

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

„Gibt es Hinweise auf eine Neurotoxizität der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART)?“

Dissertation

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

vorgelegt von

Miriam Piek

2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. med Roland Fenk

Zusammenfassung Deutsch

In der Ära der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) geraten durch eine bessere Lebenserwartung HIV-positiver Patienten Langzeitnebenwirkungen in den Fokus, welche die Lebensqualität der Patienten und deren Compliance maßgeblich beeinflussen. Mit Einführung der cART hat sich die Inzidenz neurologischer Defizite bei HIV-Infizierten verringert, dennoch persistieren in vielen Fällen milde Defizite (Sacktor et al., 2001). Diskutiert wird als Ursache unter anderem ein neurotoxischer Effekt der cART (Cysique et al., 2009).

In der HIV-Ambulanz der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf werden HIV-positive Patienten mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie regelmäßig auf Defizite untersucht. Es wurden retrospektiv die Daten von mehr als 4000 Patienten nach pathologischen Testergebnissen vor cART-Beginn Zeitpunkt (T-1) mit einer Besserung in dem Zeitraum nach Therapiebeginn (T0) und einer erneuten Verschlechterung (T1) ausgewertet. Es wurden Patienten mit einem sogenannten Nukleosid- „back-bone“ (ABC/3TC oder TDF-TAF/FTC) in Kombination mit einem Nicht-Nukleosid-analogen Hemmer der reversen Transkriptase (NNRTI) oder einem Proteasehemmer (PI) eingeschlossen. Wir selektierten 929 Patienten unter ABC/3TC und 325 unter TDF-TAF/FTC. 27% der Patienten mit ABC/3TC – und 22.5% mit TDF-TAF/FTC –haltigen Kombinationstherapien verschlechterten sich neuropsychologisch trotz einer effektiv supprimierten Viruslast im Blut innerhalb der dem Therapiebeginn folgenden Dekade kontinuierlich. Wir klassifizierten diese Patienten als „potenziell von neurotoxischen cART-Nebenwirkungen“ betroffen. Patienten mit virologischem Versagen bei sich verschlechternden neuropsychologischen Ergebnissen unter cART dienten als Kontrollgruppe. 5% der ABC/3TC- und 3,9% der TDF-TAF/FTC-behandelten Patienten hatten eine nachweisbare Viruslast im Liquor, also ein kompartimentgebundenes virologisches Versagen. 20% der ABC/3TC- und 16.8% der TDF-TAF/FTC-Behandelten wiesen ein Liquorlactat > 2,5 mmol/l auf, während die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze lag. Wir klassifizierten Letztere als Patienten mit einer „cART“-Neurotoxizität.

Diese Daten wurden retrospektiv erhoben und müssen in prospektiven Untersuchungen verifiziert werden.

Zusammenfassung Englisch

Since the introduction of cART (combination antiretroviral therapy) life expectancy of HIV+ patients has increased dramatically during the last decades. With this increased life expectancy problems as treatment side-effects became a research topic. It is well known that severe HIV-induced neurological impairment has also been reduced in frequency, but still mild neurological deficits persist (Sacktor et al., 2001). Whether these deficits are a result of the disease itself or represent a side-effect of cART is still under investigation (Cysique and Brew, 2009). In the Neurological out-patient department of the University Hospital of Düsseldorf HIV+ patients are continuously followed up for these deficits using various neuropsychological tests. For the current study, we retrospectively analyzed the data of more than 4000 patients with pathological test results before cART-initiation (T-1) who first improved or normalized (T0) and then worsened again (T1) during unchanged therapy. Patients with combination therapies of a nucleosid “back-bone” (ABC/3TC or TDF-TAF/FTC) combined with a non-nucleosid-analogue inhibitor of the reverse transcriptase (NNRTI) or a protease-inhibitor (PI) were included in the analysis. The follow up period was 10 years.

929 patients meeting the criteria mentioned above had been treated with ABC/3TC and 325 patients with TDF-TAF/FTC therapy. 27% of the ABC/3TC- and 22.5% of the TDF-TAF/FTC patients showed a continuous neurological worsening during the course of therapy although their plasma viral load was effectively controlled. These patients were classified as having „potential cART neurotoxic side effects“. Patients with detectable plasma viral load and worsened test results under stable cART, i.e. with virological failure served as controls. In 5% of the ABC/3TC treated patients and in 3.9% of the TDF-TAF/FTC treated patients we observed a detectable CSF viral load. 20% of the ABC/3TC patients and 16.8% of the TDF-TAF/FTC patients showed a pathologically elevated CSF lactate while CSF- viral load was undetectable. To our opinion the results of the latter group strongly indicate neurotoxic side-effects of cART.

Our retrospective data suggest a possible neurotoxic effect of cART. The underlying pathomechanism are unclear so far. Prospective studies are warranted for confirming our data.

Abkürzungsverzeichnis

AAN	<i>engl. American Academy of Neurology</i>
AIDS	<i>engl. acquired immunodeficiency syndrome</i>
ANI	<i>engl. asymptomatic neurocognitive impairment</i>
ANOVA	<i>engl. analysis of variance</i>
ANPD	HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit
ATN	distal-symmetrische toxische Neuropathie
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidin/ Zidovudin
cART	<i>engl. combined antiretroviral therapy</i>
CDC	engl. Center for Disease Control, USA
CMV	<i>Humanes Cytomegalievirus</i>
CPE	<i>engl. cerebral penetration effectiveness</i>
CT	<i>engl. contraction time</i>
D4T	Zalcitabin
DAIG	Deutsche-AIDS-Gesellschaft
ddc	Stavudin
ddi	Didanosin
d4T	Stavudin
DSP	distal-sensible Polyneuropathie
EFV	Efavirenz
HAART	<i>engl. highly active antiretroviral therapy</i>
HAD	<i>engl. HIV-associated dementia</i>

HAND	<i>engl. HIV-associated neurocognitive disorder</i>
HIV	<i>engl. human immunodeficiency virus</i>
HNRC	<i>engl. HIV Neurobehavioral Research Center</i>
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
LPV	Lopinavir
MNCD	HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit
MND	<i>engl. HIV-associated mild neurocognitive disorder</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	<i>engl. Men who have sex with man</i>
MWTb-Test	Mehrfach-Wortschatz Test
NAA	N-Acetyl-D-Aspartat
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTIs	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitoren
PCR	<i>engl. Polymerase chain reaction</i>
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
RT	<i>engl. reaction time</i>
RTV	Ritonavir
SIV	<i>engl. Simianes Immundefizienz-Virus</i>
TFV	Tenofovir
VL	Viruslast
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Die HIV-Infektion.....	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Geschichte	1
1.1.3	Epidemiologie.....	2
1.1.4	Pathophysiologie	3
1.1.5	Laborchemische Marker	4
1.1.6	Stadien	5
1.1.7	Therapieoptionen.....	8
1.1.8	Die HIV-assoziierte neurokognitive Störung	9
1.2	Medikamentöse Therapie.....	12
1.2.1	Substanzen	12
1.2.2	Kivexa® und Truvada®	17
1.3	Nebenwirkungen der cART	18
1.3.1	Allgemein.....	18
1.3.2	Neurotoxizität.....	19
2	Zielsetzung der Arbeit.....	20
3	Material und Methoden.....	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Studiendesign	24
3.3	Untersuchungsablauf	24
3.4	Liquordiagnostik.....	27
3.5	Statistische Methoden.....	27
4	Ergebnisse.....	28
4.1	Ergebnisse der Motorik	28

4.2	Viruslast nach 10 Jahren Therapie	31
4.3	Entwicklung der Viruslast	32
4.4	Mittlere Behandlungsdauer	36
4.5	Liquorproben	37
5	Diskussion	37
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
5.2	Kivexa® und Truvada®	37
5.3	Neurokognitive Defizite unter der cART	39
5.4	Viral escape	39
5.5	Mitochondriopathien	40
5.6	Neurotoxizität der cART im zentralen Nervensystem	41
6	Ausblick	43
7	Literaturverzeichnis	45

1 Einleitung

1.1 Die HIV-Infektion

1.1.1 Definition

Das *human immunodeficiency virus* (HIV) befällt das menschliche Immunsystem. Dadurch führt es zu einer Reduktion der Abwehrzellen (CD4+-Zellen) und langfristig zu einer Immunschwäche. Nach einem symptomfreien Intervall wird der Betroffene anfällig für Infektionen und Tumorerkrankungen; diese Erkrankung wird als *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), „erworbenes Immundefizienzsyndrom“ bezeichnet. Unbehandelt führt es zum Tod.

1.1.2 Geschichte

Es gibt verschiedene Theorien zur Entstehung des HIV, wobei bisher keine eindeutig belegt werden konnte (Schulz et al., 2016). So weist das HIV starke Ähnlichkeiten zu dem bei Affen vorkommenden *simian-immundeficiency-Virus* (SIV) auf. Eine Theorie besagt, dass es in Zentralafrika zur Übertragung des Virus von Schimpansen auf Menschen gekommen sei. Die älteste Blutprobe, in der das HI-Virus nachgewiesen wurde, stammt von einem Mann aus dem Kongo, entnommen 1959. Ihre Authentizität ist aber nicht sicher belegt (Nahmias et al., 1986).

1981 wurden erstmals Zeichen einer bisher unbekanntem Erkrankung beschrieben. Michael Gottlieb von der University of California, Los Angeles, stellte eine Lungenentzündung bei mehreren zuvor gesunden, homosexuellen Männern fest (M. Stoll et al., 2018). Diese wurde durch den Pilz *Pneumocystis jirovecii* verursacht und ist eine typische Infektion bei Patienten mit Immunschwäche. Es folgte ein Bericht in der New York Times über eine Reihe weiterer ungewöhnlicher Krankheitsfälle bei homosexuellen Männern, die als Hinweise auf eine Immunschwäche gedeutet werden mussten. Weitere Untersuchungen der US-Gesundheitsbehörde (CDC) ließen einen parenteralen Übertragungsweg vermuten.

