

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

**Ist die Behandlung der HIV-Krankheit mit
Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu
Dreifachkombinationen im Hinblick auf eine ZNS-Effektivität
gleichwertig?**

Dissertation

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

vorgelegt von

Svenja Schlonies

2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dirk Graf

Zusammenfassung

Weltweit lebten 2015 etwa 36,7 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion und 1,1 Millionen starben daran. Die HIV-Infektion gehört demnach zu den bedeutsamsten Infektionskrankheiten des Menschen. Eine vollständige Heilung ist aktuell nicht möglich. Somit ist die Infektion für die meisten Patienten mit einer lebenslangen Medikamenteneinnahme verbunden. Etwa 20-45 Prozent aller HIV-Infizierten entwickeln trotz virologisch und immunologisch wirksamer antiretroviraler Therapie eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung. Um toxische Langzeitwirkungen, komplexe Einnahmebedingungen und hohe Kosten der aktuell gängigen Kombinationstherapien zu reduzieren, werden neue Therapiemöglichkeiten untersucht. Proteaseinhibitoren können als Doppeltherapie eine Alternative darstellen. Hinsichtlich der schlechteren Liquorgängigkeit gibt es allerdings Bedenken, ob ein solches Therapieschema ausreichend im zentralen Nervensystem (ZNS) wirksam ist.

In dieser Arbeit wurden Ergebnisse neuropsychologischer und elektrophysiologischer Untersuchungen unter Doppel-Proteaseinhibitor Therapie mit denen unter Kombinationstherapien verglichen. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der virologischen und immunologischen Wirksamkeit. Dabei wurden die Ergebnisse von Patienten mit primärer Therapie und nach Therapiewechsel getrennt voneinander mit entsprechenden Kontrollgruppen verglichen.

Zusammenfassend erreichten die Patienten mit primärer Doppel-Proteaseinhibitor Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer primären Kombinationstherapie in den neuropsychologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen mindestens gleichwertige Ergebnisse. Eine gleichwertige ZNS-Effektivität konnte somit nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine Unterlegenheit der primären Doppel-Proteaseinhibitor Therapie im Hinblick auf eine virologische Wirksamkeit, welche zu einer Limitierung für den Einsatz bei therapienaiven Patienten führt.

Zum Einsatz von Doppel-Proteaseinhibitoren zur Therapiesimplifizierung bei bereits vorbehandelten Patienten zeigten die vorliegenden Ergebnisse ebenfalls eine gleichwertige ZNS Effektivität. Die Voraussetzungen für einen Wechsel zu simplifizierten Therapieschemata müssen eng gesteckt werden. Sind bestimmte Voraussetzungen erfüllt, können Doppel-Proteaseinhibitor Therapien eine Alternative zu konventionellen Kombinationsbehandlungen darstellen. Die Patienten sollten u.a. eine supprimierte Viruslast über mindestens 6 Monate unter einer Dreifachkombination und einen CD4+-Zell-Nadir über 100 Zellen pro Mikroliter vorweisen. Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen oder ausgeprägten opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte sind ausgeschlossen.

Prospektive Studien sind notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse zu überprüfen.

Is the treatment of HIV disease, in terms of CNS effectiveness, equivalent using dual protease inhibitors as compared to triple combinations?

Abstract

In 2015, around 36.7 million people were living with HIV worldwide and 1.1 million people died of the disease. Therefore, HIV infection is one of the infectious diseases affecting humans with the greatest impact. There is currently no cure and therefore most patients living with HIV also live with lifelong medication. Approximately 20-45% of all HIV-infected individuals develop a HIV-associated neurocognitive disorder despite virologically and immunologically effective antiretroviral therapy. To reduce toxic long-term effects, complex intake conditions and high costs of current standard treatment there is much ongoing research into new treatment options. Dual protease inhibitor therapy may present an alternative to standard treatment. There are concerns, however, as to whether such a regimen is sufficiently effective in the central nervous system (CNS) considering the efficacy to penetrate into the cerebrospinal fluid.

In this work the results of neuropsychological and electrophysiological investigations under dual protease inhibitor therapy were compared with those found in standard combination therapies. Furthermore, a comparison of the virological and immunological effectiveness was performed. Dual protease inhibitor therapy was tested as both a primary and secondary treatment option and compared with appropriate control groups.

In summary, the patients receiving primary dual protease inhibitor therapy achieved outcomes that were at least equal to those receiving primary standard combination therapy in both the neuropsychological and electrophysiological studies. An equivalent CNS effectiveness was thus demonstrated. However, an inferiority of the primary dual protease inhibitor therapy was evident in terms of virological effectiveness, leading to a limitation for use with antiretroviral naïve patients.

The use of dual protease inhibitor therapy for the treatment simplification of previously treated patients also demonstrated an equivalent effectiveness within the CNS.

The requirements for a change to the simplified treatment regimen should be closely followed. Where the following requirements are met, dual protease inhibitor therapy may represent an alternative to standard treatments of combination therapies. Patients should exhibit a suppressed viral load for at least 6 months under a triple combination and a CD4⁺ cell-nadir of over 100 cells per Microliter. Patients with AIDS defining illnesses or a history of severe opportunistic infections are excluded.

Prospective studies are necessary to verify the results.

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
Abb	Abbildung
ADLs	Activities of Daily Living
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Ak	Antikörper
ANPD	Asymptomatisches neuropsychologische Defizit
(c) ART	(Kombinierte) Antiretrovirale Therapie
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPE-Score	CNS Penetration-Effectiveness-Score
CT	Kontraktionszeit
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
EIA	Enzyme Immunoassay
GP	Grooved Pegboard
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HAD	HIV-assoziierte Demenz
HAND	HIV-assoziierte neurokognitive Störung
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IHDS	International HIV Dementia Scale
INI	Integraseinhibitor
IQ	Intelligenzquotient
ITT	Intention-To-Treat
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
LDR	Less-Drug Regimens
ml	Milliliter
MNCD	Mildes neurokognitives Defizit
MRC	Most Rapid Contractions
mRNA	Messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSM	Men who have Sex with Men
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNRTI	Nicht-nukleosidischer reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer reverse Transkriptase-Inhibitor
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI	Proteaseinhibitor
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	Standardabweichung
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
TMT	Trail Making Test
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV and AIDS
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichte und Epidemiologie der HIV-Infektion	1
1.1.1	Geschichte der HIV-Infektion	1
1.1.2	Epidemiologische Entwicklung	1
1.2	Das HI-Virus	4
1.2.1	Struktur des HI-Virus.....	4
1.2.2	Replikationszyklus des HI-Virus	4
1.3	Systemische HIV-Infektion.....	6
1.3.1	Natürlicher Verlauf und Immunantwort	6
1.3.2	Diagnostik und Klassifikation	7
1.4	Zerebrale Manifestationen	9
1.4.1	Epidemiologie.....	9
1.4.2	Neuropathogenese.....	9
1.4.3	Symptome	10
1.4.4	Diagnostik und Klassifikation der HAND.....	11
1.5	Antiretrovirale Therapie (ART).....	13
1.5.1	Entwicklung der ART	13
1.5.2	Substanzklassen	14
1.5.3	Therapieempfehlungen und Therapieziele.....	15
1.5.4	ART bei HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen.....	17
1.6	Ziele der Arbeit	20
2	Patienten und Methoden	21
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	21
2.2	Methoden der Datenerhebung	23
2.2.1	Untersuchungsablauf	23
2.2.2	Neuropsychologische Untersuchungen.....	24
2.2.3	Elektrophysiologische Untersuchungen	25
2.3	Statistische Auswertung und Hypothesen	27
2.3.1	Statistische Auswertung.....	27
2.3.2	Statistische Hypothesen	28

3	Ergebnisse	31
3.1	Deskriptive Statistik	31
3.1.1	Geschlecht, Alter und Dauer der HIV-Erkrankung	31
3.1.2	Region und Hauptbetroffenengruppen.....	31
3.1.3	CDC-Stadien.....	33
3.1.4	CD4+-Zellzahl und Viruslast.....	33
3.1.5	Messabstand und CPE-Score	35
3.2	Mittelwerte der Testergebnisse und Laborparameter.....	37
3.2.1	Mittelwerte der neuropsychologischen Untersuchungen.....	37
3.2.2	Mittelwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen	38
3.2.3	Mittelwerte der CD4+-Zellzahl und Viruslast.....	39
3.3	Pathologische Testergebnisse und Laborparameter	40
3.3.1	Pathologische neuropsychologische Testergebnisse	40
3.3.2	Pathologische elektrophysiologische Testergebnisse	41
3.3.3	Immunologischer und virologischer Therapieerfolg	42
3.4	Testergebnisse in Abhängigkeit der Therapiedauer	43
3.4.1	Ergebnisse unter primärer Therapie.....	43
3.4.2	Ergebnisse nach Therapiewechsel	47
3.4.3	Übersicht der Ergebnisse in Abhängigkeit der Therapiedauer	51
4	Diskussion	52
4.1	Alternativen zur Kombinationstherapie	52
4.2	Immunologische und virologische Wirksamkeit	54
4.2.1	Ergebnisse unter primärer Therapie.....	54
4.2.2	Ergebnisse nach Therapiewechsel	57
4.3	Neurokognitive Wirksamkeit einer Doppel-PI Therapie	62
4.3.1	Neurokognitive Ergebnisse unter primärer Therapie.....	62
4.3.2	Neurokognitive Ergebnisse nach Therapiewechsel	63
4.4	Vorteile und Einschränkungen der Studie.....	66
4.5	Schlussfolgerung	68
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	70

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Epidemiologie der HIV-Infektion

1.1.1 Geschichte der HIV-Infektion

Im Juni 1981 wurden die ersten Fallbeschreibungen einer HIV(*Human Immunodeficiency Virus*)-Infektion im US-amerikanischen *Morbidity and Mortality Weekly Report* veröffentlicht. Fünf männliche Patienten mittleren Alters waren an Pneumonien durch *Pneumocystis jirovecii* (vormals *Pneumocystis carinii*) erkrankt. Gleichzeitig konnte bei allen Patienten eine Zytomegalie-Virus-Infektion und eine orale Candidose nachgewiesen werden. Auffällig waren das junge Alter und die Homosexualität der betroffenen Männer. Außerdem wurden *Pneumocystis*-Pneumonien bis zu diesem Zeitpunkt vor allem bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Es wurde eine immunsupprimierende Erkrankung durch sexuelle Übertragung vermutet (Gottlieb, 2006). Eine Veröffentlichung der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) von Hämophilie-Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonien ließ eine Übertragung durch Blutprodukte vermuten (CDC, 1982).

Bis Dezember 1983 wurden den CDC bereits 3000 Fälle gemeldet. Es deutete sich an, dass bis zu 80% der Patienten innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung verstarben. Von Beginn an gab es Beschreibungen von Störungen des peripheren und zentralen Nervensystems. Darunter waren Berichte über eine langsam fortschreitende Demenz. Die Ätiologie dieser Störungen war nicht in allen Fällen bekannt (Levy et al., 1985, Berger and Nath, 1997, Heaton et al., 2011). Die erworbene Immunschwäche wurde als AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) bezeichnet und breitete sich weltweit aus.

1983 konnte das HTLV-III (Humanes T-lymphotropes Virus) isoliert und als Erreger von AIDS identifiziert werden. Das HTLV-Virus war bis dahin das einzig bekannte humane Virus, welches CD4⁺-T-Lymphozyten massiv infizierte. Aufgrund von Unterschieden in Aufbau und Pathogenität erfolgte die Umbenennung von HTLV-III in HIV-1. 1986 wurde aus westafrikanischen Patienten mit AIDS ein weiterer Virustyp isoliert und als HIV-2 beschrieben (Barre-Sinoussi et al., 1983, Clavel et al., 1986). Mit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART; *highly active antiretroviral therapy*) konnten Progredienz und Mortalität der HIV-Erkrankung ab 1996 erstmals effektiv reduziert werden (Mocroft et al., 2002). Ein wirksamer Impfstoff gegen HIV konnte bis heute trotz intensiver Forschung nicht entwickelt werden.

1.1.2 Epidemiologische Entwicklung

1.1.2.1 Epidemiologie weltweit

Viele Affenarten sind mit dem HIV-ähnlichen SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) infiziert. HIV entstand vermutlich in den 1920er Jahren in Westafrika durch SIV

Übertragung vom Affen auf den Menschen. HIV-1 zeigt eine hohe genetische Beziehung zum in Schimpansen vorkommenden SIVcpz und ist für die weltweite Epidemie verantwortlich. Die älteste HIV-1-positive Blutprobe von 1959 stammt aus Kinshasa in der Demokratischen Republik Kongo/Westafrika. HIV-2 ist am nächsten mit SIVsmm von Russmangabern verwandt und zeigte ursprünglich eine eher lokale Ausbreitung, vor allem in Westafrika (*Sharp and Hahn, 2011*).

2015 lebten etwa 36,7 Millionen Menschen weltweit mit einer HIV-Infektion (Prävalenz), davon 17,8 Millionen Frauen und 1,8 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Die afrikanische Subsahara-Region ist am massivsten betroffen. Hier leben etwa 70% aller HIV-Infizierten. Im Gegensatz zu Deutschland beträgt der Anteil der Frauen weltweit fast 50%. Dies ist auf die unterschiedlichen Hauptbetroffenengruppen zurückzuführen, bei denen es sich in den meisten Industrienationen um homosexuell lebende Männer und intravenös Drogenkonsumierende handelt. Im Gegensatz dazu ist heterosexueller Geschlechtsverkehr in Afrika/Subsahara der häufigste Übertragungsweg.

Etwa 40% aller HIV-Infizierten weltweit haben nach Schätzungen keine Kenntnis über ihren positiven HIV-Status. Die Zahl von Neuinfektionen pro Jahr (Inzidenz) verringerte sich seit 2000 kontinuierlich um 34%. Doch trotz intensiver Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen infizierten sich 2015 noch etwa 2,1 Millionen Menschen neu mit HIV. Dies bedeutet etwa 5700 Neuinfektionen pro Tag. Eine deutlich steigende Inzidenz zeigt sich in Osteuropa, Zentralasien und Nordafrika.

Etwa 1,1 Millionen AIDS-bedingte Todesfälle gab es 2015. Dies bedeutete einen Rückgang von 45% im Vergleich zu 2005 mit der höchsten Anzahl von Todesfällen (etwa 2 Millionen). Hauptgrund ist ein verbesserter Zugang zu einer antiretroviralen Therapie. Dennoch erhalten etwa 20 Millionen HIV-Infizierte weltweit nicht die notwendige medikamentöse Therapie. Diese Zahlen sprechen trotz aller diagnostischer und therapeutischer Fortschritte für eine andauernde gesundheitliche und ökonomische Bedrohung (*UNAIDS, 2016a, UNAIDS, 2016b, UNAIDS, 2016c*).

1.1.2.2 Epidemiologie Deutschland

Die Zahl der Menschen, die in Deutschland mit einer HIV-Infektion leben, stieg seit Beginn der Epidemie Anfang der 1980er Jahre für einen Zeitraum von etwa 10 Jahren stark an. Ende der 1980er Jahre folgte ein Plateau von etwa 40.000 Infizierten. Dies ist auf das zeitlich verzögerte Auftreten von AIDS-Todesfällen zurückzuführen. In diesem Zeitraum befanden sich Anzahl der Neuinfektionen und Todesfälle etwa im Gleichgewicht. Der kontinuierliche Wiederanstieg nach 1995 ist durch die reduzierten Sterberaten aufgrund des antiretroviralen Therapieerfolgs zu erklären.

In Deutschland lebten Ende 2015 nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts (RKI) etwa 84.700 Menschen mit einer HIV-Infektion. Darunter befanden sich etwa 11.300 (13,3%) HIV-infizierte Migranten. Diese Zahl wird in den kommenden Jahren aufgrund von Migrationsbewegungen voraussichtlich weiter ansteigen. Der Anteil der Männer ist mit 69.500 deutlich größer als der der Frauen mit 15.200 Infizierten. Die inhomogene Verteilung spiegelt sich in der Aufteilung der im Inland oder von Personen deutscher

Herkunft im Ausland erworbenen 73.400 Infektionen nach Hauptbetroffenengruppen wider. Die größte Gruppe umfasst etwa 54.100 homosexuell lebende Männer (MSM; *Men who have Sex with Men*). Diese machen mehr als 2/3 aller HIV-Infizierten aus. Etwa 10.700 Menschen infizierten sich durch heterosexuelle Kontakte sowie 7.700 durch intravenösen Drogengebrauch, hierbei hauptsächlich durch das gemeinsame Benutzen von Injektionsmaterial. Ende 2015 betrug die Zahl der HIV-Neuinfektionen etwa 3.200.

Von den insgesamt 84.700 HIV-Infizierten nahmen etwa 60.700 (72%) eine antiretrovirale Therapie ein. Einen Überblick über den Diagnose- und Therapiestatus der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten zeigt Abbildung 1.

Epidemiologie Deutschland 2006-2015

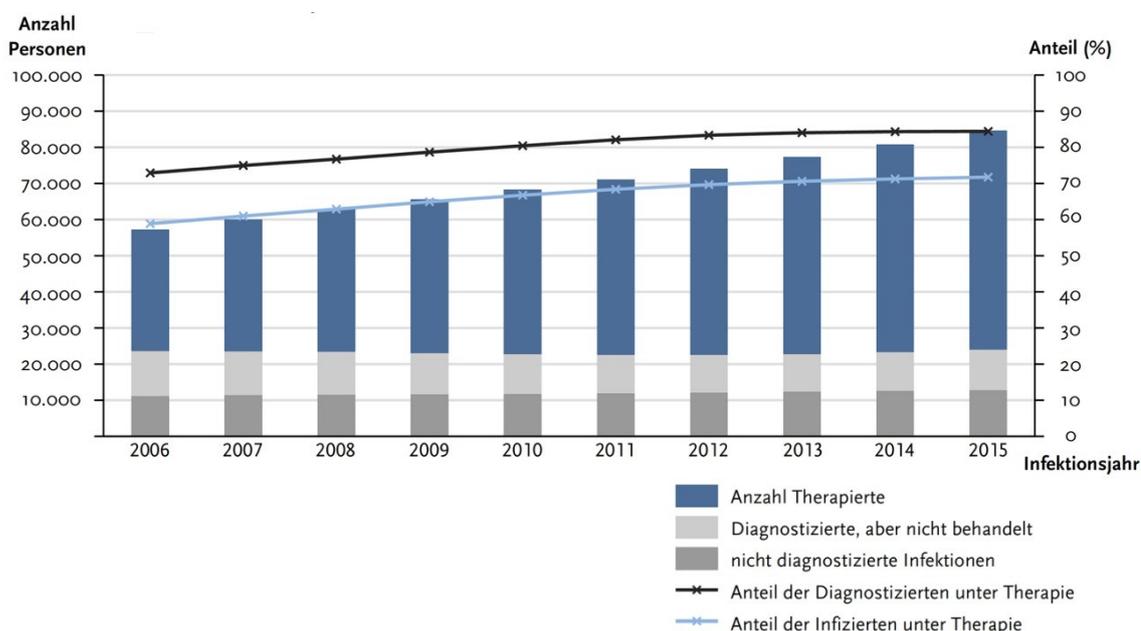


Abb. 1: Epidemiologie Deutschland 2006-2015

Anzahl und Anteile der in Deutschland lebenden Menschen mit einer HIV-Infektion nach Diagnose- und Therapiestatus 2006-2015; Angaben ohne Berücksichtigung noch nicht diagnostizierter, im Ausland erworbener Infektionen bei Menschen nicht-deutscher Herkunft (modifiziert nach RKI, 2016)

Etwa 12.600 Menschen lebten schätzungsweise Ende 2015 mit noch nicht diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland. In der Gruppe heterosexuell lebender Personen ist dieser Anteil mit etwa 25% am höchsten. Aufgrund dieser nicht zu unterschätzenden Anzahl, sollten Ärzte bei typischen Anzeichen einer ursächlich nicht bekannten Immunschwäche an eine HIV-Infektion als Differentialdiagnose denken. Des Weiteren ist bisher die Zahl noch nicht diagnostizierter, im Ausland erworbener Infektionen bei Menschen nicht-deutscher Herkunft nicht bestimmbar.

Seit Beginn der Epidemie sind bis Ende 2015 etwa 28.100 Menschen mit einer HIV-Infektion in Deutschland gestorben. Im Jahr 2015 waren es schätzungsweise 460 (RKI, 2016).

1.2 Das HI-Virus

1.2.1 Struktur des HI-Virus

HIV-1 und HIV-2 gehören zur Gattung der Lentiviren innerhalb der Familie der Retroviren (REverse TRanskriptase Onkoviren). Retroviren sind Einzelstrang-RNA-Viren, deren Erbinformation nach Eintritt in die Wirtszelle durch die virale reverse Transkriptase in eine doppelsträngige DNA-Kopie umgeschrieben wird. HIV-1 wird in 4 Hauptgruppen (M, N, O und P) unterteilt. Die Gruppe M (major) ist mit mehreren nachgewiesenen Subtypen am häufigsten (*Schulz, 2012*).

HIV-1 ist weltweit deutlich stärker verbreitet als HIV-2. Die Progredienz zu AIDS ist bei HIV-2 Infizierten weniger häufig, obwohl sich die klinischen Symptome nicht von denen der HIV-1 Infektion unterscheiden. Insgesamt ist eine geringere Pathogenität von HIV-2 wahrscheinlich (*Rowland-Jones and Whittle, 2007*).

Das HI-Virus hat einen Durchmesser von etwa 100 Nanometern. In die Lipidhülle sind 72 Glykoprotein(gp)-Komplexe integriert. Davon befindet sich der äußere Anteil gp120 an der Oberfläche der Hülle. Der innere Anteil gp41 ist als Transmembranprotein fest mit der Virushülle verankert. Das HI-Virus nimmt beim Austritt aus einer infizierten Zelle Anteile der Wirtszellmembran mit. Daher lassen sich Bestandteile der jeweiligen Wirtszelle, z.B. HLA (Humanes Leukozyten Antigen)-Moleküle nachweisen. An der Innenseite der Virushülle ist das Matrixprotein p17 lokalisiert. Das konische p24-Kapsid bildet den Viruskern (Core) und enthält Nukleoproteine und das Virusgenom. Das Genom besteht aus 2 Kopien der HIV-RNA und beinhaltet die Gene gag („group antigen“) und env („envelope“) für die Hüll- und Kernproteine. Das pol-Gen („polymerase“) kodiert die für die Virusreplikation notwendigen Enzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease (*Gelderblom et al., 1989*).

1.2.2 Replikationszyklus des HI-Virus

Voraussetzung für die Infektion der Wirtszelle durch HIV ist die Bindung (1) von gp120 an den CD4+-Rezeptor der Zielzelle (siehe Abbildung 2). Der CD(*Cluster of Differentiation*)4+-Rezeptor ist ein Glykoprotein und befindet sich auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems, vor allem auf T-Lymphozyten. Während der spezifischen Immunantwort binden CD4+T-Lymphozyten an HLA-Klasse-II Moleküle von antigenpräsentierenden Zellen. Außer T-Lymphozyten weisen weitere Zellen wie Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Mikrogliazellen im zentralen Nervensystem (ZNS) den CD4+-Rezeptor auf (*Fanales-Belasio et al., 2010*). Als notwendige Korezeptoren konnten die Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4 identifiziert werden. Abhängig vom Tropismus nutzen monozytotrope HIV-Isolate den CCR5-Rezeptor und infizieren überwiegend Monozyten und Makrophagen. T-Zell-trope HIV-Isolate binden dagegen an CXCR4. Dieser Korezeptor konnte vor allem auf naiven T-Lymphozyten nachgewiesen werden. Der Tropismus kann sich jedoch im Laufe der HIV-Erkrankung ändern. Des Weiteren existieren HIV-Isolate, die beide Chemokinrezeptoren nutzen können (*Weiss, 2002*).

HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte antiretroviraler Therapie

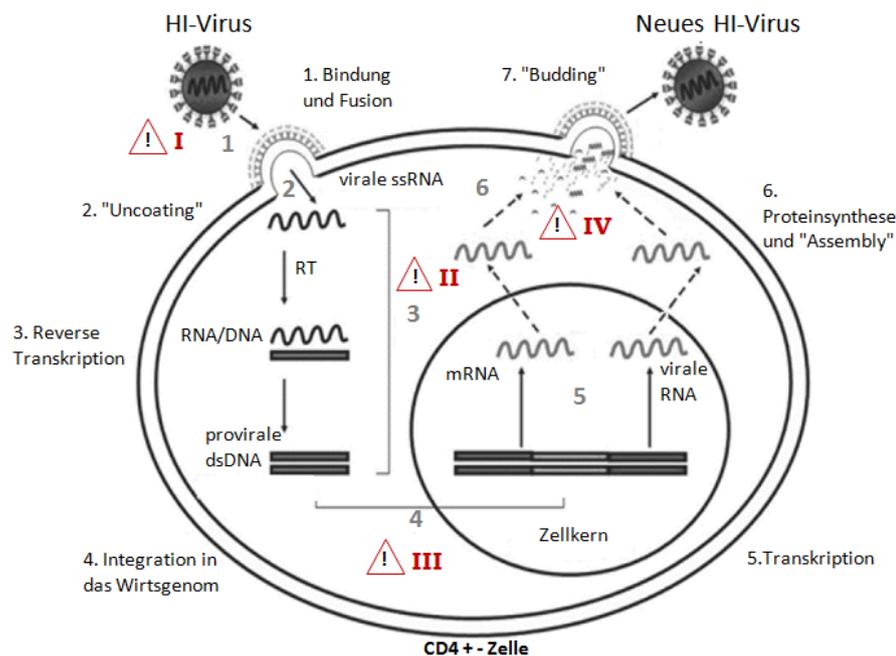


Abb. 2: HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte der antiretroviralen Therapie
 HIV-Replikationszyklus (1-7) und Angriffspunkte der antiretroviralen Therapie (I-IV);
 I- Entry-Inhibitoren II-Reverse Transkriptase (RT)-Inhibitoren III-Integraseinhibitoren
 IV- Proteaseinhibitoren / ssRNA: *single strand* (Einzelstrang-)RNA; dsDNA: *double strand*
 (Doppelstrang-)DNA; mRNA: *messengerRNA* (modifiziert nach *Fanales-Belasio et al., 2010*)

Nach der Fusion (1) mit der Wirtszellmembran entleert sich der Viruskern ins Zytoplasma („Uncoating“) (2). Durch die reverse Transkriptase kommt es zur Umschreibung der einzelsträngigen RNA in eine doppelsträngige DNA (3). Bei Aktivierung der CD4+Zelle, z.B. durch opportunistische Infektionen, wird die provirale DNA in den Zellkern aufgenommen und mit Hilfe der Integrase in das Wirtsgenom integriert (4). Stimulation der T-Zelle durch Zytokine bewirkt eine Translokation von Transkriptionsfaktoren in den Zellkern. Durch die Transkription der DNA (5) entsteht sowohl virale RNA, die als virales Genom für die nächste Generation von HI-Viren dient, als auch messenger RNA (mRNA). Die Translation der mRNA ermöglicht zunächst die Synthese von Regulationsproteinen. Anschließend werden durch die gag-, pol- und env-Gene Vorläuferproteine synthetisiert, die durch die Protease gespalten (6) und in eine funktionelle Form überführt werden. Diese viralen Proteine schließen sich mit der RNA auf dem Weg zur Zelloberfläche zusammen („Assembly“)(6). An der Zelloberfläche kommt es zur Ausknospung („Budding“)(7) neuer HI-Viren. Dabei werden Bestandteile der Wirtszellmembran in die Virushülle integriert. In einigen Wirtszellen, u.a. in Monozyten und Makrophagen, werden die neu entstehenden HI-Viren ins Zytoplasma abgegeben. Dort „ruhen“ sie bis zu ihrer Aktivierung (*Fanales-Belasio et al., 2010*).

Der Replikationszyklus des Virus wird auf fast allen Ebenen von der antiretroviralen Therapie angegriffen (siehe Abbildung 2).

1.3 Systemische HIV-Infektion

1.3.1 Natürlicher Verlauf und Immunantwort

Für eine HIV-Infektion ausreichende Mengen an Viren lassen sich in Sperma und Vaginalsekret, im Blut und in der Muttermilch nachweisen. Ungeschützte Sexualekontakte, gemeinsamer Gebrauch von Spritzen unter drogenkonsumierenden Personen und Mutter-Kind-Transmissionen gehören zu den wesentlichen Übertragungswegen (*Schulz, 2012*).

Der natürliche Verlauf der HIV Erkrankung kann in 3 Phasen unterteilt werden. In den ersten Tagen nach Infektion finden HIV Replikationen in den Zielzellen des Infektionsorts statt. Nachfolgend werden in regionalen Lymphknoten massiv CD4+Lymphozyten infiziert. Nach etwa 4-11 Tagen kommt es zur Virämie und zu einer deutlich messbaren Zerstörung von Zellen des Immunsystems. Die Viruslast kann bis auf mehrere Millionen RNA-Kopien/ml ansteigen und die CD4+Zellzahl auf Werte unter 250 Zellen/ μ l abfallen. In dieser ersten Phase zeigen bis zu 90% der Infizierten nach ein bis vier Wochen Symptome einer akuten HIV-Infektion. Diese ähneln häufig anderen viralen Erkrankungen. Über einen Zeitraum von durchschnittlich 7-10 Tagen können Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, ein reduzierter Allgemeinzustand, Arthralgien sowie genitale oder orale Ulzera auftreten (*Kahn and Walker, 1998, Hecht et al., 2002*). Bereits in diesem frühen Stadium findet ein Übertritt von HI-Viren ins zentrale Nervensystem statt (*Nottet and Gendelman, 1995*).

