörung), vor allem bei den Proteaseinhibitoren der ersten Generation (Indinavir und Sequinavir). Unter den aktuell angewendeten Substanzen der dritten PI-Generation ist das Problem deutlich in den Hintergrund getreten. Darüber hinaus finden sich jedoch häufig eine Lipidstoffwechselstörung und eine Glukoseintoleranz (Carr et al., 1998a). Die Störungen im Lipidstoffwechsel äußern sich meistens in einer Hypertriglyceridämie, aber auch gemischte Hyperlipidämien mit Erhöhung der LDL- und VLDL-Fractionen und Hypercholesterinämien treten auf.

Zur Genese der Stoffwechselstörung gibt es verschiedene Hypothesen. Bei der Suche nach Homologien der HIV-Protease zu menschlichen Proteinen zeigten sich bis zu 60%ige Übereinstimmungen mit zwei Enzymen des Lipidstoffwechsels, dem LDL-Rezeptor-*related*-Protein (LPR) und dem zytoplasmatischen Retinolsäure-bindenden Protein 1 (CRABP-1). LPR spielt eine Rolle bei der Entfernung von Chylomikronen aus dem Blut, CRABP-1 ist an apoptotischen und differenzierenden Prozessen in peripheren Adipozyten beteiligt. Es wurde also geschlossen, dass metabolische Störungen und Lipodystrophie durch diese Mechanismen zustande kommen, doch die Tatsache, dass sich ein Lipodystrophiesyndrom auch ohne PI ausbilden kann, führte schnell zur Formulierung neuer Hypothesen (Carr et al., 1998b). Bei den Nukleosidanaloga fiel auf, dass sie alle mitochondrial toxisch waren. Der Einbau von Nukleosidanaloga durch die mitochondrialen DNA-Polymerasen kann zu Fehlfunktionen in verschiede-

nen Geweben führen (Brinkman et al., 1999; Salzberger und Fätkenheuer, 2001).

Eine Insulinresistenz tritt zwar seltener auf als die Störungen im Lipidstoffwechsel, sie kann sich jedoch in bis zu 7% der Fälle ausbilden und stellt dann einen wichtigen vaskulären Risikofaktor dar (Walli et al., 1998).

1.3 Zentralnervöse Störungen durch HIV-1

Bereits 1983 zeigte eine Studie, dass das HI-Virus wie alle Retroviren in der Lage ist, Erkrankungen des Nervensystems hervorzurufen (Snider et al., 1983). Nach dem Nachweis von HIV in Makrophagen und Gliazellen, wurde später auch genetisches Virusmaterial in Neuronen gefunden. Jedoch zeigten sich hier deutliche Diskrepanzen zwischen der relativ geringen Zahl der infizierten Zellen und dem massenhaften Untergang von Neuronen. Inzwischen ist klar, dass Neuronen nicht produktiv infiziert und durch immunogene Mechanismen geschädigt werden.

Die Einführung der Proteasehemmer hat zwar die therapeutischen Möglichkeiten deutlich verbessert, dieser Effekt war jedoch für die neurologischen Systemmanifestationen weniger ausgeprägt (Dore et al., 1999).

In den ersten Jahren der HIV-Epidemie, in denen noch keine effektive Therapie zur Verfügung stand, berichtete Petito über autoptische Funde einer subakuten Enzephalitis mit multinukleären Riesenzellen bei ca. 28% der Untersuchten mit HIV-Infektion (Petito, 1986). Auch in anderen Serien wurden neuropathologische Veränderungen bei zum Teil über 90% der seziierten Gehirne gefunden (de la Monte et al., 1988; Levy et al., 1985).

Nach Einführung der antiretroviralen Therapie kam es zu einem drastischen Rückgang der opportunistischen Infektionen, die auch das ZNS betrafen, so dass diese sich heute nahezu ausschließlich bei unbehandelten Patienten finden lassen. Der Anteil der HIV-assoziierten Demenz an AIDS definierenden Erkrankungen hat jedoch zugenommen (Dore et al., 1999; Dore et al., 2003).

1.3.1 Die HIV-1-assoziierte Demenz

Die HIV-assoziierte Demenz ist die wichtigste primäre neurologische Komplikation der HIV-Infektion und wird überwiegend in fortgeschrittenen Stadien gesehen. Sie stellt eine durch motorische (Feinmotorik, Gleichgewicht), kognitive (Störungen von Gedächtnis- und Konzentrationsleistungen) und emotionale (Antriebsverlust, sozialer Rückzug, Depression, Antriebsminderung) Defizite gekennzeichnete Erkrankung dar, die unbehandelt zu einer schweren Demenz führt (Eggers, 2002). Im englischen Sprachraum wurde daher auch vom *AIDS dementia complex* gesprochen (Navia et al., 1986a; Navia et al., 1986b; Price et al., 1986). Unter der kombinierten antiretroviralen Therapie ist diese Erkrankung deutlich seltener geworden. Neuere Berichte sprechen jedoch von einer erneuten Zunahme milderer Formen in den letzten Jahren (Dore et al., 2003), so dass die Nomenklatur novelliert wurde (Antinori et al., 2007). Man unterscheidet zwei Vorstufen (das asymptomatische neuropsychologische Defizit und das milde neurokognitive Defizit) sowie die eigentliche Demenz (HIV-assoziierte Demenz=HAD).

1.3.2 Cerebrovaskuläre Ereignisse und HIV/AIDS

Weiterhin ist unklar, ob die HIV-Infektion oder die Einnahme antiretroviraler Medikamente – vor allem von Proteaseinhibitoren – mit einer Zunahme des Risikos für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert sind. Friis-Moller et al. konnten zeigen, dass über die bekannten Risikofaktoren Nikotinabusus, Triglyceriderhöhung und Diabetes mellitus hinaus eine längere Einnahme von cART einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt (Friis-Moller et al., 2003); Bozzette et al. zeigten demgegenüber kein erhöhtes Risiko (Bozzette et al., 2003). Andere Studien beschäftigten sich mit dem Anstieg der Prädiktoren für ein vaskuläres Risiko, z.B. arteriosklerotischen Veränderungen der Carotiden, Coronar- und Femoralarterien. Seminari et al. (Seminari et al., 2002) verglichen HIV-Patienten unter Proteaseinhibitoreinnahme, ohne Proteaseinhibitoren und gesunde Probanden. Es zeigten sich erhöhte Plasmalipidspiegel in der Gruppe mit einer PI-haltigen Therapie gegenüber den anderen Gruppen. In einer Untersuchung von Currier et al. zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und der Verwendung von Proteaseinhi-

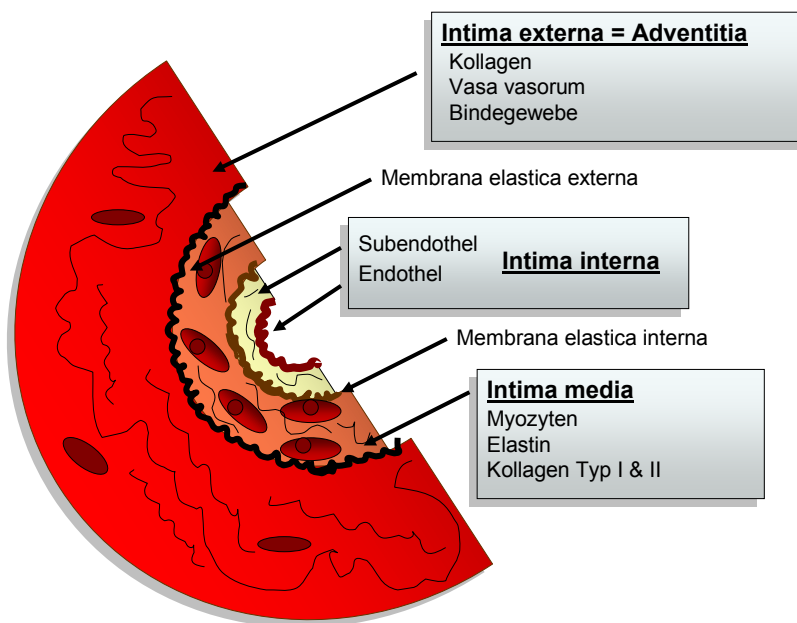
bitoren im Vergleich zu antiretroviralen Therapien ohne PI und zu Gesunden (Currier et al., 2005).

Systemische Inflammation, wie sie auch bei der HIV-Infektion vorliegt und die damit verbundene Erhöhung des C-reaktiven Proteins als Risikofaktor für zukünftige cardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse wurde von Ridker et al. gezeigt (Ridker et al., 1997).

1.3.3 Intima-Media-Dicke (IMD)

Die Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis ist eine gut etablierte Methode zum Nachweis einer beginnenden Arteriosklerose und der Beurteilung ihres Progresses im Verlauf. Technische Voraussetzungen sind das Vorhandensein eines Ultraschallgerätes mit einem 7,5- oder 8-MHz Schallkopf sowie die relativ einfach zu erlernende Durchführung der Messung.

Abbildung 5: Gefäßschichten, eigene Darstellung



Die Methode ist als Screening-Maßnahme ausgezeichnet geeignet, da sie einfach, nicht invasiv und flächendeckend verfügbar ist (Jensen-Urstad und Rosfors, 1997). Außerdem stehen gut untersuchte Normalkollektive zum Vergleich

zur Verfügung. Neben der Messung der Intima-Media-Dicke können auch Plaques lokalisiert und der Grad ihrer Ausdehnung bestimmt werden (O'Leary und Polak, 2002; O'Leary et al., 1999; Salonen und Salonen, 1993).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Zunahme der IMD der A. carotis und der Anzahl vorhandener Plaques gezeigt werden. Die Prävalenz der Plaques variierte je nach untersuchtem Kollektiv und Autor (Li et al., 1996; Li et al., 1994; Sutton-Tyrrell et al., 1992). Die Intima-Media-Dicke nahm mit dem Alter zu (Vicenzini et al., 2007).

Ebenfalls kollektivabhängig finden sich unterschiedliche Referenzwerte für die Carotis-IMD.

In jüngerem Lebensalter (20- bis 30-jährige Personen) liegt die IMD der männlichen Bevölkerung im Durchschnitt bei 0,5 mm, für die Altersgruppe zwischen 40 und 54 Jahren liegt sie bei etwa 0,79 mm und – je nach Quelle – bei 0,87 mm (0,9 mm) zwischen 55 (60) und 70 Jahren (Ludwig et al., 2003; Temelkova-Kurktschiev et al., 2001). Darüber hinaus korreliert die IMD der Carotiden mit vaskulären Risikofaktoren wie z. B. dem systolischen Blutdruck, den Serumlipiden und dem Rauchen. Aufgrund der Tatsache, dass in großen klinischen Studien eine Korrelation zwischen der IMD und kardiovaskulären Ereignissen, wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall gefunden wurde, hat sich der zweidimensionale Ultraschall als geeignete Technik in klinischen Arteriosklerosestudien etabliert (Ludwig et al., 2003).