Im Jahr 1982 wurde dieses Phänomen erstmals als *acquired immunodeficiency syndrome* („AIDS“) bezeichnet (Stoll et al., 2018). 1983 gelang es Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi vom Institut Pasteur in Paris erstmals, den Erreger dieser Erkrankung, ein bisher unbekanntes Retrovirus, zu isolieren (Stoll et al.,

2018). 2008 wurden sie für ihre Entdeckung mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Das neu entdeckte Virus wurde 1986 erstmals als *human immunodeficiency virus* („HIV“) bezeichnet.

Mit der Identifizierung des Erregers stellte sich nun die Frage nach Behandlungsmöglichkeiten: Das ursprünglich als Krebstherapeutikum entwickelte Azidothymidin (AZT/ Zidovudin) wurde 1987 als erstes antiretrovirales Medikament zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. In der Behandlung von AIDS bedeutete dies einen Meilenstein, da sich die Prognose der Infizierten stark verbesserte. Der anfänglichen Euphorie folgte jedoch Ernüchterung. In den damals üblichen hohen Dosen hat Zidovudin starke Nebenwirkungen. Auch wurde es als Monotherapie angewendet, was zu einem raschen Nachlassen des positiven Behandlungseffekts führte. Neben Zidovudin als nukleosidischem Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) wurden in den nachfolgenden Jahren weitere Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten zugelassen. Auf Studien gestützt entwickelte sich die Monotherapie zu einer Kombinationstherapie (*highly active antiretroviral therapy* = HAART), heutzutage als *combined antiretroviral therapy* (cART) bezeichnet (Hammer et al., 1996). Mit Hilfe dieser Therapieform vollzog sich innerhalb weniger Jahre die Wandlung der bislang tödlich verlaufenden HIV-Infektion zu einer chronischen, gut kontrollierbaren Erkrankung.

1.1.3 Epidemiologie

Das HIV tritt global auf und kostet Millionen Menschen das Leben. Laut Erhebung von UNAIDS waren 2018 weltweit 37,9 Millionen Menschen mit HIV infiziert, 770000 starben an den Folgen der Infektion. Die Anzahl der Neuinfektionen ist rückläufig, sie fiel um 16% von 2,1 Millionen 2010 auf 1,7 Millionen 2018. (UNAIDS, 2019)

Von den weltweit Infizierten erhielten Ende Juni 2019 24,5 Millionen eine antiretrovirale Therapie. Zur Eindämmung der HIV-Epidemie setzen hier Programme der WHO und anderer Organisationen an. Durch zahlreiche Investitionen steigt die Zahl derer, die Zugang zu einer Therapie haben, kontinuierlich. Trotzdem bleibt sie immer noch einem Großteil der HIV-Infizierten verwehrt. Die meisten HIV-Positiven leben mit 20,6 Millionen Betroffenen in Ost- und Südafrika. In

West- und Zentraleuropa sowie Nordamerika leben 2018 2,2 Millionen Infizierte. (UN-AIDS, 2019)

In Deutschland waren laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts Ende 2018 etwa 87900 Menschen mit HIV infiziert. Der Anteil der Männer war mit 70600 deutlich höher als der der Frauen mit 17300. Den Hauptübertragungsweg stellten mit 54200 Infizierten sexuelle Kontakte unter Männern. (Robert-Koch-Institut, 2018)

1.1.4 Pathophysiologie

Die Übertragung des HI-Virus geschieht nahezu ausschließlich über Körperflüssigkeiten (Schulz et al., 2016). Potenziell infektiös sind Blut, Vaginalsekret, Samenflüssigkeit und Muttermilch. Auch durch engen Kontakt von Schleimhäuten und deren Verletzung kann das Virus übertragen werden. Am häufigsten wird das HI-Virus sexuell übertragen, zumeist beim ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner/ einer infizierten Partnerin. Dabei kann Blut oder Genitalflüssigkeit des Infizierten mit Schleimhautverletzungen des Sexualpartners in Berührung kommen, wodurch das Virus übertragen wird. Das individuelle Infektionsrisiko ist von Kofaktoren abhängig, zum Beispiel der Sexualpraxis (Stoll et al., 2018). Ein promiskuitives Verhalten erhöht die Wahrscheinlichkeit, mit einem infizierten Partner in Kontakt zu kommen. Die Plasmaviruslast hat ebenfalls Einfluss auf das Ansteckungsrisiko.

Ein weiterer wichtiger Übertragungsweg ist das gemeinsame Benutzen von Spritzenbesteck unter Drogenkonsumenten (Stoll et al., 2018). Durch Aspiration von Blut des Infizierten verbleibt kontaminiertes Blut in der Spritze und ist beim nachfolgenden Benutzen eine gefährliche Infektionsquelle.

Das Virus kann zudem von einer infizierten Mutter auf ihr Kind übertragen werden (Stoll et al., 2018). Dies kann intrauterin, aber vor allem auch während der Geburt geschehen. Auch beim Stillen besteht ein Infektionsrisiko. Mit einer konsequenten antiviralen Therapie lässt sich dieses Risiko aber eindämmen.

Parenteral kann das HIV durch die Gabe kontaminierter Blutprodukte weitergegeben werden (Stoll et al., 2018). Seit der Einführung der Testung von Blutpro-

dukten auf HI-Viren und der Verabschiedung des entsprechenden Transfusionsgesetzes hat dieser Übertragungsweg in Deutschland stark an Bedeutung verloren. Es gibt aber noch Betroffene, die sich vor der Einführung dieser Maßnahmen über Blutprodukte infiziert haben.

Das HI-Virus ist ein Retrovirus aus der Gattung der Lentiviren. Man unterscheidet HIV 1 und HIV 2. Letzteres kommt vor allem in Westafrika und Indien vor (Schulz et al., 2016). Eine HIV-Infektion ist durch eine persistierende Virämie und einen Befall des ZNS gekennzeichnet. Das Virus enthält im Kern sein Genom in Form von zwei einzelnen RNA-Strängen. Zur Vermehrung besitzt es die Enzyme Reverse Transkriptase, die Virus-Protease und die Integrase. Da das viruseigene Genom nur wenige Gene enthält, nutzt es die Substrate der Wirtszelle. Es kann nach Eindringen in die Blutbahn alle Zellen befallen, die den CD4+-Rezeptor exprimieren. Dies betrifft unter anderem Zellen des ZNS, aber vor allem die T-Zellen. T-Zellen sind Bestandteile der Lymphozytenpopulation. Sie dienen der Immunabwehr, indem sie mit ihrem Rezeptor, dem T-Zell-Rezeptor, an Antigene binden. Diese Antigene müssen von einer antigenpräsentierenden Zelle (APC) angeboten werden. Sogenannte Helferproteine stabilisieren die Bindung des T-Zell-Rezeptors an die antigenpräsentierende Zelle. Zu diesen Helferproteinen gehören CD4+ und CD8+. CD4+-positive T-Zellen (= T-Helferzellen) haben eine besondere Bedeutung in der Abwehr von Viren. Im normalen Blut eines Erwachsenen machen T-Helferzellen 27-57% der Lymphozyten, also etwa 310-1570 Zellen/ μ l aus. Ist das Virus einmal in die Zelle eingedrungen, beginnt die Reverse Transkriptase mit der Replikation. Das Produkt kann dann in das Genom der Wirtszelle integriert werden. Bis mit der effektiven Produktion von viralem Material begonnen wird, kann sich eine bis zu Jahren dauernde Latenzphase anschließen. Über Viruspartikel werden diese neu synthetisierten Proteine ins Blut abgegeben. Durch den Angriff des Virus auf die CD4+-Zellen werden diese in ihrer eigentlichen Funktion behindert bzw. sterben ab, was die Immunabwehr einschränkt (Schulz et al., 2016).

1.1.5 Laborchemische Marker

Als klinischer Marker der HIV-Infektion dient die quantitative Messung der CD4+-Zellen im Blut (Stoll et al., 2018). Ein weiterer Standardparameter ist die Viruslast

(VL), welche in allen Körperkompartimenten bestimmt werden kann. Sie bezeichnet die Menge der HI-Viren in Viruskopien/ml Blut. Je mehr das Virus repliziert, umso mehr Kopien können gemessen werden. Deshalb eignet sich die VL auch als Verlaufsparemeter.

Zur Abklärung eines Verdachts „Neurotoxizität“ wird das Laktat im Liquor bestimmt. Es ist sowohl im Blut als auch im Liquor u.a. ein Indikator für Zelluntergang. So ist bekannt, dass das Laktat im Liquor bei Ischämie oder Hirnblutungen, epileptischen Anfällen, Traumata, Meningitiden oder Intoxikationen ansteigt.

1.1.6 Stadien

Die gängige Stadieneinteilung der HIV-Infektion wurde 2008 vom *Center for Disease Control* (CDC), USA 2008, etabliert. Sie gilt für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene und dient der Abschätzung des Grades und der Schwere einer HIV-Infektion. Die Stadieneinteilung beruht auf den CD4+-Zell-Zahlen (Anzahl/ μ l) und dem Vorhandensein einer AIDS-definierenden Erkrankung beziehungsweise von Krankheitssymptomen, die der HIV-Infektion zuzuordnen sind (Stoll et al., 2018):

Laborchemische Kategorien

Kategorie 1

ab 500/ μ l CD4+-Zellen

Kategorie 2

200-499/ μ l CD4+-Zellen

Kategorie 3

< 200/ μ l CD4+-Zellen

Klinische Kategorien

Kategorie A

- Asymptomatische HIV-Infektion
- persistierende generalisierte Lymphadenopathie
- akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)

Kategorie B

- Krankheitssymptome oder Erkrankungen, nicht Kategorie C, ursächlich ist HIV-Infektion
- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektion

- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder therapieresistent sind
- Zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ
- Fieber über 38,5 Grad Celsius
- länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe
- Orale Leukoplakie
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiv
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Tuben- oder Ovarialabszesses
- Periphere Neuropathie
- Mikroangiopathie an Retina und Konjunktiven
- Kutane Xerodermie- und mukosale Sicca-Syndrome

Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)

- Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Candida-Infektion in Ösophagus, Bronchien, Trachea oder Lunge
- Chronische Herpes simplex Schleimhautulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis
- Humanes Cytomegalievirus (CMV) - Retinitis oder systemische CMV-Infektion
- >1 Salmonellen-Septikämien
- >1 bakterielle Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen
- Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion
- Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Mykobakterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitt, immunoblastisch oder primär zerebral)
- Invasives Zervixkarzinom
- HIV-Enzephalopathie
- Progressiv multifokale Leukenzephalopathie
- Wasting Syndrom

Laborchemische Kategorie	Klinische Kategorie		
	A	B	C
<i>CD4+-Zellen</i>			
1 (<i>ab 500/μl</i>)	Stadium 1	Stadium 1	Stadium 1
2 (<i>200 - 499/μl</i>)	Stadium 2	Stadium 2	Stadium 2
3 (<i>< 200/μl</i>)	Stadium 3	Stadium 3	Stadium 3

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion nach laborchemischen und klinischen Parametern (Stoll et al., 2018)

Ohne antiretrovirale Therapie verläuft die HIV-Infektion in der Regel in drei klinischen Phasen. Nach der Erstinfektion bemerkt der Patient eine grippeähnliche Symptomatik mit Lymphknotenschwellung, Exanthenen und Pharyngitis (Schulz et al., 2016). Dieses klinische Bild wird als akutes retrovirales Syndrom bezeichnet. Die Symptome sind nicht sehr spezifisch und können leicht verkannt werden. Die HIV-Antikörper im Rahmen einer HIV-Testung können noch negativ sein, obwohl im Blut eine massive Virämie festzustellen ist. Der Patient ist in dieser Phase hoch infektiös. Sie dauert meist nicht mehr als vier Wochen (Schulz et al., 2016).

Dem schließt sich das asymptomatische Stadium, eine klinische Latenzphase, an (Stoll et al., 2018). Diese dauert meist Jahre. Kontinuierlich fallen die CD4+-T-Zellen, und es kann ein Lymphadenopathie-Syndrom entstehen.

In der symptomatischen Phase wird der Infizierte erstmals klinisch auffällig. Es kommt zu einer B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. In der laborchemischen Untersuchung zeigt sich oft eine Verminderung mehrerer Blutzellreihen sowie eine deutlich verringerte CD4+-Zellzahl (Stoll et al., 2018).

Als Zeichen der erworbenen Immunschwäche treten in der CDC-Klassifikation gelistete AIDS-definierende Erkrankungen auf. Sie enden ohne effektive antiretrovirale Therapie tödlich. Typisch sind opportunistische Infektionen und Virus-assoziierte Tumore (Stoll et al., 2018).

Eine Beteiligung des ZNS tritt in verschiedenen Krankheitsphasen auf.

1.1.7 Therapieoptionen

Trotz massiver Forschungsaktivitäten existiert zurzeit keine kausale Therapie der HIV-Infektion, das heißt eine Eradikation des Virus ist nicht möglich.

Es gibt verschiedene Ansätze zur Entwicklung eines Präventivimpfstoffs. So erregte eine Studie 2013 mediale Aufmerksamkeit. Rhesusaffen wurden mit einem rekombinanten viralen Vektor geimpft, woraufhin bei der Hälfte der Affen eine SIV-Infektion ausheilte. Es ist bisher jedoch unklar, ob sich dieses Verfahren auch auf den Menschen anwenden lässt (Hansen et al., 2013). Bisher wurde noch kein Impfstoff zur primären Prävention einer HIV-Infektion zugelassen.

Seit Ausbruch der AIDS-Epidemie in den 1980er Jahren sind zahlreiche Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion entwickelt worden. Jede Substanzklasse greift an einem anderen Punkt, von dem Andocken des Virus an die Zielzelle bis zu seiner Integration in die Wirtszelle, an. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass es sinnvoll ist, verschiedene Substanzklassen miteinander zu kombinieren. Dadurch entstand nach 1996 der Begriff der *highly active antiretroviral therapy* (HAART). Zum Standardschema gehörte es, zwei NRTIs mit einer Substanz aus der Reihe der Proteaseinhibitoren (PIs) oder der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) zu kombinieren. Inzwischen hat sich der Begriff *combination antiretroviral therapy* (cART) etabliert, der treffender die Kombination von mehreren Medikamenten unterschiedlicher pharmakologischer Gruppen beschreibt. Diese wird als Dauertherapie bei bestehender HIV-Infektion eingesetzt.

Substanzen der cART können auch als Postexpositionsprophylaxe (PEP) zur Verhinderung einer HIV-Infektion eingesetzt werden, wenn ein Patient in Kontakt mit virushaltigem Material einer HIV-positiven Person gekommen ist. Dies betrifft Blut, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret oder Liquor. Zur Übertragung muss das Virus in den Körper gelangen, wie durch Kontakt mit offenen Wunden, ungeschützten Sexualverkehr, gemeinsamen Gebrauch von Spritzutensilien und Transfusionen von kontaminiertem Blut. Die Infektionswahrscheinlichkeit ist dabei abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z.B. der Plasmaviruslast des Infizierten. Die

Indikation zur Postexpositionsprophylaxe ist abhängig von verschiedenen Risikofaktoren und sollte von einem im Umgang mit der HIV-Infektion erfahrenen Arzt gestellt werden.

Seit September 2019 ist die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Sie wird von HIV-Negativen und Angehörigen einer Risikogruppe entweder kontinuierlich oder anlassbezogen prophylaktisch eingenommen und soll eine HIV-Infektion verhindern.

Da eine Heilung bisher nicht möglich ist, ist eine lebenslange Therapie nötig; Ziel ist die Eindämmung der Virusvermehrung im Körper. Die Suppression der körpereigenen Immunabwehr soll verhindert und damit ein intaktes Immunsystem aufrechterhalten werden. Marker hierfür sind die Plasma-Viruslast sowie die CD4+-Zellzahl. Außerdem spricht auch der Gesundheitszustand des Patienten (z.B. keine bisherigen AIDS-definierenden Erkrankungen) für eine erfolgreiche Therapie. Neben der Therapie nach Laborwerten ist auch das Befinden des Patienten zu berücksichtigen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die Compliance, das heißt die Bereitschaft des Patienten, sich an eine festgesetzte Therapie zu halten. Beeinflusst wird die Compliance zum Beispiel durch die Anzahl der täglichen Tabletteneinnahmen oder durch spürbare Nebenwirkungen (Sabaté et al., 2003).

1.1.8 Die HIV-assoziierte neurokognitive Störung

(HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*)

Es ist bekannt, dass Patienten durch eine HIV-Infektion neurokognitiv beeinträchtigt werden können. Das Spektrum ist hierbei vielfältig und umfasst die HIV-assoziierte Demenz, Myelopathien, Polyneuro- und Myopathien sowie das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS). Auch durch opportunistische Infektionen und HIV-bedingte Komorbiditäten kann es zu einer Beeinflussung der kognitiven Leistung kommen.

Der Begriff „HAND“ steht für HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung (*HIV-1-associated neurocognitive disorder*). Trotz der Blut-Hirnschranke, die das Gehirn vom Rest des Körpers trennt, kann das HI-Virus das ZNS befallen. Es repliziert

dort in den Mikrogliazellen und Makrophagen. Ausgelöst wird außerdem eine Immunreaktion. Beides führt zu einer Funktionseinschränkung und letztendlich zu einer Zerstörung von Neuronen.

„HAND“ kann sich klinisch unterschiedlich äußern. So treten Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und/oder eine allgemeine Verlangsamung auf. Auffällig sind Störungen der Feinmotorik und die Entwicklung eines Tremors. Begleitend können psychiatrische Störungen wie Depressionen und der Verlust sozialer Kompetenzen hinzutreten. Am Ende münden die Symptome in eine manifeste Demenz.

Durch die höhere Lebenserwartung seit Einführung der cART ist die Prävalenz von „HAND“ gestiegen (Sacktor et al., 2001), wobei jedoch der Anteil der klinisch manifesten Demenzen gesunken und der an leichten neurokognitiven Defiziten gestiegen ist (Heaton et al., 2010; Heaton et al., 2011). Bei der Behandlung der HIV-Erkrankung und Prävention von „HAND“ werden ZNS-gängige Substanzen verwendet. Diese sollen die Virusreplikation im Gehirn verhindern.

Mit der Erforschung von „HAND“ wurden verschiedene Klassifikationssysteme zur Diagnose und Einteilung eingeführt und weiterentwickelt. So legte die *American Academy of Neurology* (AAN) 1991 hierzu erste Kriterien fest (American Academy of Neurology of Neurology AIDS Task Force, 1991). Das *HIV Neurobehavioral Research Center* (HNRC) der University of California San Diego verfeinerte die Version der AAN. Antinori et al. veröffentlichten 2007 eine Überarbeitung der beiden Klassifikationssysteme, welche unter dem Begriff „Frascati-Kriterien“ bekannt wurde (Antinori et al., 2007).

Die Kriterien stellen sich nach Antinori et al. (Antinori et al., 2007) sowie der S1-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (Arendt et al., 2012) wie folgt dar:

Erste Stufe asymptomatisches, HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit (ANPD):

1. Erworbenes Defizit in kognitiven Leistungen unterschiedlicher Kategorien (in der verbalen Flüssigkeit, den Exekutivfunktionen, in der Geschwindig-

keit der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit, dem Arbeitsgedächtnis, in verbalem und visuellem Lernen sowie in der visuellen Informationsverarbeitung); die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.

2. Die Einbußen beeinträchtigen das Alltagsleben nicht.
3. Die Dauer der Defizite beträgt mehr als einen Monat.
4. Andere Gründe für ein ANPD müssen ausgeschlossen werden, das heißt, es dürfen keine schweren depressiven Episoden, keine Psychosen und kein chronischer Drogen- und/oder Alkoholgebrauch vorliegen.