Das Immunsystem versucht, die Virusreplikation zu kontrollieren. Spezifische HIV-1-Antikörper können nach Serokonversion nachgewiesen werden (*Hecht et al., 2002*). Die hohe Viruslast der akuten Infektionsphase sinkt zunächst auf einen stabilen Zustand von einigen tausend RNA-Kopien/ml ab. Die Höhe der Viruslast zu diesem Zeitpunkt wird als viraler „Setpoint“ bezeichnet. Ein hoher viraler Setpoint ist mit einer schnelleren Progredienz der Erkrankung assoziiert (*Lavreys et al., 2006*). Die Zahl der CD4+Zellen kann sich im Verlauf der chronischen zweiten Phase zunächst wieder erhöhen. Diese Phase kann über einen Zeitraum von mehreren Jahren ohne oder mit nur milden Symptomen verlaufen. Währenddessen nimmt die CD4+-Zellzahl jedoch kontinuierlich ab (*Lang et al., 1989*).

Das Immunsystem wird zunehmend ineffizient. In der dritten Phase steigt das Risiko für opportunistische Erkrankungen stark an. Außerdem treten HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (HAND; *HIV-1-associated neurocognitive disorder*) auf (*Heaton et al., 2011*). Vor Einführung der ART vergingen nach Serokonversion etwa 7-11 Jahre bis zum Eintritt in das AIDS Stadium. Die mittlere Überlebenszeit betrug 8-13 Jahre (*Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival, 2000*). Nach Einführung der ART sank die Zahl der HIV Infizierten, die an opportunistischen Infektionen und anderen AIDS-definierenden Erkrankungen starben. Stattdessen nahmen toxische Langzeitfolgen der antiretroviralen Medikamente, Nicht-AIDS-definierende Karzinome und andere Infektionskrankheiten, wie die Hepatitis C-Infektion, als Todesursachen zu (*Mocroft et al., 2002, Smith et al., 2014*).

1.3.2 Diagnostik und Klassifikation

1.3.2.1 Diagnostik

Neben dem Erkennen von klinischen Symptomen und einer ausführlichen Anamnese ist Labordiagnostik von entscheidender Bedeutung. Vor dem Auftreten spezifischer HIV-Antikörper (Ak) können in der Frühphase HIV-RNA und das p24-Antigen nachgewiesen werden. Durch einen EIA (*Enzym ImmunoAssay*)-Test wird das Vorhandensein des p24-Antigens im Blut bestätigt. Eine Sensitivität von 100% wird mit unterschiedlichen HIV-1-RNA Nachweistests erreicht. Die PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ist dafür ein gängiges Verfahren (*Hecht et al., 2002*). Mit den heute zur Verfügung stehenden PCR-Methoden können Werte unter 20 HIV-RNA-Kopien/ml detektiert werden. In diesem Bereich sind die Abweichungen jedoch erhöht. In der klinischen Routinediagnostik gilt ein Wert unter 50 Kopien/ml als virologischer Therapieerfolg (*Ruelle et al., 2012, DAIG, 2015*).

Im weiteren Verlauf können HIV-Antikörper durch EIA-Ak-Tests nachgewiesen werden (*Hecht et al., 2002*). Nur wenige HIV-Erkrankungen werden während der frühen Phase der Infektion diagnostiziert. Die Viruslast und damit das Risiko weitere Personen zu infizieren, sind jedoch in dieser Phase deutlich erhöht. Eine frühe Diagnose kann das Transmissionsrisiko somit senken (*Smith et al., 2013*).

1.3.2.2 Klassifikation

Zur Stadien-Einteilung der HIV-Erkrankung wird die CDC-Klassifikation für Jugendliche über 13 Jahre und Erwachsene von 1993 verwendet. Diese gibt der CD4+-Zellzahl einen höheren Stellenwert und löste die Klassifizierung von 1986 ab (*CDC, 1993*). Die klinischen Symptome werden in 3 Kategorien unterteilt.

Kategorie A:

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Lymphadenopathie-Syndrom (LAS)

Kategorie B: Erkrankungen, die der HIV-Infektion ursächlich zuzuweisen sind, aber nicht in die Kategorie C fallen.

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens
- Herpes zoster (mehrere Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom)
- Idiopathische thrombozytopenie Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder Diarrhoe >1 Monat
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Oropharyngeale Candidose
- Periphere Neuropathie
- Vulvovaginale Candidose (chronisch >1 Monat oder schlecht therapierbar)
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ

Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen

- Bakterielle Pneumonien (rezidivierend, >2 innerhalb eines Jahres)
- Candidose von Bronchien, Trachea, Lunge oder Ösophagus
- Herpes simplex-Infektionen (chronische Ulzera >1 Monat, Pneumonie)
- Histoplasmose (disseminiert oder extrapulmonal)
- HIV-assoziierte Enzephalopathie
- Infektionen mit Mykobakterien-Spezies
- Isosporiasis (chronisch, intestinal, >1 Monat)
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose (disseminiert oder extrapulmonal)
- Kryptokokkose (extrapulmonal)
- Kryptosporidiose (chronisch, intestinal, >1 Monat)
- Lymphome (Burkitt-, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)
- Pneumocystis-Pneumonie
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie (rezidivierend)
- Toxoplasmose (zerebral)
- Tuberkulose
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom (invasiv)
- Zytomegalievirus-Infektionen (außer Leber, Milz und Lymphknoten)

Aufgrund der Höhe der CD4+-Zellzahl werden diese drei Kategorien weiter in neun Stadien unterteilt (siehe Tabelle 1). Obwohl im Verlauf der Erkrankung eine immunologische und klinische Erholung möglich ist, findet keine Rückstufung des Stadiums statt. In den USA wird ein Abfall der CD4+-Zellzahl unter 200/ μ l auch ohne eine Erkrankung der Kategorie C als „AIDS“ klassifiziert (CDC, 1993).

Einteilung der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation von 1993

		Klinische Kategorien		
		A	B	C
CD4+-Zellzahl / μ l		Asymptomatisch, akute HIV-Infektion oder LAS	Symptomatisch (nicht Kategorie A oder C)	AIDS-definierende Erkrankungen
1	≥ 500	A1	B1	C1
2	200 – 499	A2	B2	C2
3	< 200	A3	B3	C3

Tabelle 1: CDC-Klassifikation von 1993

Stadieneinteilung der HIV-Infektion aufgrund von klinischer Symptomatik und CD4+-Zellzahl; μ l: Mikroliter; LAS: Lymphadenopathie-Syndrom (modifiziert nach CDC, 1993)

In einer neuen CDC-Klassifizierung von 2008 erfolgt die Einteilung der HIV-Infektion nur noch in 4 Stadien. Hauptkriterium ist die CD4+-Zellzahl. Diese vereinfachte Klassifizierung soll die epidemiologische Überwachung von HIV/ AIDS erleichtern (Schneider et al., 2008).

1.4 Zerebrale Manifestationen

1.4.1 Epidemiologie

60 bis 80% aller HIV-Infizierten zeigen im Verlauf der Erkrankung peripher- oder zentralnervöse, direkt Virus-assoziierte Manifestationen. Die HIV-assoziierte Demenz (HAD) und deren Vorstufen stellen die häufigsten zerebralen Komplikationen als direkte Infektionsfolge dar. Ferner treten Schädigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) aufgrund opportunistischer Infektionen durch verschiedene Erreger auf. Am häufigsten ist die zerebrale Toxoplasmose. Daneben kommen primäre ZNS-Lymphome bei HIV-Infizierten gehäuft vor (*Levy et al., 1985, Mattle and Mumenthaler, 2013*).

Trotz einer virologisch und immunologisch wirksamen antiretroviralen Therapie entwickeln etwa 20 bis 45% der HIV-Infizierten eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND; *HIV-associated neurocognitive disorder*) (*Robertson et al., 2007, Ellis et al., 2011, Heaton et al., 2011*).

Die Häufigkeit einer HAND nimmt in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zu. Die Verteilung der Schweregrade innerhalb der CDC-Stadien veränderte sich. Seit Einführung der ART zeigt sich die HIV-assoziierte Demenz in allen Stadien etwa gleich häufig. In der Prä-ART-Ära wurde die HIV-assoziierte Demenz (HAD) am häufigsten im Stadium C beobachtet. Insgesamt nahm die Inzidenz der HAD ab. Allerdings stellten die meisten Studien aufgrund der verlängerten Überlebenszeiten der Patienten eine Zunahme der Prävalenz fest. Die beiden Vorstufen der HAD werden in der ART-Ära im CDC-Stadium A häufiger als in der Prä-ART-Ära beobachtet. Beide Vorstufen zeigen eine steigende Inzidenz und Prävalenz (*Dore et al., 2003, Antinori et al., 2007, Arendt, 2007, Heaton et al., 2011*).

Zu den Risikofaktoren für das Entstehen einer HAND in der ART-Ära zählt weniger die aktuelle CD4+-Zellzahl als vielmehr der tiefste jemals gemessene Wert (CD4+-Zell-Nadir) vor Beginn einer ART. Lag dieser unter 200 Zellen/ μ l ist das Risiko deutlich erhöht (*Robertson et al., 2007, Ellis et al., 2011*). Des Weiteren ist eine symptomatische akute Primärinfektionsphase mit einer schnelleren Entwicklung von neurokognitiven Störungen verbunden (*Wallace et al., 2001*).

1.4.2 Neuropathogenese

Seit Einführung der ART zeigt sich ein deutlich verlängertes Überleben HIV-infizierter Patienten. Dies bedeutet, dass das ZNS den direkten Folgen der Virusreplikation und den indirekten Folgen immunologischer Reaktionen über einen längeren Zeitraum ausgesetzt ist (*Robertson et al., 2007*). Eine Virusreplikation im ZNS kann trotz systemisch wirksamer ART fortbestehen (*Heaton et al., 2011*).

Die Neuropathogenese der HIV-assoziierten ZNS-Erkrankungen wurde ausführlich untersucht. Noch immer sind nicht alle Einzelheiten geklärt. Die Blut-Hirn-Schranke stellt eine komplizierte Barriere für den direkten Übertritt von HI-Viren ins ZNS dar. Dennoch kann ein Eindringen bereits in einem frühen Krankheitsstadium erfolgen. Als Ursache für die ZNS-Invasion wurde schon früh der indirekte Übertritt durch infizierte

Monozyten vermutet. Diese können die Blut-Hirn-Schranke passieren und das Virus kann nachfolgend weitere Zellen im ZNS infizieren. Neurone, Makrogliazellen (Oligodendrozyten und Astrozyten) und Kapillarendothelzellen werden latent infiziert (*Nottet and Gendelman, 1995*). Die Virusreplikation findet in perivaskulären Makrophagen und Mikrogliazellen statt (*Churchill et al., 2009*).

Die Neurotoxizität basiert auf der Aktivierung spezialisierter Makrophagen im ZNS, den sogenannten Mikrogliazellen. Wechseln diese von einem ruhenden in einen aktivierten Zustand, kommt es zur vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. Des Weiteren verursachen gp120 und weitere HIV-Proteine eine Überaktivierung von Glutamat-Rezeptoren. Eine Nervenzellschädigung durch extrazelluläres Glutamat ist die Folge (*Cherner et al., 2002*).

Als häufigste Gliazellen im ZNS stellen Astrozyten ein großes Reservoir von latent infizierten Zellen dar. Obwohl in ihnen keine neuen HI-Viren entstehen, tragen sie entscheidend zur Neurotoxizität bei. Nach der Infektion kommt es durch einen gestörten Glutamat-Stoffwechsel in den Astrozyten zu einer Erhöhung von extrazellulärem Glutamat. Dadurch schreitet die Nervenzellschädigung voran. Ein Verlust von Nervenzellen und eine gestörte Blut-Hirn-Schranke mit erhöhter Durchlässigkeit für infizierte Monozyten sind die Folgen (*Churchill et al., 2009*).

Neuropathologische Belege für eine HIV-assoziierte Demenz können postmortal erbracht werden. Cherner und Kollegen wiesen virales p24 oder HIV-RNA, aktivierte Mikrogliazellen (Mikrogliose), mehrkernige Riesenzellen und Myelinschäden in mehreren Gehirnregionen nach. Bevorzugt sind zerebraler Cortex, Basalganglien und Hippocampus betroffen (*Cherner et al., 2002*). Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Demenz und dem Ausmaß der Infektion von Astrozyten konnte nachgewiesen werden (*Churchill et al., 2009*).

Bei dem Versuch die Neuropathogenese zu klären, muss die verlängerte Überlebenszeit der HIV-Patienten unter ART berücksichtigt werden. Die toxischen Wirkungen der Therapie beeinflussen das ZNS heutzutage über einen längeren Zeitraum.

Neurokognitive Defizite könnten somit auch durch die mitochondriale Toxizität der Medikamente hervorgerufen werden (*Husstedt et al., 2009*).

1.4.3 Symptome

Betroffene HIV-Patienten können Störungen in motorischen, kognitiven, emotionalen sowie vegetativen Funktionen zeigen (*Eggers et al., 2017*). Das Auftreten bestimmter Symptome veränderte sich mit Einführung der ART. Waren zuvor motorische Fähigkeiten häufig betroffen, zeigen sich nun zunehmend Lern- und Gedächtnisstörungen sowie Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen (*Heaton et al., 2011, Arendt and Nolting, 2012*). Depressivität, Antriebsverlust, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit und gesellschaftlicher Rückzug sind häufige Symptome bei Patienten mit HIV-assoziiierter Demenz (*Arendt and Nolting, 2012*). Die Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL's; *Activities of Daily Living*) können auch Auswirkungen auf die Medikamenteneinnahme und Einhaltung

von Terminen haben. Eine unbeabsichtigte Non-Compliance kann die Folge sein (*Antinori et al., 2007*). Neben einer reduzierten Arbeitsfähigkeit ist die HIV-assoziierte neurokognitive Störung auch mit einem früheren Versterben assoziiert (*Heaton et al., 2011*).

1.4.4 Diagnostik und Klassifikation der HAND

Eigen- und fremdanamnestische Angaben sowie die Ergebnisse neuropsychologischer Tests sind die hauptsächlichen Diagnosekriterien einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung (HAND; *HIV-associated neurocognitive disorder*). Weitere bildgebende Verfahren und Liquoruntersuchungen werden zum Ausschluss von Differentialdiagnosen angewendet und sollten niemals isoliert gewertet werden (*Arendt and Nolting, 2012*). Alle HIV-Infizierten sollten sinnvollerweise vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie auf eine HAND untersucht werden. Mit den so gewonnenen Ausgangsdaten kann im Langzeitverlauf die Effektivität einer ART überprüft werden. Je nach individuellen Risikofaktoren findet ein neurokognitives Screening alle 6 bis 24 Monate statt (*Mind Exchange Working Group, 2013, Eggers et al., 2017*).

Neuropsychologische und elektrophysiologische Tests

Ein einfach durchzuführender Screening-Test ist die HIV-Demenz-Skala. Diese ist alleine jedoch nicht umfassend genug, um die Vorstufen der HAD zu differenzieren. Diese Einschränkung gilt ebenfalls für die aktuellere „*International HIV Dementia Scale*“ (IHDS) (*Sacktor et al., 2005, Morgan et al., 2008*). Deshalb sollten mindestens fünf neuropsychologische Tests unterschiedlicher Leistungskategorien durchgeführt werden (*Arendt and Nolting, 2012*). Eine anhaltende psychomotorische Verlangsamung bei HIV-infizierten Patienten ist prädiktiv für die Entwicklung einer HAD (*Sacktor et al., 1996*). Arendt et al. zeigten in frühen Studien, dass durch eine spezielle motorische Funktionsdiagnostik bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Patienten bereits zentralnervöse Störungen nachgewiesen werden können (*Arendt et al., 1989*).

Liquoruntersuchung

Die Viruslast im Liquor ist bei nachgewiesener HAND nicht regelhaft erhöht (*Antinori et al., 2007, Heaton et al., 2011*). Die Untersuchung des Liquors dient vor allem dem Ausschluss von Differentialdiagnosen (*Arendt and Nolting, 2012*).

Bildgebende Verfahren

Im kranialen MRT zeigen sich bei HAND häufig gliöse Veränderungen. Diese beginnen meistens in subkortikalen Kerngebieten (*Arendt and Nolting, 2012*). Eine deutliche cerebrale Atrophie kann bei progredienter HIV-assoziiierter Demenz nachgewiesen werden. Bei HIV-Infizierten können Schäden der weißen Substanz, sogenannte „*white matter lesions*“ im MRT sichtbar sein. Diese sind differentialdiagnostisch von zerebrovaskulären Erkrankungen abzugrenzen (*Arendt, 2007, DGN, 2015*).

Voraussetzung für die Diagnosestellung einer HAND ist immer der Ausschluss von Begleiterkrankungen, die die jeweilige neurokognitive Symptomatik bedingen können.

Zu den HIV-unabhängigen Alterserkrankungen gehören die vaskuläre Demenz und degenerative Demenzformen. Weitere auszuschließende Differentialdiagnosen sind Schädel-Hirn-Traumata, primäre geistige Behinderungen, aktiver Drogen- und Alkoholkonsum, opportunistische zerebrale Infektionen, Hepatitis C-Virus-Ko-Infektionen und Stoffwechsellentgleisungen (*Arendt and Nolting, 2012*). Falls der Patient an einer depressiven Episode erkrankt ist oder die Kriterien einer Substanzabhängigkeit erfüllt, sollte die Diagnose zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt überprüft werden. Außerdem darf ein Delir nicht koexistent sein (*Antinori et al., 2007*).

Es gelten folgende Diagnosekriterien („Frascati-Kriterien“) (modifiziert nach *Antinori et al., 2007*):

1. Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit = ANPD

(*Asymptomatic Neurocognitive Impairment = ANI*)

- Erworbene kognitive Funktionsstörung, die mindestens 2 Fertigkeitensbereiche von 5 untersuchten kognitiven Bereichen betrifft. In neuropsychologischen Tests muss mindestens 1.0 Standardabweichung (SD) unterhalb der Norm festgestellt werden. Folgende Fertigkeiten müssen mindestens überprüft werden: Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/exekutive Funktionen, Gedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Sensorik/Motorik
- Die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL's) sind nicht beeinträchtigt.

2. Mildes neurokognitives Defizit = MNCD

(*Mild Neurocognitive Disorder = MND*)

- Erworbene kognitive Funktionsstörung. Die Kriterien der neuropsychologischen Untersuchung entsprechen den Diagnosekriterien des ANPDs
- Die ADL's sind leicht beeinträchtigt.

3. HIV-assoziierte Demenz = HAD

(*HIV-Associated Dementia = HAD*)

- Erworbene kognitive Funktionsstörung, die mindestens 2 Fertigkeitensbereiche von 5 untersuchten Bereichen betrifft. In neuropsychologischen Tests muss mindestens 2.0 SD unterhalb der Norm festgestellt werden. Sind diese Tests nicht durchführbar, sollten weitere standardisierte Untersuchungen erfolgen.
- Die ADL's sind in mehreren Bereichen stark beeinträchtigt

Etwa 20% der HIV-Patienten weisen fluktuierende Veränderungen der kognitiven Leistungen auf. Wurde die Diagnose einer HAND-Stufe zuvor gestellt, aber der Patient zeigt zum gegenwärtigen Untersuchungszeitpunkt nicht die dazugehörigen Kriterien, kann von einer HAND in Remission gesprochen werden (*Antinori et al., 2007*). Dies gilt nicht für die Diagnose einer HAD (*DGN, 2015*). In den Klassifizierungskriterien nicht berücksichtigt werden Plasma- und Liquor-Viruslast.

1.5 Antiretrovirale Therapie (ART)

1.5.1 Entwicklung der ART

1987 kam Zidovudin als erster nukleosidischer reverse Transkriptase-Inhibitor (NRTI) auf den Markt. Studien zur Zidovudin-Monotherapie konnten eine Abnahme der Mortalität bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung zeigen (*Fischl et al., 1987*). Bei asymptomatischen Patienten gab es keine Abnahme der Mortalität durch die frühe Gabe von Zidovudin (*Concorde-Coordinating-Committee, 1994*).

Erst 1996 zeigten sich durch eine frühzeitige Kombination von mehreren NRTIs die erhofften Erfolge (*Delta-Coordinating-Committee, 1996*). Der Durchbruch gelang mit der Einführung von zwei weiteren Wirkstoffklassen. Proteaseinhibitoren (PIs) und nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) wurden effektiver Bestandteil der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) (*D'Aquila et al., 1996, Cameron et al., 1998*). Der Begriff HAART wurde inzwischen durch die Bezeichnung „kombinierte antiretrovirale Therapie“ (cART; *combined antiretroviral therapy*) ersetzt. Zahlreiche Studien konnten eine deutliche Abnahme der Mortalität und eine Reduzierung von opportunistischen Infektionen durch den Beginn einer ART im Vergleich zu unbehandelten Patienten belegen. Dies galt vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung (*Cameron et al., 1998, Palella et al., 1998*). Bezogen auf AIDS-definierende Erkrankungen stieg die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz von 12 auf 48 Monate am deutlichsten an (*Dore et al., 2003*).

In Deutschland ist der Anteil der HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie seit 2006 von 73% auf 84% im Jahr 2015 angestiegen. Werden die nicht-diagnostizierten Infizierten mit eingeschlossen, beträgt der Anteil noch 72% (*RKI, 2016*). Weltweit hatten im Jahr 2015 nur etwa 46% der Betroffenen Zugang zur notwendigen antiretroviralen Therapie (siehe Abbildung 3).

Therapie und AIDS-bedingte Todesfälle weltweit 2000-2015

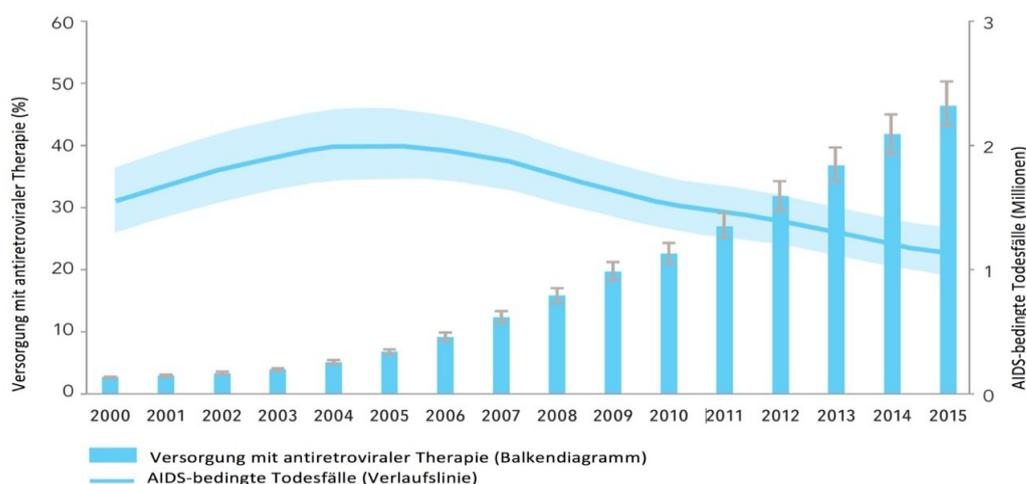


Abb.3: Antiretrovirale Therapie und AIDS-bedingte Todesfälle weltweit 2000-2015

Geschätzte Versorgung mit antiretroviraler Therapie und AIDS-bedingte Todesfälle weltweit in den Jahren 2000-2015 (modifiziert nach *UNAIDS, 2016a*)

Im Jahr 2005 erhielten nur etwa 7% aller HIV-Infizierten eine antiretrovirale Therapie. Vor allem in West- und Zentralafrika sowie in Nahost und Nordafrika ist dieser Anteil mit 17% bis 28% weiterhin sehr gering (*UNAIDS, 2016c*). Neben den unterschiedlichen ökonomischen Bedingungen der einzelnen Länder, ist die Unkenntnis des positiven HIV-Status ursächlich für dieses Ungleichgewicht. Weltweit wurden 2015 in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen etwa 16 Milliarden € für HIV/AIDS ausgegeben (*UNAIDS, 2016c*). Um zukünftig Kosten einsparen zu können, müssen vor allem Präventionsmaßnahmen verstärkt und die Therapiekosten gering gehalten werden (*Hecht et al., 2009*). In Deutschland liegen die durchschnittlichen Kosten für eine empfohlene Dreifachtherapie laut der Roten Liste® 2016 bei etwa 18.000 € pro Jahr. Dabei bestehen innerhalb einer Substanzklasse erhebliche Unterschiede.

1.5.2 Substanzklassen

1.5.2.1 Nukleosidische und nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs und NNRTIs)

Das HIV-Enzym „Reverse Transkriptase“ ist der indirekte Ansatzpunkt der nukleosidischen reverse Transkriptase-Inhibitoren. NRTIs konkurrieren als alternative Substrate mit den natürlichen Nukleosiden um die gleiche Einbaustelle in den DNA-Strang. Tenofovir ist ein Nukleotid-Analogon. Aus dem Einbau resultiert ein Abbruch im DNA-Strang, da sich die NRTIs durch einen modifizierten Zuckeranteil gering von den physiologischen Bausteinen unterscheiden. Die virale Replikation wird gehemmt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hämatoxizität, Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden (*Carr and Cooper, 2000, Aktories et al., 2013*).

In Deutschland aktuell zugelassene und häufig eingesetzte NRTIs sind:

Abacavir (ABC), Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC), Tenofoviridisoproxil (TDF) und Tenofoviralfenamidfumarat (TAF) als Nukleotid-Analoga
Azidothymidin = Zidovudin (AZT) wird zunehmend seltener eingesetzt.

Nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) binden direkt in der Nähe des aktiven Zentrums der Reversen Transkriptase. Diese Bindung führt zu einer Fixierung des Enzyms in einem inaktiven Zustand. NNRTIs besitzen ein hohes Resistenzrisiko. Gastrointestinale Beschwerden gehören zu ihren häufigsten Nebenwirkungen. Exantheme werden beim Einsatz von Nevirapin häufig beobachtet (*Aktories et al., 2013*). Bei Einnahme von Efavirenz zeigen etwa 40% der Patienten in den ersten Wochen ZNS-Symptome wie Schwindel und Konzentrationsstörungen. Diese Nebenwirkungen verringern sich in den meisten Fällen spontan im weiteren Verlauf (*Carr and Cooper, 2000*). Eine langfristige Nebenwirkung von Efavirenz sind Depressionen (*Arendt, 2007*).

In Deutschland aktuell zugelassene und häufig eingesetzte NNRTIs sind:

Efavirenz (EFV), Etravirin (ETV), Nevirapin (NVP), Rilpivirin (RPV)

1.5.2.2 Proteaseinhibitoren (PIs)

Die HIV-Protease unterscheidet sich wesentlich in der Struktur von den humanen Proteasen. Dadurch besteht die Möglichkeit der spezifischen Hemmung. Proteaseinhibitoren lagern sich an das katalytische Zentrum der HIV-Protease an und blockieren das Enzym. Virale Polyproteine können dadurch nicht mehr aufgespalten und in ihre funktionelle Form überführt werden. Es entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel. Zwischen den verschiedenen PIs besteht keine generelle Kreuzresistenz (*Aktories et al., 2013*).

Durch gleichzeitige Einnahme von Ritonavir in niedriger Dosierung wird die Bioverfügbarkeit der meisten PIs wesentlich verbessert. Diese Verstärkung aufgrund der Cytochrom-Inhibition wird als „Boosterung“ bezeichnet (*Aktories et al., 2013*). Häufige Nebenwirkungen der PIs sind gastrointestinale Störungen, Anstiege der Leberenzyme und Veränderungen im Lipidstoffwechsel. Nierensteine treten häufig unter Einnahme von Indinavir auf (*Carr and Cooper, 2000, Aktories et al., 2013*). In Deutschland ist Indinavir nicht mehr im Handel.

In Deutschland aktuell zugelassene und häufig eingesetzte PIs sind:

Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Lopinavir/r (LPV), Ritonavir (RTV) als Booster, Tipranavir (TPV)

Fosamprenavir (FPV) und Saquinavir (SQV) werden zunehmend seltener eingesetzt.

1.5.2.3 Entry- und Integraseinhibitoren

Zu den neueren Substanzklassen zählen die Entry-Inhibitoren Maraviroc (MVC) und Enfuvirtid (T-20). Diese wirken bereits an der Stelle des Viruseintritts in die Zielzelle. Maraviroc ist ein selektiver Antagonist des CCR5-Rezeptors (*Aktories et al., 2013*). Vor dem Einsatz muss der Ausschluss eines dual- oder CXCR4-tropen Virus erfolgen (*DAIG, 2015*). Enfuvirtid verhindert die Fusion des HI-Virus mit der CD4+-Wirtszelle durch Blockierung des viralen Glykoproteins gp 41. Dieser Entry-Inhibitor muss täglich subkutan verabreicht werden (*Aktories et al., 2013*).

Integraseinhibitoren (INIs) hemmen spezifisch die Integration der viralen DNA in die DNA der Wirtszelle, den sogenannten „Strangtransfer“. Um das Risiko der Resistenzentwicklung gering zu halten, ist Raltegravir nur zur Kombinationstherapie zugelassen (*Aktories et al., 2013*). Dolutegravir ist ein Integraseinhibitor der zweiten Generation und weist eine höhere Resistenzbarriere auf. Elvitegravir muss „geboostert“ werden und ist in Kombinationspräparaten mit dem „Booster“ Cobicistat (/c) verfügbar (*DAIG, 2015*).