Da die Arteriosklerose systemisch verläuft, konnte bei Männern und Frauen eine positive Beziehung zwischen IMD der Carotiden und der Existenz sowie dem Ausmaß der koronaren Herzkrankheit gezeigt werden (Ludwig et al., 2003). In zahlreichen Studien an verschiedenen Populationen konnte bewiesen werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Carotis-IMD und dem aktuellen Stenosegrad der Coronararterien besteht (Bots et al., 1996; Davis et al., 1999; Hulthe et al., 1997). Die IMD ist außerdem positiv mit zukünftigen cerebro- und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert und kann darum als nicht invasiver Vorhersagewert für deren Inzidenz gelten und zur Risiko-Abschätzung verwendet werden (Bots et al., 1996; Davis et al., 2001; Hodis et al., 1998; O'Leary et al., 1999).

Abhängig von Autor und Studie besteht ab einer IMD von ca. 0,82-1,0 mm ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, für cerebrale Insulte bereits ab 0,75 mm. Auch eine Progression der IMD ab 0,034 mm pro Jahr erhöht das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen signifikant (Aminbakhsh und Mancini, 1999).

Als sicher pathologischer Wert für Männer wurde eine IMD >1 mm definiert, bei Frauen >0,85 mm bis zum 55. Lebensjahr, danach ebenfalls >1 mm (Temelkova-Kurktschiev et al., 2001).

Die IMD wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. In Studien wurden Korrelationen beschrieben zu: Alter, männlichem Geschlecht, erhöhter *Waist-Hip-Ratio*, arteriellem Hypertonus, Insulinresistenz, erhöhten Blutzucker-, Cholesterin-, Triglycerid-, LDL- und HDL-Cholesterin, CRP- und Fibrinogen-Werten, erhöhtem Lipoprotein(a), Plasmaviskositätssteigerung, Nikotinkonsum und auch dem psychosozialen Status (Bokemark et al., 2001; Davis et al., 2001; Gnasso et al., 1995; Heiss et al., 1991; Schreiner et al., 1996; Sitzler et al., 2002; Wang et al., 2002).

1.3.4 Cerebrovaskuläre Ereignisse

Eine umschriebene, zerebrale Ischämie ist die Ursache von 85% der Insulte, wobei arterielle Thrombosen auf dem Boden einer Arteriosklerose und kardiale Thromboembolien als Hauptursache gelten, bei den restlichen 15% handelt es sich um die Folgen intrakranieller Blutungen.

Insulte durch Gefäßwandalterationen

Zu arteriosklerotischen Veränderungen kann es kommen, wenn langfristige Störfaktoren zu einer Schädigung des Gefäßendothels führen. Es kommt daraufhin zu einer diffusen Verdickung der Wand durch umschriebene subendotheliale Einlagerung von fetthaltigen Schaumzellen. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines zunächst noch homogenen Intimapolsters, der Plaque. Überschreitet die Dicke der so entstandenen Plaques durch Fibrosierung und weitere Zellanlagerung ein bestimmtes Ausmaß, kommt es zu Versorgungsstörungen innerhalb der Plaques, da die Intimaschicht nur per diffusionem ernährt wird. Zentral können sich Nekrosen (Atherome) bilden, die entweder stabil bleiben

oder durch Ruptur zur Freisetzung von Kollagen und Aktivatoren der Gerinnungskaskade und somit zu Thrombenbildung sowie Ischämien in abhängigen Gefäßgebieten führen können.

Prädilektionsstellen für die Plaquentstehung sind vor allem Aufzweigungsstellen der Arterien, im Bereich der hirnversorgenden Gefäße ist besonders die Aufzweigung der A. carotis interna und externa von Bedeutung.

Insulte durch Blutungen

Neben der zerebralen Hypoxie, die durch Verschluss oder Stenose der zuführenden Gefäße verursacht wird, führt auch eine intrakranielle Blutung über reaktive Spasmen zu einer Minderversorgung mit Sauerstoff und damit zum Untergang von Hirngewebe. Man unterscheidet die zerebrale Massenblutung, die z.B. durch arterielle Hypertonie mit konsekutiver Mikroangiopathie, Aneurysmen der Hirnbasisarterien, durch systemische Gerinnungsstörungen oder als Post-Infarkt-Blutung entstehen kann von disseminierten, petechialen Blutungen im gesamten Parenchym.

Insulte durch Embolien

Der embolische Verschluss zuführender Hirnarterien ist die häufigste Ursache von Infarkten. Häufigster Ursprung ist das linke Herz, besonders Gerinnselbildungen nach Myokardinfarkt oder bei Arrhythmia absoluta sind verhältnismäßig oft zu finden. Weiter sind entzündliche Ursachen wie die Endocarditis mitralis mit Verschleppung von thrombotischem Material als Ursache bekannt.

Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus sind die wichtigsten und am längsten bekannten Risikofaktoren für Arteriosklerose und damit für das frühe Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen.

2 Fragestellung der Arbeit

Die klinische retrospektive Studie am Heinrich-Heine-Universitätsklinikum befasste sich mit den Auswirkungen der antiretroviralen Medikamenteneinnahme sowie bestimmter klassischer Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke von HIV-infizierten Männern. Die IMD wurde sonographisch im Rahmen der routinemäßigen Vorstellung gemessen, alle anderen Daten wurden retrospektiv gesammelt und ausgewertet.

Die Fragestellung lautete:

Ist bei HIV-Patienten mit bestimmten vaskulären Risikofaktoren unter antiretroviraler Therapie mit oder ohne Proteaseinhibitor-einnahme eine verdickte Intima media und damit ein erhöhtes Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse zu erwarten?

Die statistische Auswertung der Untersuchungsprotokolle soll einen positiven Beitrag für die optimale Versorgung von dauerhaft behandelten HIV-Infizierten leisten, um auch zukünftig lange Überlebenszeiten bei gleichzeitig guter Lebensqualität zu sichern.

3 Patientenkollektiv und Methodik

3.1 Studienziel

Ziel dieser Untersuchung war es, einen Unterschied im cerebrovaskulären Risiko in Bezug auf HIV-Medikation und vorbestehende Risikofaktoren zu zeigen. Es konnte bisher nicht eindeutig belegt werden, dass die antiretrovirale Therapie oder die HIV-Infektion selbst zu einem Anstieg des vaskulären Risikos führt.

3.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Vorstellung der Patienten in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden für diese Arbeit die erstmalig ge-

messene Intima-Media-Dicke bei HIV-positiven Männern unterschiedlicher Altersgruppen in verschiedenen Krankheitsstadien zugrunde gelegt. Die Daten für diese retrospektive Untersuchung entstammten den Patientenakten sowie der digitalen Datenbank.

3.3 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden während der routinemäßigen Therapieüberwachung und Verlaufskontrolle untersucht.

Die IMD-Messungen wurden von erfahrenen medizinisch-technischen Assistentinnen der neurologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf in den Jahren 2001 bis 2004 durchgeführt.

Die Patienten wurden zur Untersuchung auf einer Liege positioniert. Die extrakraniellen Abschnitte der A. carotis communis wurden beidseits sonographisch im Längsschnitt dargestellt. Die IMD wurde in einem Abschnitt der A. carotis communis etwa 0,5-1 cm proximal der Bifurkation ermittelt. Auf jeder Seite wurden im fixierten und gezoomten B-Bild bei optimaler Darstellung des Grenzzonenreflexes Messungen der IMD durchgeführt. Es wurde ein Bild pro Seite aufgenommen.

Das verwendete Gerät war ein hochauflösendes B-Mode-Ultraschall-Gerät der Firma Siemens (Allegra, Schallkopffrequenz 7,5 MHz).

3.4 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe von SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., USA) durchgeführt. Die Darstellung von kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert, während als Streumaß die Standardabweichung gewählt wurde. Die kontinuierlichen Variablen wurden durch den Kolmogorov-Smirnov-Test hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die mittlere IMD wies keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0.05$). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet, während beim

Vergleich von zwei verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben der Wilcoxon-Test durchgeführt wurde.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (χ^2), bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzungen überwiegend erfüllt, so dass weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war.

Der Korrelation zwischen zwei Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach folgender Einteilung bewertet:

$r = < 0,2$	→ sehr geringe Korrelation
$r = 0,2 - 0,5$	→ geringe Korrelation
$r = 0,5 - 0,7$	→ mittlere Korrelation
$r = 0,7 - 0,9$	→ hohe Korrelation
$r = > 0,9$	→ sehr hohe Korrelation

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe der linearen Regression mit der Einschlußmethode durchgeführt.

Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen in SPSS und Excel dargestellt.

3.5 Votum der Ethikkommission

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität hat unter dem Aktenzeichen 3663 die Zustimmung zur Durchführung der Untersuchungen erteilt, auf denen diese Arbeit beruht.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Studie in Tabellen und Grafiken dargestellt. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

4.1.1 Geschlechterverteilung

In der vorliegenden Stichprobe wurden ausschließlich männliche Patienten betrachtet. In der Gesamtstichprobe der Neuro-HIV-Datenbank, aus der die Daten erhoben wurden, betrug das Verhältnis Frau zu Mann 1 zu 10.

Tabelle 1: Geschlechterverteilung

Geschlecht	N	%
männlich	231	100
weiblich	0	0

4.1.2 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt betrug bei der Stichprobe knapp 45 Jahre und war mit der Gesamtkohorte vergleichbar.

Tabelle 2: Altersverteilung

Alter (in Jahren)	MW	SD
	44,84	10,27

4.1.3 Dauer der HIV-Infektion

Die Dauer der HIV Infektion war relativ uneinheitlich. Zwar ist der Wert von 7 Jahren repräsentativ, doch zeigt die relativ hohe Standardabweichung eine hohe Diversität der Daten.

Tabelle 3: Dauer der HIV-Infektion

Dauer der Infektion (in Jahren)	MW	SD
	7,09	5,53

4.1.4 Infektionswege

Der Infektionsweg der HIV-Erkrankung zeigte sich einheitlich und vergleichbar. Hauptinfektionsweg war die Homosexualität, während die restlichen Infektionswege eine nachrangige Bedeutung einnahmen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Infektionswege

Infektionsweg	N	%
homosexuell	191	82,7
bisexuell	18	7,8
Hämophilie	1	5,2
heterosexuell	20	3,5
drogenabhängig	1	0,4

4.1.5 CDC-Stadien

Die Verteilung der CDC-Stadien zeigte ein relativ homogenes Muster. Ein Drittel der Kohorte befand sich im Spätstadium C3 (Tabelle 5).

Tabelle 5: CDC-Stadien

CDC Stadien	N	%	
A1	7	3	24,2%
A2	28	12,1	
A3	21	9,1	
B1	5	2,2	42,4%
B2	32	13,9	
B3	61	26,4	
C1	0	0	33,3%
C2	4	1,7	
C3	73	31,6	

4.1.6 HIV-Surrogatmarker: CD4+-Zellzahl und Viruslast

Die CD4+ Zellzahl betrug im Durchschnitt etwa 460 Zellen/ μ l mit einer Standardabweichung von etwa 250 Zellen/ μ l.

Tabelle 6: CD4+-Zellzahl

CD4+-Zellzahl/ μ l	MW	SD
	464,21	256,65

Die Viruslast wies eine sehr hohe Streubreite auf, was sich in der großen Standardabweichung widerspiegelte.