Zweite Stufe HIV-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit (MNCD):

1. Die Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests müssen außerhalb der einfachen Standardabweichung liegen.
2. Die kognitiven Einschränkungen machen sich im Alltag bemerkbar:
 - a. Die Patienten klagen über reduzierte intellektuelle Präsenz, Ineffizienz im Beruf und eigenem Haushalt sowie Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion.
 - b. Die unter a. genannten Defizite müssen durch die Familie und/oder den Partner/die Partnerin eines Patienten primär erwähnt oder bestätigt werden.
3. und 4. wie bei ANPD

Dritte Stufe HIV-assoziierte Demenz (HAD):

1. Erhebliche kognitive Beeinträchtigung in mindestens zwei psychometrischen Testverfahren in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen; die Testergebnisse liegen außerhalb der zweifachen Standardabweichung.
2. Das Alltagsleben ist ohne fremde Hilfe nicht zu bewältigen.
3. und 4. wie bei ANPD und MNCD

Die Stadieneinteilung orientiert sich an den Ergebnissen neurokognitiver Tests sowie an der Dauer der Symptome und dem Grad der Einschränkung im Alltag (Antinori et al., 2007). Allen Stadien ist gemein, dass zur Diagnosestellung Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests außerhalb der Norm liegen müssen, also außerhalb der einfachen Standardabweichung in den Stadien

ANPD und MNCD, und bei der dritten Stufe außerhalb der zweifachen Standardabweichung in zwei verschiedenen kognitiven Domänen (Antinori et al., 2007).

Im Gegensatz zu den Stadien ANPD und MNCD, welche bei Besserung als „in Remission“ bezeichnet werden, bleibt die Diagnose HAD bestehen (Arendt et al., 2012). „Beachtet werden sollten laut Leitlinien als interferierende primäre Variablen: Alter, Hepatitis C-Infektion, Alzheimer-Demenz, psychiatrische Erkrankungen, Schädelhirntrauma in der Vorgeschichte, und als sekundäre Variablen: Drogen- und Alkoholmissbrauch sowie opportunistische zerebrale Infektionen“ (Arendt et al., 2012).

Im Mind Exchange Working Program 2013 (Mind Exchange Working, 2013), etabliert von einer internationalen Wissenschaftlergruppe, wurden Kriterien festgelegt, welche zur HAND-Diagnostik angewandt werden sollten. „Es sollten sprachliche Fähigkeiten, komplexe Aufmerksamkeit, Abstraktionsvermögen und Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Fähigkeiten erfasst werden“ (Mind Exchange Working, 2013). Um frühzeitig intervenieren zu können, wird ein regelmäßiges Screening auf „HAND“ empfohlen. Dies sollte „zeitnah nach Diagnosestellung und am besten vor Beginn einer cART-Therapie, dann in regelmäßigen Abständen erfolgen“ (Mind Exchange Working, 2013).

1.2 Medikamentöse Therapie

1.2.1 Substanzen

Zur Therapie der HIV-Infektion sind fünf Substanzklassen zugelassen:

- Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)
- Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)
- Protease-Inhibitoren (PIs)
- Booster
- Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
- Integrase-Inhibitoren

Nukleosidanalogue/ Nukleotidanalogue Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

<i>Wirkstoff</i>	<i>Abkürzung</i>
Abacavir	ABC
Didanosin	ddi
Emtricitabin	FTC
Lamivudin	3TC
Tenofovirdisoproxil	TDF
Tenofoviralafenamidfumarat	TAF
Zidovudin	AZT

Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Doravirin	DOR
Efavirenz	EFV
Etravirin	ETV
Nevirapin	NVP
Rilpivirin	RPV

Protease-Inhibitoren

Atazanavir	ATV
Darunavir	DRV
Fosamprenavir	FPV
Lopinavir+Ritonavir	LPV
Saquinavir	SQV

Booster-Substanzen

Cobicistat	COB
Norvir	RTV

Entry-Inhibitoren

<i>Wirkstoff</i>	<i>Abkürzung</i>
Enfuvritide	ENF
Maraviroc	MVC

Integrase-Inhibitoren

Bictegravir	BIC
Dolutegravir	DTG
Elvitegravir*	EVG
Raltegravir	RAL

Kombinationspräparate

<i>Wirkstoff</i>	<i>Abkürzung</i>	<i>Handelsname</i>
Tenofoviridisoproxil+ Emtricitabin+Efavirenz	TDF+FTC+EFV	Atripla®
Bictegravir+ Tenofoviralfenamid+ Emtricitabin	BIC+TAF+FTC	Biktarvy®
Lamivudin+Zidovudin	3TC+AZT	Combivir®
Doravirin+Tenofoviridisop- roxil+Lamivudin	DOR+TDF+3TC	Delstrigo®
Tenofoviralfenamid+ Emtricitabin	TAF+FTC	Descovy®
Lamivudin+ Dolutegravir	3TC+DTG	Dovato®
Tenofoviridisoproxil+ Emtricitabin+Rilpivirin	TDF+FTC+RPV	Eviplera®
Atazanavir+Cobicistat	ATV+COB	Evotaz®*

<i>Wirkstoff</i>	<i>Abkürzung</i>	<i>Handelsname</i>
Tenofoviralfenamid+ Emtricitabin+ Elvitegravir+Cobicistat	TAF+FTC+EVG+ COB	Genvoya®
Dolutegravir+Rilpivirin	DTG+RPV	Juluca®
Lamivudin+Abacavir	3TC+ABC	Kivexa®
Tenofoviralfenamid+ Emtricitabin+Rilpivirin	TAF+FTC+RPV	Odefsey®
Darunavir+Cobicistat	DRV+COB	Rezolsta®*
Tenofovirdisoproxil+ Emtricitabin+ Elvitegravir+Cobicistat	TDF+FTC+EVG+COB	Stribild®
Darunavir+Cobicistat+ Tenofoviralfenamid+ Emtricitabin	DRV+COB+ TAF+FTC	Symtuza®
Lamivudin+Abacavir+ Dolutegravir	3TC+ABC+DTG	Triumeq®
Lamivudin+Zidovudin+ Abacavir	3TC+AZT+ABC	Trizivir®
Tenofovirdisoproxil+ Emtricitabin	TDF+FTC	Truvada®

Tabelle 2: Überblick über die 2019 gebräuchlichen antiretroviralen Medikamente (*nicht auf dem deutschen Markt) (AIDS-Hilfe, 2019)

Truvada® (Emtricitabin + Tenofovirdisoproxilfumarat) und Kivexa® (Abacavir + Lamivudin) beinhalten je zwei Wirkstoffe aus der Gruppe der NRTIs. Diese inhibieren die Reverse Transkriptase, indem sie als falsche Bausteine in die neugebildete DNA eingebaut werden. Die NNRTIs binden nicht-kompetitiv an das Enzym selbst und blockieren die Andockstelle der Nukleoside. Beide Mechanismen führen zu einer Behinderung der Funktion der Reversen Transkriptase und damit zum Abbruch der Transkription. Dadurch kann kein neuer DNA-Strang synthetisiert werden und keine Kopie des Virus entstehen.

PIs hemmen die HIV-eigene Protease. Das Enzym spaltet normalerweise sogenannte Vorläuferproteine (Precursor-Proteine). PIs besetzen deren Proteasen-Bindestelle, so dass das Enzym die Proteine nicht spalten kann. Dadurch können diese nicht in den Zellkern der Wirtszelle integriert werden. Die Bildung infektiöser Viruspartikel wird verhindert.

Das Wissen um eine kognitive Beeinträchtigung durch das HI-Virus wirft die Frage auf, wie effektiv die antiretrovirale Therapie im ZNS wirkt. Das ZNS ist ein vom restlichen Körper durch die Blut-Hirnschranke getrenntes Kompartiment. Um im Gehirn wirken zu können, müssen die Medikamente diese durchdringen. Anhand pharmakologischer und pharmakodynamischer Eigenschaften erstellten Letendre et al. 2008 den sogenannten *cerebral penetration effectiveness score* (CPE) für verschiedene antiretrovirale Medikamente (Letendre et al., 2008). Sie bewiesen einen Einfluss des CPE-Scores auf die Viruslast im Liquor (effiziente Absenkung) (Letendre et al., 2008).

1.2.2 Kivexa® und Truvada®

Zwei NRTIs stellen das sogenannte Rückgrat (*Backbone*) einer antiretroviralen Therapie dar. Dieses Konzept ist historisch bedingt. Angesichts der Nebenwirkungen der NRTIs wird es aber zunehmend in Frage gestellt. Ergebnisse aktueller Studien bezüglich einer Therapie-Simplifizierung sind noch nicht aussagekräftig genug, um zu einer Änderung zu führen (Stellbrink et al., 2016). Die Präparatkombinationen ABC + 3TC und TDF + FTC sind derzeit die am häufigsten angewendeten Nukleosidanaloga. Beide Präparate können in einer Tablette und nur einmal täglich verabreicht werden, was für den Patienten eine Entlastung darstellt. Die Studienlage ist hinsichtlich einer Überlegenheit eines dieser Präparate uneindeutig. Diskutiert wird dabei über deren Nebenwirkungen und Effektivität (Post et al., 2010).

2010 präsentierten Letendre et al. eine überarbeitete Übersicht verschiedener Substanzen der HIV-Therapie und deren CPE-Scores auf einer Skala von 1 bis 4. Dabei ergab sich für die untersuchten Substanzen folgende Werte (Letendre et al., 2010):

Kivexa®		Truvada®	
ABC	3	TDF	1
3TC	2	FTC	3

Tabelle 3: Übersicht CPE-Score (Letendre et al., 2010)

Kivexa® und Truvada® sollten mit einem weiteren Medikament verabreicht werden. Empfohlen wird aus der Gruppe der PIs etwa Darunavir, aus der der NNRTIs zum Beispiel Nevirapin. Einen Goldstandard hinsichtlich der Überlegenheit einer Kombination gibt es hierbei nicht. Generell spielen bei der Auswahl der jeweiligen Medikation Verträglichkeit und Begleiterkrankungen eine große Rolle. Im Rahmen der prophylaktischen Einnahme zur Vermeidung einer HIV-Infektion ist derzeit nur die Kombination TDF + FTC in Deutschland zugelassen.