Die folgenden INIs stehen in Deutschland aktuell zur Verfügung:

Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG)

1.5.3 Therapieempfehlungen und Therapieziele

1.5.3.1 Therapieempfehlungen

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Therapie war bis vor Kurzem nicht abschließend beantwortet. Eine aktuelle Ergebnisanalyse der

internationalen START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*)-Studie durch das unabhängige *Data and Safety Monitoring Board* wies einen deutlichen Vorteil durch einen sofortigen Therapiebeginn bei Diagnosestellung unabhängig von der CD4+-Zellzahl nach (*Lundgren et al., 2015, NIAID, 2015*).

Deutsch-Österreichische Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG):

Auch nach den Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft wird heutzutage eine Therapie nach den Ergebnissen der START-Studie bei jedem HIV-positiv getesteten Patienten empfohlen.

Zur individuellen Risikoabschätzung werden weitere Zusatzkriterien berücksichtigt. Schwangerschaft, Hepatitis B-oder C-Koinfektion, Alter über 50 Jahre, ein rasches Absinken der CD4+-Zellzahl sowie zusätzliche Immunsuppression, z.B. durch systemische Chemotherapie, sprechen zusätzlich für einen früheren Therapiebeginn.

Folgende Kombinationen haben sich zur Primärtherapie als sehr wirksam und gut verträglich erwiesen:

- **2 NRTIs:** Tenofovir (TDF oder TAF) /Emtricitabin, Abacavir¹/Lamivudin, Tenofovir (TDF oder TAF)/Lamivudin
PLUS
- **1 INI:** Dolutegravir, Raltegravir, Elvitegravir/c
ODER
- **1 NNRTI:** Rilpivirin², Efavirenz³
ODER
- **1 PI:** Darunavir/r/c, Atazanavir/r/c, Lopinavir/r

¹Abacavir ist nur nach negativem HLA-B*5701 Screening empfohlen. Des Weiteren vorsichtige Anwendung bei >100.000 HIV-RNA-Kopien/ml und hohem kardiovaskulären Risiko

²Rilpivirin hat keine Zulassung bei Plasmavirämie >100.000 HIV-RNA-Kopien/ml

³Efavirenz soll nicht bei Schwangerschaft im ersten Trimenon eingesetzt werden

Eine Anpassung kann zur Verbesserung der individuellen Verträglichkeit erfolgen und schließt auch nicht empfohlene Therapieschemata ein (*DAIG, 2015*).

1.5.3.2 Therapieziele

Der Therapieerfolg wird nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien beurteilt. Ein dauerhaftes Absinken der Plasmavirämie unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml nach etwa drei bis vier Monaten gilt als virologischer Therapieerfolg. Bei sehr hoher Plasmavirämie zum Zeitpunkt des Therapiestarts sollte diese Grenze nach spätestens sechs Monaten erreicht sein. Nur intermittierend nachweisbare, geringe Anstiege der Viruslast auf bis zu 200 HIV-RNA-Kopien/ml, sogenannte „Blips“, zeigen in den meisten Fällen kein Therapieversagen an. Ursachen können eine zeitweise schlechte Compliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme, eine zwischenzeitlich aufgetretene Infektion oder eine Variabilität der PCR-Tests sein. Bei einer anhaltend

messbaren geringen Viruslast kann das Resistenzrisiko jedoch erhöht sein. Der Anstieg der CD4+-Zellzahlen wird als immunologischer Therapieerfolg gewertet. Die Anzahl dieser Zellen ist stark von Alter und Begleiterkrankungen abhängig. Der klinische Therapieerfolg zeigt sich in der Verhinderung oder Verbesserung von Krankheitssymptomen (*Arribas et al., 2010, DAIG, 2015*).

Es gibt Hoffnung, dass eine Eradikation von HIV möglich sein wird. Das Virus persistiert allerdings in ruhenden T-Zellen und anderen Reservoirzellen und entzieht sich dort sowohl der ART als auch dem körpereigenen Immunsystem, so dass modernste Technik für Eradikationsversuche erforderlich ist. Außerdem kann eine niedrigschwellige Virusreplikation bestehen bleiben, auch wenn keine Viruslast im Plasma nachweisbar ist. Dadurch wird eine Eradikation erschwert (*Finzi et al., 1999, Churchill et al., 2009*).

Es werden heutzutage zwei Formen von „Heilung“ diskutiert. Die Elimination aller HIV infizierten Zellen wird als „*Sterilizing Cure*“ bezeichnet und kann mit der gegenwärtigen Therapie nicht erreicht werden. Dagegen bedeutet „*Functional Cure*“ die körpereigene Kontrolle über das HI-Virus über einen langen Zeitraum ohne ART. Dabei wird zwischen Patienten unterschieden, die noch nie eine ART erhalten haben („*Elite Controller*“) und denen, die zum Zeitpunkt der akuten Infektion eine antiretrovirale Therapie eingenommen und später wieder abgesetzt haben („*Post-Treatment Controller*“)(*Lewin et al., 2011*).

Bei einer diskontinuierlichen Einnahme oder Abbruch der ART ist das Risiko für Resistenzentwicklungen deutlich erhöht, und es kann eine Abnahme der CD4+-Zellzahl sowie ein Anstieg der Viruslast beobachtet werden. Damit geht eine Risikoerhöhung für opportunistische Infektionen und Mortalität einher. Das Auftreten von Nebenwirkungen wird durch Therapieunterbrechungen nicht reduziert (*El-Sadr et al., 2006, Lewin et al., 2011, DAIG, 2015*). Somit bleibt die HIV-Infektion für die Mehrheit der Patienten eine Erkrankung, die eine dauerhafte und zuverlässige Einnahme der antiretroviralen Medikamente nötig macht. Obwohl mit den neueren ART-Medikamenten deutlich seltener geworden, sind Nebenwirkungen auch heute noch der Hauptgrund für Therapieumstellungen und Therapieabbrüche (*Husstedt et al., 2009, Abgrall et al., 2013*).

1.5.4 ART bei HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen

1.5.4.1 Das ZNS als eigenständiges Kompartiment

Anfang der 1990er Jahre zeigten Studien auf, dass das ZNS ein Reservoir für HI-Viren bildet, welches die Viruslast im Liquor unabhängig von der Plasmaviruslast beeinflusst (*Schmid et al., 1994*). Zuvor wurden genetisch unterschiedliche HIV-Stämme in Plasma und Liquor derselben Individuen nachgewiesen (*Steuler et al., 1992*). Eggers et al. untersuchten das unterschiedliche Ansprechen der Virusreplikation auf die cART in Plasma und Liquor. In Zusammenhang mit einer nachgewiesenen HIV-assoziierten Demenz war eine langsamere Abnahme der Viruslast im Liquor zu beobachten.

Die Ergebnisse ließen vermuten, dass das ZNS ein eigenständiges Kompartiment darstellt (Eggers et al., 2003). Bei nicht nachweisbarer Viruslast im Liquor treten ebenfalls HIV-assoziierte neurokognitive Störungen auf. Die Neurotoxizität beruht auf inflammatorischen Immunreaktionen mit nachfolgender Neurodegeneration. Diese Immunreaktionen können auch in Abwesenheit einer aktiven Virusreplikation nachgewiesen werden (Cherner et al., 2002, Desplats et al., 2013). Churchill und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass die hohe Anzahl von latent infizierten Astrozyten ein Reservoir darstellt, welches durch die herkömmliche ART nicht erfasst wird (Churchill et al., 2009).

1.5.4.2 Therapieempfehlungen bei HAND

Der optimale Therapiebeginn kann im Hinblick auf HIV-assoziierte neurokognitive Störungen nicht eindeutig festgelegt werden. Die Vorstufen der HAD stellen eine relative Therapieindikation dar (DGN, 2015). Wird ein ANPD frühzeitig erkannt, kann eine antiretrovirale Therapie unabhängig vom virologischen und immunologischen Status empfohlen werden (Antinori et al., 2007, Husstedt et al., 2009).

Eine Virusreplikation im ZNS kann trotz systemisch wirksamer ART fortbestehen. Ursächlich wird eine schlechte ZNS-Penetration der Medikamente vermutet (Heaton et al., 2011). Um einen besseren Überblick über die jeweilige ZNS-Gängigkeit zu erhalten, wurden die antiretroviralen Medikamente von Letendre et al. mit Hilfe des *CNS Penetration-Effectiveness-Scores* (CPE-Score) in 4 Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 2). Je höher die Einstufung, desto besser die ZNS-Penetration. Letendre und Kollegen wiesen eine niedrigere Liquorviruslast bei Einnahme einer ART mit hohem CPE-Score nach. Aufgrund der Verbesserungen neurokognitiver Störungen durch eine Suppression der Liquorviruslast, wird eine klinische Relevanz des CPE-Scores vermutet (Letendre et al., 2008, Letendre, 2011).

CNS Penetration-Effectiveness-Score

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudin	Abacavir Emtricitabin	Didanosin Lamivudin Stavudin	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapin	Efavirenz Etravirin	Rilpivirin	
PIs	*Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r *Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry-/Fusion-Inhibitoren		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase-inhibitoren		Raltegravir		

Tabelle 2: CNS Penetration-Effectiveness-Score (CPE-Score)

NNRTIs: nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren, NRTIs: nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren, PIs: Proteaseinhibitoren (modifiziert nach Letendre, 2011)

*Indinavir ist in Deutschland nicht mehr im Handel

Aktuell fehlen endgültige Beweise, dass eine ART mit hohem Gesamt-CPE-Score neben einer Viruslastreduzierung im Liquor auch prädiktiv für ein besseres neurokognitives Ergebnis ist (*Caniglia et al., 2014, Baker et al., 2015*). Eine Abnahme der Progression von neurokognitiven Störungen durch eine ART kann auch unabhängig von der Liquorgängigkeit der Medikamente beobachtet werden. Es wird vermutet, dass bei Erkrankungen, die eine Störung der Blut-Hirn-Schranke verursachen, die Liquorgängigkeit der Medikamente an Bedeutung verliert (*Evers et al., 2004*). Dennoch wird zum jetzigen Zeitpunkt eine ART mit hohem CPE-Score empfohlen. Dies gilt vor allem bei symptomatischer HAND (*Letendre, 2011, Eggers et al., 2017*).

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN):

In den Leitlinien der DGN für Diagnostik und Therapie HIV-assoziiierter neurologischer Erkrankungen, soll eine ART bei gesicherter HIV-assoziiierter Demenz (HAD) erfolgen. Die Vorstufen der HAD stellen eine relative Indikation dar. Das primäre Therapieschema sollte Zidovudin oder Abacavir enthalten. Entwickelt ein Patient bei bestehender ART und guter Viruslastsuppression im Plasma eine HAD, sollte eine Umstellung auf möglichst gut liquorgängige Substanzen erfolgen. Bei Therapieversagen der ART kann versuchsweise Memantin als NMDA-Rezeptor-Antagonist angewendet werden (*DGN, 2015*). Hinsichtlich der verlängerten Überlebenszeit von HIV-Patienten sollte die Einnahme einer ART unter Berücksichtigung möglicher toxischer Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem erfolgen. Diese können sich in Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Desorientierung und Konzentrationsstörungen zeigen (*Husstedt et al., 2009*). Dennoch soll bei Verdacht auf Neurotoxizität kein Abbruch der Therapie erfolgen, sondern die Möglichkeit einer Modifikation überprüft werden (*Eggers et al., 2017*). Des Weiteren kann eine ART mit nahezu allen in der Neurologie gebräuchlichen Medikamenten negativ interagieren (*Arendt, 2007*).

1.6 Ziele der Arbeit

Aufgrund der meist lebenslang erforderlichen antiretroviralen Therapie sucht man nach Optionen, die Therapieschemata zu simplifizieren und ihre Toxizität zu verringern.

Diese simplifizierten Therapieschemata werden als „*nuke-free regimens*“ oder „*less-drug regimens*“ (LDR) bezeichnet. Eine Möglichkeit dazu ist eine ART ausschließlich mit Proteaseinhibitoren.

Dabei stellt sich die Frage, ob ein solches Therapieschema auch ZNS-effektiv ist, da Proteaseinhibitoren aufgrund der starken Bindung an ihr Transportprotein im Plasma als gering ZNS-wirksam gelten (*Perez-Valero et al., 2011, Aktories et al., 2013*).

Gleichzeitig besitzen geboosterte Proteaseinhibitoren jedoch eine hohe genetische Resistenzbarriere und könnten daher als simplifiziertes Therapieschema eine Alternative darstellen. Monotherapien mit Proteaseinhibitoren werden aufgrund virologischer und immunologischer Unterlegenheit international aktuell weder zur primären Therapie noch zur Therapiesimplifizierung empfohlen (*Ghosn et al., 2010, Gutmann et al., 2010, Antinori et al., 2014, Arribas et al., 2016*).

Eine Doppel-Proteaseinhibitor Therapie wird in den Leitlinien aktuell ebenfalls nicht zur primären Therapie empfohlen. Jedoch kann zur Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und Reduzierung von Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken ein nicht empfohlenes Therapieschema eingesetzt werden (*DAIG, 2015*). Hier sind vor allem individuelle ärztliche Einschätzungen und Empfehlungen ausschlaggebend (*Boillat-Blanco et al., 2013*).

Eine vorangegangene Studie bezüglich der virologischen und immunologischen Wirksamkeit einer primären Doppel-PI Therapie zeigte in der ITT (*Intention-to-treat*)-Analyse, d.h. in der Datenauswertung aller anfänglich eingeschlossenen Patienten, bei 77 bis 84% der Patienten eine supprimierte Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml bis zur 48. Woche nach Therapiebeginn (*Landman et al., 2009*). In einer anderen Studie konnte eine deutliche Unterlegenheit der primären Doppel-PI Therapie hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer immunologischer Wirksamkeit festgestellt werden (*Ulbricht et al., 2011*). Bei bereits intensiv vorbehandelten Patienten wiesen Osih et al. bei 54% der Patienten mit PI-Doppel Therapie eine supprimierte Viruslast unter 400 HIV-RNA-Kopien/ml innerhalb von 6 Monaten nach (*Osih et al., 2010*). Eine weitere Studie zeigte in der ITT-Analyse bei 61% der Patienten nach Wechsel zur Doppel-PI Therapie eine supprimierte Viruslast unter 400 HIV-RNA-Kopien/ml nach 12 Monaten (*Staszewski et al., 2006*).

Die Einflüsse einer Doppel-PI Therapie auf neurokognitive Defizite wurden in früheren Studien nur anhand nicht standardisierter Tests oder subjektiver Einschätzungen ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Ergebnisse standardisierter neuropsychologischer und elektrophysiologischer Untersuchungen von HIV-Patienten mit Doppel-Proteaseinhibitor Therapie mit denen von Patienten mit Kombinationstherapie verglichen, um die Frage nach einer gleichwertigen ZNS – Effektivität zu beantworten. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der immunologischen und virologischen Wirksamkeit.

2 Patienten und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Es wurden Patienten mit Doppel-Proteaseinhibitor Therapie in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe schloss Patienten ohne vorherige antiretrovirale Medikation ein („Doppel-PI primär“). Patienten, die zuvor eine Kombinationstherapie erhalten hatten, wurden in eine zweite Gruppe eingeteilt („Doppel-PI switch“). Ein zum Zweck der Boosterung enthaltener PI wurde dabei nicht zusätzlich gewertet.

Als Kontrollgruppen wurden jeweils Patienten mit einer primären („Kombi primär“) bzw. gewechselten Kombinationstherapie („Kombi switch“) definiert. Diese Kontrollgruppen umfassten Patienten mit einer Kombinationstherapie aus zwei NRTIs und einem PI.

Die vorherige Kombinationstherapie der beiden Gruppen nach switch bestand aus einer klassischen Dreifachkombination mit zwei NRTIs plus einem INI oder einem NNRTI.

Die Einnahmedauer der entsprechenden antiretroviralen Therapie musste in allen vier Gruppen vor einem Untersuchungszeitpunkt mindestens 6 Monate betragen haben. Die Mindestdauer dieses Zeitraumes wurde gewählt, da nach Beginn einer ART messbare Veränderungen neurokognitiver Leistungen nach 3 Monaten, jedoch häufiger erst nach 6 Monaten beobachtet werden können (*Cysique et al., 2009*).

In den Einschlusskriterien wurden die folgenden, aktuell zugelassenen und häufig eingesetzten Medikamente berücksichtigt.

Jeweils zwei NRTIs in den Kombinationstherapie-Gruppen:

Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Tenofovir

oder als feste Kombinationspräparate Abacavir / Lamivudin, Tenofovir(alafenamid) / Emtricitabin

Ein NNRTI oder INI in der Vormedikation der beiden Gruppen nach Medikamentenwechsel:

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin

oder als feste Kombinationspräparate aus zwei NRTIs und einem NNRTI: Tenofovir / Emtricitabin / Efavirenz oder Tenofovir(alafenamid)/ Emtricitabin / Rilpivirin bzw.

Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir

oder als feste Kombinationspräparate aus zwei NRTIs und einem INI:

Tenofovir(alafenamid)/ Emtricitabin / Elvitegravir / Cobicistat oder Abacavir / Lamivudin / Dolutegravir

In allen vier Gruppen wurden die folgenden PIs berücksichtigt:

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir/r, Ritonavir als Booster, Saquinavir, Tipranavir

Ausgeschlossen wurden somit alle Patienten mit einer Einnahmedauer < 6 Monate und Medikamenten, die nicht den beschriebenen Einschlusskriterien entsprachen.

Die vier Stichproben werden in der vorliegenden Arbeit wie folgt abgekürzt:

Gruppe 1: Primäre Doppel-Proteaseinhibitor Therapie → **Doppel-PI primär**

Gruppe 2: Primäre Kombinationstherapie mit 2 NRTIs / 1 PI → **Kombi primär**

Gruppe 3: Doppel-Proteaseinhibitor Therapie nach switch → **Doppel-PI switch**

Gruppe 4: Kombinationstherapie mit 2 NRTIs / 1 PI nach switch → **Kombi switch**

Die Patientendatenbank der Neuro-HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf beinhaltet am 30.06.2017 die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 4951 Patienten. Nach Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Daten von insgesamt 1387 Patienten aus den Jahren 2003 bis 2017 retrospektiv ausgewertet. 161 Patienten entsprachen den Kriterien der primären Doppel-Proteaseinhibitor Therapie Gruppe und 552 Patienten denen der Vergleichsgruppe mit primärer Kombinationstherapie. In den beiden Gruppen nach Medikamentenwechsel „Doppel-PI switch“ und „Kombi switch“ wurden die Untersuchungsergebnisse von 220 bzw. 454 Patienten berücksichtigt.

2.2 Methoden der Datenerhebung

2.2.1 Untersuchungsablauf

Alle Daten dieser Studie stammen von Patienten der Neuro-HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf. In dieser Spezialambulanz stellen sich HIV-Patienten in regelmäßigen Zeitabständen zur Kontrolle des neurokognitiven Status vor. Die durchgeführten Tests entsprechen internationalen Standards und stimmen mit den aktuellen „Frascati-Untersuchungskriterien“ überein. Diese Kriterien wurden im Abschnitt Diagnostik und Klassifikation der HAND bereits ausführlich beschrieben (*Antinori et al., 2007*). Die Verwendung der Daten aus der Studie mit der Studiennummer 3666 wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt.

Während der erstmaligen Vorstellung wurde zunächst anhand von zwei verschiedenen Tests der Intelligenzquotient (IQ) bestimmt.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form b (MWT-b)

Der MWT-b Test dient der Abschätzung des prämorbidem, verbalen Intelligenzniveaus, welches die erlernte, kristalline Intelligenz repräsentiert. Diese wird durch Wissen und Erfahrung beeinflusst. Psychische Störungen und ungünstige äußere Einflüsse wirken sich kaum auf das Ergebnis aus. Der Test umfasst eine 37-zeilige Wortliste. In jeder Zeile stehen fünf ähnlich lautende Wörter, von denen vier fiktive Neukonstruktionen sind. Der Patient muss das fünfte, sprachwissenschaftlich korrekte Wort erkennen und markieren. Die 37 Items sind nach aufsteigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet. Aufgrund der Gesamtzahl richtig markierter Wörter wird nach der Normtabelle für Erwachsene von 1952 der IQ-Wert ermittelt (*Lehrl, 1989*). Voraussetzung für den Testeinsatz ist die Fähigkeit des Lesens und die Beherrschung der deutschen Sprache.

Standard-Progressiver-Matrizen-Test nach Raven

Der Matrizen-Test nach Raven ist unabhängig von den Fähigkeiten des Lesens und Schreibens und erfasst die non-verbale, aktuell verfügbare Intelligenz. Diese allgemeine Intelligenz ist angeboren und wird wenig von Umweltfaktoren beeinflusst. Der Patient muss bei den einzelnen Items jeweils ein vorhandenes Muster in einer Matrix entschlüsseln. In dieser fehlt ein Teilstück, welches aus einer Reihe möglicher Teilstücke ausgewählt werden muss. Die insgesamt 60 Items sind in fünf Blöcke mit jeweils 12 Aufgaben nach aufsteigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet. Aufgrund des Rohpunktwertes von maximal 60 Punkten und dem Patientenalter erfolgt die Ermittlung von Prozentrang und IQ-Wert (*Raven, 1989*).

Eine Differenz von mehr als 10 Rohpunkten zwischen den Ergebnissen beider Tests zugunsten des MWT-b-Tests kann ein Hinweis auf einen dementiellen Prozess darstellen (*Arendt et al., 1989*).

Die Stammdatenerhebung umfasste neben Alter, Geschlecht und Herkunftsland der Patienten, das Erfragen HIV-assoziiierter Erkrankungen sowie der aktuellen Therapie. Die CD4+-Zellzahl und Höhe der Viruslast wurden überwiegend vor dem Untersuchungstermin durch die Schwerpunktärzte ermittelt und ebenfalls erfragt.

2.2.2 Neuropsychologische Untersuchungen

International HIV Dementia Scale (IHDS)

Die zuvor angewendete HIV-Demenz-Skala zeigte Defizite sowohl in der Auswertung für neurologisch unerfahrene Untersucher als auch in der Ausführung für weniger gebildete Patienten. Sacktor und Kollegen entwickelten daher einen modifizierten neuen Test. Die „*International HIV Dementia Scale*“ (IHDS) besteht aus drei Abschnitten. Dem Patienten werden zunächst vier Wörter (Hund, Hut, Bohne, Rot) genannt, welche dieser wiederholen und sich einprägen soll. Anschließend folgen zwei kurze motorische Tests, die mit der nicht-dominanten Hand ausgeführt werden. So schnell wie möglich sollen Daumen und Zeigefinger abwechselnd auf den Tisch getippt und nachfolgend eine vorgegebene Bewegungssequenz mit der Hand ausgeführt werden. Im Anschluss daran soll der Patient die vier zu Beginn genannten Wörter wiederholen. Für jeden Abschnitt können 4 Punkte, dementsprechend insgesamt maximal 12 Punkte erreicht werden. Ein Wert ≤ 10 wird als pathologisch und hinweisend auf eine Demenzerkrankung angesehen (Sacktor et al., 2005, Morgan et al., 2008).

RWT: Formal-lexikalische und Semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit

Der vollständige Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) besteht aus jeweils fünf Untertests zur formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit und dient der Überprüfung des divergenten Denkens. Von diesen zehn Untertests werden zwei Tests durchgeführt. Zur Erfassung der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit zählen die Patienten innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter auf, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen. Das anschließende Aufzählen von möglichst vielen Vornamen, ebenfalls innerhalb von zwei Minuten, überprüft die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit. Der Untersucher berechnet aus der Anzahl korrekt genannter Wörter den Punkterohwert. Dieser wird mit normierten Ergebnissen der entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppe verglichen. Als pathologisch gilt ein Prozentrang ≤ 16 (Harth and Müller, 2004).

Digit Symbol Test

Der Zahlen-Symbol-Test (*Digit Symbol Test*) ist dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) entnommen und erfasst sowohl die Aufmerksamkeit und das Konzentrationsvermögen als auch die psychomotorische Geschwindigkeit des Patienten. Den Zahlen von eins bis neun ist jeweils ein bestimmtes Symbol zugeordnet. Diese Zahlen-Symbol Paare befinden sich auf dem Aufgabenblatt und werden während der Bearbeitungsdauer nicht abgedeckt. Nach einer kurzen Einprägungsphase und einer Beispielsequenz von insgesamt sieben Zahlen soll der Patient innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele Symbole in die freien Kästchen unterhalb einer Zahlenreihe zuordnen und eintragen (Tewes, 1991). Vom Untersucher wird ein Punktwert aufgrund der Anzahl korrekt eingetragener Symbole berechnet. Das Testergebnis ist in starkem Maße altersabhängig. Es erfolgt ein Vergleich anhand einer Normwerttabelle mit der jeweiligen Altersgruppe. Ein HAWIE-Wert ≤ 7 und ein ermittelter Prozentrang ≤ 16 wird als pathologisch gewertet.

Grooved Pegboard (GP) Test

Der Grooved Pegboard Test erfasst die psychomotorische Geschwindigkeit und Auge-Hand-Koordinationsfähigkeit des Patienten. Der Patient erhält die Aufgabe, 25 identisch geformte Metallstifte in die Löcher eines Steckbretts zu stecken. Die Umsetzung geschieht nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“, da die Löcher in verschiedenen Winkeln die passende Aussparung aufweisen. Der Test wird nacheinander mit dominanter und nicht-dominanter Hand ausgeführt. Dabei darf der Patient jeweils nur die entsprechende Hand benutzen (*Schmidt et al., 2000*). Die Bearbeitungszeit wird in Sekunden gemessen und mit der entsprechenden Altersgruppe in einer Normwerttabelle verglichen. Eine Standardabweichung über 2SD wird als pathologisch gewertet. Überschreitet die Durchführung eine Zeitdauer von 5 Minuten, erfolgt ein Testabbruch.

Trail Making Test (TMT) Teil 1 und 2

Durch den TMT 1 werden Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie die psychomotorische Geschwindigkeit überprüft. Die willkürlich verteilten Zahlen 1 bis 25 sind auf dem Aufgabenblatt in Kreisen abgebildet und sollen in möglichst kurzer Zeit aufsteigend von 1 beginnend verbunden werden. Vor der Ausführung hat der Patient die Möglichkeit, eine Beispielaufgabe in verkürzter Form zu absolvieren. Dies gilt auch für den folgenden Teil 2.

Der TMT 2 ist komplizierter gestaltet und beinhaltet außer den Zahlen 1 bis 13, noch Buchstaben von A bis L. Die Aufgabe besteht darin, Zahlen und Buchstaben abwechselnd nacheinander zu verbinden (1-A-2-B-3-C usw.). Dieser Teil erfasst insbesondere die kognitive Flexibilität des Patienten und stellt damit ein Maß für die Exekutivfunktion des Arbeitsgedächtnisses dar (*Reitan, 2009*). Der Untersucher weist den Patienten bei etwaigen Fehlern unmittelbar darauf hin und fordert ihn auf, diese zu korrigieren. Fehler spiegeln sich somit in einer verlängerten Bearbeitungszeit wider. Die Bearbeitungszeit wird in Sekunden gemessen und stellt das Testergebnis dar. Die Ergebnisse beider Teile werden jeweils mit einer Normwerttabelle der entsprechenden Altersgruppe verglichen. Prozentränge ≤ 10 gelten als pathologisch.

Zwei weitere Tests, die in der vorliegenden Arbeit nicht zum Vergleich herangezogen wurden, sind die Hamilton Depression Skala zur Einschätzung des psychischen Zustandes sowie der Farbe-Wort-Interferenz-Test (*Stroop Color Test*) zur Überprüfung des Konzentrationsvermögens und insbesondere des konzentrativen Widerstands gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen (*Hamilton, 1960, Jentsch, 2003*).

2.2.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

HIV-assoziierte Schädigungen des ZNS betreffen mehrere Gehirnregionen. Bevorzugt betroffen sind subcorticale Kerngebiete (Basalganglien), Hippocampus und frontaler Cortex (*Berger and Nath, 1997, Cherner et al., 2002*). In der motorischen Funktionsdiagnostik werden nacheinander an rechter und linker Hand jeweils die dominante Tremor-Peak-Frequenz, die Maximalfrequenz schnellstmöglicher, willkürlicher, alternierender Zeigefingerbewegungen sowie die Reaktions- und

Kontraktionszeiten schnellstmöglicher, willkürlicher Zeigefingerextensionen gemessen und analysiert. Fingerbewegungen sind gut geeignete Untersuchungsparameter, da die Finger durch eine geringe Muskelmasse und eine große zentralnervöse Repräsentation ein sehr günstiges Verhältnis zwischen neuronalem und mechanischem Einfluss aufweisen. So können zentralnervöse Störungen bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen nachgewiesen werden (*Arendt et al., 1989, Berger and Nath, 1997*). Des Weiteren gibt es keine Beeinflussung der motorischen Funktionsdiagnostik durch das Intelligenzniveau, intravenösen Drogengebrauch oder gleichzeitig bestehende Depressionen (*von Giesen et al., 1994, von Giesen et al., 2005*).