Tabelle 7: Viruslast

Viruslast (Kopien/ μ l)	MW	SD
	12013,98	55789,054

4.1.7 Proteaseinhibitoreinnahme

Die Einnahme von Proteaseninhibitoren verteilte sich ungleichmäßig. Die am häufigsten eingesetzten Medikamente in unserer Kohorte waren Kaletra, Crixivan, Invirase/Fortovase und Viracept. Die restlichen Medikamente bildeten die Ausnahme.

Tabelle 8: Proteaseinhibitor-Einnahme

Medikamente	Anteil der Patienten unter Therapie (N)	Durchschnittliche Dauer der Einnahme (in Monaten)
Reyataz	0% (0)	0
Kaletra	31,2% (72)	15,72
Telzir	0,9% (2)	8,50
Aptivus	0,9% (2)	31,00
Viracept	13,9% (32)	39,91
Agenerase	0,9 % (2)	10,00
Norvir in Therapiedosis	2,6% (6)	2,17
Invirase/Fortovase	15,6% (36)	30,89
Crixivan	20,9% (48)	28,63

4.2 Beschreibung der Variablen

Im folgenden Abschnitt werden die beteiligten Hauptindikatoren der Analyse beschrieben und deren Auffälligkeiten dargestellt. Dabei spielen vor allem die Risikofaktoren bezüglich der Intima-Media-Dicke eine tragende Rolle.

4.2.1 Anzahl der Patienten in den drei IMD-Risikogruppen

Knapp 70% der Patienten hatten eine relative dünne Intima-Media-Dicke von unter 0,755 mm. Hierbei handelte es sich somit um die Hauptgruppe der Unter-

suchung und wurde im Gegensatz zu der mittleren Gruppe mit einer Intima-Media-Dicke von 0,76 bis 1 mm betrachtet. 9 Patienten besaßen eine Intima-Media-Dicke von über 1 mm und bildeten eine Randgruppierung der Stichprobe.

Tabelle 9: Risikogruppen mittlere Intima-Media-Dicke

Mittlere Intima-Media-Dicke (gruppiert)		
	N	%
kleiner 0,75 mm	161	69,7%
0,76 mm bis 1 mm	58	25,1%
größer 1 mm	9	3,9%
fehlend	3	1,3%

4.2.2 Anteile der Patienten mit Risikofaktoren

Tabelle 10: Risikofaktor Diabetes

Diabetes	N	%
Nein	117	95,1%
Ja	6	4,9%

Tabelle 11: Risikofaktor Hypertonie

Hypertonie	N	%
Nein	111	89,5%
Ja	13	10,5%

Tabelle 12: Risikofaktor erhöhte LDL

LDL erhöht	N	%
Nein	107	87,0%
Ja	16	13,0%

Tabelle 13: Risikofaktor erhöhte Triglyceride

Triglyceride erhöht	N	%
Nein	98	78,4%
Ja	27	21,6%

Die Verteilung der Risikofaktoren gestaltete sich relativ uneinheitlich. Die Hypertriglyceridämie bei 21,6% der Patienten war der Hauptrisikofaktor. 13,0% der Patienten zeigten erhöhte LDL-Werte, 10,5% eine arterielle Hypertonie. Am geringsten war das Vorkommen von Diabetes. Mit knapp 5 Prozent der Stichprobe handelte es sich hierbei um eine Randerscheinung (Tabellen 10 bis 13).

4.3 Korrelationen

In der nachfolgenden Analyse wurden die Korrelationen zwischen den unabhängigen Variablen (Risikofaktoren) und der abhängigen Variable (Intima-Media-Dicke) beschrieben. Hierfür wird ein Mittelwertvergleich durchgeführt, der auf signifikante Unterschiede hin geprüft wird.

4.3.1 Vergleich der Risikofaktoren bezogen auf IMD und Viruslast/CD4+-Zellzahl

Beim Risikofaktor Diabetes ergab sich eine deutliche Signifikanz in Bezug auf die durchschnittliche Intima-Media-Dicke. Patienten mit Diabetes hatten einen deutlich höheren Wert, wobei dieser Einfluss nicht in Bezug zu den Surrogatmarker der HIV-Infektion stand. Zwar hatten die Diabetiker in unserer Erhebung eine geringere Viruslast und eine niedrigere CD4+-Zellzahl, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant (Tabellen 14 und 15).

Tabelle 14: Risikofaktor Diabetes und IMD

Diabetes	mittlere Intima-Media-Dicke (mm)	N	Signifikanz
Nein	0,7127	116	0.008
Ja	0,8917	6	

Tabelle 15: Risikofaktor Diabetes und Surrogatparameter

Diabetes	Viruslast (Kopien/ μ l)	Signifikanz	CD4+- Zellzahl/ μ l	Signifikanz
Nein	12810,80	N.S.	473,26	N.S.
Ja	4596,00		410,17	

Der Risikofaktor Hypertonie verhielt sich konkordant zu den Ergebnissen des Risikofaktors Diabetes mellitus. Auch hier bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Hypertonie und denen mit normalem Blutdruck. In Bezug auf die Surrogatmarker Viruslast und CD4+-Zellzahl bestand kein signifikanter Unterschied (Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16: Risikofaktor Hypertonie und IMD

Hypertonie	mittlere Intima-Media-Dicke (mm)	N	Signifikanz
Nein	0,7086	110	0.005
Ja	0,8423	13	

Tabelle 17: Risikofaktor Hypertonie und Surrogatparameter

Hypertonie	Viruslast (Kopien/ μ l)	Signifikanz	CD4+- Zellzahl/ μ l	Signifikanz
Nein	13737,72	N.S.	472,83	N.S.
Ja	119,54		480,62	

Im Gegensatz zu den beiden Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes bestand bei erhöhtem LDL-Wert kein Einfluss auf die Intima-Media-Dicke. Die Differenz zwischen den Mittelwerten war zu gering. Jedoch war auch hier der Wert der Risikopatienten tendenziell größer als der Vergleichswert. Die Patienten mit erhöhten LDL-Werten hatten eine vergleichsweise niedrigere Viruslast und höhere CD4+-Zellzahl. Aber auch in diesem Fall bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabellen 18 und 19).

Tabelle 18: Risikofaktor erhöhtes LDL und IMD

LDL erhöht	mittlere Intima-Media-Dicke (mm)	N	Signifikanz
Nein	0,7156	106	N.S.
Ja	0,7609	16	

Tabelle 19: Risikofaktor erhöhtes LDL Surrogatparameter

LDL erhöht	Viruslast (Kopien/ μ l)	Signifikanz	CD4+- Zellzahl/ μ l	Signifikanz
Nein	15855,42	N.S.	455,98	N.S.
Ja	7695,31		574,88	

Das relativ einheitliche Bild der Risikofaktoren wurde durch die Ergebnisse beim Risikofaktor Triglyceride bestätigt. Auch hier zeigte die Gruppe der Patienten mit

vorhandenem Risikofaktor eine signifikant höhere Intima-Media-Dicke. Dieser Einfluss war allerdings nicht so stark wie der von Diabetes und Hypertonie, aber stärker im Vergleich zum Risikofaktor LDL-Erhöhung. Wie zuvor auch, war der Einfluss der Surrogatmarker eher zufälliger Natur. Zwar haben die Risikopatienten eine niedrigere Viruslast und eine höhere CD4+-Zellzahl, jedoch bestand hier kein signifikanter Zusammenhang (Tabellen 20 und 21).

Tabelle 20: Risikofaktor erhöhte Triglyceride und IMD

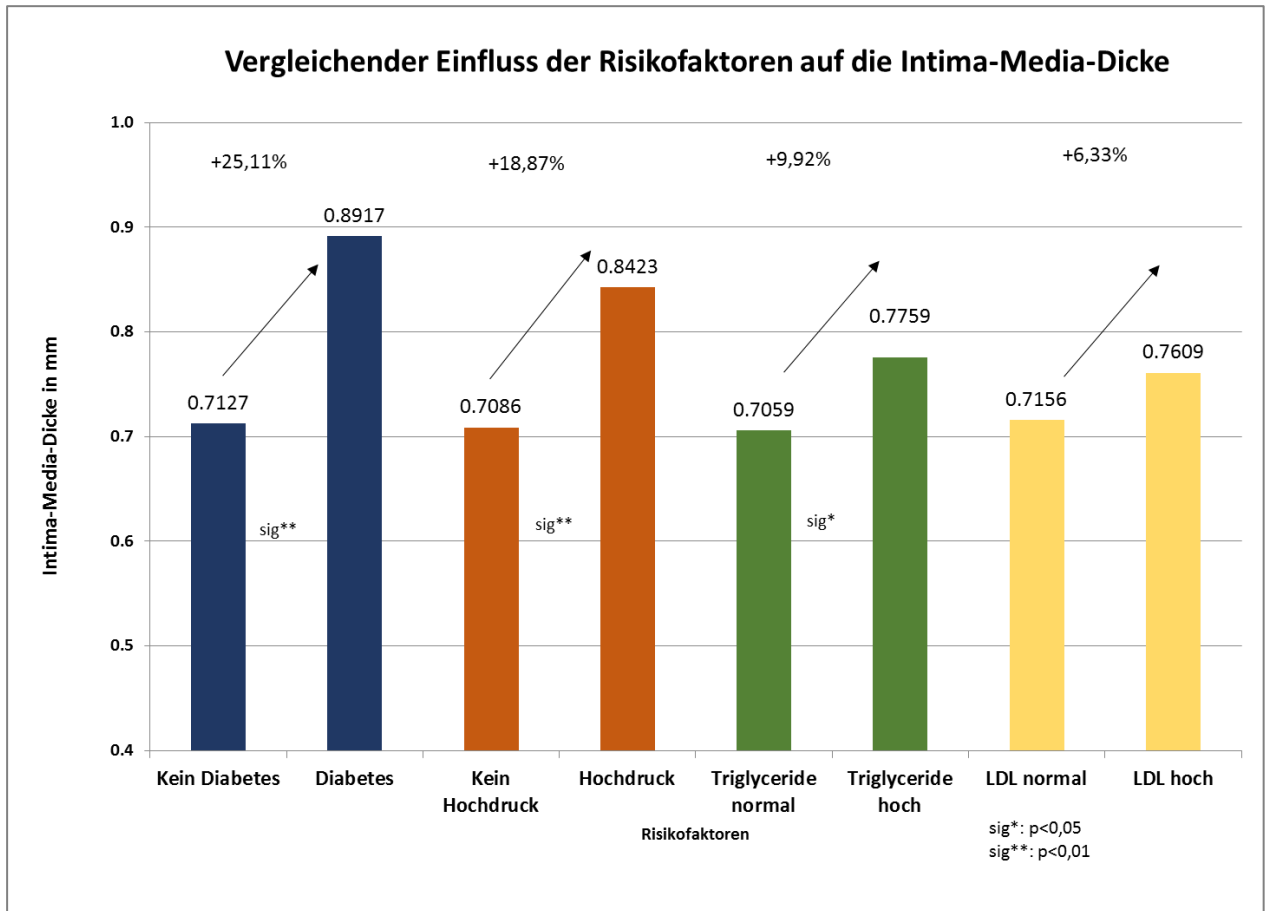
Triglyceride erhöht	mittlere Intima-Media-Dicke (mm)	N	Signifikanz
Nein	0,7059	97	0.049
Ja	0,7759	27	

Tabelle 21: Risikofaktor erhöhte Triglyceride und Surrogatparameter

Triglyceride erhöht	Viruslast (Kopien/ μ l)	Signifikanz	CD4+-Zellzahl/ μ l	Signifikanz
Nein	18258,82	N.S.	459,31	N.S.
Ja	1121,96		513,44	

In Grafik 1 werden die Differenzen zwischen den Risikofaktoren in Bezug auf die Intima-Media-Dicke visualisiert. Es ist deutlich zu sehen, dass sich das Vorhandensein eines Risikofaktors auf die Intima-Media-Dicke auswirkte. Besonders stark war dieser Einfluss bei den Risikofaktoren Diabetes oder Hypertonie darstellbar.