1.3 Nebenwirkungen der cART

1.3.1 Allgemein

Wie jede medikamentöse Therapie ist auch die cART nicht nebenwirkungsfrei. Stetig wird an der Verbesserung der Medikamente gearbeitet, wodurch einige Nebenwirkungen der ersten HIV-Medikamente gemildert oder beseitigt werden konnten. Da eine gute Compliance des Patienten essenziell für den Erfolg einer Therapie ist, sollte der Patient gut aufgeklärt werden.

Schon früh nach Einführung der antiretroviralen Therapie fielen deren starke gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Die Patienten klagten über Inappetenz, Diarrhoen und Völlegefühl. Dies kann zu Mangelernährung und Malabsorption der Medikamente führen. Eine Koinfektion mit dem Hepatitis-Virus C ist nicht ungewöhnlich. Bei einem bestehenden Leberzellschaden ist die Hepatotoxizität der Medikamente erhöht. Dies kann in ein fulminantes Leberversagen münden. Zu beachten sind auch renale Komplikationen. So ist die nephrotoxische Wirkung von TDF bekannt. So beobachtete eine Studie von Scherzer et al. 2012 ein erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung bei Patienten, welche mit TDF behandelt wurden (Scherzer et al., 2012). Neuere Medikamente enthalten Tenofoviralfenamid anstatt Tenofoviridisoproxil. Es soll bei gleichem Wirkspektrum weniger Einfluss auf die Kreatininclearance haben (Stellbrink et al., 2019).

Des Weiteren kann es unter cART zu Blutbildveränderungen, einer Laktatazidose und allergischen Reaktionen kommen. Bekannt ist, dass unter antiretroviralen Therapien Lipodystrophien auftreten können, als Folge der mitochondrialen Toxizität insbesondere der NRTIs. Gekennzeichnet sind diese durch eine Fettumverteilung und laborchemische Veränderungen, welche das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko erhöhen. Eine gefürchtete Komplikation unter Therapie mit ABC ist das Hypersensitivitätssyndrom. Es tritt innerhalb der ersten sechs Wochen der Einnahme auf und wird häufig von Fieber, gastrointestinalen Beschwerden, einem Exanthem und Blutbildveränderungen begleitet. Bei Weiterführen der Therapie verlaufen die Beschwerden progredient und lebensbedrohlich. Nachgewiesen ist ein Zusammenhang mit dem HLA-B*57:01-Allel, weshalb ein entsprechender Test vor Start der medikamentösen Therapie unabdingbar ist (Phillips et al., 2009).

1.3.2 Neurotoxizität

Ein neurotoxisches Potenzial der cART - wie es sich bei der Lipodystrophie zeigt - könnte sich sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem auswirken. Studien haben bereits den Einfluss der antiretroviralen Therapie auf das periphere Nervensystem beschrieben. So ist bekannt, dass eine längere Therapie mit Zalcitabin (ddc), Didanosin (ddi) oder Stavudin (d4T) zu einer distal-symmetrischen, toxischen Neuropathie (ATN) geführt hat, ein Grund, weshalb diese Präparate heute nicht mehr angewendet werden. Erstmals beschrieben wurde die toxische Wirkung auf Mitochondrien von Brinkman et al. (Brinkman et al., 1999). Die Mitochondrien benötigen ebenfalls Nukleoside für die DNA-Synthese, hier greifen die Nukleosidanaloga unterschiedlich stark ein. Vermutet werden weitere Mechanismen. So wird ein Einfluss auf die Telomere und damit auf die Alterung einer Zelle beschrieben (Hukezalie et al., 2012).

Massive, zentralnervöse Nebenwirkungen der cART wurden unter Efavirenz beschrieben. Hier können Schlafstörungen, Alpträume und Schwindel sowie depressive Episoden auftreten (Arendt et al., 2007). Bei Truvada® sind Nebenwirkungen wie Schwindel und Kopfschmerzen bekannt. Unter Kivexa® kann es ebenfalls zu Kopfschmerzen, aber auch zu Müdigkeit, Lethargie und Muskelfunktionsstörungen kommen.

Einige Studien ergaben Hinweise auf toxische Wirkungen der cART im zentralen Nervensystem. So war N-Acetyl-D-Aspartat in der Magnetresonanztomographie unter antiretroviraler Therapie im frontalen Kortex von HIV-Patienten signifikant vermindert (Schweinsburg et al., 2005). Die Konzentration war abhängig von der Dauer der Therapie (Schweinsburg et al., 2005). N-Acetyl-D-Aspartat ist ein neuronaler Marker. Eine Abnahme spricht für eine Verminderung dieser Zellen im ZNS (Schweinsburg et al., 2005).

Robertson et al untersuchten 2012 in einer experimentellen Studie die Neurotoxizität antiretroviraler Präparate an Rattenneuronenkulturen (Robertson et al., 2012). Die Verbindungen wurden einzeln, in Kombination und in verschiedenen Konzentrationen getestet. Die Ergebnisse gaben Hinweise auf eine direkte Schädigung der Neurone durch einige Medikamente. Unter anderem Abacavir (ABC)

wirkte in therapeutischen Konzentrationen schädigend auf die Rattenneuronenkulturen. Auch bei Lamivudin (3TC) und Tenofoviridisoproxil (TDF) ließ sich ein schädigender Einfluss nachweisen. Bezüglich der Diskussion um die molekularbiologischen Grundlagen nennt diese Studie eine mögliche Mitochondriopathie als Ursache für die Toxizität der cART (Robertson et al., 2012).

2 Zielsetzung der Arbeit

„In der Ära der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) haben HIV-positive Patienten nahezu dieselbe Lebenserwartung wie HIV-negative Personen. Das bedeutet, dass sie ihre Medikation über mehrere Jahrzehnte einnehmen müssen“ (Piek et al., 2019). Neu hinzukommen HIV-Negative unter Präexpositionsprophylaxe (PrEP). Damit geraten Langzeitnebenwirkungen in den Fokus, welche die Lebensqualität der Patienten und deren Compliance maßgeblich beeinflussen könnten.

Mit Einführung der cART hat sich die Inzidenz neurologischer Defizite bei HIV-Infizierten verringert, wohingegen die Prävalenz gestiegen ist (Sacktor et al., 2001). Vor allem milde kognitive Einschränkungen sind häufig (Heaton et al., 2010, Heaton et al., 2011). Diskutiert wird als Mitursache ein neurotoxischer Effekt der Therapie (Cysique et al., 2009). Eine neurotoxische Nebenwirkung der cART wurde bisher nur vermutet, wissenschaftlich belegt ist sie nicht und wird bisher im klinischen Alltag nicht untersucht.

Die vorliegende Untersuchung soll prüfen, ob es belegbare Hinweise auf eine Neurotoxizität der cART gibt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf werden jährlich über tausend HIV-positive Patienten vorstellig. Mit Wissen um die Wichtigkeit einer rechtzeitigen Diagnose von „HAND“ werden sie 6- bis 12-monatlich auf neurologische Defizite untersucht. Hierfür werden laborchemische Parameter erhoben und semiquantitative Fragebögen ausgefüllt, zudem wird eine

umfangreiche Testbatterie durchgeführt. Die AAN-Kriterien und deren überarbeitete Form, die von Antinori et al. 2007 eingeführten Friscati-Kriterien, sind Grundlage der Diagnostik (Antinori et al., 2007).

Retrospektiv analysiert wurde für die vorliegende Arbeit ein Patientenkollektiv aus einer Kohortenstudie. Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde schriftlich dokumentiert. Es besteht hierzu ein Ethikvotum unter dem Aktenzeichen 3666 vom 08.07.2011.

Es wurden Patienten ausgewählt, bei denen im Zeitraum T-1 bereits pathologische Testergebnisse und somit Hinweise auf eine HAND aufgefallen waren. Es wurden sowohl vorbehandelte als auch therapienaive Patienten eingeschlossen. Anschließend wurden die Patienten mit einer Truvada® oder Kivexa®-haltigen cART konstant therapiert. Kivexa® und Truvada® wurden erst vor etwa 10 Jahren zur Behandlung zugelassen, ihre einzelnen Bestandteile wurden schon vorher zur HIV-Therapie verwendet.

Es konnten unter Kivexa® 929 und unter Truvada® 325 Fälle verzeichnet werden. Die Patienten in den Therapiegruppen waren überwiegend männlich und durchschnittlich 44 Jahre alt (siehe Tabelle 4 und 5).

	Kivexa®		Truvada®	
<i>Männlich</i>	855	92%	291	89,5%
<i>Weiblich</i>	74	8%	34	10,5%

Tabelle 4: Geschlechterverteilung in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada® absolut (n) und relativ (%)

		Kivexa®		Truvada®	
			$\pm SD$		$\pm SD$
<i>Gesamt</i>	J	43,97	10,2	44,74	9,2
<i>Männer</i>	J	44,42	10,3	44,62	9,6
<i>Frauen</i>	J	38,73	7,4	45,74	4,1

Tabelle 5: Mittleres Alter in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada® in Jahren (J) \pm Standardabweichung ($\pm SD$)

<i>n</i>	Kivexa®	Truvada®
<i>Nukleosidanalogue/ Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
1	15,10%	6,40%
2	53,30%	70,60%
3	9,20%	18,30%
4	0,70%	4,70%
<i>Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
0	61,90%	60,70%
1	38,00%	39,20%
2	0,20%	0,10%
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
0	48,60%	40,10%
1	40,70%	38,30%
2	10,40%	20,90%
3	30,00%	0,60%

Tabelle 6: Prozentualer Anteil der Beimedikation in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada® in Anzahl (n) der verwendeten Therapeutika

In Tabelle 6 finden sich Angaben zu den nicht NRTI-Bestandteilen der cART. In Abbildung 1 ist die Verteilung der Hauptbetroffenengruppen für Kivexa® und Truvada® dargestellt. Der Großteil der Patienten in beiden Therapiegruppen sind Homosexuelle (Kivexa®: 69,3%, Truvada®: 76,0%). Etwa ein Zehntel sind Bi-

und Heterosexuelle. Ein kleiner Teil setzt sich aus Drogenabhängigen, Hämophilen oder anderen Gruppen zusammen. Die einzelnen Hauptbetroffenen sind unter Kivexa® und Truvada® ähnlich verteilt.