Schnellstmögliche, isometrische Zeigefingerextensionen (MRC)

Die Reaktions- und Kontraktionszeiten schnellstmöglicher, willkürlicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (MRC, *most rapid voluntary isometric index finger contractions*) wurden in der vorliegenden Arbeit ausgewertet und analysiert. Die Patienten positionieren ihren Zeigefinger bis zum Mittelgelenk in einen Plastikring. Der variable Ringdurchmesser wird vom Untersucher eng angepasst. Die Patienten hören über Kopfhörer während eines Zeitraums von 30 Sekunden in unregelmäßigen Zeitabständen jeweils 50 Millisekunden andauernde Einzeltöne. Nimmt der Patient einen Ton wahr, soll er darauf mit einer schnellstmöglichen Extension Zeigefingers reagieren. Der Ring ist mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden, der das resultierende Kraftsignal (Kontraktionskurve) mit einer Frequenz von einem Kilohertz aufzeichnet. Insgesamt werden an beiden Zeigefingern jeweils 15 Kontraktionskurven abgeleitet, die nach Beendigung der Messungen vom Untersucher offline analysiert werden. Die Aufzeichnungsdauer einer einzelnen Kontraktionskurve beträgt 1 Sekunde und beginnt mit dem akustischen Signal. Die Reaktionszeit (RT) ist durch das Zeitintervall zwischen Signalton und Kontraktionsbeginn definiert. Der Kontraktionsbeginn wird mit dem Beginn des Anstiegs der Kontraktionskurve gleichgesetzt. Die Kontraktionszeit (CT) wiederum stellt die Zeitdauer zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion (Peak) dar. Dieser Peak wird vom Verarbeitungsprogramm durch den höchsten Punkt der Kontraktionskurve festgelegt. Aus den Einzelkontraktionen werden Mittelwerte für Reaktions- und Kontraktionszeit ermittelt. HIV-infizierte Patienten zeigen deutlich verlängerte Kontraktionszeiten (*Arendt et al., 1989*). Normwerte ergeben sich aus den Untersuchungsergebnissen HIV-negativer Vergleichspersonen und sind in Tabelle 3 dargestellt. Dabei wurden die jeweiligen Mittelwerte \pm der zweifachen Standardabweichung (SD) bestimmt (*von Giesen et al., 1994*).

Normwerte der motorischen Testserie

Test	Rechte Hand	Linke Hand
RT	$\leq 196,9$ ms	$\leq 199,2$ ms
CT	$\leq 155,4$ ms	$\leq 163,8$ ms

Tabelle 3: Normwerte der motorischen Testserie

RT: Reaktionszeit; CT: Kontraktionszeit; ms: Millisekunden (modifiziert nach von *Giesen et al., 1994*)

2.3 Statistische Auswertung und Hypothesen

2.3.1 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics® Version 20 der IBM Corporation.

In der deskriptiven Statistik wurden Unterschiede in den Mittelwerten zum ersten Untersuchungszeitpunkt mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Dabei wurde ein errechneter p-Wert $< 0,05$ als Evidenz gegen die Nullhypothese H_0 gewertet. Unterschiede der Häufigkeitsanteile in den erstellten Untergruppen zum ersten Untersuchungszeitpunkt wurden mittels zweiseitigem Chi-Quadrat (χ^2)- Test nach Pearson überprüft. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

In der induktiven Statistik wurden die Mittelwerte quantitativer Daten ebenfalls mittels t-Test für unabhängige Stichproben überprüft. Ein daraus errechneter p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Qualitative Merkmalsausprägungen wurden erneut mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Der χ^2 -Wert wurde über die Pearson-Chi-Quadrat Formel berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Grafiken und Tabellen wurden mit dem Programm Microsoft Office Excel 2007 erstellt.

2.3.2 Statistische Hypothesen

2.3.2.1 Mittelwerte der Testergebnisse und Laborparameter

Im deskriptiven Ergebnisteil wurden bereits die Mittelwerte der CD4+-Zellzahl und Viruslast zum ersten Untersuchungszeitpunkt verglichen. Jedoch sind dynamische Veränderungen zu weiteren Untersuchungszeitpunkten dort nicht abgebildet. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden hier die Mittelwerte der Testergebnisse sowie der immunologischen und virologischen Parameter aus allen Untersuchungen berücksichtigt.

Um die Übertragbarkeit der Stichprobenergebnisse auf die Gesamtpopulation zu überprüfen, wurden zu Beginn jeweils zwei ungerichtete Alternativhypothesen (H_1) und die konkurrierenden Nullhypothesen (H_0) für die einzelnen Testergebnisse und Laborparameter formuliert.

Vergleich von „Doppel-PI primär“ mit „Kombi primär“

H_1 : Zwischen den Mittelwerten der Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI primär“ (μ_1) und „Kombi primär“ (μ_2) gibt es Unterschiede $\rightarrow \mu_1 \neq \mu_2$

H_0 : Zwischen den Mittelwerten der Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI primär“ (μ_1) und „Kombi primär“ (μ_2) gibt es keine Unterschiede $\rightarrow \mu_1 = \mu_2$

Vergleich von „Doppel-PI switch“ mit „Kombi switch“

H_1 : Zwischen den Mittelwerten der Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI switch“ (μ_3) und „Kombi switch“ (μ_4) gibt es Unterschiede $\rightarrow \mu_3 \neq \mu_4$

H_0 : Zwischen den Mittelwerten der Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI switch“ (μ_3) und „Kombi switch“ (μ_4) gibt es keine Unterschiede $\rightarrow \mu_3 = \mu_4$

Anschließend wurde als Testverfahren der t-Test für unverbundene Stichproben angewendet, da es sich bei den Testergebnissen um quantitative Variablen handelt. Durch den Levene-Test erfolgte zuvor die Überprüfung der Gleichheit der Gruppenvarianzen. Als Varianz wird die mittlere quadratische Abweichung vom Mittelwert bezeichnet (*Held et al., 2013*). Ein nicht-signifikanter Levene-Test mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 galt als Bestätigung einer Varianzhomogenität. Entsprechend der nachgewiesenen Homogenität oder Heterogenität erfolgte die Auswertung des t-Tests. Ein Ergebnis in der Stichprobe wird als signifikant erklärt und damit auf die Gesamtpopulation übertragbar, falls der entsprechende p-Wert kleiner ist, als das Signifikanzniveau α . Dieses Niveau wird als Irrtumswahrscheinlichkeit oder Fehler 1. Art bezeichnet und beschreibt die Wahrscheinlichkeit H_0 abzulehnen, obwohl H_0 wahr ist und es keine Unterschiede in der Gesamtpopulation gibt. Bei einem p-Wert unterhalb eines Signifikanzniveaus von 0,01 oder 0,001 kann von sehr oder hoch signifikanten Ergebnissen gesprochen werden. Wird ein Ergebnis als nicht-signifikant beschrieben, sind Unterschiede in den Gruppen der Stichprobe durch Stichprobenvariationen erklärbar und das Ergebnis kann nicht auf die Gesamtpopulation übertragen werden. Die Nullhypothese wird in diesem Fall nicht abgelehnt (*Krentz, 2005, Held et al., 2013*). In der vorliegenden Arbeit wurde die Signifikanz der Unterschiede in den Testergebnissen als zweiseitiger p-Wert beschrieben und das Signifikanzniveau α zuvor auf 0,05 festgelegt.

2.3.2.2 Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse und Laborparameter

Neben dem bisherigen Vergleich der Mittelwerte ist der Häufigkeitsvergleich pathologischer Testergebnisse und des virologischen und immunologischen Therapieerfolgs relevant zur Beantwortung der Fragestellung. Inwieweit eine Gruppe mit zuvor beschriebenen schlechteren Mittelwerten ebenfalls häufiger pathologische Ergebnisse oder seltener einen laborchemisch nachweisbaren Therapieerfolg zeigt, lässt sich mit diesem Vergleich darstellen.

Es wurden zunächst erneut zwei ungerichtete Alternativhypothesen (H_1) und die konkurrierenden Nullhypothesen (H_0) für die jeweiligen Häufigkeiten formuliert und anschließend entsprechende Kreuztabellen erstellt.

Vergleich von „Doppel-PI primär“ mit „Kombi primär“

H_1 : Zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI primär“ (h_1) und „Kombi primär“ (h_2) gibt es Unterschiede $\rightarrow h_1 \neq h_2$

H_0 : Zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI primär“ (h_1) und „Kombi primär“ (h_2) gibt es keine Unterschiede $\rightarrow h_1 = h_2$

Vergleich von „Doppel-PI switch“ mit „Kombi switch“

H_1 : Zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI switch“ (h_3) und „Kombi switch“ (h_4) gibt es Unterschiede $\rightarrow h_3 \neq h_4$

H_0 : Zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI switch“ (h_3) und „Kombi switch“ (h_4) gibt es keine Unterschiede $\rightarrow h_3 = h_4$

Für die Darstellung in einer Kreuztabelle wurden die quantitativen Testergebnisse in nominalskalierte, d.h. kategoriale Merkmale abgebildet. Es erfolgte die Zuordnung der Häufigkeiten in die Merkmale „pathologische Testergebnisse = 1“, „Viruslast >50 Kopien/ml = 1“ und „CD4+-Zellzahl <500 Zellen/ μ l = 1“ sowie „nicht-pathologische Testergebnisse = 0“, „Viruslast < 50 Kopien/ml = 0“ und CD4+-Zellzahl \geq 500 Zellen/ μ l = 0“.

Um den Wahrheitsgehalt der Hypothesen und damit die Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation zu überprüfen, wurde anschließend der zweiseitige Chi-Quadrat (χ^2)-Test nach Pearson für unabhängige Stichproben angewendet. Da für diese Analyse 2x2-Kreuztabellen angelegt wurden und der Freiheitsgrad des Chi-Quadrat-Tests daher gleich 1 war, wurde die Kontinuitätskorrektur nach Yates vorgenommen.

Das statistische Testverfahren setzt weiter voraus, dass die Stichprobe über 50 ist. Bei einer Stichprobe unter 20 wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Bei einer Stichprobengröße zwischen 20 und 50 sollte die Korrektur nach Yates ausgeführt werden. Diese ist jedoch bereits aufgrund der Auswertung von 2x2 Kreuztabellen angewendet worden. Des Weiteren sollten erwartete Häufigkeiten unter 5 nur in maximal 20% der Zellen der Kreuztabelle auftreten. Konnte diese Voraussetzung nicht erfüllt werden, so wurde ebenfalls der exakte Test nach Fisher durchgeführt (Krentz, 2005, Held et al., 2013). Die Häufigkeitsunterschiede in den Stichproben ergaben eine Signifikanz und waren damit auf die Gesamtpopulation übertragbar, falls der berechnete p-Wert kleiner war als das Signifikanzniveau α . Das Signifikanzniveau wurde zuvor ebenfalls auf 0,05 festgelegt.

2.3.2.3 Testergebnisse in Abhängigkeit der Zeitdauer

In dieser Analyse der Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse sowie immunologischer und virologischer Therapieerfolge wurden zuvor Zeitintervalle nach Therapiebeginn bzw. vor und nach Therapiewechsel festgelegt. Damit konnte dargestellt werden, ob in verschiedenen Zeitintervallen die Häufigkeiten zwischen den Patienten der zwei Doppel-PI-Gruppen und denen der jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe unterschiedlich waren.

Es wurden Untersuchungen für die Zeitintervalle bis 12 Monate, 13 bis 48 Monate, 49 bis 96 Monate und länger bzw. gleich 97 Monate nach Therapiebeginn bzw. nach Therapiewechsel berücksichtigt. Die Ergebnisse der Patienten der „Doppel-PI switch“- und „Kombi switch“-Gruppen wurden zusätzlich 6 Monate vor Therapiewechsel verglichen. Damit ergaben sich vier bzw. fünf Zeitintervalle. Für jedes Zeitintervall wurden zunächst erneut zwei ungerichtete Alternativhypothesen (H_1) und die entsprechenden konkurrierenden Nullhypothesen (H_0) für die jeweiligen Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse und Laborparameter formuliert.

Vergleich von „Doppel-PI primär“ mit „Kombi primär“

H₁: Im Zeitintervall X gibt es zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI primär“ (h_1) und „Kombi primär“ (h_2) Unterschiede
 $\rightarrow h_1 \neq h_2$

H₀: Im Zeitintervall X gibt es zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI primär“ (h_1) und „Kombi primär“ (h_2) keine Unterschiede
 $\rightarrow h_1 = h_2$

Vergleich von „Doppel-PI switch“ mit „Kombi switch“

H₁: Im Zeitintervall X gibt es zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI switch“ (h_3) und „Kombi switch“ (h_4) Unterschiede
 $\rightarrow h_3 \neq h_4$

H₀: Im Zeitintervall X gibt es zwischen den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bzw. Laborparameter „Doppel-PI switch“ (h_3) und „Kombi switch“ (h_4) keine Unterschiede
 $\rightarrow h_3 = h_4$

Das weitere statistische Testverfahren entsprach der vorherigen statistischen Analyse 2.3.2.2 zum Vergleich der Häufigkeiten.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Geschlecht, Alter und Dauer der HIV-Erkrankung

Der Anteil der Männer betrug zwischen 77,6% in der primären Doppel-PI Therapie Gruppe und 87,4% in der „Kombi switch“-Gruppe. Damit war dieser in allen vier Stichproben deutlich höher als der Anteil der Frauen. Die vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Schätzungen zeigten Ende 2015 in Deutschland ebenfalls diese ungleichmäßige Verteilung mit einem Männeranteil von 82% (RKI, 2016).

Die Patienten der beiden Kontrollgruppen mit Kombinationstherapien waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich älter als die Patienten der jeweiligen Doppel-PI Therapie Gruppe. Mit 42,2 Jahren wiesen die Patienten der „Kombi switch“-Gruppe das höchste Durchschnittsalter auf. In allen vier Gruppen waren die männlichen Patienten im Durchschnitt älter als die weiblichen.

Bei den Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe waren seit Diagnosestellung im Durchschnitt 86,7 Monate vergangen. Dieser zeitliche Abstand zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Untersuchung in der Neuro-HIV-Ambulanz war in beiden Kombinationstherapie-Gruppen sowie in der primären Doppel-PI Therapie Gruppe kleiner. Der Abstand betrug in der „Kombi switch“-Gruppe durchschnittlich 81,5 Monate. Die HIV-Erkrankung der Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie war zum ersten Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 58,7 Monate und die der Patienten mit primärer Kombinationstherapie 59,9 Monate bekannt.

3.1.2 Region und Hauptbetroffenengruppen

Die meisten Patienten der Studienkohorte stammen aus West- und Zentraleuropa. In den vier Stichproben betragen die Anteile der Patienten aus dieser Region zwischen 80,9% in der „Doppel-PI primär“-Gruppe und 92,6% in der „Doppel-PI switch“-Gruppe. Durch den Standort der Neuro-HIV-Ambulanz ist diese Überrepräsentation zu erklären. Die weltweite Verteilung spiegelt sich in der Studienkohorte teilweise wider. Etwa 70% aller HIV-Infizierten lebten 2015 in Afrika südlich der Sahara. In drei der vier Gruppen der Studienkohorte stammen die Patienten am zweithäufigsten aus dieser Region (UNAIDS, 2016a). Die relativen Anteile beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Region zugeordnet werden konnte.

Ein Vergleich der Verteilung der insgesamt 1387 Patienten dieser Studie auf die einzelnen Hauptbetroffenengruppen mit der vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Verteilung zeigte ähnliche Tendenzen. Die geschätzten Anteile durch das RKI beziehen sich auf die 73.400 HIV-Infizierten im Jahr 2015, die sich im In- oder Ausland bei deutscher Herkunft infiziert haben.

Der Anteil der homosexuell lebenden männlichen Patienten (MSM) betrug in der vorliegenden Arbeit zwischen 56,5% in der „Doppel-PI primär“- und 70,5% in der „Doppel-PI switch“-Gruppe. In Deutschland weist diese Patientengruppe ebenfalls den höchsten Anteil mit etwa 74% auf. Heterosexuell lebende Patienten gehörten der zweitgrößten Gruppe an. 22,1% aller Patienten dieser Studienkohorte und 15% aller HIV-Infizierten in Deutschland gehören dieser Hauptbetroffenengruppe an. Eine Abweichung zwischen den Anteilen in der Studienkohorte mit 5,5 bis 8,7% und in der Gesamtbevölkerung mit 10,5% war in der Patientengruppe mit intravenösem Drogenkonsum erkennbar. Hämophile HIV-Infizierte machten innerhalb der eingeschlossenen Patienten dieser Studie einen Anteil von 1,1% aus. Dieser Anteil beträgt unter den HIV-Infizierten in Deutschland 0,6%. Weitere Patientengruppen werden in die Gruppe „Andere“ subsumiert und machten sowohl in der Studienkohorte mit 0,4%, als auch in der Gesamtbevölkerung mit 0,5% den geringsten Anteil aus (RKI, 2016). Bisexuelle HIV-Patienten werden in den Schätzungen des Robert-Koch-Instituts nicht gesondert betrachtet. In der Studienkohorte wies diese Patientengruppe einen Anteil zwischen 3,1 und 8,2% auf. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Hauptbetroffenengruppen in den jeweiligen Stichproben.

Hauptbetroffenengruppen im Vergleich

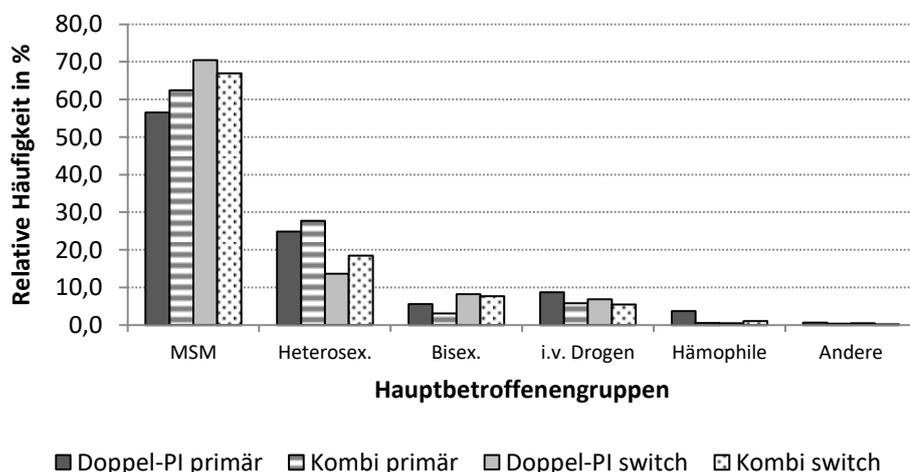


Abb. 4: Hauptbetroffenengruppen

Relative Häufigkeitsverteilungen der Patienten in den vier Stichproben auf die Hauptbetroffenengruppen

3.1.3 CDC-Stadien

Die Einteilung der Patienten in die entsprechenden Krankheitsstadien erfolgte nach der bereits beschriebenen CDC-Klassifikation von 1993 (*CDC, 1993*). Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten in die Stadien A1 bis C3 zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

CDC-Stadien im Vergleich

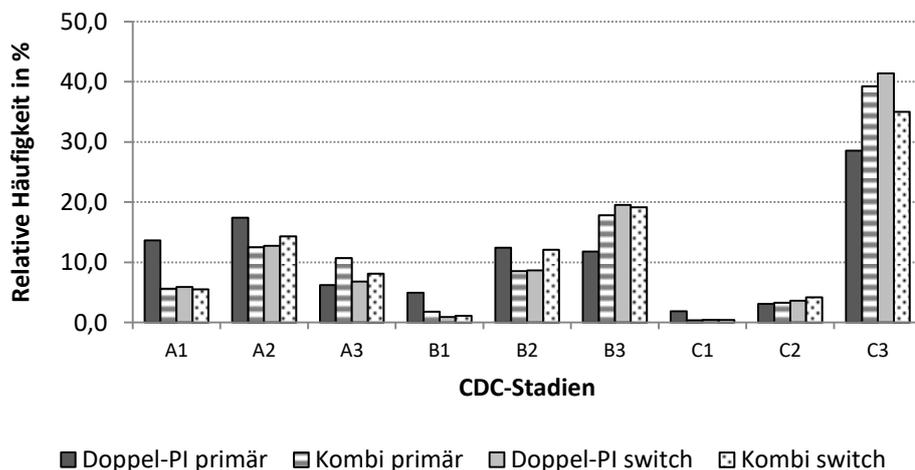


Abb. 5: CDC-Stadien

Relative Häufigkeitsverteilungen der Patienten auf die CDC-Stadien A1 bis C3 in den jeweiligen Stichproben

Der Anteil der HIV-Infizierten im Stadium C3 war sowohl in beiden Doppel-PI-Gruppen mit 28,6% und 41,4%, als auch in beiden Kontrollgruppen mit 39,3% und 35,0% am größten. Diese Patienten befanden sich in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung. Am zweithäufigsten ließen sich die Patienten der Studienkohorte dem Stadium B3 bzw. die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie dem Stadium A2 zuordnen. In allen vier Stichproben waren die wenigsten Patienten den Stadien B1, C1 und C2 zugeordnet. Die relativen Anteile beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten, bei denen das CDC-Stadium bestimmbar war. Dies traf auf 99,9% aller Patienten der Studienkohorte zu.

3.1.4 CD4+-Zellzahl und Viruslast

Eine Einteilung der Patienten nach immunologischen und virologischen Kriterien erfolgte anhand von CD4+-Zellzahl und Viruslast im Blut zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

CD4+-Zellzahl

In beiden Doppel-PI-Gruppen wiesen die Patienten mit 352 und 300 CD4+-Zellen pro Mikroliter einen geringeren Mittelwert auf als die Patienten der jeweiligen Kontrollgruppe mit 354 und 345 Zellen pro Mikroliter. Die Unterschiede in den Mittelwerten waren jedoch nur zwischen den Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe

und denen der „Kombi switch“-Gruppe signifikant.

In Anlehnung an die CDC-Klassifikation von 1993 wurden die Patienten anhand der absoluten CD4+-Zellzahl in drei Untergruppen unterteilt (CDC, 1993). Die Unterteilung der Patienten mit weniger als 200 Zellen, zwischen 200 und 499 Zellen und mit 500 oder mehr CD4+-Zellen pro Mikroliter zeigt die folgende Abbildung 6.

CD4+-Zellzahl im Vergleich

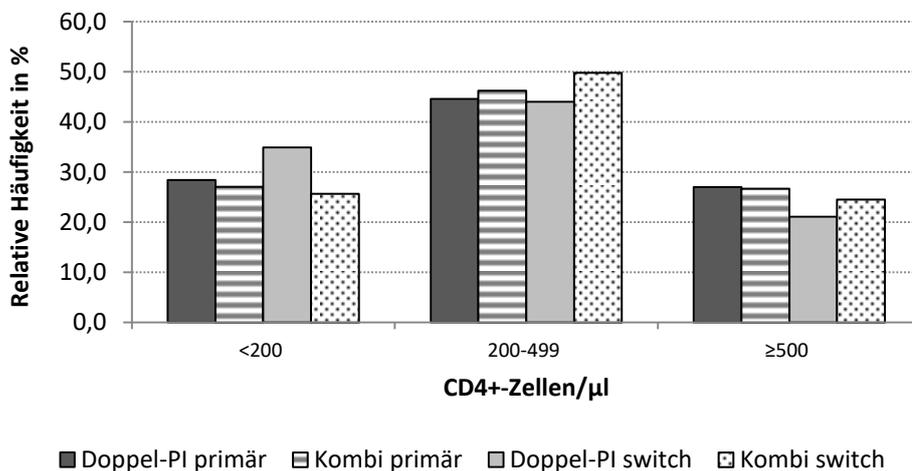


Abb. 6: CD4+-Zellzahl

Relative Häufigkeitsverteilungen der Patienten in den vier Stichproben anhand der CD4+-Zellzahl in die Untergruppen <200, 200-499 und \geq 500 CD4+-Zellen/ μ l

In allen vier Stichproben betrug die CD4+-Zellzahl am seltensten 500 oder mehr Zellen pro Mikroliter. Dies traf zwischen 21,1% und 27,0% der Patienten zu. Die meisten Patienten wiesen eine Anzahl zwischen 200 und 499 Zellen pro Mikroliter auf. Hierzu gehörten zwischen 44% und 49,8% aller Patienten der Studienkohorte. Die relativen Anteile beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten, bei denen die CD4+-Zellzahl beim ersten Untersuchungszeitpunkt erfasst wurde.

Im zweiseitigen Chi-Quadrat (χ^2)-Test nach Pearson für unabhängige Stichproben waren die Häufigkeitsunterschiede in den Untergruppen nicht signifikant.

Viruslast

Ein Absinken der Plasmavirämie unter 50 Kopien pro Milliliter wurde in der vorliegenden Arbeit entsprechend der Definition der DAIG als virologischer Therapieerfolg gewertet (DAIG, 2015).

Die Patienten der „Kombi switch“-Gruppe zeigten zum ersten Untersuchungszeitpunkt den niedrigsten Mittelwert mit 17 315 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter. In den übrigen drei Stichproben betrug der Mittelwert zwischen 29 149 und 39 064 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter. Die Unterschiede in den Mittelwerten waren zwischen den Doppel-PI Therapiegruppen und der jeweiligen Kontrollgruppe nicht signifikant.

Zusätzlich zu den Mittelwerten zeigt die folgende Abbildung eine differenzierte Unterteilung der Patienten anhand der HIV-RNA-Kopien pro Milliliter in vier Subgruppen.

Viruslast im Vergleich

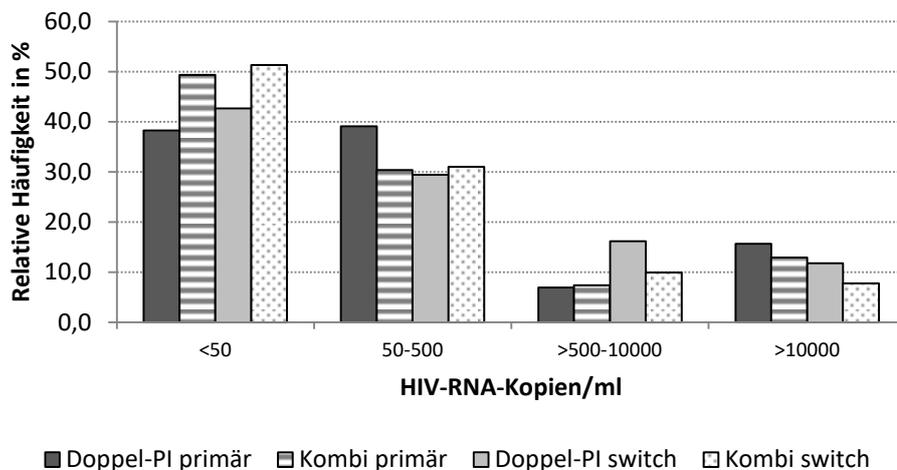


Abb. 7: Viruslast

Relative Häufigkeitsverteilungen der Patienten in den jeweiligen Stichproben anhand der HIV-RNA-Kopien in die Untergruppen <50, 50-500, >500-10000 und >10000 HIV-RNA-Kopien/ml

In drei von vier Stichproben wies die Mehrheit der Patienten einen virologischen Therapieerfolg unter 50 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter zum ersten Untersuchungszeitpunkt auf. Der Anteil war in beiden Kombinationstherapie-Gruppen mit 49,3% und 51,3% am höchsten. Bei 39,1% der Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie betrug die Viruslast zwischen 50 und 500 Kopien pro Milliliter. 38,3% der Patienten dieser Gruppe wiesen eine Viruslast unter 50 Kopien pro Milliliter auf. Bei allen Patienten der Studienkohorte war die Viruslast zum ersten Untersuchungszeitpunkt am seltensten über 500 Kopien pro Milliliter. Die relativen Anteile beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten, bei denen die Viruslast beim ersten Untersuchungszeitpunkt erfasst wurde. Im zweiseitigen Chi-Quadrat (χ^2)-Test nach Pearson für unabhängige Stichproben konnten die Häufigkeitsunterschiede in den Subgruppen als signifikant nachgewiesen werden.

3.1.5 Messabstand und CPE-Score

Der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Untersuchungen in der Neuro-HIV-Ambulanz betrug zwischen 12,6 und 14,6 Monaten in den vier Stichproben. Dieser war bei Patienten mit primärer Kombinationstherapie am kürzesten. Jedoch konnte keine Signifikanz der Unterschiede nachgewiesen werden.

Der Mittelwert des CNS Penetration-Effectiveness-Scores (CPE-Score) betrug in der „Kombi primär“-Gruppe 6,6 und in der „Kombi switch“-Gruppe 6,9 Punkte. Somit war der mittlere CPE-Score in den Kontrollgruppen signifikant höher als in den Doppel-PI-Gruppen mit durchschnittlich jeweils 5,1 Punkten.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der beschriebenen demographischen Patientendaten.