Grafik 1: IMD und Risikofaktoren



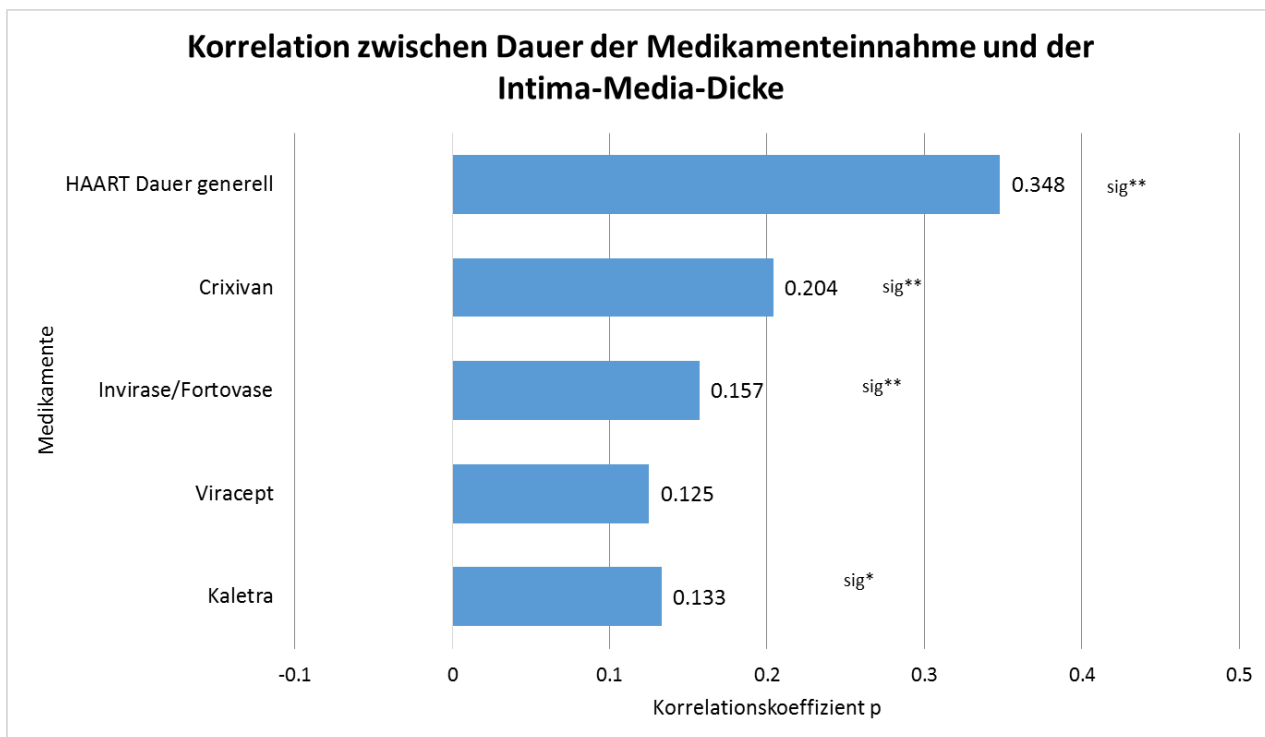
4.3.2 Korrelation zwischen der Dauer der PI-Einnahme/ cART und der Intima-Media-Dicke

Die folgende Grafik zeigt die Korrelation zwischen der Therapie und der Intima-Media-Dicke.

Den stärksten Einfluss auf die Entwicklung der Intima-Media-Dicke hatte die Dauer der Therapie. Je länger die Medikation eingenommen wurde, desto stärker war die Veränderung der Intima-Media-Dicke. Dieser Risikofaktor hatte auch den höchsten Signifikanzwert.

Wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Proteasehemmern fanden sich nicht (Grafik 2).

Grafik 2: Korrelation der Dauer der PI/cART und der IMD



4.4 Kreuztabellen

In den nachfolgenden Tabellen wurden die Risikofaktoren Diabetes, Hypertonie, erhöhten LDL-Werten und Hypertriglyceridämie in Bezug zur Intima-Media-Dicke in den drei Risikogruppen untersucht.

4.4.1 Risikofaktor Diabetes mellitus

Tabelle 23: Diabetes und IMD-Gruppen

Diabetes	Nein	Ja	CHI ² -Test
IMD kleiner 0,75 mm	97,5% (77)	2,5% (2)	N.S.
IMD 0,76 mm bis 1 mm	91,7% (33)	8,3% (3)	
IMD größer 1 mm	80,0% (4)	20,0% (1)	

Es bestand ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Diabetes und erhöhter Intima-Media-Dicke, der jedoch nicht signifikant war. Vor allem bei einer IMD größer als 1mm war die Differenz zu den restlichen Gruppen größer. Der Grund

hierfür lag in den relativ kleinen Stichproben, die miteinander verglichen wurden (Tabelle 23).

4.4.2 Risikofaktor Hypertonie

Tabelle 24: Hypertonie und IMD-Gruppen

Hypertonie	Nein	Ja	CHI ² -Test
IMD kleiner 0,75 mm	93,7% (74)	6,3% (5)	0.034
IMD 0,76 mm bis 1 mm	86,5% (32)	13,5% (5)	
IMD größer 1 mm	60,0% (3)	40,0% (2)	

Beim Risikofaktor Hypertonie wurde trotz geringer Fallzahl ein signifikanter Einfluss sichtbar. Bemerkenswert war hierbei, dass sich der Anteil der Patienten mit Hypertonie sukzessive mit steigender Intima-Media-Dicke vergrößerte (Tabelle 24).

4.4.3 Risikofaktor erhöhtes LDL

Tabelle 25: Erhöhtes LDL und IMD-Gruppen

LDL erhöht	Nein	Ja	CHI ² -Test
IMD kleiner 0,75 mm	89,9% (71)	10,1% (8)	N.S.
IMD 0,76 mm bis 1 mm	83,3% (30)	16,7% (6)	
IMD größer 1 mm	80,0% (4)	20,0% (1)	

Beim Risikofaktor erhöhtes LDL verhielt es sich ähnlich wie beim Risikofaktor Diabetes mellitus. Zwar war ein Trend erkennbar, dass erhöhte LDL-Werte mit einer dickeren Intima-Media korrelierten, eine Signifikanz zeigte sich jedoch nicht. Dies sollte an einer größeren Stichprobe überprüft werden.

4.4.4 Risikofaktor erhöhte Triglyceride

Tabelle 26: Erhöhte Triglyceride und IMD-Gruppen

Triglyceride erhöht	Nein	Ja	CHI ² -Test
IMD kleiner 0,75 mm	81,2% (65)	18,8% (15)	N.S.
IMD 0,76 mm bis 1 mm	73,0% (27)	27,0% (10)	
IMD größer 1 mm	60,0% (3)	40,0% (2)	

Die erhöhten Triglyceride zeigten über alle Gruppen hinweg einen relativ gleichmäßigen Zusammenhang mit der Intima-Media-Dicke. Eine anteilige Steigerung war sichtbar, aber nicht signifikant.

Zusammengefasst ließ sich zeigen, dass sich bei den vaskulären Risikofaktoren eine Tendenz ablesen ließ. Den stärksten Einfluss hatte der Risikofaktor Hypertonie und war als einziger Faktor auch signifikant.

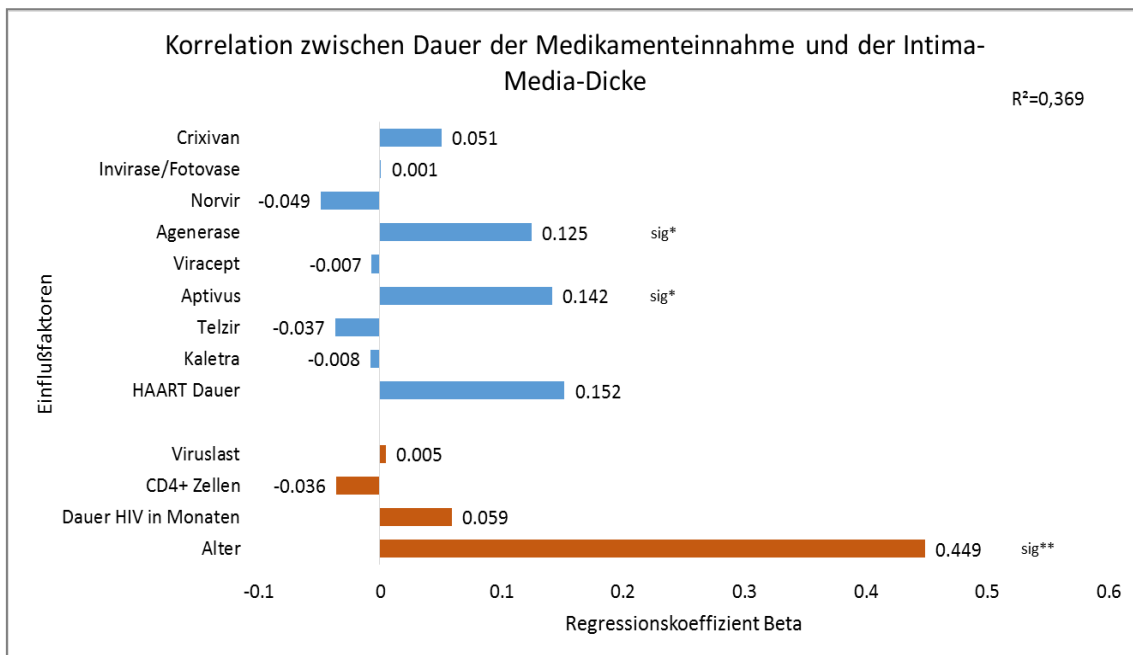
4.5 Regressionsanalyse

Abschließend wurden alle behandelten Faktoren gemeinsam als unabhängige Variablen in einer Regressionsanalyse betrachtet. Dadurch wurden die wichtigsten Einflussgrößen im Vergleich sichtbar.