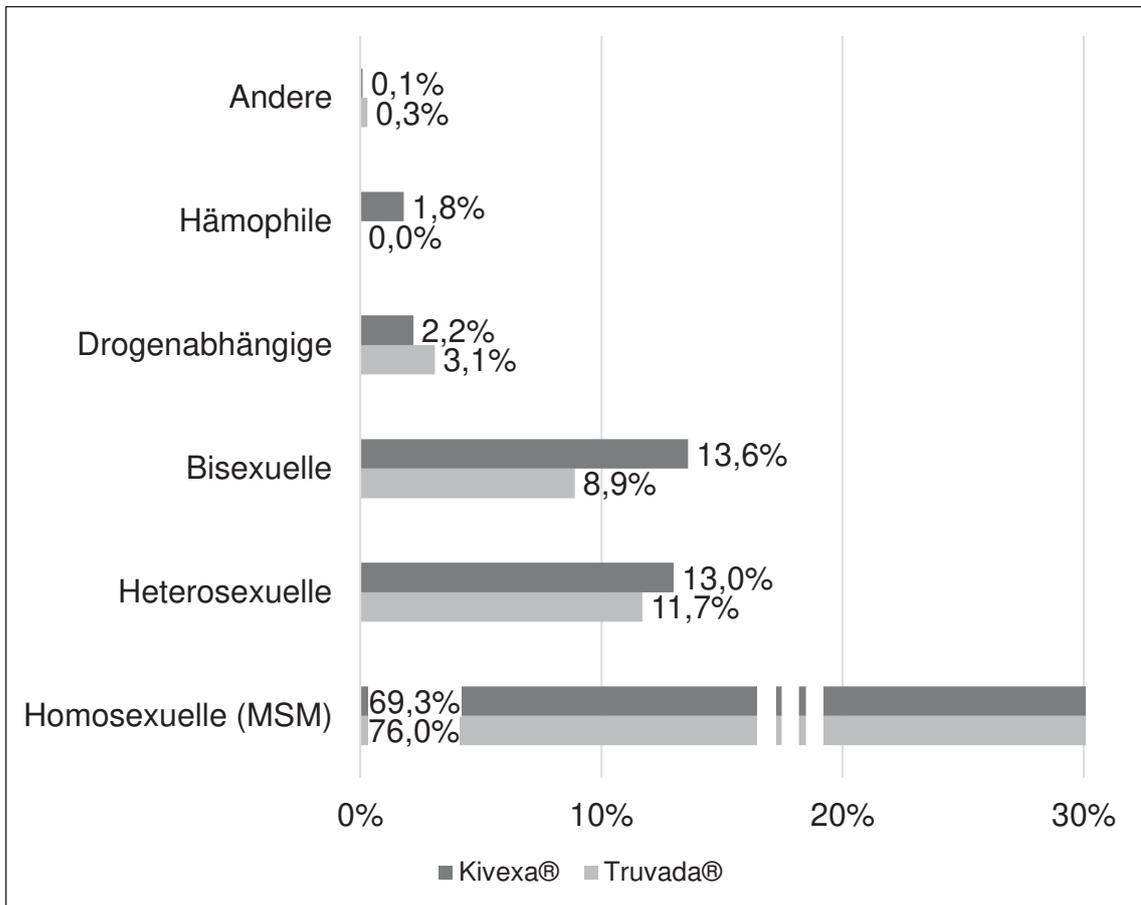


Abb. 1: Anteile der Risikogruppen für eine HIV-Infektion unter Kivexa® und Truvada® in Prozent (%). MSM „Men who have sex with men“

3.2 Studiendesign

Um zwischen den Auswirkungen der HIV-Infektion selbst und einem neurotoxischen Potential der Medikamente zu differenzieren, wurde folgendes Studiendesign angewandt: Aus der oben beschriebenen Patientengruppe wurden Patienten ausgewählt, die sich unter der begonnenen Therapie mit Kivexa® oder Truvada® in ihren neuropsychologischen Testergebnissen verbesserten. Als Verbesserung wurde die Abnahme der Anzahl pathologischer Tests > 2 gewertet. Dann wurde dieses Patientenkollektiv auf eine Verschlechterung, also erneute Zunahme der pathologischen Tests > 2 , hin analysiert.

Anhand der Auswahlkriterien mit Verbesserung der Testergebnisse nach Therapiebeginn und erneuter Verschlechterung im Verlauf wurden drei Beobachtungszeiträume festgelegt: **T-1** = Zeitraum vor Therapiebeginn mit Kivexa® oder Truvada®-haltiger Kombination mit pathologischen neurokognitiven Resultaten, **T0** = Zeitraum nach Therapiebeginn mit verbesserten neurokognitiven Resultaten, **T1** = Zeitraum mit erneuter Verschlechterung der Testergebnisse.

Parallel wurden CD4+-Zellzahl und Viruslast im Blut/ml registriert.

Es wurden Liquorproben aus der Gruppe mit erneut verschlechterten neuropsychologischen Testergebnissen ausgewertet.

3.3 Untersuchungsablauf

Bei jeder Vorstellung der Patienten wurde ein Fragebogen ausgefüllt. Es wurden Fragen beantwortet, die Aufschluss über den aktuellen Stand der HIV-Infektion gaben. Hierzu zählten die aktuelle Viruslast im Blut oder das Auftreten HIV-assoziiierter Erkrankungen. Des Weiteren wurden vaskuläre Risikofaktoren sowie Drogen- und Alkoholabusus abgefragt. Erfasst wurden auch Änderungen der cART; als Voraussetzung zum Einschluss in die Studie galt eine stabile Medikamentenkombination.

Anschließend wurde eine neuropsychologische Testbatterie durchgeführt. Zur Einschätzung der psychosozialen Situation wurde die Hamilton-Depression-

Scale angewendet. Bei letzterer beurteilt der Untersucher anhand von festgelegten Fragen, ob und wie schwer der Patient durch Depressivität in seinem Alltag eingeschränkt ist. Es folgte die HIV- Dementia Scale, eine einfache Screeningmethode zur Erfassung einer HIV-assoziierten Demenz.

Zur Untersuchung der Sprachdomäne wurden die formal-lexikalische und die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest getestet (Aschenbrenner et al., 2001). Der Patient hat jeweils zwei Minuten Zeit zur Prüfung der formal-lexischen Wortflüssigkeit so viele Wörter wie möglich mit „S“ beginnend zu nennen, zur Untersuchung der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit, so viele Vornamen, wie ihm einfallen. Die Antworten wurden vom Untersucher notiert und anhand von Normwerttabellen ausgewertet (Aschenbrenner et al., 2001).

Der Digit-Symbol-Test kombiniert die Testung mehrerer kognitiver Leistungen unter Zeitdruck (Wechsler et al., 1958). Der Patient erhält eine Vorgabe der Ziffern 1-9, denen jeweils ein geometrisches Symbol zugeordnet ist. Nach einer kurzen Übungsreihe hatte die Testperson 1,5 min Zeit, eine Ziffernreihe mit den entsprechend zugeordneten Symbolen handschriftlich zu ergänzen (Wechsler et al., 1958).

Anschließend folgte zur Untersuchung der Augen-Hand-Koordination der Groove Pegboard-Test (Kløve et al., 1963). Bei diesem wird zuerst die dominante, danach die nicht-dominante Hand getestet. Der Patient wird aufgefordert, 25 Metallstäbchen in ein mit agonistisch geformten Löchern versehenes Brett zu stecken. Die Metallstäbchen waren nicht durchgehend rund geformt, sondern mit einem Ausläufer zu einer Seite. Auf dem Brett waren die Löcher für diese Ausläufer in unterschiedliche Richtungen ausgerichtet. Dabei wurde die Zeit gemessen, die der Patient zum Füllen aller Löcher benötigte (Kløve et al., 1963).

Bei den Zahlenverbindungstests (Trail-Making-Test) 1 und 2 wurde die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Patienten geprüft, er wurde angehalten, unter Zeitmessung die Zahlen 1 bis 25 mit einem Stift zu verbinden (Reitan et al., 1958). Bei der nächsten Teststufe musste er Zahlen und Buchstaben in der Reihenfolge 1-A, 2-B etc. verbinden.

Es fand auch der Stroop-Color-Test Anwendung (Bäumler, 1985). Er umfasst insgesamt drei Tafeln. Auf der ersten stand in schwarz gedruckt, untereinander, sich wiederholend und in zufälliger Reihenfolge, die Wörter „rot“, „blau“, „grün“ und „gelb“. Diese Tafel musste der Patient laut vorlesen. Auf der zweiten befanden sich Rechtecke zu den jeweiligen Farben. Der Patient wurde aufgefordert, die Farben zu benennen. Die letzte Tafel zeigte die ausgeschriebenen vier Wörter, diese waren aber in einer anderen Farbe gedruckt. So erschien z.B. das Wort „Gelb“ in der Farbe Rot. Der Patient wurde aufgefordert die Farbe des Wortes zu benennen. Jede Tafel wurde unter Zeitmessung bearbeitet. Es wurden drei Durchgänge absolviert und aus den Ergebnissen ein Mittelwert zur Auswertung bestimmt (Bäumler, 1985).