Demographische Daten

		Doppel-PI primär	Kombi primär	p-Werte	Doppel-PI switch	Kombi switch	p-Werte
Patienten	n	161	552		220	454	
Geschlecht							
männlich	n (%)	125 (77,6)	450 (81,5)	0,615	192 (87,3)	397 (87,4)	0,199
weiblich	n (%)	36 (22,4)	102 (18,5)		28 (12,7)	57 (12,6)	
Alter							
Gesamt Mittelwert	J (±SD)	38,2 (9,7)	40,8 (9,2)	0,002	41,9 (9,4)	42,2 (9,9)	0,742
Männer Mittelwert	J (±SD)	39,7 (10,0)	41,4 (9,2)	0,042	43,5 (9,2)	45,0 (10,1)	0,875
Frauen Mittelwert	J (±SD)	33,3 (7,1)	38,2 (8,8)	0,008	37,4 (7,3)	39,9 (9,6)	0,603
Dauer Erkrankung							
Mittelwert	Mon(±SD)	58,7 (54,9)	59,9 (61,4)	0,823	86,7 (61,5)	81,5 (60,0)	0,297
Risikogruppen							
Homosexuelle	n (%)	91 (56,5)	345 (62,5)	<0,001	155 (70,5)	304 (67,0)	<0,001
Heterosexuelle	n (%)	40 (24,8)	153 (27,7)		30 (13,6)	84 (18,5)	
Bisexuelle	n (%)	9 (5,6)	17 (3,1)		18 (8,2)	35 (7,7)	
Drogenabhängige	n (%)	14 (8,7)	32 (5,8)		15 (6,8)	25 (5,5)	
Hämophile	n (%)	6 (3,7)	3 (0,5)		1 (0,5)	5 (1,1)	
Andere	n (%)	1 (0,6)	2 (0,4)		1 (0,5)	1 (0,2)	
Region							
Afrika südl. Sahara	n (%)	5 (10,6)	16 (5,9)	<0,001	1 (1,1)	7 (3,1)	<0,001
Asien/ Pazifik	n (%)	0 (0,0)	7 (2,6)		2 (2,1)	6 (2,6)	
Lateinamerika	n (%)	1 (2,1)	2 (0,7)		0 (0,0)	1 (0,4)	
West- Zentraleuropa	n (%)	38 (80,9)	223 (82,3)		88 (92,6)	199 (87,7)	
Nordamerika	n (%)	0 (0,0)	1 (0,4)		0 (0,0)	2 (0,9)	
Osteur./Zentralafrika	n (%)	1 (2,1)	15 (5,5)		2 (2,1)	7 (3,1)	
Karibik	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Mittl. Osten/Nordaf.	n (%)	2 (4,3)	7 (2,6)		2 (2,1)	5 (2,2)	
Keine Angaben	n (%)	114 (70,8)	281 (50,9)		125 (56,8)	227 (50,0)	
CDC-Stadien							
A1	n (%)	22 (13,7)	31 (5,6)	0,004	13 (5,9)	25 (5,5)	0,003
A2	n (%)	28 (17,4)	69 (12,5)		28 (12,7)	65 (14,3)	
A3	n (%)	10 (6,2)	59 (10,7)		15 (6,8)	37 (8,1)	
B1	n (%)	8 (5,0)	10 (1,8)		2 (0,9)	5 (1,1)	
B2	n (%)	20 (12,4)	47 (8,5)		19 (8,6)	55 (12,1)	
B3	n (%)	19 (11,8)	98 (17,8)		43 (19,5)	87 (19,2)	
C1	n (%)	3 (1,9)	2 (0,4)		1 (0,5)	2 (0,4)	
C2	n (%)	5 (3,1)	18 (3,3)		8 (3,6)	19 (4,2)	
C3	n (%)	46 (28,6)	216 (39,3)		91 (41,4)	159 (35,0)	
Keine Angaben	n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)		0 (0,0)	0 (0,0)	
CD4+-Zellen/µl							
Mittelwert	Zellen(±SD)	352 (267)	354 (264)	0,921	300 (241)	345 (252)	0,030
<200	n (%)	42 (28,4)	148 (27,1)	0,228	73 (34,9)	112 (25,7)	0,214
200-499	n (%)	66 (44,6)	253 (46,3)		92 (44,0)	217 (49,8)	
≥500	n (%)	40 (27,0)	146 (26,7)		44 (21,1)	107 (24,5)	
Keine Angaben	n (%)	13 (8,0)	5 (0,9)		11 (5,0)	18 (4,0)	
HIV-RNA-Kopien/ml							
Mittelwert	Kopien(±SD)	29987 (84468)	39064 (171215)	0,580	29149 (114232)	17315 (59751)	0,120
<50	n (%)	44 (38,3)	260 (49,3)	<0,001	58 (42,6)	212 (51,3)	<0,001
50-500	n (%)	45 (39,1)	160 (30,4)		40 (29,4)	128 (31,0)	
>500-10000	n (%)	8 (7,0)	39 (7,4)		22 (16,2)	41 (9,9)	
>10000	n (%)	18 (15,7)	68 (12,9)		16 (11,8)	32 (7,7)	
Keine Angaben	n (%)	46 (28,6)	25 (4,5)		84 (38,1)	41 (9,0)	
Messabstand							
Mittelwert	Mon(±SD)	13,7 (12,5)	12,6 (11,6)	0,453	14,6 (11,6)	13,7 (12,2)	0,562
CPE-Score							
Mittelwert	Score(±SD)	5,1 (1,7)	6,6 (2,6)	<0,001	5,1 (2,1)	6,9 (2,6)	<0,001

Tabelle 4: Demographische Daten

Demographische Daten zum ersten Untersuchungszeitpunkt;

J: Jahre, Mon: Monate, µl: Mikroliter, ml: Milliliter, SD: Standardabweichung

p-Wert signifikant <0,05

3.2 Mittelwerte der Testergebnisse und Laborparameter

3.2.1 Mittelwerte der neuropsychologischen Untersuchungen

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Mittelwerte in den neuropsychologischen Untersuchungen der zwei Doppel-PI-Gruppen im Vergleich mit der jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe.

Neuropsychologische Untersuchungen

		Doppel-PI primär		Kombi primär		T-Test	Doppel-PI switch		Kombi switch		T-Test
		Mittelwert (\pm SD)		Mittelwert (\pm SD)		p-Wert	Mittelwert (\pm SD)		Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
IHDS	Pkt	10,8	(1,5)	10,1	(3,0)	0,673	10,4	(1,3)	10,5	(2,4)	0,974
RWT-Formallex.	PR	38,2	(25,0)	38,1	(27,3)	0,987	46,0	(27,7)	36,0	(26,5)	0,005
RWT-Sem.-Kateg.	PR	45,8	(32,1)	54,4	(31,5)	0,181	59,5	(29,5)	51,6	(29,5)	0,047
Digit Symbol	PR	54,2	(25,2)	53,7	(27,5)	0,929	50,6	(27,3)	54,8	(28,1)	0,306
GP dom. Hand	sec	75,6	(44,3)	70,2	(18,6)	0,202	73,5	(16,8)	73,0	(25,4)	0,903
GP nicht-d. Hand	sec	80,0	(45,6)	75,3	(20,7)	0,597	80,1	(20,1)	79,3	(27,9)	0,840
TMT 1	PR	45,9	(25,2)	41,6	(24,8)	0,262	46,3	(24,8)	46,2	(23,8)	0,964
TMT 2	PR	72,8	(32,3)	70,4	(36,4)	0,684	72,2	(45,9)	72,7	(36,7)	0,911

Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte der neuropsychologischen Untersuchungen

IHDS: International HIV Dementia Scale; RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test; GP: Grooved Pegboard Test; TMT: Trail Making Test; Pkt: Punkte; PR: Prozentrang; sec: Sekunden;

SD: Standardabweichung

p-Wert signifikant <0,05

Die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie erreichten im Vergleich zu den Patienten mit primärer Kombinationstherapie in fünf der acht neuropsychologischen Untersuchungen bessere Mittelwerte. Die Unterschiede waren jedoch in allen acht Vergleichen nicht signifikant und konnten nicht auf die Gesamtpopulation übertragen werden.

Im Vergleich der beiden bereits vortherapierten Patientengruppen zeigten die Patienten mit Doppel-PI Therapie in drei der acht Untersuchungen bessere Mittelwerte. In der Überprüfung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit waren die mittleren Prozenträge signifikant höher und eine Übertragung der Unterschiede auf die Gesamtpopulation konnte folglich stattfinden. In den übrigen Vergleichen zwischen den Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe und denen der „Kombi switch“-Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

3.2.2 Mittelwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Reaktions- und Kontraktionszeiten als motorische Parameter zur Vergleichsanalyse zwischen den Patienten der beiden Doppel-PI-Gruppen und den Patienten der jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe verwendet. Die Mittelwerte \pm Standardabweichungen werden nachfolgend in Tabelle 6 aufgeführt und erläutert.

Elektrophysiologische Untersuchungen

		Doppel-PI primär	Kombi primär	T-Test	Doppel-PI switch	Kombi switch	T-Test
		Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	p-Wert	Mittelwert (\pm SD)	Mittelwert (\pm SD)	p-Wert
RT rechts	ms	154,7 (47,0)	175,2 (66,8)	<0,001	158,6 (50,5)	167,6 (58,4)	<0,001
RT links	ms	155,0 (45,3)	175,1 (73,6)	<0,001	156,9 (53,1)	167,0 (66,1)	<0,001
CT rechts	ms	153,2 (52,2)	157,6 (62,5)	0,223	141,4 (43,2)	146,6 (52,1)	0,007
CT links	ms	162,4 (55,8)	168,9 (68,0)	0,134	152,2 (45,8)	157,8 (56,6)	0,006

Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen

RT: Reaktionszeit; CT: Kontraktionszeit; ms: Millisekunden; SD: Standardabweichung

p-Wert signifikant <0,05

Die Patienten mit Doppel-PI Therapie zeigten in allen Vergleichen schnellere Reaktions- und Kontraktionszeiten. Dies ließ sich sowohl für die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie als auch für die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe im Vergleich zur jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe nachweisen.

Zwischen den Patienten mit primärer Therapie konnten die Unterschiede in den mittleren Reaktionszeiten schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionen für beide Hände als signifikant nachgewiesen und die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation übertragen werden. Hinsichtlich der Kontraktionszeiten wiesen die Unterschiede keine Signifikanz auf.

In den Vergleichen der mittleren Reaktions- und Kontraktionszeiten zwischen den bereits vortheraapierten Patienten zeigten sich in allen Vergleichen signifikante Unterschiede zugunsten der „Doppel-PI switch“-Gruppe. Die jeweiligen Nullhypothesen wurden folglich abgelehnt.

3.2.3 Mittelwerte der CD4+-Zellzahl und Viruslast

Tabelle 7 zeigt den Vergleich der Mittelwerte der immunologischen und virologischen Laborparameter zwischen den Patienten mit Doppel-PI Therapien und den Patienten mit Kombinationstherapien.

CD4+-Zellzahl und Viruslast

		Doppel-PI primär		Kombi primär		T-Test	Doppel-PI switch		Kombi switch		T-Test
		Mittelwert (\pm SD)		Mittelwert (\pm SD)		p-Wert	Mittelwert (\pm SD)		Mittelwert (\pm SD)		p-Wert
CD4+-Zellen	Zellen/ μ l	392	(290)	413	(294)	0,245	369	(299)	415	(304)	<0,001
Viruslast	Kopien/ml	19567	(64209)	21578	(130163)	0,820	18159	(67499)	12564	(85662)	0,170

Tabelle 7: Vergleich der Mittelwerte der immunologischen und virologischen Laborparameter

μ l: Mikroliter; ml: Milliliter; SD: Standardabweichung

p-Wert signifikant <0,05

Die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen geringeren Mittelwert der CD4+-Zellzahl pro Mikroliter auf. Einen geringeren Mittelwert der Viruslast zeigte sich bei den Patienten der Doppel-PI-Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit primärer Kombinationstherapie. In beiden Vergleichen konnte keine Signifikanz der Unterschiede nachgewiesen werden, so dass die Nullhypothesen nicht abgelehnt wurden.

Im Vergleich der beiden bereits vortherauierten Patientengruppen zeigten sich höhere mittlere CD4+-Zellzahlen pro Mikroliter und eine niedrigere mittlere Viruslast zugunsten der Patienten mit Kombinationstherapie. Die Ergebnisse konnten nur im Vergleich der mittleren CD4+-Zellzahlen auf die Gesamtpopulation übertragen werden.

3.3 Pathologische Testergebnisse und Laborparameter

3.3.1 Pathologische neuropsychologische Testergebnisse

Abbildung 8 zeigt den Vergleich der Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse zwischen den Patienten der Doppel-PI Therapie Gruppen und den Patienten der jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe.

Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse

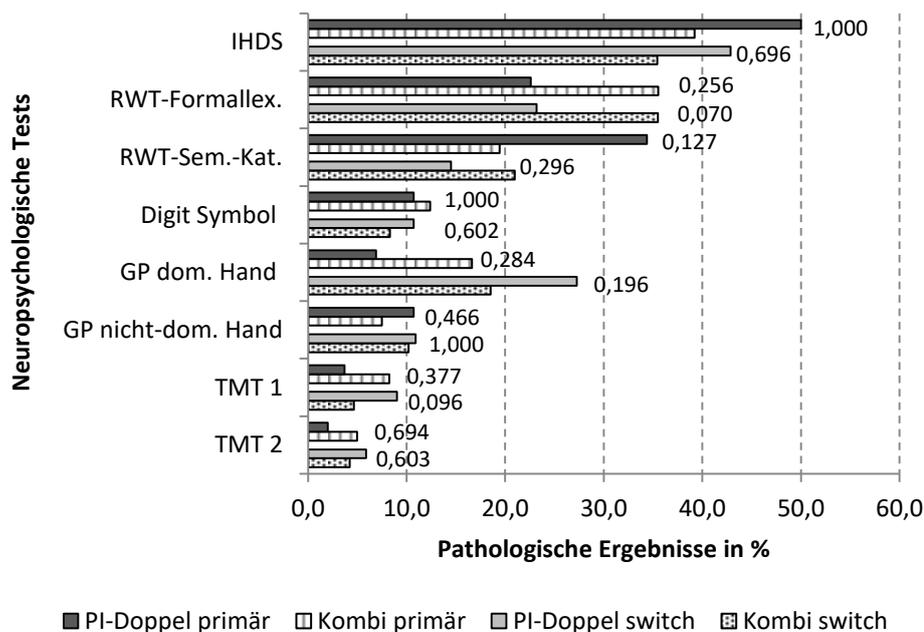


Abb. 8: Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse

Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse in den neuropsychologischen Untersuchungen der vier Stichproben; den Balkendiagrammen nachfolgende Werte entsprechen dem p-Wert des χ^2 - Tests; IHDS: International HIV Dementia Scale; RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test; GP: Grooved Pegboard Test; TMT: Trail Making Test

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie in fünf von acht neuropsychologischen Untersuchungen seltener Testergebnisse im pathologischen Bereich auf. Die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe zeigten in zwei von acht Untersuchungen seltener pathologische Testergebnisse im Vergleich zu den Patienten der „Kombi switch“-Gruppe.

In allen vier Stichproben erreichten die Patienten am häufigsten in der internationalen HIV-Demenz-Skala und im Grooved Pegboard Test mit der dominanten Hand sowie in der Überprüfung formal-lexikalischer und semantisch-kategorieller Wortflüssigkeit Ergebnisse im pathologischen Bereich.

Die Unterschiede in den Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse waren in allen Vergleichen nicht signifikant und die jeweiligen Nullhypothesen wurden nicht abgelehnt. Im formal-lexikalischen Wortflüssigkeitstest zeigten sich die Unterschiede zwischen den Patienten nach Medikamentenwechsel knapp oberhalb des Signifikanzniveaus zugunsten der PI-Doppel switch Gruppe.

3.3.2 Pathologische elektrophysiologische Testergebnisse

Der Vergleich der Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Untersuchungen zwischen den Doppel-PI-Gruppen und der jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe wird in Abbildung 9 dargestellt.

Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse

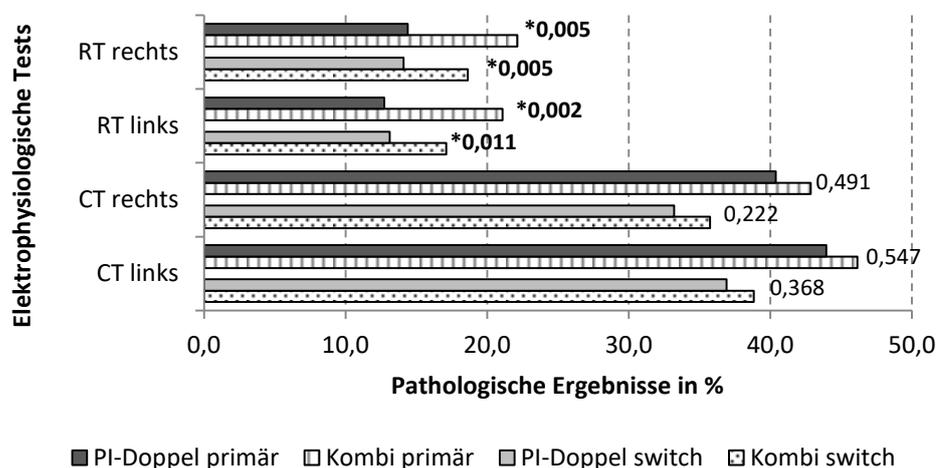


Abb. 9: Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Testergebnisse

Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse in den elektrophysiologischen Untersuchungen der vier Stichproben; den Balkendiagrammen nachfolgende Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 -Tests; * = p-Wert signifikant <0,05

RT: Reaktionszeit; CT: Kontraktionszeit

Die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie wiesen im Vergleich zu den Patienten mit primärer Kombinationstherapie sowohl in den Reaktions- als auch in den Kontraktionszeiten beider Hände seltener Ergebnisse im pathologischen Bereich auf. Eine Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede konnte nur für die Reaktionszeiten schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionen für beide Hände nachgewiesen und die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation übertragen werden. Hinsichtlich der Kontraktionszeiten waren die Unterschiede nicht signifikant. Im Vergleich der Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse zwischen den Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe und denen der „Kombi switch“-Gruppe zeigten sich Unterschiede in den Reaktions- und Kontraktionszeiten ebenfalls zugunsten der Doppel-PI-Gruppe. Signifikante Häufigkeitsunterschiede der pathologischen Ergebnisse konnten ebenfalls nur für die Reaktionszeiten nachgewiesen werden. Hier wurde folglich die Nullhypothese abgelehnt.

In allen vier Gruppen waren die Kontraktionszeiten mit über 33% häufiger in einem pathologischen Bereich als die Reaktionszeiten mit maximal 22,1%.

3.3.3 Immunologischer und virologischer Therapieerfolg

Abbildung 10 zeigt den Vergleich der Häufigkeiten erfolgreicher Therapie hinsichtlich immunologischer und virologischer Parameter zwischen den Patienten der Doppel-PI Therapie Gruppen und den Patienten der jeweiligen Kombinationstherapie-Gruppe.

Häufigkeiten eines Therapieerfolgs

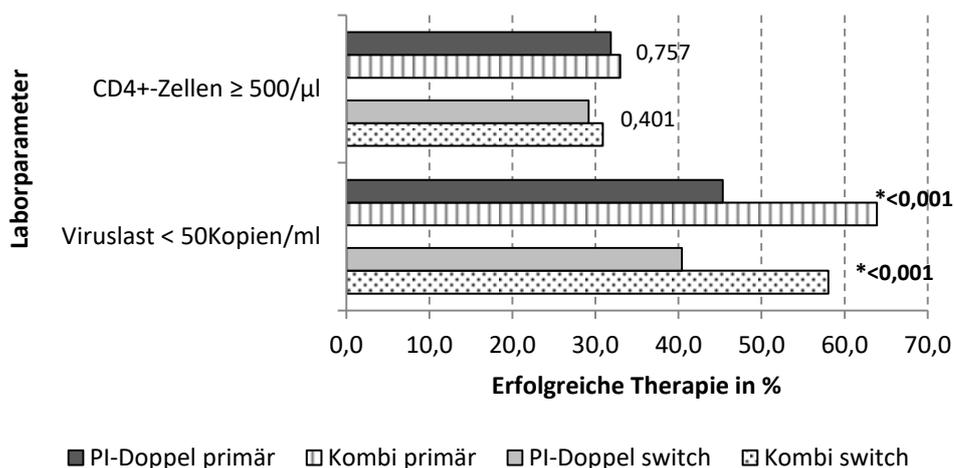


Abb. 10: Häufigkeiten eines immunologischen und virologischen Therapieerfolgs

Häufigkeiten von CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl und Viruslast < 50 HIV-RNA-Kopien/ml in den vier Stichproben; den Balkendiagrammen nachfolgende Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 -Tests; * = p-Wert signifikant $< 0,05$

μl : Mikroliter; ml: Milliliter

Die Patienten der beiden Doppel-PI-Gruppen wiesen im Vergleich zu den Patienten mit Kombinationstherapie seltener eine CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen pro Mikroliter und eine Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter auf. Die Häufigkeitsunterschiede waren jedoch nur für die Viruslast signifikant, so dass hierfür die Ergebnisse des virologischen Parameters auf die Gesamtpopulation übertragen werden konnte.

In allen vier Stichproben wiesen die Patienten insgesamt im Mittel bei etwa 30% aller Untersuchungen eine CD4+-Zellzahl von gleich oder mehr als 500 Zellen pro Mikroliter auf.

3.4 Testergebnisse in Abhängigkeit der Therapiedauer

3.4.1 Ergebnisse unter primärer Therapie

3.4.1.1 Pathologische neuropsychologische und elektrophysiologische Ergebnisse

In den Abbildungen 11 und 12 ist der Vergleich der Häufigkeiten pathologischer Ergebnisse zwischen den Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie und Kombinationstherapie in vier Zeitintervallen nach Therapiebeginn dargestellt.

Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Untersuchungen

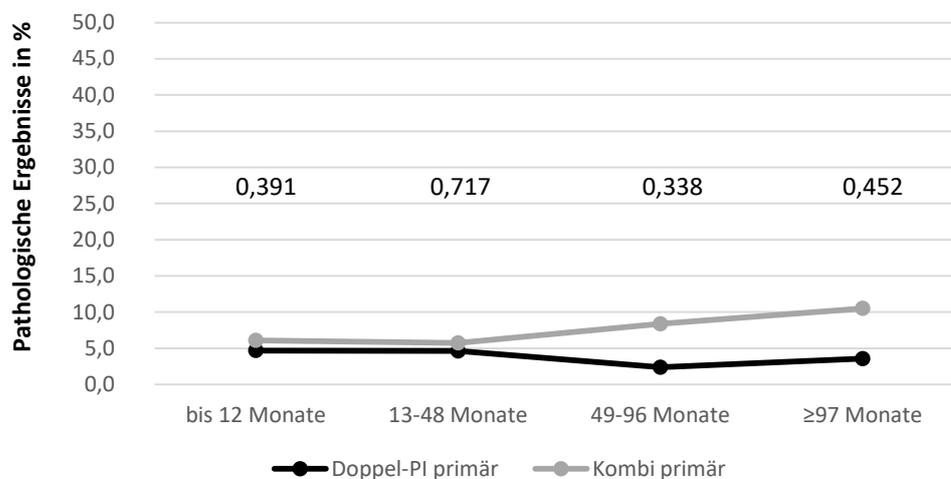


Abb. 11: Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse unter primärer Therapie

Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse in den neuropsychologischen Untersuchungen der zwei Patientengruppen mit primärer Therapie in vier Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall

Die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie wiesen im Vergleich zu den Patienten mit primärer Kombinationstherapie in allen vier Zeitintervallen in den neuropsychologischen Untersuchungen seltener Ergebnisse im pathologischen Bereich auf. Ab 97 Monate nach Therapiebeginn wiesen die Patienten der „Kombi primär“-Gruppe am häufigsten pathologische Ergebnisse auf. Eine Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede konnte in keinem der Zeitintervalle dargestellt werden und die jeweiligen Nullhypothesen wurden folglich nicht abgelehnt.

Innerhalb der primären Doppel-PI-Gruppe zeigte sich im gesamten Verlauf eine Abnahme pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse von 4,7% auf 3,6%. Dagegen nahmen die Anteile pathologischer Ergebnisse bei den Patienten mit primärer Kombinationstherapie im Verlauf kontinuierlich von 6,1% auf 10,5% zu.

Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Untersuchungen

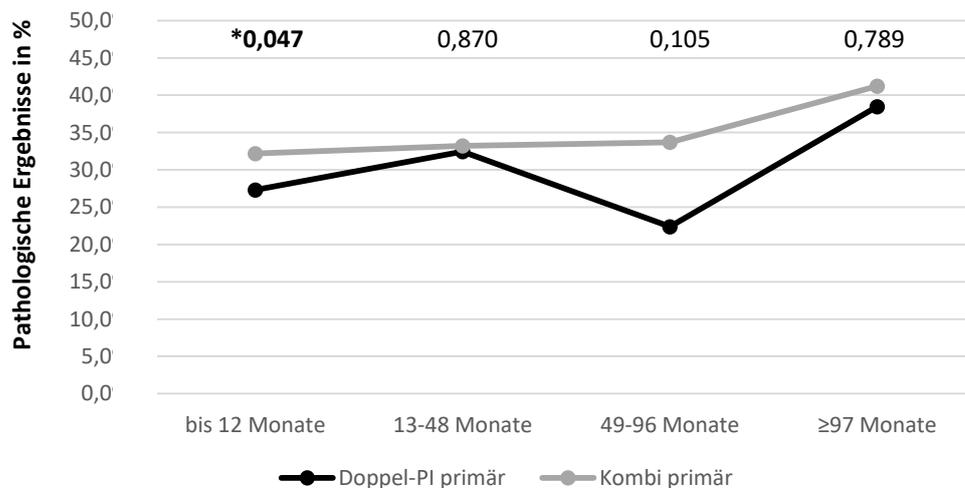


Abb. 12: Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse unter primärer Therapie
Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse in den elektrophysiologischen Untersuchungen der zwei Patientengruppen mit primärer Therapie in vier Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall; * = p-Wert signifikant <0,05

In den elektrophysiologischen Untersuchungen zeigten die Patienten der Doppel-PI-Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit primärer Kombinationstherapie in allen vier Zeitintervallen seltener pathologische Testergebnisse. Die Patienten beider Stichproben wiesen ab 97 Monate nach Therapiebeginn mit 38,5% und 41,2% am häufigsten Testergebnisse im pathologischen Bereich auf. Der Unterschied in den Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse war bis 12 Monate nach Therapiebeginn signifikant. Für dieses Zeitintervall konnten die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation übertragen werden. In allen weiteren Zeitintervallen konnte keine Signifikanz im Vergleich nachgewiesen werden, so dass hier die jeweiligen Nullhypothesen nicht abgelehnt wurden.

Bezogen auf Veränderungen innerhalb einer Gruppe wiesen beide Gruppen eine Zunahme pathologischer Ergebnisse auf. Innerhalb der „Doppel-PI primär“-Gruppe zeigte sich eine Erhöhung von 27,3% auf 38,5% bis zum Zeitintervall ab 97 Monate, mit den wenigsten pathologischen Ergebnissen im Zeitintervall von 49 bis 96 Monate nach Therapiebeginn. Die Häufigkeiten von Ergebnissen im pathologischen Bereich erhöhten sich bei Patienten mit Kombinationstherapie kontinuierlich von 32,1% auf 41,2% bis zum Zeitintervall ab 97 Monate nach Beginn der Therapie.

3.4.1.2 Immunologischer und virologischer Therapieerfolg

Die Vergleiche der Häufigkeiten eines immunologischen und virologischen Therapieerfolgs zwischen den Patienten der „Doppel-PI primär“ und „Kombi primär“-Gruppe in vier Zeitintervallen nach Therapiebeginn zeigen die Abbildungen 13 und 14.

Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs

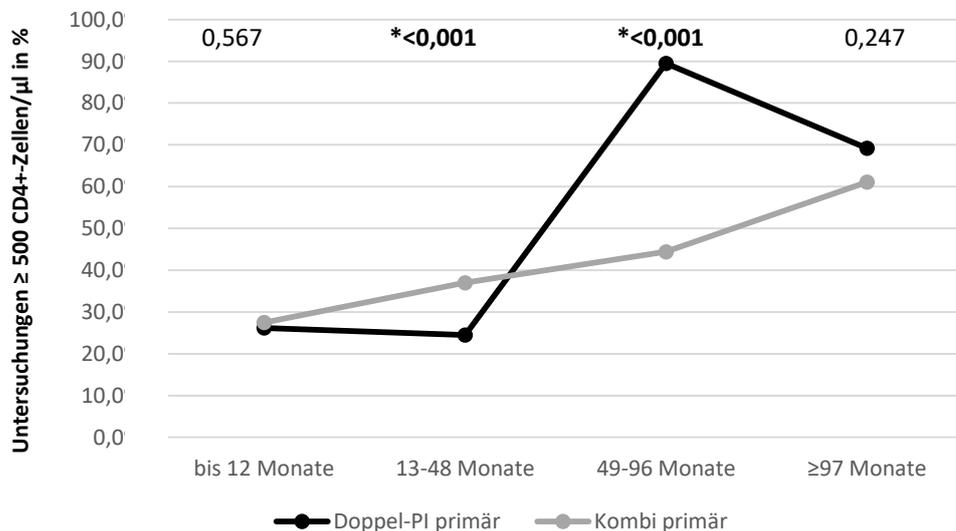


Abb. 13: Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs unter primärer Therapie
Häufigkeiten von Untersuchungen mit CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl innerhalb der zwei Patientengruppen mit primärer Therapie in vier Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall; * = p-Wert signifikant $< 0,05$

Bis 48 Monate nach Therapiebeginn wiesen die Patienten mit Kombinationstherapie als primäres Therapieschema häufiger eine CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl auf. Im Zeitintervall bis 12 Monate waren die Häufigkeitsunterscheide im Vergleich mit Patienten der „Doppel-PI primär“-Gruppe mit 27,5% und 26,2% nicht signifikant. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation konnte durch eine nachgewiesene Signifikanz des Vergleiches beider Gruppen im Zeitintervall von 13 bis 48 Monate nach Therapiebeginn stattfinden.

Die Patienten der „Doppel-PI primär“-Gruppe zeigten 49 bis 96 Monate nach Therapiestart bei 89,5% der Untersuchungen einen immunologischen Therapieerfolg. Die Häufigkeitsunterschiede im Vergleich zu den Patienten der „Kombi primär“-Gruppe mit 44,4% waren hoch signifikant und die Nullhypothese wurde abgelehnt. Ab 97 Monate nach Therapiebeginn wurden bei den Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie weiterhin häufiger eine CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl nachgewiesen. Der Häufigkeitsvergleich zur „Kombi primär“-Gruppe zeigte in diesem Zeitintervall jedoch keine Signifikanz mehr.

Insgesamt ließ sich in beiden Gruppen über die Zeit eine Zunahme des immunologischen Therapieerfolgs erkennen. Dabei war eine kontinuierliche Zunahme innerhalb der Kombinationstherapie-Gruppe von 27,5% auf 61,1% erkennbar. In der „Doppel-PI primär“-Gruppe war die Häufigkeit eines Therapieerfolgs nach 49 bis 96 Monaten mit 89,5% am höchsten und sank dann auf 69,2% ab. Damit zeigte sich die

Häufigkeit eines immunologischen Therapieerfolgs aber weiterhin höher als nach 12 Monaten mit 26,2%.