Den stärksten Einfluss auf die Entwicklung der Intima-Media-Dicke hatte das Alter. Je älter die Patienten waren, desto größer war das Risiko einer höheren Intima-Media-Dicke. Vergleichsweise gering war der Einfluss der Surrogatparameter CD4+-Zellzahl und Viruslast. Untergeordnet war die Dauer der HIV-Erkrankung.

Eine Tendenz gab es, wenn auch nicht signifikant, bei der Dauer der cART-Medikation. Je länger die Patienten die Medikamente einnahmen, desto größer war der Einfluss auf den IMD-Wert. In Grafik 3 sind diese Zusammenhänge dargestellt.

Grafik 3: Analyse der Regressionskoeffizienten



5 Diskussion

Diese klinische Studie untersuchte bei HIV-Patienten die Abhängigkeit der Intima-Media-Dicke der A. carotis von nicht beeinflussbaren Parametern wie Alter und Dauer der HIV-Erkrankung sowie von beeinflussbaren Faktoren wie Dauer der cART, Wahl der antiretroviralen Medikamente und vaskulären Risikofaktoren als Prädiktor für cerebrovaskuläre Erkrankungen. Dazu wurden durch Ultraschallmessung der Intima-Media-Dicke 231 HIV-infizierte Männer untersucht, bei denen es noch nicht zu vaskulären Ereignissen gekommen war.

Cerebrovaskuläre Ereignisse sind bekanntermaßen eine Komplikation der HIV-Infektion. Ursachen der Schlaganfälle bei den meist jungen Patienten sind opportunistische Infektionen, Arteriosklerose, Autoimmunvaskulitiden, Koagulopathien, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie eine direkte Infiltration der Tunica media mittlerer und kleinerer Gefäße durch das HI-Virus. Aber auch traditionelle Risikofaktoren für vaskuläre Ereignisse wie Diabetes und arterielle Hypertonie sowie *Lifestyle*-Faktoren wie Adipositas, Nikotin- und Alkoholmissbrauch werden als Ursachen angegeben. Führend unter den cerebrovaskulären Ereignissen ist die Ischämie, die durch eine weltweit alternde HIV-Population, die Chro-

nizität der Erkrankung mit inflammatorischen Mechanismen und die zum Teil sehr lange Exposition mit antiretroviralen Substanzen bedingt sein kann (Singer et al., 2013).

Der histologische Aufbau von Gefäßen beschreibt ein dreischichtiges System, welches die Intima, Media und Adventitia umfasst. In der gesunden Bevölkerung lässt sich eine physiologische Zunahme der Intima-Media-Dicke mit dem Alter beobachten (Tosetto et al., 2005).

Eine erhöhte IMD konnte als wichtiger Marker für eine beginnende Arteriosklerose herangezogen werden. Die Assoziation der verdickten Intima-Media mit vaskulären Ereignissen wurde eindeutig beschrieben (Chambless et al., 1997; Iglesias del Sol et al., 2002; Lorenz et al., 2006; O'Leary et al., 1999).

Während es sehr viele Publikationen zu kardiovaskulären Ereignissen im Rahmen der HIV-Infektion gibt, sind gute Studien hinsichtlich cerebraler vaskulärer Komplikationen selten. Die Autoren der existierenden Untersuchungen sind sich einig, dass die Frage, ob das HI-Virus und mit der HIV-Infektion assoziierte Faktoren tatsächlich ein Risiko für cerebrale vaskuläre Ereignisse darstellen, nicht geklärt ist (Assallum et al., 2013; Arendtzen et al., 2015; Sico et al., 2015).

Die vorliegende Studie untersuchte nicht die definitiven vaskulären Ereignisse bei HIV-Patienten, sie widmete sich vielmehr den konventionellen vaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), der antiretroviralen Therapie (vor allem den Proteasehemmern, die mit einem metabolischen Syndrom assoziiert sind) und der sonographisch gemessenen Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.

Zudem wurde untersucht, ob mit der HIV-Erkrankung assoziierte Surrogatmarker wie CD4+-Zellzahl und Plasmaviruslast prädiktiven Charakter für cerebrovaskuläre Ereignisse hatten.

Die entscheidenden Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren, dass Alter, Dauer der HIV-Infektion und Dauer der antiretroviralen Therapie neben der arteriellen Hypertonie klare Prädiktoren für eine Zunahme der Intima-Media-Dicke waren. Die Intima-Media-Dicke wiederum ist ein klarer Prädiktor für eine Arteriosklerose und somit für cerebrovasuläre Ereignisse. Weniger deutlich konnte eine Prädiktion der Faktoren Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hy-

pertriglyceridämie gezeigt werden. Als nicht prädiktiv erwiesen sich die HIV-Surrogatmarker CD4+-Zellzahl und Plasmaviruslast.

Somit sind nach den vorliegenden Ergebnissen HIV-positive Patienten über dem 50. Lebensjahr mit langjähriger Therapie und vaskulären Risikofaktoren (insbesondere einer Hypertonie) und hoher Intima-Media-Dicke hinsichtlich cerebrovaskulärer Ereignisse gefährdet.

Die hierzu existierenden, überwiegend retrospektiven Studien (Assallum et al., 2013; Marcus et al., 2014; Sico et al., 2015) bestätigen diese Annahme.

Sico et al. untersuchten im Rahmen der *Veterans Aging Cohort Study* HIV-positive und -negative Patienten über 65 Jahre und „*matchten*“ diese nach Alter, Geschlecht und Ethnizität (Sico et al., 2015). Es wurden 76835 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zu Beginn der Untersuchung keine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Demographische Daten, vaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, Drogengebrauch und HIV-Surrogatmarker sowie die Inzidenz ischämischer Insulte wurden von Oktober 2003 bis Dezember 2009 erfasst. Die mediane Follow-up Zeitspanne betrug 5,9 Jahre, 37,4 % der HIV-Infizierten erlitten einen ischämischen Schlaganfall, wobei die Schlaganfallrate auf 1000 Patientenjahre berechnet für HIV-Infizierte höher war als für Nicht-Infizierte (2,79 gegenüber 2,24). Auch nach Adjustierung demographischer Daten, vaskulärer Risikofaktoren, Komorbiditäten und Drogengebrauch war das Schlaganfallrisiko männlicher HIV-positiver Patienten höher als bei Nichtinfizierten. Diese Studie brachte somit klare Hinweise auf ein höheres Schlaganfallrisiko HIV-positiver Patienten.

Marcus et al. (Marcus et al., 2014) führten in Nord- und Südkalifornien eine Kohortenstudie durch, die HIV-positive und -negative Patienten von 1996 bis 2011 bzw. von 2000 bis 2011 untersuchte. Die eingeschlossenen Patienten wurden nach CD4+-Zellzahl und Plasmaviruslast stratifiziert; es wurden 24768 HIV-positive und 257600 HIV-negative Individuen eingeschlossen. Die Schlaganfallrate auf 100000 Patientenjahre war 125 bei HIV-positiven und 74 bei HIV-negativen Teilnehmern. Bei den HIV-positiven Patienten war die Schlaganfallrate niedriger, wenn sie eine CD4+-Zellzahl oberhalb von 500/ μ l und eine Viruslast kleiner als 500 Kopien/ml aufwiesen. In dieser Patientengruppe war die Schlaganfallrate mit der von HIV-negativen Individuen vergleichbar. Nur bei

HIV-positiven Patienten mit einer CD4+-Zellzahl unterhalb von 200/ μ l fand sich eine erhöhte Schlaganfallrate.

In der von uns durchgeführten Analyse waren die HIV-Surrogatmarker nicht prädiktiv für eine hohe Intima-Media-Dicke. Dies ist darin begründet, dass die Intima-Media-Dicke „nur“ Prädiktor für cerebrovaskuläre Ereignisse ist, die Arbeit somit nur Aussagen zu Prädiktoren, nicht aber zu Inzidenz und Prävalenz cerebrovaskulärer Ereignisse bei HIV-Infizierten machen kann.

Die Bedeutung der CD4+-Zellzahl für tatsächliche ischämische, cerebrovaskuläre Ereignisse wurde auch in der Studie von Krsak et al. deutlich (Krsak et al., 2015). In dieser Studie wurden retrospektiv 438 cART-behandelte, HIV-positive Patienten untersucht, und mithilfe der Cox-Regressionsanalyse die Assoziation zwischen Statin-Gabe, Herzinfarkten, Schlaganfällen und Mortalität untersucht. 32% der Untersuchten waren Frauen, die Autoren fanden keine Assoziation zwischen Statin-Medikation und der Inzidenz von Schlaganfällen, hingegen eine signifikante Korrelation mit der CD4+-Zellzahl im Alter und *Lifestyle*-Faktoren (z.B. Nikotinabusus). Möglicherweise ist die stark positive Korrelation niedrigerer CD4+-Zellzahlen mit ischämischen Ereignissen auf Faktoren zurückzuführen, die gemeinhin mit einem schlechtem Immunstatus assoziiert sind (niedriger Karnowski-Index, schlechter Allgemeinzustand, Therapieversagen). Im Vorfeld ischämischer Ereignisse angesiedelte Prädiktoren wie die Intima-Media-Dicke werden – wie die vorliegende Analyse eindeutig zeigt – nicht durch HIV-assoziierte Surrogatparameter affiziert.

Die Studie von Arentzen et al. (Arentzen et al., 2015) wies nach, dass cerebrovaskuläre Ereignisse bei HIV-Infizierten sehr wohl auch bei gutem Immunstatus und in jungen Jahren auftreten können. Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Analyse von 3203 HIV-infizierten Patienten zwischen 2002 und 2011, wobei sowohl ischämische Insulte als auch transitorisch ischämische Attacken und intracerebrale Blutungen erfasst wurden. Die Gesamtprävalenz für cerebrovaskuläre Ereignisse war 0,6%; ca. 0,4% für den ischämischen Schlaganfall, ca. 0,2 % für transitorisch ischämische Attacken und ca. 0,1% für intracerebrale Blutungen. Die Studie wies auf die Bedeutung der HIV-assoziierten Vaskulopathie und viraler Ko-Infektionen neben den bekannten Risikofaktoren hin (*Lifestyle*- und klassische Risikofaktoren).

Auch die Arbeit von Arvind et al. betonte die Bedeutung von Schlaganfällen auch bei jungen HIV-Patienten, sah aber im Gegensatz zu Arentzen et al. auch niedrige CD4+-Zellzahlen als positiven Prädiktor (Arvind et al., 2013).

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die Intima-Media-Dicke der A. carotis als Prädiktor für die cerebrovaskuläre Arteriosklerose auch bei HIV-positiven Patienten am nachhaltigsten durch traditionelle Risikofaktoren beeinflusst wird. Dies bestätigte die Untersuchung von Pacheco et al. (Pacheco et al., 2015) aus Brasilien. Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der klinische Daten, Laborparameter und bildgebende Daten erfasst wurden. Die Intima-Media-Dicke wurde mit der gleichen Methode bestimmt wie in der vorliegenden Arbeit, dazu wurden 591 Patienten systematisch untersucht. In einer univariablen, linearen Regressionsanalyse wurden sowohl traditionelle vaskuläre Risikofaktoren als auch Surrogatmarker der HIV-Erkrankung erfasst. Beide Faktoren waren signifikant mit einer hohen Intima-Media-Dicke assoziiert, wobei der Effekt der klassischen Risikofaktoren ausgeprägter war und sich die stärkste Assoziation mit der arteriellen Hypertonie zeigen ließ. Diese Ergebnisse bestätigte die vorliegende Arbeit.