Zuletzt wurden elektrophysiologische Tests der Motorik durchgeführt (Arendt et al., 1990). Als Messgrößen wurden die Reaktions (RT)- und Kontraktionszeit (CT) festgelegt. Bei der Untersuchung wurde die Endphalanx des Zeigefingers des Patienten in einen größenverstellbaren Plastikring eingespannt. An diesen war ein Gerät zur Messung der isometrischen Kraft befestigt, welches mit einem Computer verbunden war. Die Muskelanspannung des Zeigefingers wurde vom Gerät registriert und an die angeschlossene Software weitergegeben. Diese konnte verschiedene Intensitäten der Muskelkontraktion differenzieren. Die Abtastrate betrug 1kHz, die Signalverarbeitungsdauer 1s. Es wurden nacheinander die rechte und linke Hand getestet. Insgesamt dauerte die Messung der motorischen Leistung etwa 20 Minuten. Der Patient bekam einen Kopfhörer aufgesetzt, über den ein Startsignal gegeben werden konnte. Er erhielt die Anweisung, beim Hören eines Tons so schnell wie möglich den Finger nach oben zu strecken. Zwischen den Tönen durfte er den Finger in Ruhe halten. Die Dauer des Tons betrug 50ms, er wurde in unregelmäßigen Abständen angeboten. Die Messung erfolgte über 30s. Insgesamt wurden je Hand 15 Kontraktionen registriert. Die Muskelkontraktion wurde von der Software als Kurve dargestellt. Die Intensität der Anspannung wurde auf der Y-Achse dargestellt (Kraft in Newton), die Zeit auf der x-Achse (in Sekunden). Manuell markierte der Untersucher mit dem Cursor den Beginn der Kurve, gleichzusetzen mit dem Beginn der Kontraktion. Aus den dabei aufgezeichneten Messwerten berechnete die Software die Reaktions- (RT) und Kontraktionszeit (CT). Die Reaktionszeit (in Millisekunden) ergab sich aus

dem Zeitraum zwischen Abgabe des Tons und daraufhin registrierter muskulärer Anspannung, die Kontraktionszeit (in Millisekunden) aus dem Zeitraum zwischen Beginn der Anspannung und ihrem Maximum (Arendt et al., 1990).

3.4 Liquordiagnostik

Bei den Patienten mit einer Verschlechterung der Testergebnisse zum Zeitpunkt T1 wurden Liquorproben gewonnen. Neben den Routineparametern (Zellzahl, Eiweiß, Glucose und Laktat) wurde auch die HIV-Viruslast bestimmt. Es wurden Liquorproben von 46 Patienten unter Kivexa® und 13 Patienten unter Truvada® ausgewertet.

3.5 Statistische Methoden

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurde anhand demografischer Daten das Patientenkollektiv näher beschrieben.

Die weitere Aufbereitung der Daten wurde mit dem Programm SPSS für OS X durchgeführt. Sie wurden mit Hilfe deskriptiver und multivarianter Untersuchungen verglichen. Das Kollektiv wurde zunächst anhand von Auswahlkriterien und in seiner prozentualen Zusammensetzung erfasst. Es folgte eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA), die die Daten auf ihre Mittelwertunterschiede prüfte. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Motorik

Für die Auswertung stellte sich zunächst die Frage, welche Tests am sensitivsten Änderungen erfassen. Im Durchschnitt waren nur die feinmotorische Untersuchung und der Stroop-Colour-Test 2 ausreichend sensitiv. In Abbildung 2 und 3 sind die Anteile der pathologischen Testergebnisse in der motorischen Testung in T-1, T0 und T1 unter Kivexa® und Truvada® dargestellt, das Signifikanzniveau wird in Tabelle 7 und 8 angegeben. Die Ergebnisse basieren somit größtenteils auf den motorischen Testungen, da diese am ehesten Verbesserungen und erneute Verschlechterungen abbildeten.

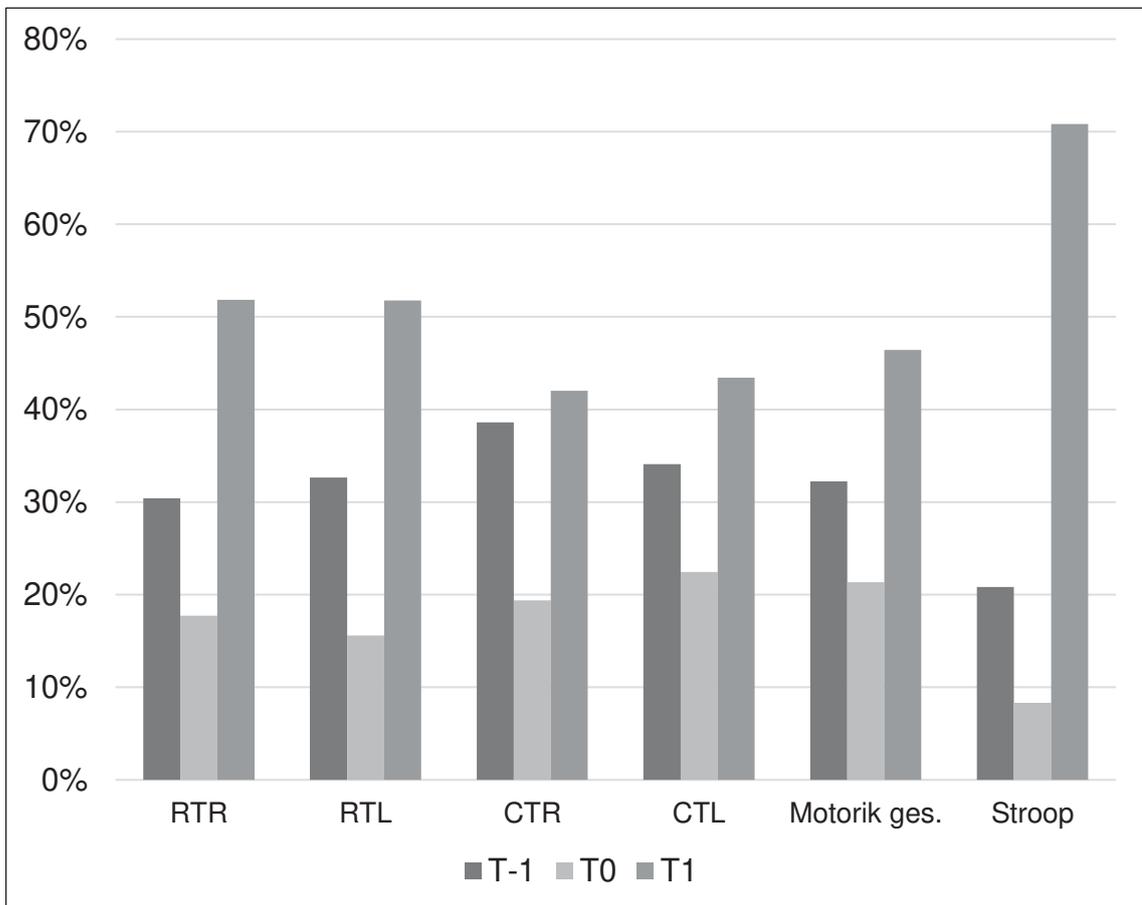


Abb. 2: Anteile der pathologischen Tests über die Zeiträume T-1, T0, T1 unter Kivexa®. Reaktionszeit der rechten Hand (RTR), Reaktionszeit der linken Hand (RTL), Kontraktionszeit der rechten Hand (CTR), Kontraktionszeit der linken Hand (CTL), motorische Testergebnisse insgesamt (Motorik ges.), Stroop-Colortest 2 (Stroop)

Signifikanzniveau Kivexa®

RTR	RTL	CTR	CTL	Motorik gesamt	Stroop
p<0,05	p<0,05	ns	ns	p<0,05	p<0,01

Tabelle 7: Signifikanzniveau für Reaktionszeit der rechten Hand (RTR), Reaktionszeit der linken Hand (RTL), Kontraktionszeit der rechten Hand (CTR), Kontraktionszeit der linken Hand (CTL), motorische Testergebnisse insgesamt (Motorik ges.), Stroop-Colortest (Stroop) unter Kivexa®. Signifikanzwert (p). Nicht signifikant (ns)

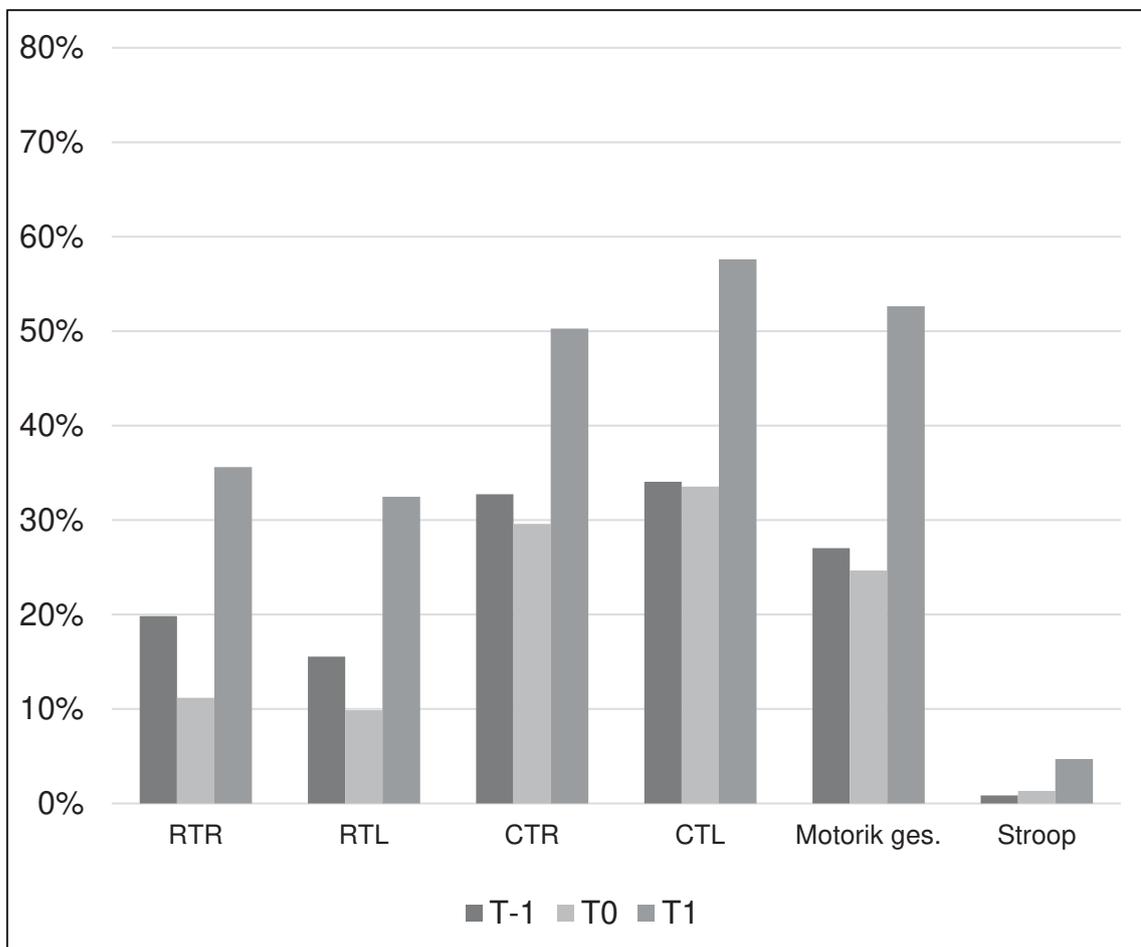


Abb. 3: Anteile der pathologischen Tests über die Zeiträume T-1, T0, T1 unter Truvada®. Reaktionszeit der rechten Hand (RTR), Reaktionszeit der linken Hand (RTL), Kontraktionszeit der rechten Hand (CTR), Kontraktionszeit der linken Hand (CTL), motorische Testergebnisse insgesamt (Motorik ges.), Stroop-Colortest (Stroop)