Häufigkeiten eines virologischen Therapieerfolgs

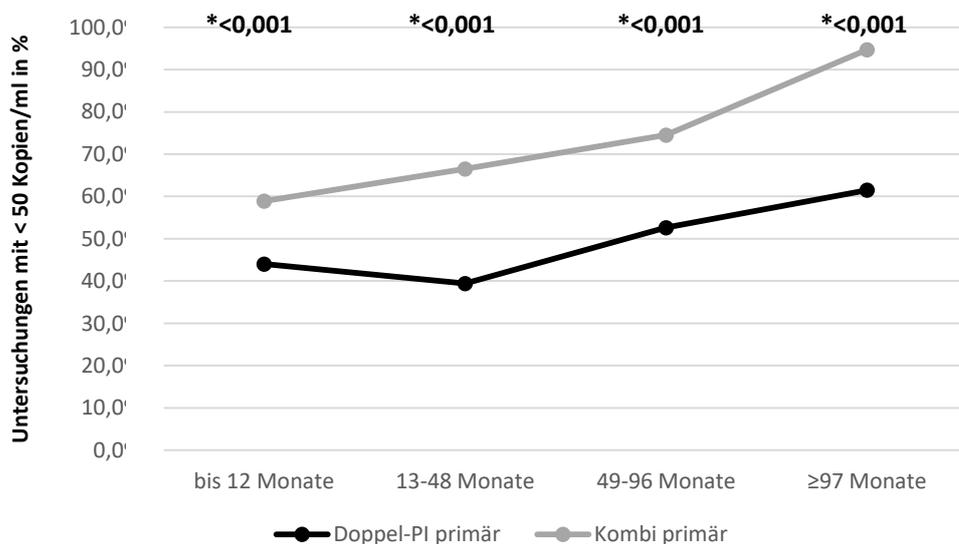


Abb. 14: Häufigkeiten eines virologischen Therapieerfolgs unter primärer Therapie

Häufigkeiten von Untersuchungen mit Viruslast < 50 HIV-RNA-Kopien/ml innerhalb der zwei Patientengruppen mit primärer Therapie in vier Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall; * = p-Wert signifikant <0,05

In allen vier Zeitintervallen wiesen die Patienten mit einer primären Kombinationstherapie signifikant häufiger einen virologischen Therapieerfolg auf als die Patienten der „Doppel-PI primär“-Gruppe. Die Ergebnisse der Vergleiche konnten dementsprechend für alle Zeitintervalle auf die Gesamtpopulation übertragen werden. Insgesamt ließ sich in beiden Stichproben über die gesamte Zeit eine Zunahme der Anteile von Untersuchungen nachweisen, zu denen die Viruslast weniger als 50 HIV-RNA-Kopien/ml betrug. Die Patienten mit primärer Kombinationstherapie wiesen eine kontinuierliche Zunahme einer effektiven Viruslastsuppression unter 50 Kopien/ml von 58,9% nach 12 Monaten auf 94,7% ab 97 Monate nach Therapiebeginn auf. Dagegen zeigten die Patienten der „Doppel-PI primär“-Gruppe nach 13 bis 48 Monaten zunächst eine geringe Abnahme der Häufigkeit von Untersuchungen mit einer supprimierten Viruslast und anschließend eine kontinuierliche Zunahme auf 61,5% ab 97 Monate nach Therapiebeginn.

3.4.2 Ergebnisse nach Therapiewechsel

3.4.2.1 Pathologische neuropsychologische und elektrophysiologische Ergebnisse

Der Vergleich der Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse zwischen den Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe und denen der „Kombi switch“-Gruppe in fünf Zeitintervallen vor und nach Therapiewechsel zeigen die Abbildungen 15 und 16.

Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Untersuchungen

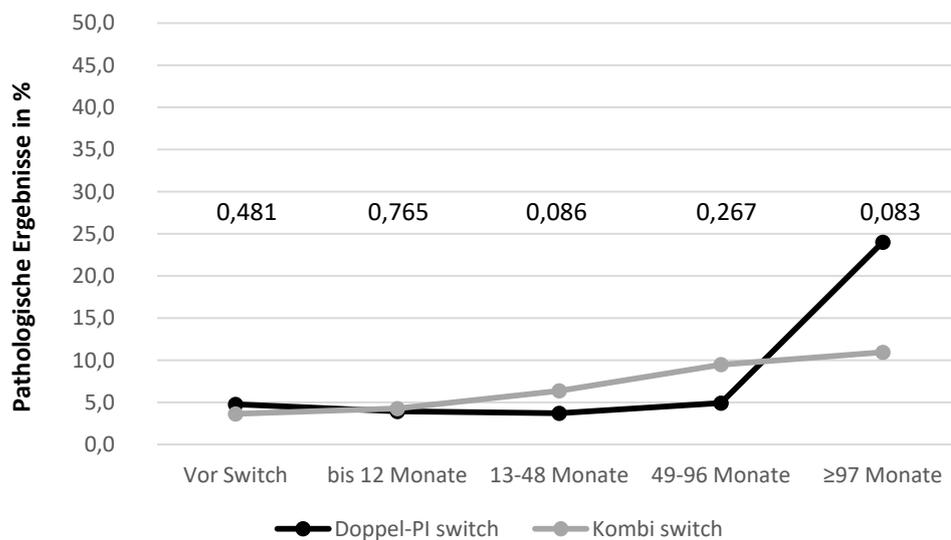


Abb. 15: Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse nach switch

Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse der zwei Patientengruppen vor und nach Therapiewechsel in fünf Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 -Tests zum definierten Zeitintervall

Die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe zeigten im Vergleich zu den Patienten der „Kombi switch“-Gruppe vor dem Therapiewechsel häufiger neuropsychologische Testergebnisse im pathologischen Bereich. In den drei Zeitintervallen bis 96 Monate nach Wechsel der Therapie waren die Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse bei den Patienten mit Doppel-PI Therapie geringer. Ab 97 Monate nach Therapiewechsel wiesen die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe erneut häufiger Untersuchungen mit pathologischen Ergebnissen auf. Hier betrug die Häufigkeit 24%. Eine Signifikanz der Häufigkeitsunterschiede konnte in keinem der Zeitintervalle dargestellt werden und die Ergebnisse konnten somit nicht auf die Gesamtpopulation übertragen werden.

Innerhalb der „Doppel-PI switch“-Gruppe zeigte sich nach Therapiesimplifizierung bis 48 Monate nach Therapiewechsel eine Abnahme pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse von 4,8% auf 3,7%. Dagegen war der Anteil von Untersuchungen mit Ergebnissen im pathologischen Bereich ab 97 Monate auf 24% zunehmend. Die Patienten mit gewechseltem Kombinationstherapieschema wiesen nach dem Wechsel eine kontinuierliche Zunahme der Häufigkeit pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse von 3,6% auf 10,9% auf.

Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Untersuchungen

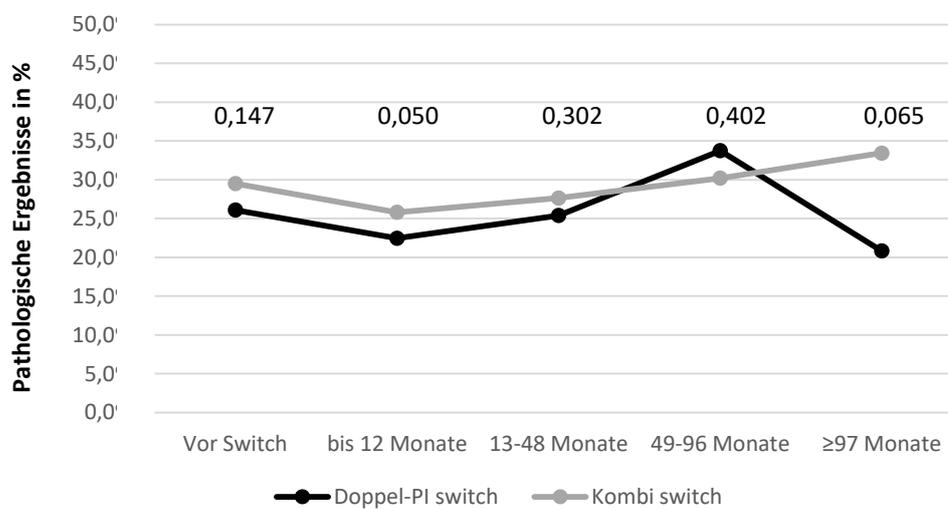


Abb. 16: Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse nach switch

Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Testergebnisse der zwei Patientengruppen vor und nach Therapiewechsel in fünf Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall

Der Anteil an pathologischen elektrophysiologischen Testergebnissen war vor und bis 48 Monate nach Therapiewechsel bei Patienten mit Therapiesimplifizierung geringer als bei Patienten mit Wechsel der Kombinationstherapie. Eine gleiche Tendenz zeigte sich im Zeitintervall ab 97 Monate nach Wechsel der Therapie. Für die Zeitintervalle bis 12 Monate und ab 97 Monate nach Therapiewechsel lagen die Häufigkeitsunterschiede gering oberhalb des Signifikanzniveaus.

Die Patienten der „Kombi switch“-Gruppe wiesen nur im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Therapiewechsel geringere Häufigkeiten pathologischer Ergebnisse auf. Die Häufigkeitsunterschiede waren in allen fünf Zeitintervallen nicht signifikant und die jeweiligen Nullhypothesen wurden dementsprechend nicht abgelehnt.

Bezogen auf Veränderungen innerhalb einer Gruppe zeigten beide Gruppen eine Abnahme pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse bis 12 Monate nach Therapiewechsel von 26,1% auf 22,5% bzw. von 29,5% auf 25,8%. In den nachfolgenden Zeitintervallen konnte innerhalb der „Kombi switch“-Gruppe eine kontinuierliche Zunahme bis auf 33,4% ab 97 Monate nach Therapiewechsel nachgewiesen werden.

Die Patienten mit Simplifizierung auf eine Doppel-PI Therapie zeigten dagegen bis 96 Monate nach Wechsel ebenfalls eine Zunahme auf 33,8% und ab 97 Monate einen erneuten Rückgang der Häufigkeiten von elektrophysiologischen Ergebnissen im pathologischen Bereich auf 20,8%.

3.4.2.2 Immunologischer und virologischer Therapieerfolg

In den Abbildungen 17 und 18 ist der Vergleich der Häufigkeiten immunologischer und virologischer Therapieerfolge zwischen den Patienten mit Doppel-PI Therapie und Kombinationstherapie in fünf Zeitintervallen vor und nach Therapiewechsel dargestellt.

Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs

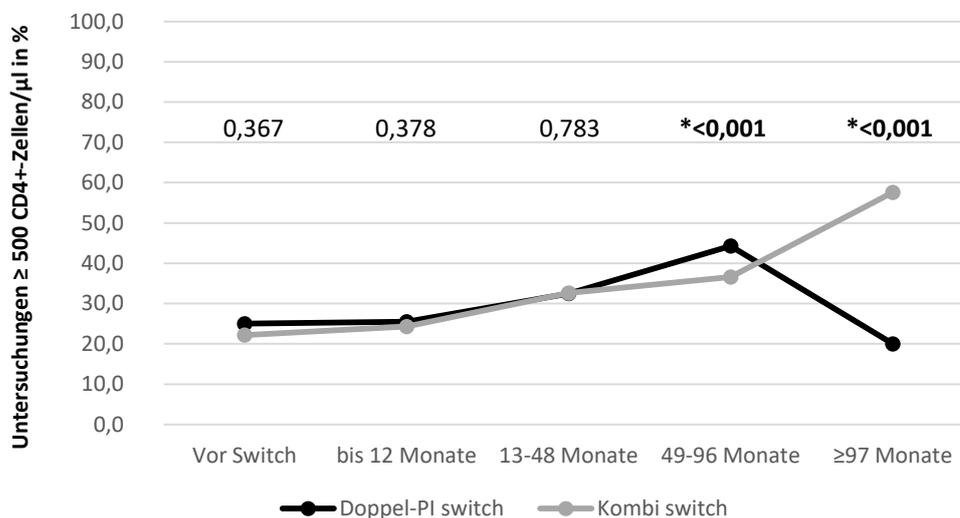


Abb. 17: Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs nach switch

Häufigkeiten von Untersuchungen mit CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl innerhalb der zwei Gruppen vor und nach Therapiewechsel in fünf Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall; * = p-Wert signifikant $<0,05$

Die Unterschiede in den Häufigkeiten von Untersuchungen, zu denen eine CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl nachgewiesen werden konnte, waren vor und bis 48 Monate nach Therapiewechsel zwischen der Doppel-PI-Gruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant. Im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Therapiewechsel zeigten die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe signifikant häufiger und ab 97 Monate nach Therapiewechsel signifikant seltener einen immunologischen Therapieerfolg mit ≥ 500 Zellen pro Mikroliter als die Patienten der „Kombi switch“-Gruppe. Für diese Zeitintervalle konnten die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation übertragen werden.

Insgesamt ließ sich bis 96 Monate nach Therapiewechsel in beiden Stichproben eine Zunahme der Häufigkeiten von Untersuchungen erkennen, zu denen eine CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl vorlag. Es konnte eine Zunahme innerhalb der „Doppel-PI switch“-Gruppe von 25% auf 44,3% und in der „Kombi switch“-Gruppe von 22,2% auf 36,6% nachgewiesen werden. Diese Zunahme eines immunologischen Erfolgs zeigte sich bei Patienten mit gewechseltem Kombinationstherapieschema fortgesetzt auch ab 97 Monate nach Therapiewechsel auf 57,6%. Dagegen wiesen die Patienten mit Doppel-PI Therapie ab 97 Monate einen Rückgang auf 20% auf. Damit war dieser Anteil niedriger als vor dem Therapiewechsel.

Häufigkeiten eines virologischen Therapieerfolgs

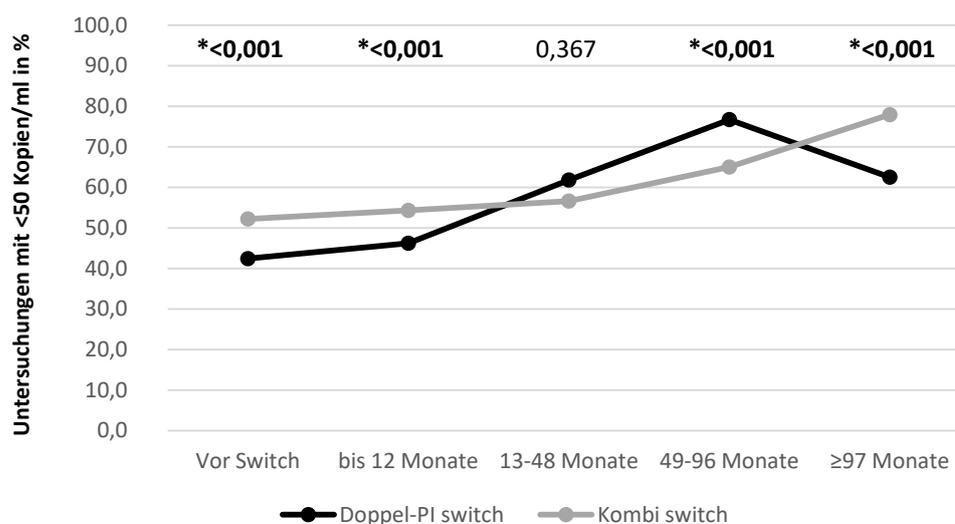


Abb. 18: Häufigkeiten eines virologischen Therapieerfolgs nach switch

Häufigkeiten von Untersuchungen mit Viruslast < 50 HIV-RNA-Kopien/ml innerhalb der zwei Gruppen vor und nach Therapiewechsel in fünf Zeitintervallen; die übergeordneten Werte entsprechen dem p-Wert des jeweiligen χ^2 - Tests zum definierten Zeitintervall; * = **p-Wert signifikant < 0,05**

Die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe zeigten vor und bis 12 Monate nach Simplifizierung signifikant seltener einen virologischen Therapieerfolg als die Patienten der „Kombi switch“-Gruppe. Diese Ergebnisse konnten folglich auf die Gesamtpopulation übertragen werden. Im Zeitintervall 13 bis 48 Monate wiesen beide Stichproben keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten einer Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml auf.

Für die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe ließ sich im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Therapiewechsel signifikant häufiger und ab 97 Monate nach Therapiewechsel signifikant seltener ein virologischer Therapieerfolg nachweisen als für die Patienten der Kontrollgruppe. Für diese beiden Zeitintervalle konnten die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation übertragen werden.

In beiden Stichproben zeigte sich insgesamt bis 96 Monate nach Therapiewechsel eine Zunahme der Häufigkeiten von Untersuchungen, zu denen ein virologischer Therapieerfolg nachweisbar war. Es konnte innerhalb der „Doppel-PI switch“-Gruppe eine Zunahme von 42,4% auf 76,7% und innerhalb der „Kombi switch“-Gruppe von 52,2% auf 65% aufgezeigt werden. In der „Kombi switch“-Gruppe ließ sich eine Häufigkeitszunahme einer supprimierten Viruslast weiter im Zeitintervall ab 97 Monate nach Therapiewechsel auf 77,9% nachweisen. In der Doppel-PI-Gruppe zeigte sich dagegen ab 97 Monate nach Therapiesimplifizierung ein Abfall auf 62,5%. Jedoch zeigte sich auch in dieser Gruppe insgesamt eine Zunahme der Häufigkeiten eines virologischen Therapieerfolgs ab Therapiewechsel.

3.4.3 Übersicht der Ergebnisse in Abhängigkeit der Therapiedauer

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der beschriebenen Testergebnisse der Patienten mit primären Therapieschemata in Abhängigkeit der Therapiedauer.

		Doppel-PI primär				Kombi primär			
		Monate nach Therapiebeginn				Monate nach Therapiebeginn			
		bis 12	13-48	49-96	≥97	bis 12	13-48	49-96	≥97
Patho. Neuropsych.	%	4,7	4,6	2,4	3,6 ↘	6,1	5,8	8,4	10,5 ↗
Patho. Elektrophys.	%	27,3	32,5	22,4	38,5 ↗	32,2	33,2	33,7	41,2 ↗
Immunolog. Erfolg	%	26,2	24,5	89,5	69,2 ↗	27,5	37,0	44,4	61,1 ↗
Virologischer Erfolg	%	44,0	39,4	52,6	61,5 ↗	58,9	66,5	74,5	94,7 ↗

Tabelle 8: Übersicht über Erhöhungen und Abnahmen pathologischer Testergebnisse sowie immunologischer und virologischer Therapieerfolge der zwei Gruppen mit primärer Therapie

Die Pfeile im Zeitintervall ≥ 97 Monate nach Therapiebeginn geben die Tendenz der gesamten Entwicklung über die Zeit an

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der beschriebenen Testergebnisse der Patienten nach Therapiewechsel in Abhängigkeit der Therapiedauer.

		Doppel-PI switch					Kombi switch				
		vor Wechsel	Monate nach Therapiewechsel				vor Wechsel	Monate nach Therapiewechsel			
			bis 12	13-48	49-96	≥97		bis 12	13-48	49-96	≥97
Patho. Neuropsych.	%	4,8	3,9	3,7	4,9	24,0 ↗	3,6	4,3	6,4	9,5	10,9 ↗
Patho. Elektrophys.	%	26,1	22,5	25,4	33,8	20,8 ↘	29,5	25,8	27,6	30,2	33,4 ↗
Immunolog. Erfolg	%	25,0	25,5	32,5	44,3	20,0 ↘	22,2	24,3	32,6	36,6	57,6 ↗
Virolog. Erfolg	%	42,4	46,2	61,8	76,7	62,5 ↗	52,2	54,3	56,6	65,0	77,9 ↗

Tabelle 9: Übersicht über Erhöhungen und Abnahmen pathologischer Testergebnisse sowie immunologischer und virologischer Therapieerfolge der zwei Gruppen nach Therapiewechsel

Die Pfeile im Zeitintervall ≥ 97 Monate nach Therapiebeginn geben die Tendenz der gesamten Entwicklung über die Zeit an

4 Diskussion

4.1 Alternativen zur Kombinationstherapie

Aktuell wird eine antiretrovirale Mehrfachkombinationstherapie zur Behandlung HIV-infizierter Patienten empfohlen. Für ein primäres Therapieschema liegt eine Empfehlung für eine Dreifachkombination aus zwei NRTIs mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboosterten PI vor (*DAIG, 2015*). Durch die heutzutage zur Verfügung stehende antiretrovirale Therapie lässt sich ein deutlich verlängertes Überleben HIV-infizierter Patienten erkennen. Für die meisten Patienten ist die Erkrankung gleichzeitig mit einer lebenslangen Medikamenteneinnahme verbunden. Dadurch zeigt sich weltweit bei älter werdendem Patientenkollektiv mit Veränderungen des Metabolismus eine Zunahme toxischer Langzeitfolgen der medikamentösen Therapie (*Mocroft et al., 2002, El-Sadr et al., 2006*).

Daher besteht eine Notwendigkeit, neue Therapieschemata mit reduzierter Toxizität zu finden. Durch eine Therapiesimplifizierung könnten aufgrund der Abnahme toxischer Langzeitfolgen sowie vereinfachter Einnahmebedingungen eine bessere Kontrolle von Nebenwirkungen und eine höhere Compliance der HIV-Patienten erreicht und Therapieabbrüche reduziert werden.

Geboosterte Proteaseinhibitoren besitzen eine hohe genetische Resistenzbarriere und könnten als simplifiziertes Therapieschema eine Alternative darstellen (*Ghosn et al., 2010*). Gleichzeitig sind Proteaseinhibitoren Substrate des Transportproteins P-Glykoprotein und weisen eine sehr hohe Plasmaproteinbindung auf. Hinsichtlich neurokognitiver Defizite äußerten Experten daher Bedenken, ob eine Monotherapie mit Proteaseinhibitoren aufgrund der geringeren ZNS-Gängigkeit ausreichend wirksam ist (*Perez-Valero et al., 2011, Aktories et al., 2013*). In Zusammenschau bisheriger Studienergebnisse werden Proteaseinhibitoren als Monotherapie aufgrund virologischer und immunologischer Unterlegenheit aktuell nicht empfohlen. Dies gilt sowohl zur primären Therapie als auch zur simplifizierten Erhaltungstherapie (*Ghosn et al., 2010, Gutmann et al., 2010, Antinori et al., 2014, Arribas et al., 2016*).

Die vorliegende Studie prüfte, ob eine Doppeltherapie mit Proteaseinhibitoren im Vergleich zu einer Kombinationstherapie eine gleichwertige Therapieoption im Hinblick auf neurokognitive Defizite sowie virologische und immunologische Wirksamkeit darstellt. Aktuell wird eine antiretrovirale Therapie mit hohem CNS *Penetration-Effectiveness-Score* (CPE-Score >7) empfohlen. Dies gilt vor allem bei symptomatischer HAND (*Letendre, 2011, DGN, 2015, Eggers et al., 2017*). Unter einer Proteaseinhibitor-Monotherapie kann mit Indinavir maximal ein Gesamt-CPE-Score von 4 erreicht werden. Die übrigen PIs weisen einen CPE-Score von maximal 3 auf (*Letendre, 2011*). Indinavir ist in Deutschland aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr im Handel und wurde daher in der vorliegenden Studie in den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt. Dennoch ist durch die vorliegenden Ergebnisse erkennbar, dass mit einer Doppel-PI Therapie ein Gesamt-CPE-Score über 4 erzielt werden kann. In der deskriptiven Statistik zeigt sich, dass der

mittlere Gesamt-CPE-Score von beiden Doppel-PI-Gruppen zum ersten Untersuchungszeitpunkt jeweils 5,1 Punkte betrug. Damit war dieser jedoch signifikant niedriger als in beiden Kombinationstherapie-Gruppen.

4.2 Immunologische und virologische Wirksamkeit

4.2.1 Ergebnisse unter primärer Therapie

4.2.1.1 Immunologische Wirksamkeit einer primären Doppel-PI Therapie

Unter Einnahme einer antiretroviralen Therapie wird ein Anstieg der CD4+-Zellzahlen als immunologischer Therapieerfolg gewertet. Die Anzahl der CD4+-Zellen ist jedoch stark von Alter und Begleiterkrankungen abhängig (*DAIG, 2015*).

In der vorliegenden Studie wurden zur Beurteilung der immunologischen Wirksamkeit zunächst die Mittelwerte der CD4+-Zellzahlen pro Mikroliter verglichen. Dabei wiesen die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie sowohl zum ersten

Untersuchungszeitpunkt als auch zu allen weiteren Untersuchungszeitpunkten einen nicht-signifikant geringeren Mittelwert auf als die Patienten der „Kombi primär“-Gruppe. Insgesamt zeigten die Patienten in beiden Gruppen im Verlauf höhere Mittelwerte der CD4+-Zellzahl als zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

In Anlehnung an die CDC-Klassifikation von 1993 wurden die Patienten beider Gruppen anhand der absoluten CD4+-Zellzahl zum ersten Untersuchungszeitpunkt in drei Untergruppen unterteilt (*CDC, 1993*). Nur knapp ein Drittel aller Patienten mit primärer Therapie konnte eine CD4+-Zellzahl von 500 oder mehr Zellen pro Mikroliter aufweisen. Diese Tendenz spiegelt sich in der Aufteilung nach CDC-Stadien wider. Der Anteil der HIV-Infizierten mit weit fortgeschrittenem Stadium C3 war in beiden Gruppen mit Anteilen von 28,6% in der „Doppel-PI primär“-Gruppe und 39,3% in der „Kombi primär“-Gruppe am höchsten.

Vergleicht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur immunologischen Wirksamkeit mit vorangegangenen Studien, so lässt sich eine mindestens gleichwertige immunologische Wirksamkeit nachweisen.

Landmann et al. untersuchten in einer prospektiven Studie eine primäre Doppel-PI Therapie mit unterschiedlichen Proteaseinhibitoren. Dabei zeigten sich in der ITT-Analyse mittlere CD4+-Zellzahlanstiege von 122 Zellen pro Mikroliter bis zur 16. und von 203 CD4+-Zellen bis zur 48. Woche (*Landman et al., 2009*). Damit waren die Mittelwertanstiege in der vorliegenden Studie in der „Doppel-PI primär“-Gruppe mit 40 CD4+-Zellen/ μ l geringer. Jedoch war eine der Voraussetzungen zur Studienteilnahme von Landman et al. eine CD4+-Zellzahl > 200 Zellen/ μ l bei Therapiebeginn.

Einen signifikant schnelleren Anstieg der CD4+-Zellzahl/ μ l bei Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie bei gleichen Mittelwertanstiegen nach 48 Wochen wies eine Vergleichsstudie zwischen primärer Doppel-PI Therapie und primärer Dreifachkombination aus zwei NRTIs und einem PI nach (*Ulbricht et al., 2011*).

Ebenfalls eine gleichwertige immunologische Wirksamkeit wiesen Cameron et al. im Vergleich einer primären Doppel-PI Therapie und einer primären Kombinationstherapie mit einem mittleren CD4+-Zellzahlanstieg von 93 und 163 Zellen nach (*Cameron et al., 2007*). Ähnlich dem vorliegenden Studienkollektiv gab es bezüglich der Höhe der CD4+-Zellzahl zu Beginn der Therapie keine Einschlussbeschränkungen.

Die Ergebnisse zum Vergleich der Mittelwerte in der vorliegenden Studie spiegeln sich im Vergleich der Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs zu allen Untersuchungszeitpunkten wider. Auch hier zeigten die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie nicht-signifikant seltener eine CD4+-Zellzahl von 500 oder mehr Zellen pro Mikroliter im Vergleich zu den Patienten der primär mit konventioneller Kombinationstherapie behandelten Gruppe (31,8% zu 33,0%).

Dagegen kann in der Analyse in Abhängigkeit der Zeitdauer ab 49 Monate dargestellt werden, dass die Patienten der Doppel-PI-Gruppe mit 89,5% signifikant häufiger eine erfolgreiche immunologische Therapie zeigten als die Patienten mit Kombinationstherapie mit 44,4%. Mit zunehmender Therapiedauer bleibt diese Tendenz ohne nachgewiesene Signifikanz bestehen. Die Patienten beider Gruppen wiesen insgesamt eine Zunahme der Häufigkeiten einer erfolgreichen immunologischen Therapie mit Zunahme der Therapiedauer auf.

Eine Ursache für die zunächst sehr niedrigen Häufigkeiten einer erfolgreichen immunologischen Therapie bis 12 Monate nach Therapiebeginn von unter 30% in beiden Gruppen könnte darin liegen, dass in beiden Gruppen ebenfalls nur bei knapp einem Drittel der Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine CD4+-Zellzahl von 500 oder mehr Zellen pro Mikroliter vorlag. In der Neuro-HIV-Ambulanz stellen sich Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung vor. Dies zeigt sich in den beschriebenen immunologischen Daten.

Zusammenfassend ist eine primäre Therapie mit Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu einer primären Kombinationstherapie im Hinblick auf eine immunologische Wirksamkeit mindestens gleichwertig.

4.2.1.2 Virologische Wirksamkeit einer primären Doppel-PI Therapie

Als virologischer Therapieerfolg gilt in der klinischen Routinediagnostik eine Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml nach spätestens sechs Monaten (DAIG, 2015).