Eine andere amerikanische Arbeit (Chow et al., 2014) wies eine Risikoreduktion für Schlaganfälle durch effektive Suppression des HI-Virus im Blut nach. Als Zielparameter diente im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, in der nur Prädiktoren untersucht wurden, wiederum das manifeste Schlaganfallereignis.

Weniger eindeutig erwies sich die Rolle der antiretroviralen Therapie.

Der Zusammenhang zwischen cART und der Ausbildung einer Arteriosklerose wurde in einigen Studien überwiegend mit dem besonderen Augenmerk auf die Proteaseinhibitoren untersucht. Vier Studien verglichen die Intima-Media-Dicke von HIV-Infizierten, die mit Proteasehemmern behandelt wurden, mit der IMD von Patienten ohne Proteasehemmertherapie (Currier et al., 2005; Hsue et al., 2004; Mercie et al., 2002; Seminari et al., 2002). In zwei Studien zeigte sich dabei eine höhere Intima-Media-Dicke, in den beiden letzteren dagegen nicht.

Die Studie von de Saint Martin (de Saint Martin et al., 2006) untersuchte den Effekt der kumulativen Exposition mit Proteaseinhibitoren auf die Intima-Media-Dicke. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang.

Depairon und Maggi untersuchten die Häufigkeit von Plaques der Arteria carotis interna bei PI-behandelten und bei nicht mit Proteaseinhibitoren behandelten Patienten, wobei nur Maggi ein signifikant häufigeres Auftreten von Plaques zeigen konnte (Depairon et al., 2001; Maggi et al., 2004).

Eine Untersuchung an HIV-positiven Frauen zeigte keine erhöhte Intima-Media-Dicke bei infizierten gegenüber nicht infizierten Frauen, wobei aber die Patientinnen unter Proteasehemmer-Therapie eine signifikant erhöhte Intima-Media-Dicke gegenüber Patientinnen mit antiretroviralem Therapieregime ohne Proteasehemmer zeigten (Johnsen et al., 2006).

Tripathi et al. (Tripathi et al., 2014) analysierten retrospektiv 13632 Erwachsene über 51 Monate. Die adjustierte Hazard Ratio kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse war bei HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie höher als bei Nichtinfizierten, unterschied sich aber nicht von HIV-positiven, therapienaiven Individuen. Die Inzidenz vaskulärer Ereignisse war mit klassischen vaskulären Risikofaktoren, insbesondere mit der arteriellen Hypertonie und Diabetes assoziiert, aber auch mit Adipositas, Nikotinabusus und einer Kofinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus sowie höherem Lebensalter. Eine klare Assoziation fand sich mit der Einnahme von Proteasehemmern, was die vorliegende Arbeit bestätigt, wobei sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Proteasehemmern der ersten, zweiten und dritten Generation fanden.

Der Einfluss der antiretroviralen Therapie fällt sowohl gegenüber der Normalbevölkerung als auch gegenüber therapienaiven HIV-Infizierten ins Gewicht. Dem widerspricht die Studie von Monforte et al. (Monforte et al., 2013), die keine Assoziation von kardio- oder cerebrovaskulären Ereignissen mit Proteaseinhibitor-Behandlung fand, wobei sich diese Untersuchung lediglich auf Atazanavir bezog. Diese Daten sind möglicherweise dadurch beeinflusst, dass Atazanavir bei einem Teil der Studienpatienten ungeboostert, d.h. ohne Ritonavir gegeben wurde, was die Ergebnisse verzerrt haben könnte.

Zusammenfassend sprechen viele Übersichtsarbeiten (Gibellini et al., 2013; Vinikoor et al., 2013; Chow et al., 2014 und Nemeth et al., 2015) für eine Prädiktivität der konventionellen und *Lifestyle*-Risikofaktoren für ischämische Schlaganfallereignisse bei HIV-Infizierten.

Die sehr interessante Studie von Morgello et al. (Morgello et al., 2014) untersuchte den Einfluss von HIV und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) auf Veränderungen in kleinen cerebralen Gefäßen. Die Arteriosklerose der großen cerebralen Gefäße und kardiale Embolien werden für 30% der cerebrovaskulären Ereignisse verantwortlich gemacht, während die Wandveränderungen der kleinen arteriellen Gefäße bei etwa 20% zur cerebrovaskulären Ereignissen führten (Ortiz et al., 2007). In der Studie wurde die mittlere Wanddicke der cerebralen Arteriole histopathologisch an 96 HIV-positiven und 30 HIV-negativen Gehirnen gemessen. Korrelationen wurden für Alter, Geschlecht, Rasse, Hypertonie, Hyperlipidämie, Herpes-Infektion, HIV-Infektion, HIV-Surrogatparameter sowie für die antiretrovirale Therapie zum Zeitpunkt des Todes erstellt. Die Kohorte war im Mittel 50 Jahre alt und wies eine signifikante Zahl von Lebererkrankungen, Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie und Herpes-Infektionen auf, wobei die HIV-Subgruppe mehr Herpes-Infektionen und Afroamerikaner und die HIV-negative Subgruppe mehr Diabetiker enthielt. In der Subgruppe der HIV-Infizierten hatten 98% eine antiretrovirale Therapie zu einem beliebigen Zeitpunkt erhalten, aber nur 62% waren zum Zeitpunkt des Todes unter laufender, antiretroviraler Therapie. Die Studie zeigte klar, dass HCV insbesondere bei Afroamerikanern in Verbindung mit arterieller Hypertonie und längerfristiger antiretroviraler Therapie ein unabhängiges Risiko für arteriosklerotische Veränderungen kleiner Gefäße darstellt. In der untersuchten Gesamtpopulation waren weder die HIV-Infektion alleine, noch die CD4+-Zellzahl oder die Viruslast für eine signifikante Erhöhung der mittleren Dicke der cerebralen Arteriolen verantwortlich.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich signifikant zeigen, dass Diabetes mellitus in der Stichprobe mit einer höheren Intima-Media-Dicke einherging.

Ren et al. (Ren et al., 2015) untersuchten in einer großen, retrospektiven Querschnittsstudie in China den Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes und Dyslipidämie auf den Schweregrad der Arteriosklerose der A. carotis in einer nicht-HIV-infizierten Population. Insgesamt wurden 4394 Probanden mit einem oder mehreren Risikofaktoren in die Studie eingeschlossen. Gezeigt werden konnte, dass der Einfluss der Hypertonie am größten war. Bei Vorliegen einer Hypertonie zeigten sich in 79,39% abnorme Werte der Intima-Media-Dicke der A. carotis, bei Diabetes 72,39%, bei Dyslipidämie 32,37%.

Diese Ergebnisse wurden in der hier vorliegenden Studie bestätigt. 4,9% der untersuchten HIV-Infizierten hatten eine Diabetes-Erkrankung. In dieser Gruppe konnte eine signifikant höhere Intima-Media-Dicke gemessen werden. Zu den Surrogatparametern Viruslast und CD4+-Zellzahl ließ sich hier keine signifikante Korrelation finden.

Eine routinemäßige Untersuchung von HIV-Infizierten auf das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage sollte in jedem Fall erfolgen, um Langzeitfolgen frühzeitig entgegenwirken zu können.

In der vorliegenden Untersuchung lag bei 10,5% der untersuchten HIV-Infizierten eine Hypertonie vor. In der Korrelation mit der Intima-Media-Dicke konnte gezeigt werden, dass in dieser Gruppe eine signifikant höhere Intima-Media vorlag. In Bezug auf die Surrogatparameter Viruslast und CD4+-Zellzahl ergab sich kein signifikanter Zusammenhang.

Auch in der Studie von Ren (Ren et al., 2015) an HIV-negativen Probanden mit verschiedenen Risikofaktoren war der Einfluss der Hypertonie auf die Intima-Media-Dicke am stärksten. Diese Beobachtung wurde in der vorliegenden Untersuchung an HIV-Infizierten bestätigt. Korrespondierend zu der Studie von Ren hatte die HIV-Infektion selber keinen entscheidenden Einfluss. Zu berücksichtigen ist hier die Tatsache, dass in der vorliegenden Stichprobe ein insgesamt niedriges Vorkommen von vaskulären Risikofaktoren vorlag, wohingegen sich die Studie von Ren mit einem HIV-negativen Hochrisikokollektiv auseinandersetzte. Trotz der niedrigen Inzidenz der Risikofaktoren konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Hypertonie einen signifikanten Einfluss auf die Intima media hatte und dass in der Gruppe mit der höchsten IMD (größer als 1mm) der Anteil der Hypertoniker ebenfalls am größten war.

Es sollte ein engmaschiges Screening auf das Vorliegen einer Hypertonie auch bei eher jüngeren HIV-Infizierten erfolgen, um die Manifestation einer Hypertonie rechtzeitig erkennen zu können.

Der Einfluss der Dyslipidämie auf kardiovaskuläre Erkrankungen ist heute unbestritten (Grundy, 2015). In einer retrospektiven Studie von Assaradegan (Assaradegan, 2015) an 1011 männlichen und weiblichen, HIV-negativen Patienten mit der Diagnose einer cerebrovaskulären Attacke konnte gezeigt wer-

den, dass die Dyslipidämie einen Risikofaktor für die cerebrale Mikroangiopathie mit konsekutivem Schlaganfall war.

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Hypertriglyceridämie eine höhere Intima-Media-Dicke aufwiesen. Der Einfluss war nicht so stark wie bei dem Vorliegen von Diabetes und Hypertonie, jedoch signifikant.

Der Risikofaktor LDL alleine führte nicht zu einer Erhöhung der Intima-Media-Dicke. Tendenziell war aber auch hier die Intima media der A. carotis höher. Wie auch bei der Untersuchung der Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes konnte kein signifikanter Zusammenhang zur den Surrogatparametern Viruslast und CD4+-Zellzahl gefunden werden.

In keiner der untersuchten Risikogruppen (Diabetes, Hypertonie, LDL-Erhöhung, Hypertriglyceridämie) konnte eine signifikante Korrelation zu den HIV-Parametern Viruslast und CD4+-Zellzahl gezeigt werden.

In einer Querschnittstudie von Grunfeld et al. (Grunfeld et al., 2009) konnte die HIV-Infektion als unabhängiger Faktor für die Erhöhung der Intima-Media-Dicke und somit für ein höheres kardiovaskuläres Risiko dargestellt werden. Hierzu wurden in die FRAM-Studie (*Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection*) unter Hinzuziehen von Daten aus der MESA-Studie (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) 581 HIV-Infizierte und 246 Kontrollpatienten durch eine IMD-Messung eingeschlossen. Nach Adjustierung der traditionellen Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie) und Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Rasse zeigte sich eine signifikant höhere Intima-Media-Dicke als in der HIV-negativen Kontrollgruppe. Die Assoziation war ebenso stark wie die Assoziation zu traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren.