Um die virologische Wirksamkeit zu beurteilen, wurden zunächst die Mittelwerte von HIV-RNA-Kopien/ml zum ersten Untersuchungszeitpunkt und zu allen weiteren Untersuchungen zwischen den beiden Gruppen mit primärer Therapie verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten in der „Doppel-PI primär“-Gruppe wiesen zum ersten Untersuchungszeitpunkt einen Mittelwert von 29 987 HIV-RNA-Kopien/ml und zu allen weiteren Untersuchungen von 19 567 Kopien/ml auf. Damit war dieser jeweils nicht-signifikant geringer als bei Patienten mit primärer Kombinationstherapie. Hier betragen die Mittelwerte 39 064 bzw. 21 578 Kopien/ml. Innerhalb der Häufigkeitsverteilung nach Viruslast < 50, 50 - 500, > 500 - 10000 und > 10000 HIV-RNA-Kopien/ml zum ersten Untersuchungszeitpunkt zeigten sich erste Hinweise auf einen signifikant häufigeren virologischen Therapieerfolg bei Patienten mit primärer Kombinationstherapie. Eine supprimierte Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml war bei 38,3 % der Patienten mit Doppel-PI Therapie und bei 49,3 % der Patienten mit Kombinationstherapie nachweisbar. Im Vergleich der Häufigkeiten eines

virologischen Therapieerfolgs zu allen Untersuchungszeitpunkten war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit Kombinationstherapie erkennbar (45,3 % zu 63,9 %).

Diese signifikanten Unterschiede mit höheren Häufigkeiten einer supprimierten Viruslast innerhalb der Kombinationstherapie-Gruppe zeigten sich weiter in Abhängigkeit der Therapiedauer. Nach ≥ 97 Monaten wiesen die Patienten der „Kombi primär“-Gruppe bei 94,7% der Untersuchungen und die Patienten der „Doppel-PI primär“-Gruppe bei 61,5% der Untersuchungen eine erfolgreiche Viruslastsuppression auf. Dagegen ist festzuhalten, dass insgesamt in beiden Stichproben über die gesamte Zeit eine Zunahme der Anteile einer supprimierten Viruslast < 50 Kopien/ml nachgewiesen werden konnte.

Landmann et al. untersuchten in einer prospektiven Studie eine primäre Doppel-PI Therapie mit unterschiedlichen Proteaseinhibitoren. Die Patienten der ersten Gruppe erhielten Fosamprenavir, Atazanavir und Ritonavir und die Patienten der zweiten Gruppe Saquinavir, Atazanavir und Ritonavir. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden keine Vergleichsgruppen mit primären Kombinationstherapieschemata definiert, sondern ein erwartetes Ergebnis von mindestens 50% der Patienten mit supprimierter Viruslast in der 16. Woche nach Therapiebeginn festgelegt. Die beiden Gruppen wiesen in der ITT (*Intention-to-treat*) Analyse zu 77 % bzw. 84 % eine supprimierte Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml bis zur 48. Woche nach Therapiebeginn auf. Bei Patienten mit einer Viruslast unter 50 000 Kopien/ml zu Therapiebeginn zeigte sich ein virologischer Therapieerfolg häufiger bereits in der 16. Woche (Landman et al., 2009). Zusätzlich zu den nicht vorhandenen Vergleichsgruppen und dem prospektiven Studiendesign unterschied sich die Studie von Landmann et al. in der Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit 30 und 31 HIV-Infizierten deutlich von der Patientenanzahl der vorliegenden Studie.

Im Vergleich zu dieser Studie wiesen die vorliegenden Ergebnisse bei 44% der Untersuchungen unter primärer Doppel-PI Therapie 12 Monate nach Therapiebeginn eine supprimierte Viruslast auf. Patienten mit einer aktiven Hepatitis B-Virus-Infektion schlossen Landmann et al. aus. Ebenso waren im Unterschied zur vorliegenden Studie keine Patienten mit CDC Stadium C unter den eingeschlossenen Patienten beider Gruppen. Der Einfluss von Begleiterkrankungen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Wie in vorangegangenen Studien nachgewiesen, haben aber insbesondere gleichzeitige Hepatitis C-Virus-Infektionen einen negativen Einfluss auf das virologische Ansprechen der antiretroviralen Therapie (DAIG, 2015). Hier könnten weitere Subanalysen des Patientenkollektivs dieser Studie zusätzliche Antworten geben.

Eine signifikant geringere virologische Wirksamkeit einer primären Doppel-PI Therapie wiesen Ulbricht et al. im Vergleich von Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie und Patienten mit primärer Dreifachkombination aus zwei NRTIs und einem PI nach. In der 48. Woche nach Therapiebeginn erreichten 83% der Patienten mit Kombinationstherapie und 45% der Patienten mit simplifiziertem Therapieschema eine Viruslast < 50 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter (Ulbricht et al., 2011).

Dagegen konnte eine andere Studie aus dem Jahr 2007 eine gleichwertige virologische Wirksamkeit nachweisen. Hier erreichten die Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie nach 48 Wochen zu 50% eine supprimierte Viruslast unter 50 Kopien pro Milliliter. In der Kombinationstherapie-Gruppe waren es 63%. In der ITT Analyse konnte keine Signifikanz der Unterschiede festgestellt werden (*Cameron et al., 2007*). Ähnlich dem vorliegenden Studienkollektiv gab es bezüglich der Höhe der CD4+-Zellzahl zu Beginn der Therapie keine Einschlussbeschränkungen. Einen deutlichen Unterschied zeigte sich in der Anzahl der Studienteilnehmer von nur 30 HIV-Infizierten.

Zusammenfassend ist eine primäre Therapie mit Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu einer primären Kombinationstherapie im Hinblick auf eine virologische Wirksamkeit unterlegen. Dies entspricht vorangegangenen Studien (*Ulbricht et al., 2011, Landman et al., 2009*). Wenn die Veränderungen mit zunehmender Therapiedauer innerhalb einer Gruppe betrachtet werden, so zeigte sich in der vorliegenden Studie jedoch in beiden Gruppen eine Häufigkeitszunahme einer supprimierten Viruslast.

Eine Ursache für die bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt geringere Anzahl an Patienten mit Viruslast unter 50 Kopien/ml innerhalb der Doppel-PI-Gruppe kann darin liegen, dass in dieser Gruppe häufiger sogenannte „Blips“ vorgelegen haben. Eine schlechtere Compliance kann bereits bei der Auswahl des Therapieschemas eine Rolle gespielt haben. Patienten mit starker Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen oder Sorge vor einer zu hohen Komplexität einer Dreifachkombination, können mit einer primären Doppel-PI außerhalb der Leitlinienempfehlung begonnen haben. Die reduzierte Compliance kann sich so in den vorliegenden Ergebnissen widerspiegeln.

4.2.2 Ergebnisse nach Therapiewechsel

4.2.2.1 Immunologische Wirksamkeit einer Doppel-PI Therapie nach Wechsel

Zur Beurteilung der immunologischen Wirksamkeit wurden zunächst die Mittelwerte der CD4+-Zellzahlen pro Mikroliter zwischen den beiden Gruppen nach Therapiewechsel verglichen. Die Patienten mit Doppel-PI Therapie wiesen sowohl zum ersten Untersuchungszeitpunkt als auch zu allen weiteren Untersuchungen einen signifikant geringeren Mittelwert auf als die Patienten mit gewechseltem Kombinationstherapieschema. Insgesamt zeigten die Patienten in beiden Gruppen im Verlauf mit 369 bzw. 415 CD4+-Zellen pro Mikroliter höhere Mittelwerte als zum ersten Untersuchungszeitpunkt mit 300 bzw. 345 Zellen/ μ l.

Nur knapp ein Viertel aller Patienten der beiden Gruppen nach Therapiewechsel konnte eine CD4+-Zellzahl von 500 oder mehr Zellen pro Mikroliter aufweisen. Dieser Hinweis auf Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zeigte sich deutlich in der Aufteilung nach CDC-Stadien. In das Stadium C3 waren 41,4% der Patienten der

„Doppel-PI switch“ Gruppe und 35% der Patienten der „Kombi switch“-Gruppe zugeordnet.

Vergleicht man die Ergebnisse zur immunologischen Wirksamkeit der vorliegenden Arbeit mit vorangegangenen Studien, so lässt sich ebenfalls eine immunologische Wirksamkeit einer Doppel-PI Therapie nachweisen.

Staszewski et al. zeigten bei bereits intensiv vorbehandelten Patienten nach Wechsel zur Doppel-PI Therapie einen Anstieg der mittleren CD4+-Zellzahl/ μ l in der 48. Woche von 90 Zellen/ μ l (*Staszewski et al., 2006*). In dieser Studie wurden Patienten mit direktem Wechsel zu einer Doppel-PI Therapie und Patienten mit zunächst vollzogener Therapieunterbrechung verglichen. Unterschiede zur vorliegenden Studie sind eine geringere Patientenanzahl von insgesamt 128 Patienten sowie nicht vorhandene Vergleichsgruppen mit fortgesetzter Kombinationstherapie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Erkenntnisse vorangegangener Arbeiten. Die immunologische Wirksamkeit einer Doppel-PI Therapie ist in der Gegenüberstellung mit der Kombinationstherapie mindestens gleichwertig bis 96 Monate nach Therapiewechsel. Zu beachten ist, dass zu den Risikofaktoren für das Entstehen einer HAND in der ART-Ära weniger die aktuelle CD4+-Zellzahl, als vielmehr der CD4+-Zell-Nadir vor Beginn einer ART zählt (Robertson et al., 2007, Ellis et al., 2011, Heaton et al., 2011).

Die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe wiesen im Vergleich der Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs zu allen Untersuchungszeitpunkten mit 29,2% eine nicht-signifikant geringere Häufigkeit auf. Hier konnte innerhalb der „Kombi switch“-Gruppe im Mittel bei 30,9% der Untersuchungen eine erfolgreiche immunologische Therapie nachgewiesen werden.

Dagegen zeigten die Ergebnisse der Analyse in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis 96 Monate nach Therapiewechsel eine erfolgreichere immunologische Therapie bei Patienten mit simplifiziertem Therapieschema. Im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Therapiewechsel waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen signifikant. Insgesamt ließ sich bis 96 Monate nach Therapiewechsel in beiden Gruppen eine Zunahme der Häufigkeiten von Untersuchungen erkennen, zu denen eine CD4+-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μ l vorlag.

Nach 96 Monaten dagegen wiesen die Patienten der „Kombi switch“-Gruppe signifikant häufiger einen Therapieerfolg mit ≥ 500 CD4+-Zellen pro Mikroliter auf, als die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe. In diesem Zeitintervall nach Simplifizierung zeigten die Patienten mit Doppel-PI Therapie nur noch bei 20% der Untersuchungen eine erfolgreiche immunologische Therapie und somit eine Abnahme im Vergleich zu den Häufigkeiten vor Wechsel der Therapie.

Eine Ursache für die zunächst sehr niedrigen Häufigkeiten einer erfolgreichen immunologischen Therapie bis 48 Monate nach Therapiewechsel von knapp 33% in beiden Gruppen könnte darin liegen, dass in beiden Gruppen ebenfalls nur bei knapp einem Viertel der Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine CD4+-Zellzahl von 500 oder mehr Zellen pro Mikroliter vorlag. In der Neuro-HIV-Ambulanz stellen

sich viele Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung vor. Dies zeigt sich in den beschriebenen immunologischen Daten der Patienten sowohl mit primärer Therapie als auch in dem Vergleich der Gruppen nach Therapiewechsel.

Zusammenfassend ist eine Therapie mit Doppel-Proteaseinhibitoren zur Simplifizierung im Vergleich zu einer gewechselten Kombinationstherapie im Hinblick auf eine immunologische Wirksamkeit bis 96 Monate nach Wechsel mindestens gleichwertig. Nach längerer Therapiedauer zeigt sich in der vorliegenden Studie eine Unterlegenheit der Doppel-PI Therapie.

Eine Ursache für den deutlichen Abfall der Häufigkeiten eines immunologischen Therapieerfolgs ab 97 Monate nach Therapiesimplifizierung in der „Doppel-PI switch“-Gruppe und die deutliche Zunahme in der „Kombi switch“-Gruppe kann innerhalb der statistischen Analyse in der geringeren Anzahl von Untersuchungen mit zunehmender Therapiedauer in beiden Gruppen liegen. Die Unterschiede in den Stichprobengrößen wurden zwar entsprechend mit dem exakten Test nach Fisher bzw. nach Yates korrigiert, dennoch könnten sich hier in prospektiven Studien mit höherer Patientenzahl gegenteilige Ergebnisse zeigen.

Die deskriptive Statistikanalyse zeigt, dass zum ersten Untersuchungszeitpunkt die HIV-Erkrankung bei Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe länger bekannt war als bei den Patienten der „Kombi switch“-Gruppe. Die entsprechenden Langzeitveränderungen könnten daher bereits länger andauernd sein. Hier zeigt die vorliegende Studie durch den langen Untersuchungszeitraum von 14 Jahren einen großen Vorteil, auch wenn nicht alle Patienten über diesen gesamten Zeitraum untersucht werden konnten und sich daher die Anzahl der Untersuchungen mit zunehmender Therapiedauer verringert. Prospektive Studien sollten demnach ebenfalls einen Zeitraum von mindestens vier Jahren betragen.

4.2.2.2 Virologische Wirksamkeit einer Doppel-PI Therapie nach Wechsel

Um die virologische Wirksamkeit zu beurteilen, wurden zwischen den beiden Gruppen nach Therapiewechsel ebenfalls zunächst die Mittelwerte von HIV-RNA-Kopien/ml verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch eine Tendenz zugunsten der Patienten mit Kombinationstherapie. Die Patienten in der „Doppel-PI switch“-Gruppe wiesen zum ersten Untersuchungszeitpunkt einen Mittelwert von 29 149 HIV-RNA-Kopien/ml und zu allen weiteren Untersuchungen von 18 159 Kopien/ml auf. Damit war dieser jeweils höher als bei Patienten mit Kombinationstherapie. Hier betragen die Mittelwerte 17 315 bzw. 12 564 Kopien/ml. Insgesamt lässt sich innerhalb beider Gruppen im Verlauf ein Rückgang des Mittelwerts der Viruslast erkennen.

Im Vergleich der Häufigkeit von Untersuchungen, bei denen eine supprimierte Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml nachweisbar war, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Sowohl zum ersten Untersuchungszeitpunkt als auch zu allen weiteren Untersuchungen ließ sich signifikant häufiger ein virologischer

Therapieerfolg bei Patienten der „Kombi switch“-Gruppe nachweisen. Diese signifikanten Unterschiede mit höheren Häufigkeiten einer supprimierten Viruslast innerhalb der Kombinationstherapie-Gruppe ließen sich weiter in Abhängigkeit von der Therapiedauer bis 12 Monate nach Therapiewechsel nachweisen. Jedoch zeigte sich im nachfolgenden Zeitintervall bei Patienten mit Doppel-PI Therapie nach Simplifizierung eine deutlichere Zunahme der Untersuchungen, bei denen ein virologischer Therapieerfolg vorlag. Ähnlich den Ergebnissen der immunologischen Wirksamkeit zeigten die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis 96 Monate nach Therapiewechsel eine höhere Häufigkeit einer supprimierten Viruslast zugunsten der Patienten mit simplifiziertem Therapieschema. Im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Therapiewechsel waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen signifikant.

Auch wenn die Patienten mit Doppel-PI Therapie ab 97 Monate nach Therapiewechsel einen Rückgang der Häufigkeiten eines virologischen Erfolgs zeigten, konnte insgesamt nach Therapiewechsel in beiden Gruppen eine Zunahme der Häufigkeiten von Untersuchungen nachgewiesen werden, bei denen ein virologischer Therapieerfolg vorlag. In der „Doppel-PI switch“-Gruppe betrug die Häufigkeit vor dem Wechsel 42,4% und nach 96 Monaten noch 62,5%. Die Patienten mit Wechsel des Kombinationstherapieschemas zeigten zuvor bei 52,2% und nach 96 Monaten bei 77,9% der Untersuchungen eine Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml.

Zusammenfassend ist eine Therapie mit Doppel-Proteaseinhibitoren zur Simplifizierung im Vergleich zu einer Kombinationstherapie im Hinblick auf eine virologische Wirksamkeit im Zeitintervall 13 bis 96 Monate nach Wechsel mindestens gleichwertig. Nach längerer Therapiedauer zeigt sich in der vorliegenden Studie zwar ein Rückgang der Häufigkeiten einer supprimierten Viruslast innerhalb der Doppel-PI-Gruppe, jedoch lässt sich insgesamt in beiden Gruppen die Häufigkeitszunahme einer supprimierten Viruslast nach Therapiewechsel belegen.

Die vorliegende Studie umfasst Daten von Patienten aus den Jahren 2003 bis 2017. Die gegenwärtige Voraussetzung für eine Therapiesimplifizierung in Deutschland ist eine erfolgreiche Viruslastsuppression unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml unter Kombinationstherapie für die Dauer von mindestens 6 Monaten (*DAIG, 2015, EACS, 2017*). Die Anzahl der Untersuchungen bei denen eine supprimierte Viruslast vorlag, betrug in der „Doppel-PI switch“-Gruppe vor dem Therapiewechsel nur 42,4%. Aktuell wäre für die Patienten, die nicht vollständig supprimiert waren, die Indikation für eine Therapiesimplifizierung nicht gegeben.

Die Ergebnisse zur virologischen Wirksamkeit sind uneinheitlicher als die zur immunologischen Wirksamkeit. Zusammenfassend zeigen die vorliegende Arbeit und vorangegangene Studien jedoch, dass nach Wechsel zur Doppel-PI Therapie eine supprimierte Viruslast bestehen bleibt oder durch Reintensivierung komplikationslos erneut erreicht wird.

Osih et al. wiesen bei 54% der Patienten mit PI-Doppel Therapie eine supprimierte Viruslast unter 400 Kopien/ml innerhalb von 6 Monaten nach (*Osih et al., 2010*). Die

Patienten dieser Studie waren bereits hinreichend vorthera­piert. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde ein virologischer Therapieerfolg durch eine Viruslast < 400 HIV-RNA Kopien/ml definiert. Eine weitere Studie zeigte in der ITT-Analyse bei 61% der Patienten nach Wechsel zur Doppel-PI Therapie eine sup­primierte Viruslast unter 400 HIV-RNA-Kopien/ml nach 12 Monaten (*Staszewski et al., 2006*). Unterschiede zur vorliegenden Studie sind neben der Definition eines virologischen Therapieerfolgs jeweils das Fehlen von entsprechenden Vergleichsgruppen mit fortgesetzter Kombinationstherapie.

Zukünftige prospektive Studien mit noch engeren Einschlusskriterien bezüglich einer erfolgreichen Viruslastsuppression könnten weiterführende Ergebnisse erbringen.

4.3 Neurokognitive Wirksamkeit einer Doppel-PI Therapie

4.3.1 Neurokognitive Ergebnisse unter primärer Therapie

4.3.1.1 Neuropsychologische Untersuchungen

Neben dem zuerst durchgeführten Vergleich der Mittelwerte der Testergebnisse war der Vergleich der Häufigkeiten von Testergebnissen im pathologischen Bereich eine aussagekräftige Methode zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine Behandlung mit Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu Dreifachkombinationen im Hinblick auf eine ZNS-Effektivität gleichwertig ist.

Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten der „Doppel-PI primär“-Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit primärer Kombinationstherapie in fünf von acht neuropsychologischen Untersuchungen sowohl leistungsstärkere Mittelwerte als auch seltener pathologische Testergebnisse aufwiesen. Die Unterschiede zeigten keine Signifikanz. In beiden Stichproben erreichten die Patienten am häufigsten in der internationalen HIV-Demenz-Skala sowie in der Überprüfung formal-lexikalischer und semantisch-kategorischer Wortflüssigkeit Ergebnisse im pathologischen Bereich. Dies entspricht den Beobachtungen vorangegangener Studien. Bei HIV-Patienten sind zunehmend Lern- und Gedächtnisstörungen sowie Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen nachweisbar (*Heaton et al., 2011, Arendt and Nolting, 2012*). Die beschriebenen, nicht-signifikanten Tendenzen zugunsten der Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie zeigten sich konstant in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Innerhalb der primären Doppel-PI-Gruppe ließ sich im gesamten Verlauf eine Abnahme pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse auf 3,6% nach ≥ 97 Monaten nachweisen. Im gleichen Zeitintervall nahmen die Anteile pathologischer Ergebnisse dagegen bei den Patienten mit primärer Kombinationstherapie im Verlauf auf 10,5% zu.

Zusammenfassend erreichten die Patienten mit primärer Doppel-Proteaseinhibitor Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer primären Kombinationstherapie in den neuropsychologischen Untersuchungen mindestens gleichwertige Ergebnisse.

Die Einflüsse einer primären Doppel-PI Therapie auf neurokognitive Defizite wurden in früheren Studien nicht untersucht. In der vorliegenden Studie sind die Durchführung standardisierter Testreihen, die mit den „Frascati-Untersuchungskriterien“ übereinstimmen und die hohe Patientenzahl ein wesentlicher Vorteil.

4.3.1.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungsergebnisse der Reaktions- und Kontraktionszeiten beider Hände als motorische Parameter zum Vergleich zwischen den Patientengruppen verwendet. Ein Vorteil dieser elektrophysiologischen Untersuchung ist, dass Defizite in einem sehr frühen Stadium erfasst werden können (*Arendt et al., 1989, von Giesen et al., 2005*).

In der statistischen Analyse der Reaktions- und Kontraktionszeiten konnten für die Patienten der Doppel-PI-Gruppe im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe mit primärer Kombinationstherapie sowohl leistungsstärkere Testmittelwerte als auch seltener pathologische Testergebnisse aufgezeigt werden. Die Unterschiede in den Reaktionszeiten waren für beide Hände signifikant.

Die beschriebenen Unterschiede in den elektrophysiologischen Untersuchungen zugunsten der Patienten mit primärer Doppel-PI Therapie zeigten sich konstant in Abhängigkeit von der Therapiedauer. In den elektrophysiologischen Untersuchungen wiesen die Patienten der Doppel-PI-Gruppe in allen vier Zeitintervallen seltener pathologische Testergebnisse auf. Bis 12 Monate nach Therapiebeginn war dieser Unterschied signifikant.

Zusammenfassend erreichten die Patienten mit primärer Doppel-Proteaseinhibitor Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer primären Kombinationstherapie in den elektrophysiologischen Untersuchungen mindestens gleichwertige Ergebnisse. Insgesamt zeigten beide Gruppen jedoch eine Zunahme pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse mit zunehmender Therapiedauer.

In der Zusammenschau der vorliegenden neuropsychologischen und elektrophysiologischen Ergebnisse ist eine primäre Therapie mit Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu einer primären Kombinationstherapie im Hinblick auf eine ZNS-Effektivität mindestens gleichwertig.

Unter Beachtung der nachgewiesenen Zunahme pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse mit zunehmender Therapiedauer in beiden Gruppen mit primärer Therapie, sollten Patienten trotz eines gegebenenfalls vorhandenen immunologischen und virologischen Therapieerfolgs engmaschig hinsichtlich motorischer Funktionen kontrolliert werden, um Defizite frühzeitig zu erkennen.

4.3.2 Neurokognitive Ergebnisse nach Therapiewechsel

4.3.2.1 Neuropsychologische Untersuchungen

Zur Beantwortung der Frage, ob eine Behandlung mit Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu Dreifachkombinationen im Hinblick auf eine ZNS-Effektivität gleichwertig ist, wurden die Mittelwerte der neuropsychologischen Tests zwischen den beiden Gruppen mit Therapiewechsel verglichen. Es zeigten sich in der „Doppel-PI switch“-Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit gewechselter Kombinationstherapie in drei von acht neuropsychologischen Untersuchungen leistungsstärkere Mittelwerte. Hierbei waren die mittleren Prozentränge in der Überprüfung der formal-lexikalischen und semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit signifikant höher. In diesen beiden Tests zeigten die Patienten der Doppel-PI-Gruppe ebenfalls seltener Testergebnisse im pathologischen Bereich, jedoch ließ sich keine Signifikanz der Unterschiede nachweisen.

Die Patienten beider Gruppen mit Therapiewechsel erreichten am häufigsten in der internationalen HIV-Demenz-Skala und im Grooved Pegboard Test mit der dominanten Hand sowie in der Überprüfung formal-lexikalischer und semantisch-kategoriemer Wortflüssigkeit Ergebnisse im pathologischen Bereich. Dies entspricht den Ergebnissen des vorliegenden Vergleichs zwischen den beiden Gruppen mit primärer Therapie sowie den Beobachtungen vorangegangener Studien (*Heaton et al., 2011, Arendt and Nolting, 2012*).

Insgesamt wiesen die Patienten beider Gruppen mit Therapiewechsel eine Zunahme der Häufigkeiten pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse auf. Dabei zeigten die Patienten mit gewechseltem Kombinationstherapieschema eine kontinuierliche Zunahme der Häufigkeit pathologischer neuropsychologischer Ergebnisse von 3,6% auf 10,9%. Der hohe Anteil an pathologischen neuropsychologischen Ergebnissen mit 24,0% innerhalb der „Doppel-PI switch“-Gruppe nach ≥ 97 Monaten könnte darin begründet sein, dass innerhalb dieser Gruppe in diesem Zeitintervall nur bei 62,5% aller Untersuchungen eine Viruslast Suppression <50 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter vorhanden war und nur bei 20 % eine CD4+-Zellzahl von >500 Zellen pro Mikroliter. Des Weiteren könnte hier trotz entsprechender Korrektur die geringere Anzahl an Untersuchungen ursächlich für den beobachteten Anstieg sein. Dies ist bereits ausführlich unter 4.2.2.1 beschrieben.

Jedoch zeigte sich in den nachfolgend diskutierten elektrophysiologischen Ergebnissen eine umgekehrte Tendenz zwischen beiden Gruppen nach Therapiewechsel.

Zusammenfassend erreichten die Patienten mit Doppel-Proteaseinhibitoren zur Simplifizierung im Vergleich zu einer gewechselten Kombinationstherapie in den neuropsychologischen Tests bis 96 Monate nach Wechsel mindestens gleichwertige Ergebnisse.

Nach längerer Therapiedauer zeigte sich in der vorliegenden Studie ein deutlicher Anstieg der Testanteile mit pathologischem Ergebnis innerhalb der „Doppel-PI switch“-Gruppe, jedoch ohne signifikante Unterschiede im Vergleich zur „Kombi switch“-Gruppe.

Wie bereits beschrieben, überprüften vorherige Studien nicht die ZNS-Effektivität einer Doppel-PI Therapie als simplifiziertes Therapieschema.

4.3.2.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

In der statistischen Analyse der Reaktions- und Kontraktionszeiten konnten für die Patienten der Doppel-PI-Gruppe nach Simplifizierung im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe mit Kombinationstherapie sowohl leistungsstärkere Testmittelwerte als auch seltener pathologische Testergebnisse aufgezeigt werden. Die Unterschiede waren bis auf den Vergleich der Häufigkeiten pathologischer Kontraktionszeiten in allen Analysen signifikant.

Die beschriebenen Unterschiede in den elektrophysiologischen Untersuchungen zugunsten der Patienten mit Doppel-PI Therapie zeigten sich nicht signifikant

fortbestehend in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Die Patienten der „Doppel-PI switch“-Gruppe wiesen nur im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Therapiewechsel höhere Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse auf.

Bezogen auf Veränderungen innerhalb einer Gruppe zeigten beide Gruppen im Zeitintervall 49 bis 96 Monate nach Wechsel eine Zunahme der Häufigkeiten pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse. Die Patienten mit simplifiziertem Therapieschema wiesen ab 97 Monaten einen Rückgang der Häufigkeiten auf 20,8% auf.

Zusammenfassend erreichten die Patienten mit Doppel-Proteaseinhibitor Therapie als Simplifizierung im Vergleich zu Patienten nach einem Wechsel der Kombinationstherapie in den elektrophysiologischen Untersuchungen mindestens gleichwertige Ergebnisse.

In der Zusammenschau der vorliegenden neuropsychologischen und elektrophysiologischen Ergebnisse ist eine Therapie mit Doppel-Proteaseinhibitoren zur Therapiesimplifizierung im Vergleich zu einer gewechselten Kombinationstherapie im Hinblick auf eine ZNS-Effektivität mindestens gleichwertig.

4.4 Vorteile und Einschränkungen der Studie

Deutliche Unterschiede zu den Vergleichsstudien zeigen sich im Studiendesign. Die Studien mit ähnlicher Fragestellung waren zum überwiegenden Teil prospektive, randomisierte Studien, in denen die Kontrollen virologischer und immunologischer Parameter überwiegend im Abstand von maximal 12 Wochen erfolgten. Die Daten der vorliegenden Studie wurden zwar retrospektiv analysiert, dabei wurden aber sowohl in den zwei Doppel-PI-Gruppen als auch in beiden Vergleichsgruppen unterschiedliche Medikamente einer Klasse einbezogen. In den einbezogenen Vergleichsstudien wurden überwiegend zwei geboosterte Proteaseinhibitoren untersucht.

Ein großer Vorteil der vorliegenden Studie ist die hohe Anzahl von Patienten im Studienkollektiv sowie der lange Untersuchungszeitraum. Es wurden die Daten von 1 387 Patienten über einen Zeitraum von 14 Jahren ausgewertet. Des Weiteren waren Patienten mit unterschiedlich fortgeschrittener Erkrankung eingeschlossen, und eine supprimierte Viruslast war nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten vorhanden. Dies entspricht wiederum am ehesten den Gegebenheiten außerhalb klinischer Testsituationen und kann somit als Vorteil betrachtet werden.

Ein weiterer Vorteil der Studie ist der getrennte Vergleich einer Doppel-Proteaseinhibitor Therapie als primäres Therapieschema und zur Behandlung bereits vortherapierter Patienten als Therapiesimplifizierung. Dadurch können differenziertere Aussagen hinsichtlich zukünftiger Therapieempfehlungen gemacht werden.