In der vorliegenden Untersuchung konnte in der Regressionsanalyse der starke Einfluss des Alters gezeigt werden. Die Dauer der HIV-Infektion sowie die Dauer der Einnahme einer antiretroviralen Therapie zeigten keine signifikanten Korrelationen, allerdings war hier ein Trend erkennbar. Für die Proteaseinhibitoren ergab sich ein nicht ganz einheitliches Bild: während für die PI Agenerase und Aptivus eine positive Korrelation bestand, konnte dies für die weiteren PI nicht dargestellt werden. Wahrscheinlich ist die Stichprobe zu gering, hier sollten weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven erfolgen.

In einer prospektiven, randomisierten *Multicenter*-Studie von Stein et al. (Stein et al., 2015) wurde die Intima-Media-Dicke bei HIV-infizierten, therapienaiven Patienten ohne Diabetes oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen vor und nach erstmaligem Beginn einer antiretroviralen Therapie gemessen. Zusätzlich zu den Medikamenten Emtricitabin und Tenofovir (NRTIs) war in zwei Untersuchungsarmen ein Proteaseinhibitor enthalten (Atazanavir/r und Darunavir/r), der dritte Arm erhielt einen Integraseinhibitor (Raltegravir). In den Proteaseinhibitor-enthaltenden Armen wurde zwar ein moderater Anstieg der Serumlipide gesehen, dies spiegelte sich jedoch nicht in einem Anstieg der Intima-Media-Dicke wider.

In Bezug zu der internationalen Literatur konnte die vorliegende Arbeit bestätigen, dass klassische vaskuläre Risikofaktoren, Alter, Dauer der HIV-Therapie und die Einnahme von Proteaseinhibitoren Prädiktoren für die Zunahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis und somit indirekt prädiktiv für cerebrovaskuläre Ereignisse waren. Ein direkter Zusammenhang zwischen der HIV-Infektion alleine und der Intima-Media-Dicke konnte hingegen nicht dargestellt werden.

Es muss geschlossen werden, dass HIV-Patienten bezüglich vaskulärer Risikofaktoren – insbesondere in höherem Lebensalter – ausgesprochen sorgfältig ärztlich geführt werden müssen. Regelmäßige Messungen der Intima-Media-Dicke sollten stattfinden, um das cerebrovaskuläre Risiko besser einschätzen zu können.

6 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch unter HIV-Infizierten bisher bekannte klassische Risikofaktoren, Alter, Dauer der HIV-Therapie und die Einnahme von Proteaseinhibitoren den größten Einfluss auf das cerebrovaskuläre Risiko haben, das sich in einer höheren Intima-Media-Dicke widerspiegelt.

Der Einfluss der Surrogatparameter CDC4+-Zellzahl und Viruslast insgesamt ist nicht signifikant messbar und stellt allenfalls einen Trend dar.

Schlussfolgernd muss gesagt werden, dass HIV-positive Patienten insbesondere unter antiretroviraler Therapie auf zusätzliche Risikofaktoren hin untersucht und behandelt werden sollten. Von besonderer Wichtigkeit erscheint auch, dass Patienten auf den Einfluss von *Lifestyle*-Faktoren hingewiesen werden und ggf. Hilfe angeboten wird, wenn eine Verhaltensänderung durch den Betroffenen allein nicht gelingt.

Es sollten in Zukunft Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven erfolgen, um die Einflussgrößen noch besser darstellen zu können. Hier sollten auch weitere Faktoren wie Rauchen, Übergewicht oder Bewegungsmangel in die Betrachtung einbezogen werden.

Literaturverzeichnis

Aminbakhsh, A., Mancini, G. B.

Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review

Clin Invest Med, 22, 149 **1999**

Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C. M., McArthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., Pulliam, L., Robertson, K. R., Sacktor, N., Valcour, V., Wojna, V. E.

Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders

Neurology, 69, 1789 **2007**

Arentzen M, Jubit F, Evers S, Hesselmann V, Fiori W, Reichelt D, Oelker-Grueneberg U, Schwindt W, Dziewas R, Husstedt IW.

Cerebrovascular events in HIV-infected patients: an analysis of a cohort of 3203 HIV+ patients during the times of cART.

Int J Neurosci. **2015** Aug;125(8):601-11. doi: 10.3109/00207454.2014.956870.

Epub 2014 Sep 24

Arvind G, Evangelyne S, Limanukshi A, Devi SB, Singh WJ.

Human immunodeficiency virus-associated stroke: an aetiopathogenesis study.

J Assoc Physicians India. **2013** Nov;61(11):793-7

Assallum H, Alkayem M, Shabarek N.

HIV Infection and Acute Stroke: A Case Report and a Review of the Literature.

Case Rep Med. **2013**;2013:892054. doi: 10.1155/2013/892054. Epub 2013 Aug 29

Assarzadegan F, Tabesh H, Shoghli A, Ghafoori Yazdi M, Tabesh H, Daneshpajoo P, Yaseri M

Relation of Stroke Risk Factors with Specific Stroke Subtypes and Territories. Iran J Public Health. **2015** Oct;44(10):1387-94

Bokemark, L., Wikstrand, J., Fagerberg, B.

Intact insulin, insulin propeptides, and intima-media thickness in the femoral artery in 58-year-old clinical healthy men--the Atherosclerosis and Insulin Resistance Study

Angiology, 52, 237 **2001**

Bots, M. L., Hofman, A., De Jong, P. T., Grobbee, D. E.

Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study

Ann Epidemiol, 6, 147 **1996**

Bozzette, S. A., Ake, C. F., Tam, H. K., Chang, S. W., Louis, T. A.

Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection

N Engl J Med, 348, 702 **2003**

Brinkman, K., Smeitink, J. A., Romijn, J. A., Reiss, P.

Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy

Lancet, 354, 1112 **1999**

Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D. J., Cooper, D. A.

A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors

Aids, 12, F51 **1998a**

Carr, A., Samaras, K., Chisholm, D. J., Cooper, D. A.

Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance

Lancet, 351, 1881 **1998b**

Chambless, L. E., Heiss, G., Folsom, A. R., Rosamond, W., Szklo, M., Sharrett, A. R., Clegg, L. X.

Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993

Am J Epidemiol, 146, 483 **1997**

Chow FC

HIV infection, vascular disease, and stroke.

Semin Neurol. **2014** Feb;34(1):35-46. doi: 10.1055/s-0034-1372341. Epub 2014 Apr 8. Review.

Chow FC, Bacchetti P, Kim AS, Price RW, Hsue PY.

Effect of CD4+ cell count and viral suppression on risk of ischemic stroke in HIV infection.

AIDS. **2014** Nov 13;28(17):2573-7. doi: 10.1097/QAD.0000000000000452

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al.

Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection.

N Engl J Med **2008**, 359:355-65.

Currier, J. S., Kendall, M. A., Zackin, R., Henry, W. K., Alston-Smith, B., Torriani, F. J., Schouten, J., Mickelberg, K., Li, Y., Hodis, H. N.

Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure

Aids, 19, 927 **2005**

Davis, P. H., Dawson, J. D., Mahoney, L. T., Lauer, R. M.

Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study

Circulation, 100, 838 **1999**

Davis, P. H., Dawson, J. D., Riley, W. A., Lauer, R. M.

Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study

Circulation, 104, 2815 **2001**

de la Monte, S. M., Gabuzda, D. H., Ho, D. D., Brown, R. H., Jr., Hedley-Whyte, E. T., Schooley, R. T., Hirsch, M. S., Bhan, A. K.

Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome

Ann Neurol, 23, 485 **1988**

de Saint Martin, L., Vandhuick, O., Guillo, P., Bellein, V., Bressollette, L., Roudaut, N., Amaral, A., Pasquier, E.

Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study)

Atherosclerosis, 185, 361 **2006**

Depairon, M., Chessex, S., Sudre, P., Rodondi, N., Doser, N., Chave, J. P., Riesen, W., Nicod, P., Darioli, R., Telenti, A., Mooser, V.

Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy

Aids, 15, 329 **2001**

Dore, G. J., Correll, P. K., Li, Y., Kaldor, J. M., Cooper, D. A., Brew, B. J.

Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy

Aids, 13, 1249 **1999**

Dore, G. J., McDonald, A., Li, Y., Kaldor, J. M., Brew, B. J.

Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy

Aids, 17, 1539 **2003**

Eggers, C.

HIV-1 associated encephalopathy and myelopathy

J Neurol, 249, 1132 **2002**

Friis-Moller, N., Sabin, C. A., Weber, R., d'Arminio Monforte, A., El-Sadr, W. M., Reiss, P., Thiebaut, R., Morfeldt, L., De Wit, S., Pradier, C., Calvo, G., Law, M. G., Kirk, O., Phillips, A. N., Lundgren, J. D.

Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction

N Engl J Med, 349, 1993 **2003**

Gallant, J. E., Staszewski, S., Pozniak, A. L., DeJesus, E., Suleiman, J. M., Miller, M. D., Coakley, D. F., Lu, B., Toole, J. J., Cheng, A. K.

Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviralnaive patients: a 3-year randomized trial

Jama, 292, 191 **2004**

Gibellini D, Borderi M, Clò A, Morini S, Misericocchi A, Bon I, Ponti C, Re MC.

HIV-related mechanisms in atherosclerosis and cardiovascular diseases

J Cardiovasc Med (Hagerstown). **2013** Nov;14(11):780-90

Gnasso, A., Pujia, A., Irace, C., Mattioli, P. L.

Increased carotid arterial wall thickness in common hyperlipidemia

Coron Artery Dis, 6, 57 **1995**

Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, Tien PC, Shlipak MG, Sidney S, Polak JF, O'Leary D, Bacchetti P, Kronmal RA.

Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study.

AIDS. **2009** Sep 10;23(14):1841-9

Grundy SM

Metabolic syndrome update

Trends Cardiovasc Med. **2015** Oct 31. pii: S1050-1738(15)00249-2

Heiss, G., Sharrett, A. R., Barnes, R., Chambless, L. E., Szklo, M., Alzola, C.

Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study

Am J Epidemiol, 134, 250 **1991**

Hodis, H. N., Mack, W. J., LaBree, L., Selzer, R. H., Liu, C. R., Liu, C. H., Azen, S. P.

The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events

Ann Intern Med, 128, 262 **1998**

Hsue, P. Y., Lo, J. C., Franklin, A., Bolger, A. F., Martin, J. N., Deeks, S. G., Waters, D. D.

Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection

Circulation, 109, 1603 **2004**

Hubert, J. B., Burgard, M., Dussaix, E., Tamalet, C., Deveau, C., Le Chenadec, J., Chaix, M. L., Marchadier, E., Vilde, J. L., Delfraissy, J. F., Meyer, L., Rouzioux

Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. The SEROCO Study Group

Aids, 14, 123 **2000**

Hughes, M. D., Johnson, V. A., Hirsch, M. S., Bremer, J. W., Elbeik, T., Erice, A., Kuritzkes, D. R., Scott, W. A., Spector, S. A., Basgoz, N., Fischl, M. A., D'Aquila, R. T.

Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team

Ann Intern Med, 126, 929 **1997**

Hulthe, J., Wikstrand, J., Emanuelsson, H., Wiklund, O., de Feyter, P. J., Wendelhag, I.

Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis

Stroke, 28, 1189 **1997**

Iglesias del Sol, A., Bots, M. L., Grobbee, D. E., Hofman, A., Witteman, J. C.

Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study

Eur Heart J, 23, 934 **2002**

INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, 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

N Engl J Med. **2015** Aug 27;373(9):795-807

Jensen-Urstad, K., Rosfors, S.

A methodological study of arterial wall function using ultrasound technique

Clin Physiol, 17, 557 **1997**

Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, Lee H, Grinspoon S.

Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome.

J Clin Endocrinol Metab. Dec;91(12):4916-24. **2006**

Koh, Y., Nakata, H., Maeda, K., Ogata, H., Bilcer, G., Devasamudram, T., Kincaid, J. F., Boross, P., Wang, Y. F., Tie, Y., Volarath, P., Gaddis, L., Harrison, R. W., Weber, I. T., Ghosh, A. K., Mitsuya, H.

Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro

Antimicrob Agents Chemother, 47, 3123 **2003**

Krsak M, Kent DM, Terrin N, Holcroft C, Skinner SC, Wanke C.

Myocardial Infarction, Stroke, and Mortality in cART-Treated HIV Patients on Statins.

AIDS Patient Care STDS. **2015** Jun;29(6):307-13

Kumarasamy, N., Solomon, S., Flanigan, T. P., Hemalatha, R., Thyagarajan, S. P., Mayer, K. H.

Natural history of human immunodeficiency virus disease in southern India

Clin Infect Dis, 36, 79 **2003**

Levy, J. A., Shimabukuro, J., Hollander, H., Mills, J., Kaminsky, L.

Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms

Lancet, 2, 586 **1985**

Li, R., Duncan, B. B., Metcalf, P. A., Crouse, J. R., 3rd, Sharrett, A. R., Tyroler, H. A., Barnes, R., Heiss, G.

B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators

Stroke, 25, 2377 **1994**

Li, R., Cai, J., Tegeler, C., Sorlie, P., Metcalf, P. A., Heiss, G.

Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesions assessed by B-mode ultrasound: the Atherosclerosis Risk in Communities Study

Ultrasound Med Biol, 22, 791 **1996**

Lorenz, M. W., von Kegler, S., Steinmetz, H., Markus, H. S., Sitzer, M.

Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)

Stroke, 37, 87 **2006**

Ludwig, M., von Petzinger-Kruthoff, A., von Buquoy, M., Stumpe, K. O.

Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint

Ultraschall Med, 24, 162 **2003**

Lyles, R. H., Munoz, A., Yamashita, T. E., Bazmi, H., Detels, R., Rinaldo, C. R., Mar-golick, J. B., Phair, J. P., Mellors, J. W.

Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study

J Infect Dis, 181, 872 **2000**

Maggi, P., Lillo, A., Perilli, F., Maserati, R., Chirianni, A.

Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study

Aids, 18, 1023 **2004**

Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, Quesenberry CP Jr, Towner WJ, Silverberg MJ.

HIV infection and incidence of ischemic stroke.

AIDS. **2014** Aug 24;28(13):1911-9

Martin, A., Smith, D. E., Carr, A., Ringland, C., Amin, J., Emery, S., Hoy, J., Work-man, C., Doong, N., Freund, J., Cooper, D. A.

Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study

Aids, 18, 1029 **2004**

Mellors, J. W., Munoz, A., Giorgi, J. V., Margolick, J. B., Tassoni, C. J., Gupta, P., Kingsley, L. A., Todd, J. A., Saah, A. J., Detels, R., Phair, J. P., Rinaldo, C. R., Jr.

Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection

Ann Intern Med, 126, 946 **1997**

Mercie, P., Thiebaut, R., Lavignolle, V., Pellegrin, J. L., Yvorra-Vives, M. C., Morlat, P., Ragnaud, J. M., Dupon, M., Malvy, D., Bellet, H., Lawson-Ayayi, S., Roudaut, R., Dabis, F.

Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement

Ann Med, 34, 55 **2002**

Monforte Ad, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, Worm SW, Law MG, Weber R, Kirk O, Pradier C, Phillips AN, Lundgren JD, Sabin CA.

Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events.

AIDS. **2013** Jan 28;27(3):407-15.

Morgello S, Murray J, Van Der Elst S, Byrd D.

HCV, but not HIV, is a risk factor for cerebral small vessel disease.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. **2014** Sep 4;1(3)

Navia, B. A., Cho, E. S., Petito, C. K., Price, R. W.

The AIDS dementia complex: II. Neuropathology

Ann Neurol, 19, 525 **1986a**

Navia, B. A., Jordan, B. D., Price, R. W.

The AIDS dementia complex: I. Clinical features

Ann Neurol, 19, 517 **1986b**

Nemeth CL, Bekhbat M, Neigh GN.

Neural effects of inflammation, cardiovascular disease, and HIV: Parallel, perpendicular, or progressive?

Neuroscience. **2015** Aug 27;302:165-73

O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., Manolio, T. A., Burke, G. L., Wolfson, S. K., Jr.

Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group

N Engl J Med, 340, 14 **1999**

O'Leary, D. H., Polak, J. F.

Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction

Am J Cardiol, 90, 18L **2002**

Ortiz G, Koch S, Romano JG, Forteza AM, Rabinstein AA

Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients

Neurology. **2007** Apr 17;68(16):1257-61

Pacheco AG, Grinsztejn B, da Fonseca Mde J, Moreira RI, Veloso VG, Friedman RK, Santini-Oliveira M, Cardoso SW, Falcão M, Mill JG, Bensenor I, Lotufo P, Chor D.

Traditional risk factors are more relevant than HIV-specific ones for carotid intima-media thickness (cIMT) in a Brazilian cohort of HIV-infected patients.

PLoS One. **2015** Feb 18;10(2):e0117461

Petito, C. K., Cho, E. S., Lemann, W., Navia, B. A., Price, R. W.

Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review

J Neuropathol Exp Neurol, 45, 635 **1986**

Petito, C. K.

Review of central nervous system pathology in human immunodeficiency virus infection

Ann Neurol, 23 Suppl, S54 **1988**

Phillips, A.

Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era

Aids, 18, 51 **2004**

Price, R. W., Navia, B. A., Cho, E. S.

AIDS encephalopathy

Neurol Clin, 4, 285 **1986**

Ren L, Cai J, Liang J, Li , Sun Z

Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness and Degree of Severity: A Cross-Sectional Study.

2015 Dec 4;10(12):e0144182

Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P., Hennekens, C. H.

Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men

N Engl J Med, 336, 973 **1997**

Robert-Koch-Institut

Epidemiologisches Bulletin

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?__blob=publicationFile 9. November **2015** (Zugriffsdatum 01.12.2015)

Salonen, J. T., Salonen, R.

Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression

Circulation, 87, 1156 **1993**

Salzberger, B., Fätkenheuer, G.

Aktuelle HIV-Therapie

UNI-Med Verlag AG, Bremen, 77f **2001**

Schreiner, P. J., Heiss, G., Tyroler, H. A., Morrisett, J. D., Davis, C. E., Smith, R.

Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thick-ness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 16, 471 **1996**

Seminari, E., Pan, A., Voltini, G., Carnevale, G., Maserati, R., Minoli, L., Meneghetti, G., Tinelli, C., Testa, S.

Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors

Atherosclerosis, 162, 433 **2002**

Sico JJ, Chang CC, So-Armah K, Justice AC, Hylek E, Skanderson M, McGinnis K, Kuller LH, Kraemer KL, Rimland D, Bidwell Goetz M, Butt AA, Rodriguez-Barradas MC, Gibert C, Leaf D, Brown ST, Samet J, Kazis L, Bryant K, Freiberg MS

HIV status and the risk of ischemic stroke among men.

Neurology. **2015** May 12;84(19):1933-40

Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M.

HIV stroke risk: evidence and implications.

Ther Adv Chronic Dis. **2013** Mar;4(2):61-70

Sitzer, M., Markus, H. S., Mendall, M. A., Liehr, R., Knorr, U., Steinmetz, H.

C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population

J Cardiovasc Risk, 9, 97 **2002**

Snider, W. D., Simpson, D. M., Nielsen, S., Gold, J. W., Metroka, C. E., Posner, J. B.

Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients

Ann Neurol, 14, 403 **1983**

Stein JH, Ribaldo HJ, Hodis HN, Brown TT, Tran TT, Yan M, Brodell EL, Kelesidis T, McComsey GA, Dube MP, Murphy RL, Currier JS

A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness.

AIDS **2015** Sep 10;29(14):1775-83

Stellbrink, H. J., van Lunzen, J., Westby, M., O'Sullivan, E., Schneider, C., Adam, A., Weitner, L., Kuhlmann, B., Hoffmann, C., Fenske, S., Aries, P. S., Degen, O., Eggers, C., Petersen, H., Haag, F., Horst, H. A., Dalhoff, K., Mocklinghoff, C., Cammack, N., Tenner-Racz, K., Racz, P.

Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial)

Aids, 16, 1479 **2002**

Sutton-Tyrrell, K., Wolfson, S. K., Jr., Thompson, T., Kelsey, S. F.

Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis

Stroke, 23, 215 **1992**

Tashima, K. T., Bausserman, L., Alt, E. N., Aznar, E., Flanigan, T. P.

Lipid changes in patients initiating efavirenz- and indinavir-based antiretroviral regimens

HIV Clin Trials, 4, 29 **2003**

Temelkova-Kurktschiev, T., Fischer, S., Koehler, C., Mennicken, G., Henkel, E., Hane-feld, M.

Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis

Dtsch Med Wochenschr, 126, 193 **2001**

Tosetto, A., Prati, P., Baracchini, C., Manara, R., Rodeghiero, F.

Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project

J Thromb Haemost, 3, 1224 **2005**

Tripathi A, Liese AD, Winniford MD, Jerrell JM, Albrecht H, Rizvi AA, Zhang J, Duffus WA.

Impact of clinical and therapeutic factors on incident cardiovascular and cerebrovascular events in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected adults.

Clin Cardiol. **2014** Sep;37(9):517-22

UNAIDS

FACT SHEET

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_en.pdf **2015** (Zugriffsdatum 01.12.2015)

Vicenzini, E., Ricciardi, M. C., Puccinelli, F., Altieri, M., Vanacore, N., Di Piero, V., Lenzi, G. L.

Common Carotid Artery Intima-Media Thickness Determinants in a Population Study

J Ultrasound Med, 26, 427 **2007**

Vinikoor MJ, Napravnik S, Floris-Moore M, Wilson S, Huang DY, Eron JJ.

Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the Southeastern United States.

AIDS Res Hum Retroviruses. **2013** Jul;29(7):1068-74

Walli, R., Herfort, O., Michl, G. M., Demant, T., Jager, H., Dieterle, C., Bogner, J. R., Landgraf, R., Goebel, F. D.

Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients

Aids, 12, F167 **1998**

Wang, T. J., Nam, B. H., Wilson, P. W., Wolf, P. A., Levy, D., Polak, J. F., D'Agostino, R. B., O'Donnell, C. J.

Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 22, 1662 **2002**