Wie in den Einschlusskriterien beschrieben, bestand die vorherige Kombinationstherapie der beiden Gruppen nach switch aus einer klassischen Dreifachkombination mit zwei NRTIs plus einem INI oder einem NNRTI. Dies entspricht den aktuellen Leitlinien zur primären Therapie und daher der Situation außerhalb klinischer Testsituationen (*DAIG, 2015*).

Die vorliegende Arbeit hat drei Einschränkungen:

Erstens wiesen die Patienten zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung nicht regelhaft eine Viruslastsuppression unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml auf. Dies traf auf die Patienten in allen vier Gruppen zu. Die Patienten mit Doppel-PI Therapie zeigten zum ersten Untersuchungszeitpunkt und im Verlauf mit Ausnahme von zwei Zeitintervallen signifikant seltener eine Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter als die Patienten beider Kontrollgruppen. Zur besseren Vergleichbarkeit der kognitiven Wirksamkeit zwischen einer Doppel-PI Therapie und einer Kombinationstherapie könnten weiterführende prospektive Studien die Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse zwischen Patienten mit entsprechendem Therapieschema und gleichzeitig erfolgreicher Viruslastsuppression über mindestens sechs Monate zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt vergleichen.

Zweitens wurde in den Einschlusskriterien kein maximaler Abstand zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten definiert. Die kognitive Symptomatik kann konstant bleiben oder sich im Verlauf sowohl verschlechtern als auch verbessern. Etwa 20% der HIV-

Patienten weisen fluktuierende Veränderungen in beide Richtungen auf (*Antinori et al., 2007*). Falls bei Patienten der Abstand zwischen zwei Untersuchungen sehr lang war, können neurokognitive Defizite nicht ausreichend erfasst worden sein.

Als dritte Einschränkung der vorliegenden Studie war die Anzahl der eingeschlossenen Untersuchungen nicht für alle Patienten gleich. Sollten einige Patienten besonders leistungsstarke Ergebnisse gezeigt haben und häufiger zu Untersuchungen anwesend gewesen sein als leistungsschwächere Patienten, so kann dadurch die gesamte Gruppe besser abschneiden. Jedoch traf dies auf die Patienten in allen Gruppen zu, so dass sich Vor- und Nachteile vermutlich im Gleichgewicht befanden.

4.5 Schlussfolgerung

Die Frage, ob die Behandlung der HIV-Krankheit mit Doppel-Proteaseinhibitoren im Vergleich zu konventionellen Kombinationstherapien im Hinblick auf eine ZNS-Effektivität gleichwertig ist, kann durch die vorliegenden Ergebnisse wie folgt beantwortet werden:

Im Hinblick auf neurokognitive Defizite besteht bei einer primären Therapie zwischen den Patienten mit Doppel-Proteaseinhibitor Therapie im Vergleich zu Patienten mit einer Kombinationstherapie kein signifikanter Unterschied. Eine gleichwertige ZNS-Effektivität konnte also nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine Unterlegenheit der primären Doppel-Proteaseinhibitor Therapie im Hinblick auf eine virologische Wirksamkeit. Diese Unterlegenheit könnte zu einer Limitierung für den Einsatz bei therapie-naiven Patienten führen, wenn sich diese Ergebnisse in prospektiven Studien bestätigen. Des Weiteren wiesen beide Gruppen mit primärem Therapieschema eine Zunahme pathologischer elektrophysiologischer Ergebnisse mit zunehmender Therapiedauer auf. Daher sollten Patienten trotz eines gegebenenfalls vorhandenen immunologischen und virologischen Therapieerfolgs engmaschig hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen kontrolliert werden, um neurokognitive Defizite frühzeitig zu erkennen. Diese Empfehlung ist unabhängig vom jeweiligen primären Therapieschema.

Zum Einsatz von Doppel-Proteaseinhibitoren zur Therapiesimplifizierung bei bereits vorbehandelten Patienten zeigten die vorliegenden Ergebnisse ebenfalls eine gleichwertige ZNS Effektivität. Sind die Vorgaben zu einer Therapiesimplifizierung erfüllt, können Doppel-PI Therapien eine Alternative zu konventionellen Schemata sein. Die Voraussetzungen für einen Wechsel zu simplifizierten Therapieschemata („*nuke-free regimens*“ oder „*less-drug regimens*“) sind sehr eng definiert. Die Patienten sollten eine supprimierte Viruslast über mindestens 6 Monate unter einer Dreifachkombination und einen CD4+-Zell-Nadir über 100 Zellen pro Mikroliter vorweisen. Des Weiteren sollte die therapeutische und virologische Vorgeschichte ausreichend bekannt sein und bisher kein virologisches Versagen vorgelegen haben. Bezüglich neurologischer Vorerkrankungen sind Patienten mit einer HIV-assozierten Demenz ausgeschlossen. Dies gilt ebenfalls für opportunistische Infektionen. Im Falle einer Simplifizierung mit Tenofoviridisoproxil sollte ein negativer Hepatitis B-Virus-Status vorliegen (*Calvez et al., 2017, EACS, 2017*). Es ist zu empfehlen, dass Patienten vor einem Wechsel zu einer Doppel-PI Therapie diese Voraussetzungen ebenfalls erfüllen.

Weitere Studien sollten sich insbesondere auf die Erhaltungstherapien konzentrieren, um weitere Einflussfaktoren identifizieren und zukünftig minimieren zu können. Jedoch muss bedacht werden, dass HIV-assozierte neurokognitive Störungen durch immunpathologische Langzeitveränderungen hervorgerufen werden (*Robertson et al., 2007, Heaton et al., 2011*). Daher sollten prospektive Studien einen Zeitraum von mehreren Jahren umfassen.

Die Umstellung auf eine Doppel-PI Therapie nach erfolgreicher Viruslastsuppression unter Kombinationstherapie kann mit einer Reduzierung der Therapiekosten verbunden sein. Dabei muss jedoch die bereits erwähnte Notwendigkeit der Überwachung hinsichtlich eines virologischen Versagens und neurokognitiver Defizite beachtet werden.

Des Weiteren sind Verlaufsuntersuchungen notwendig, um die Auswirkungen einer ART-Simplifizierung auf HIV-Patienten außerhalb der klinischen Testsituation beurteilen zu können.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABGRALL, S., INGLE, S. M., MAY, M. T., COSTAGLIOLA, D., MERCIE, P., CAVASSINI, M., REEKIE, J., SAMJI, H., GILL, M. J., CRANE, H. M., TATE, J., STERLING, T. R., ANTINORI, A., REISS, P., SAAG, M. S., MUGAVERO, M. J., PHILLIPS, A., MANZARDO, C., WASMUTH, J. C., STEPHAN, C., GUEST, J. L., GOMEZ SIRVENT, J. L. & STERNE, J. A. 2013. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *Aids*, 27, 803-13.
- AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. B. & STARKE, K. 2013. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* München, ELSEVIER Urban&Fischer.
- 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. 2007. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69, 1789-99.
- ANTINORI, A., ARRIBAS, J., FEHR, J., GIRARD, P. M., HORBAN, A., HILL, A., VAN DELFT, Y., MOECKLINGHOFF, C. & HILL, A. 2014. The PROTEA trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV-1 RNA below 50 copies/mL. *J Int AIDS Soc*, 17, 19525.
- ARENDT, G. 2007. *Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion : Grundlagen, Diagnostik und Therapie*, Stuttgart, W. Kohlhammer.
- ARENDT, G., HEFTER, H., ELSING, C., NEUEN JAKOB, E. & STROHMEYER, G. 1989. Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten. *Klinische Neurophysiologie*, 20, 280-287.
- ARENDT, G. & NOLTING, T. 2012. Neuro-AIDS in der cART-Ära. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 80, 450-457.
- ARRIBAS, J. R., GIRARD, P. M., PATON, N., WINSTON, A., MARCELIN, A. G., ELBIRT, D., HILL, A. & HADACEK, M. B. 2016. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med*, 17, 358-67.
- ARRIBAS, J. R., HORBAN, A., GERSTOFT, J., FATKENHEUER, G., NELSON, M., CLUMECK, N., PULIDO, F., HILL, A., VAN DELFT, Y., STARK, T. & MOECKLINGHOFF, C. 2010. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *Aids*, 24, 223-30.
- BAKER, L. M., PAUL, R. H., HEAPS-WOODRUFF, J. M., CHANG, J. Y., ORTEGA, M., MARGOLIN, Z., USHER, C., BASCO, B., COOLEY, S. & ANCES, B. M. 2015. The Effect of Central Nervous System Penetration Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on Neuropsychological Performance and Neuroimaging in HIV Infected Individuals. *J Neuroimmune Pharmacol*, 10, 487-492.
- BARRE-SINOUSSE, F., CHERMANN, J. C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VEZINET-BRUN, F., ROUZIOUX, C., ROZENBAUM, W. & MONTAGNIER, L. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 868-71.
- BERGER, J. R. & NATH, A. 1997. HIV dementia and the basal ganglia. *Intervirology*, 40, 122-31.
- BOILLAT-BLANCO, N., DARLING, K. E., TAFFE, P., OSIH, R., STRAHM, C., ADAMI, M., ELZI, L., DAOU, S., FEHR, J., WANDELER, G. & CAVASSINI, M. 2013. Impact of recommendation updates in well-controlled patients on nonrecommended

- antiretroviral therapies: the Swiss HIV cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 62, 180-9.
- CALVEZ, V., HOCQUELOUX, L., MEYNARD, J. L., MURET, P., CASTAN, B., TARDY, J. C., PEYTAVIN, G. & LANDMAN, R. 2017. Less-drug regimen including atazanavir in maintenance treatment of HIV infection: how, who, when, why? *J Antimicrob Chemother*, 72, 19-28.
- CAMERON, D. W., BECKER, S., KING, M. S., DA SILVA, B., KLEIN, C., TOKIMOTO, D., FOIT, C., CALHOUN, D., BERNSTEIN, B. & HANNA, G. J. 2007. Exploratory study comparing the metabolic toxicities of a lopinavir/ritonavir plus saquinavir dual protease inhibitor regimen versus a lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine nucleoside regimen. *J Antimicrob Chemother*, 59, 957-63.
- CAMERON, D. W., HEATH-CHIOZZI, M., DANNER, S., COHEN, C., KRAVCIK, S., MAURATH, C., SUN, E., HENRY, D., RODE, R., POTTHOFF, A. & LEONARD, J. 1998. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 351, 543-9.
- CANIGLIA, E. C., CAIN, L. E., JUSTICE, A., TATE, J., LOGAN, R., SABIN, C., WINSTON, A., VAN SIGHEM, A., MIRO, J. M., PODZAMCZER, D., OLSON, A., ARRIBAS, J. R., MORENO, S., MEYER, L., DEL ROMERO, J., DABIS, F., BUCHER, H. C., WANDELER, G., VOURLI, G., SKOUTELIS, A., LANOY, E., GASNAULT, J., COSTAGLIOLA, D. & HERNAN, M. A. 2014. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology*, 83, 134-41.
- CARR, A. & COOPER, D. A. 2000. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 356, 1423-30.
- CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL 1993. From the Centers for Disease Control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Jama*, 269, 460.
- CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1982. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 31, 365-7.
- CHERNER, M., MASLIAH, E., ELLIS, R. J., MARCOTTE, T. D., MOORE, D. J., GRANT, I. & HEATON, R. K. 2002. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*, 59, 1563-7.
- CHURCHILL, M. J., WESSELINGH, S. L., COWLEY, D., PARDO, C. A., MCARTHUR, J. C., BREW, B. J. & GORRY, P. R. 2009. Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol*, 66, 253-8.
- CLAVEL, F., GUETARD, D., BRUN-VEZINET, F., CHAMARET, S., REY, M. A., SANTOS-FERREIRA, M. O., LAURENT, A. G., DAUGUET, C., KATLAMA, C., ROUZIOUX, C. & ET AL. 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 233, 343-6.
- COLLABORATIVE GROUP ON AIDS INCUBATION AND HIV SURVIVAL 2000. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*, 355, 1131-7.
- CONCORDE-COORDINATING-COMMITTEE 1994. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet*, 343, 871-81.
- CYSIQUE, L. A., VAIDA, F., LETENDRE, S., GIBSON, S., CHERNER, M., WOODS, S. P., MCCUTCHAN, J. A., HEATON, R. K. & ELLIS, R. J. 2009. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73, 342-8.
- D'AQUILA, R. T., HUGHES, M. D., JOHNSON, V. A., FISCHL, M. A., SOMMADOSSI, J. P., LIOU, S. H., TIMPONE, J., MYERS, M., BASGOZ, N., NIU, M. & HIRSCH, M. S. 1996. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Ann Intern Med*, 124, 1019-30.
- DAIG, DEUTSCHE AIDS-GESELLSCHAFT. 2015. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion* [Online]. Available: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%20055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf> [Accessed 03.November 2016].
- DELTA-COORDINATING-COMMITTEE 1996. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet*, 348, 283-91.
- DESPLATS, P., DUMAOP, W., SMITH, D., ADAME, A., EVERALL, I., LETENDRE, S., ELLIS, R., CHERNER, M., GRANT, I. & MASLIAH, E. 2013. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *Neurology*, 80, 1415-23.
- DGN, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE. 2015. *Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen* [Online]. Available: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0441_S1_HIV-1_assoziierte_Erkrankungen_2013_verlaengert.pdf [Accessed 29.Juli 2017].
- DORE, G. J., MCDONALD, A., LI, Y., KALDOR, J. M. & BREW, B. J. 2003. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids*, 17, 1539-45.
- EACS, EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY. 2017. *EACS Guidelines German Version 9.0* [Online]. Available: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf [Accessed 1.November 2017].
- EGGERS, C., ARENDT, G., HAHN, K., HUSSTEDT, I. W., MASCHKE, M., NEUEN-JACOB, E., OBERMANN, M., ROSENKRANZ, T., SCHIELKE, E. & STRAUBE, E. 2017. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Neurology*, 264, 1715-1727.
- EGGERS, C., HERTOQS, K., STURENBURG, H. J., VAN LUNZEN, J. & STELLBRINK, H. J. 2003. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *Aids*, 17, 1897-906.
- EL-SADR, W. M., LUNDGREN, J., NEATON, J. D., GORDIN, F., ABRAMS, D., ARDUINO, R. C., BABIKER, A., BURMAN, W., CLUMECK, N., COHEN, C. J., COHN, D., COOPER, D., DARBYSHIRE, J., EMERY, S., FATKENHEUER, G., GAZZARD, B., GRUND, B., HOY, J., KLINGMAN, K., LOSSO, M., MARKOWITZ, N., NEUHAUS, J., PHILLIPS, A. & RAPPOPORT, C. 2006. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 355, 2283-96.
- ELLIS, R. J., BADIEE, J., VAIDA, F., LETENDRE, S., HEATON, R. K., CLIFFORD, D., COLLIER, A. C., GELMAN, B., MCARTHUR, J., MORGELLO, S., MCCUTCHAN, J. A. & GRANT, I. 2011. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids*, 25, 1747-51.
- EVERS, S., RAHMANN, A., SCHWAAG, S., FRESE, A., REICHELT, D. & HUSSTEDT, I. W. 2004. Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 20, 483-91.
- FANALES-BELASIO, E., RAIMONDO, M., SULIGOI, B. & BUTTO, S. 2010. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*, 46, 5-14.
- FINZI, D., BLANKSON, J., SILICIANO, J. D., MARGOLICK, J. B., CHADWICK, K., PIERSON, T., SMITH, K., LISZIEWICZ, J., LORI, F., FLEXNER, C., QUINN, T. C., CHAISSON, R. E., ROSENBERG, E., WALKER, B., GANGE, S., GALLANT, J. & SILICIANO, R. F. 1999. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*, 5, 512-7.

- FISCHL, M. A., RICHMAN, D. D., GRIECO, M. H., GOTTLIEB, M. S., VOLBERDING, P. A., LASKIN, O. L., LEEDOM, J. M., GROOPMAN, J. E., MILDVAN, D., SCHOOLEY, R. T. & ET AL. 1987. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 317, 185-91.
- GELDERBLUM, H. R., OZEL, M. & PAULI, G. 1989. Morphogenesis and morphology of HIV. Structure-function relations. *Arch Virol*, 106, 1-13.
- GHOSN, J., FLANDRE, P., COHEN-CODAR, I., GIRARD, P. M., CHAIX, M. L., RAFFI, F., DELLAMONICA, P., NGOVAN, P., NORTON, M. & DELFRAISSY, J. F. 2010. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naïve HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. *HIV Med*, 11, 137-42.
- GOTTLIEB, M. S. 2006. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. *Am J Public Health*, 96, 980-1; discussion 982-3.
- GUTMANN, C., CUSINI, A., GUNTARD, H. F., FUX, C., HIRSCHL, B., DECOSTERD, L. A., CAVASSINI, M., YERLY, S. & VERNAZZA, P. L. 2010. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *Aids*, 24, 2347-54.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- HARTH, S. & MÜLLER, S. V. 2004. Regensburger Wortflüssigkeits-Test: Testrezension. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 15, 315-321.
- HEATON, R. K., FRANKLIN, D. R., ELLIS, R. J., MCCUTCHAN, J. A., LETENDRE, S. L., LEBLANC, S., CORKRAN, S. H., DUARTE, N. A., CLIFFORD, D. B., WOODS, S. P., COLLIER, A. C., MARRA, C. M., MORGELLO, S., MINDT, M. R., TAYLOR, M. J., MARCOTTE, T. D., ATKINSON, J. H., WOLFSON, T., GELMAN, B. B., MCARTHUR, J. C., SIMPSON, D. M., ABRAMSON, I., GAMST, A., FENNEMANOTESTINE, C., JERNIGAN, T. L., WONG, J. & GRANT, I. 2011. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*, 17, 3-16.
- HECHT, F. M., BUSCH, M. P., RAWAL, B., WEBB, M., ROSENBERG, E., SWANSON, M., CHESNEY, M., ANDERSON, J., LEVY, J. & KAHN, J. O. 2002. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids*, 16, 1119-29.
- HECHT, R., BOLLINGER, L., STOVER, J., MCGREEVEY, W., MUHIB, F., MADAVO, C. E. & DE FERRANTI, D. 2009. Critical choices in financing the response to the global HIV/AIDS pandemic. *Health Aff (Millwood)*, 28, 1591-605.
- HELD, L., RUFIBACH, K. & SEIFERT, B. 2013. *Medizinische Statistik : Konzepte, Methoden, Anwendungen*, München, u.a., Pearson.
- HUSSTEDT, I. W., REICHEL, D., NEUEN-JAKOB, E., HAHN, K., KASTNER, F., VON EINSIEDEL, R., VIELHABER, B., ARENDT, G. & EVERS, S. 2009. [Highly active antiretroviral therapy of neuro-AIDS. Side effects on the nervous system and interactions]. *Nervenarzt*, 80, 1133-4, 1136-8, 1140-2.
- JENTSCH, R. 2003. FWIT (Farbe-Wort-Interferenztest). In: BERTH, H. & BALCK, F. (eds.) *Psychologische Tests für Mediziner*. 1. Auflage ed. Berlin/Heidelberg: Springer.
- KAHN, J. O. & WALKER, B. D. 1998. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 339, 33-9.
- KRENTZ, H. 2005. *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin Band 2: Schließende statistische Analysen*, Aachen, Shaker Verlag.
- LANDMAN, R., CAPITANT, C., DESCAMPS, D., CHAZALLON, C., PEYTAVIN, G., KATLAMA, C., PIALOUX, G., BENTATA, M., BRUN-VEZINET, F., ABOULKER, J. P. & YENI, P. 2009. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: the 2IP ANRS 127 study. *J Antimicrob Chemother*, 64, 118-25.

- LANG, W., PERKINS, H., ANDERSON, R. E., ROYCE, R., JEWELL, N. & WINKELSTEIN, W., JR. 1989. Patterns of T lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2, 63-9.
- LAVREYS, L., BAETEN, J. M., CHOCHAN, V., MCCLELLAND, R. S., HASSAN, W. M., RICHARDSON, B. A., MANDALIYA, K., NDINYA-ACHOLA, J. O. & OVERBAUGH, J. 2006. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis*, 42, 1333-9.
- LEHRL, S. 1989. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest : MWT-B*, Erlangen, Perimed Fachbuch Verlag Dr. med. Straube.
- LETENDRE, S. 2011. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*, 19, 137-42.
- LETENDRE, S., MARQUIE-BECK, J., CAPPARELLI, E., BEST, B., CLIFFORD, D., COLLIER, A. C., GELMAN, B. B., MCARTHUR, J. C., MCCUTCHAN, J. A., MORGELLO, S., SIMPSON, D., GRANT, I. & ELLIS, R. J. 2008. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 65, 65-70.
- LEVY, R. M., BREDESEN, D. E. & ROSENBLUM, M. L. 1985. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg*, 62, 475-95.
- LEWIN, S. R., EVANS, V. A., ELLIOTT, J. H., SPIRE, B. & CHOMONT, N. 2011. Finding a cure for HIV: will it ever be achievable? *J Int AIDS Soc*, 14, 4.
- LUNDGREN, J. D., BABIKER, A. G., GORDIN, F., EMERY, S., GRUND, B., SHARMA, S., AVIHINGSANON, A., COOPER, D. A., FATKENHEUER, G., LLIBRE, J. M., MOLINA, J. M., MUNDERI, P., SCHECHTER, M., WOOD, R., KLINGMAN, K. L., COLLINS, S., LANE, H. C., PHILLIPS, A. N. & NEATON, J. D. 2015. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*, 373, 795-807.
- MATTLE, H. & MUMENTHALER, M. 2013. *Neurologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- MIND EXCHANGE WORKING GROUP 2013. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis*, 56, 1004-17.
- MOCROFT, A., BRETTE, R., KIRK, O., BLAXHULT, A., PARKIN, J. M., ANTUNES, F., FRANCIOLI, P., D'ARMINIO MONFORTE, A., FOX, Z. & LUNDGREN, J. D. 2002. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *Aids*, 16, 1663-71.
- MORGAN, E. E., WOODS, S. P., SCOTT, J. C., CHILDERS, M., BECK, J. M., ELLIS, R. J., GRANT, I. & HEATON, R. K. 2008. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30, 83-90.
- NIAID, NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES. 2015. *Starting Antiretroviral Treatment Early Improves Outcomes for HIV-Infected Individuals* [Online]. Available: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2015/Pages/START.aspx> [Accessed 31. Mai 2015].
- NOTTET, H. S. & GENDELMAN, H. E. 1995. Unraveling the neuroimmune mechanisms for the HIV-1-associated cognitive/motor complex. *Immunol Today*, 16, 441-8.
- OSIH, R. B., TAFFE, P., RICKENBACH, M., GAYET-AGERON, A., ELZI, L., FUX, C., OPRAVIL, M., BERNASCONI, E., SCHMID, P., GUNTARD, H. F. & CAVASSINI, M. 2010. Outcomes of patients on dual-boosted PI regimens: experience of the Swiss HIV cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 26, 1239-46.
- PALELLA, F. J., JR., DELANEY, K. M., MOORMAN, A. C., LOVELESS, M. O., FUHRER, J., SATTEN, G. A., ASCHMAN, D. J. & HOLMBERG, S. D. 1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338, 853-60.

- PEREZ-VALERO, I., BAYON, C., CAMBRON, I., GONZALEZ, A. & ARRIBAS, J. R. 2011. Protease inhibitor monotherapy and the CNS: peace of mind? *J Antimicrob Chemother*, 66, 1954-62.
- RAVEN, J. 1989. The Raven Progressive Matrices: A Review of National Norming Studies and Ethnic and Socioeconomic Variation within the United States. *Journal of Educational Measurement*, 26, 1-16.
- REITAN, R. M. W., DEBORAH 2009. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery for Adults-Theoretical, Methodological, and Validational Bases. In: GRANT, I. & ADAMS, K. (eds.) *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*. 3.Auflage ed. New York: Oxford University Press, USA.
- RKI, ROBERT KOCH INSTITUT,. 2016. *Epidemiologisches Bulletin* [Online]. Available: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 15.November 2016].
- ROBERTSON, K. R., SMURZYNSKI, M., PARSONS, T. D., WU, K., BOSCH, R. J., WU, J., MCARTHUR, J. C., COLLIER, A. C., EVANS, S. R. & ELLIS, R. J. 2007. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*, 21, 1915-21.
- ROWLAND-JONES, S. L. & WHITTLE, H. C. 2007. Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? *Nat Immunol*, 8, 329-331.
- RUELLE, J., DEBAISIEUX, L., VANCUTSEM, E., DE BEL, A., DELFORGE, M. L., PIERARD, D. & GOUBAU, P. 2012. HIV-1 low-level viraemia assessed with 3 commercial real-time PCR assays show high variability. *BMC Infect Dis*, 12, 100.
- SACKTOR, N. C., BACELLAR, H., HOOVER, D. R., NANCE-SPROSON, T. E., SELNES, O. A., MILLER, E. N., DAL PAN, G. J., KLEEBERGER, C., BROWN, A., SAAH, A. & MCARTHUR, J. C. 1996. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol*, 2, 404-10.
- SACKTOR, N. C., WONG, M., NAKASUJJA, N., SKOLASKY, R. L., SELNES, O. A., MUSISI, S., ROBERTSON, K., MCARTHUR, J. C., RONALD, A. & KATABIRA, E. 2005. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *Aids*, 19, 1367-74.
- SCHMID, P., CONRAD, A., SYNDULKO, K., SINGER, E. J., HANDLEY, D., LI, X., TAO, G., FAHY-CHANDON, B. & TOURTELLOTTE, W. W. 1994. Quantifying HIV-1 proviral DNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and blood of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 7, 777-88.
- SCHMIDT, S. L., OLIVEIRA, R. M., ROCHA, F. R. & ABREU-VILLACA, Y. 2000. Influences of Handedness and Gender on the Grooved Pegboard Test. *Brain and Cognition*, 44, 445-454.
- SCHNEIDER, E., WHITMORE, S., GLYNN, K. M., DOMINGUEZ, K., MITSCH, A. & MCKENNA, M. T. 2008. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*, 57, 1-12.
- SCHULZ, T. F. 2012. Humane Immundefizienzviren (HIV-1, HIV-2). In: SUERBAUM, S., HAHN, H., BURCHARD, G.-D., KAUFMANN, S. E. & SCHULZ, T. (eds.) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin Heidelberg: Springer.
- SHARP, P. M. & HAHN, B. H. 2011. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1, a006841.
- SMITH, C. J., RYOM, L., WEBER, R., MORLAT, P., PRADIER, C., REISS, P., KOWALSKA, J. D., DE WIT, S., LAW, M., EL SADR, W., KIRK, O., FRIIS-MOLLER, N., MONFORTE, A., PHILLIPS, A. N., SABIN, C. A. & LUNDGREN, J. D. 2014. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*, 384, 241-8.
- SMITH, M. K., RUTSTEIN, S. E., POWERS, K. A., FIDLER, S., MILLER, W. C., ERON, J. J., JR. & COHEN, M. S. 2013. The detection and management of early HIV infection: a

- clinical and public health emergency. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 63 Suppl 2, S187-99.
- STASZEWSKI, S., BABACAN, E., STEPHAN, C., HABERL, A., CARLEBACH, A., GUTE, P., KLAUKE, S., HERMSCHULTE, Y., STUERMER, M. & DAUER, B. 2006. The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 58, 1024-30.
- STEULER, H., STORCH-HAGENLOCHER, B. & WILDEMANN, B. 1992. Distinct populations of human immunodeficiency virus type 1 in blood and cerebrospinal fluid. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 8, 53-9.
- TEWES, U. 1991. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 : HAWIE-R ; Handbuch und Testanweisung*, Bern, Hans Huber.
- ULBRICHT, K. U., BEHRENS, G. M., STOLL, M., SALZBERGER, B., JESSEN, H., JESSEN, A. B., KUHLMANN, B., HEIKEN, H., TREIN, A. & SCHMIDT, R. E. 2011. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naive HIV-1-Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. *Open AIDS J*, 5, 44-50.
- UNAIDS. 2016a. *AIDS by the numbers 2016* [Online]. Available: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf [Accessed 21. Oktober 2016].
- UNAIDS. 2016b. *Prevention Gap Report* [Online]. Available: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf [Accessed 21. Oktober 2016].
- UNAIDS. 2016c. *FACT SHEET 2016* [Online]. Available: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf [Accessed 21. Oktober 2016].
- VON GIESEN, H. J., HASLINGER, B. A., ROHE, S., KOLLER, H. & ARENDT, G. 2005. HIV Dementia Scale and psychomotor slowing--the best methods in screening for neuro-AIDS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17, 185-91.
- VON GIESEN, H. J., HEFTER, H., ROICK, H., MAUSS, S. & ARENDT, G. 1994. HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. *J Neurol*, 242, 20-5.
- WALLACE, M. R., NELSON, J. A., MCCUTCHAN, J. A., WOLFSON, T. & GRANT, I. 2001. Symptomatic HIV seroconverting illness is associated with more rapid neurological impairment. *Sex Transm Infect*, 77, 199-201.
- WEISS, R. A. 2002. HIV receptors and cellular tropism. *IUBMB Life*, 53, 201-5.

Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt für die Überlassung der Fragestellung und die hervorragende Unterstützung bedanken.

Herrn Eser Orhan danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Außerdem gilt mein aufrichtiger Dank meinen Freunden Herrn Patric Salize für seine Unterstützung bezüglich Form und Struktur dieser Arbeit und seinen hilfreichen Anregungen sowie Herrn Daniel Worku für seinen unermüdlichen Zuspruch und das Gegenlesen meiner Promotionsarbeit.

Des Weiteren möchte ich meiner Mutter und meiner Schwester herzlich danken, die mich mit stetiger Zuversicht während des Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit unterstützten.