Signifikanzniveau Truvada®

RTR	RTL	CTR	CTL	Motorik gesamt	Stroop
p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	ns

Tabelle 8: Signifikanzniveau für Reaktionszeit der rechten Hand (RTR), Reaktionszeit der linken Hand (RTL), Kontraktionszeit der rechten Hand (CTR), Kontraktionszeit der linken Hand (CTL), motorische Testergebnisse insgesamt (Motorik ges.), Stroop-Colortest (Stroop) unter Truvada®. Signifikanzwert (p). Nicht signifikant (ns)

4.2 Viruslast nach 10 Jahren Therapie

Um eine neurotoxische Wirkung der antiretroviralen Medikamente von Virus-induzierten Veränderungen abzugrenzen, wurde zunächst die Entwicklung der Viruslast im Blut der Patienten geprüft. Nach 10 Jahren konstanter Therapie wurde diese vor und nach einer Verschlechterung der Testergebnisse ausgewertet.

In Abbildung 4 sind die kumulativen Wahrscheinlichkeiten für die Gruppen Kivexa® und Truvada® nach 10 Jahren konstanter Therapie dargestellt. Der Großteil blieb unverändert (Kivexa®: 49,4%, Truvada®: 62,8%). 23,6% der Patienten unter Kivexa® und 14,8% unter Truvada® zeigten ein virologisches Versagen im Blut. Insgesamt verbesserte sich etwa ein Viertel (Kivexa®: 27,0%, Truvada®: 22,5%) der Patienten. Diese Gruppe zeigte also eine Verschlechterung der neuropsychologischen Testergebnisse trotz effektiver Virussuppression im Blut. Diese Gruppe wird im Folgenden als „potenziell neurotoxisch“ bezeichnet.

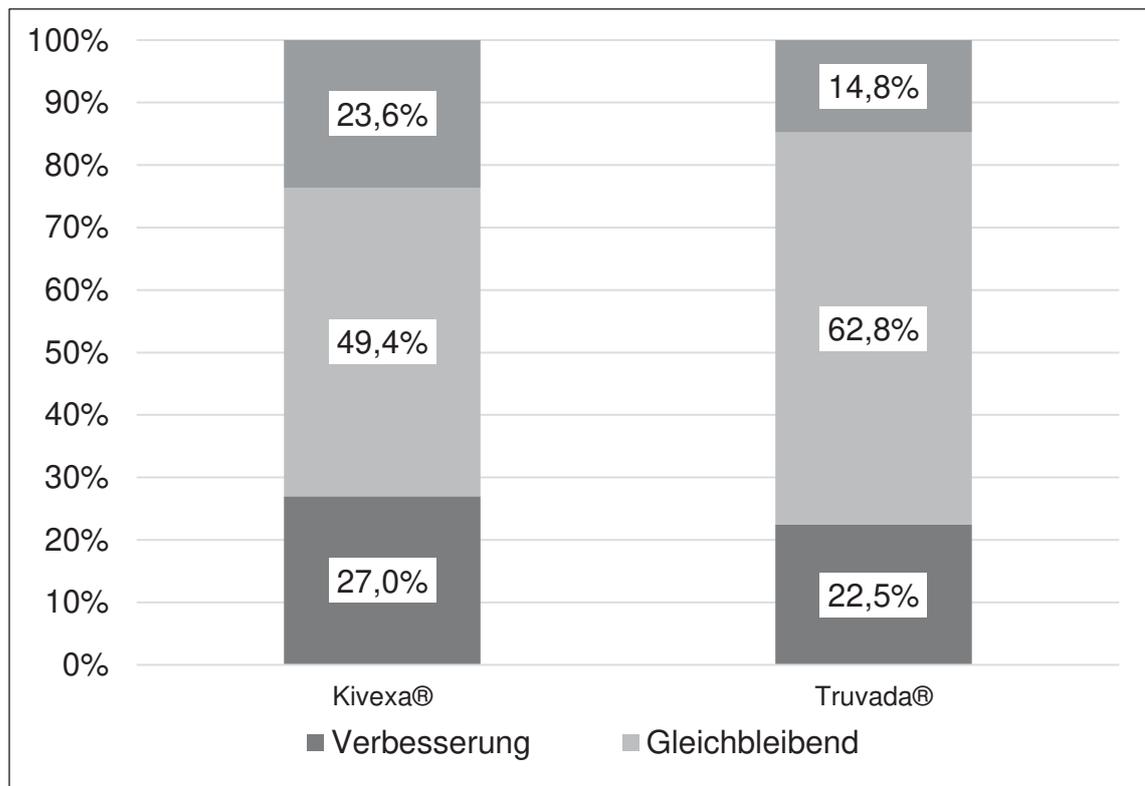


Abb. 4: Entwicklung der Viruslast im Blut nach 10 Jahren konstanter Therapie. Die Viruslast im Zeitraum vor Therapiebeginn (T-1) im Vergleich zu der Zeit nach Therapiebeginn (T0, T1). Dargestellt sind die prozentualen Anteile (Verbesserung, gleichbleibend, Verschlechterung) in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada®

4.3 Entwicklung der Viruslast

Es wurde außerdem die zeitliche Entwicklung der Viruslast der „potenziell neurotoxischen Gruppe“ beobachtet und in Abbildung 5 dargestellt. Die Verbesserung auf Gruppenniveau beginnt nach 5 Jahren Therapiedauer und steigt danach bis zu 10 Jahren steil an (Kivexa®: +11,4%, Truvada®: + 6,8%). Er ist also innerhalb dieses Zeitraumes in der Kivexa®-Gruppe stärker ausgeprägt, um dann nach 10 Jahren für beide Behandlungsgruppen parallel weiter anzusteigen (Kivexa®: +13,5%, Truvada®: +13,0%).

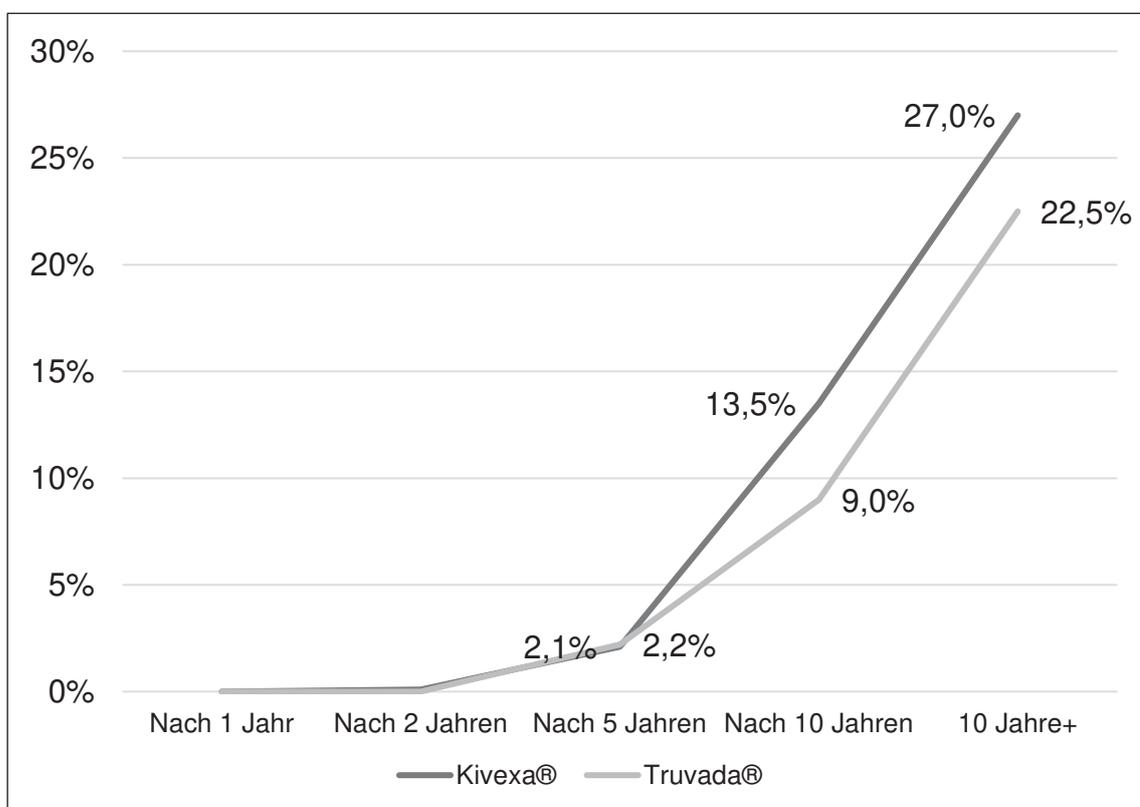


Abb. 5: Zeitliche Entwicklung der Viruslast in der „potenziell neurotoxischen Gruppe“. Relative Anteile (in %) in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada® aufgetragen über die Zeit

Der zeitliche Verlauf der Vergleichsgruppe bzw. Viruslast-Verschlechterung ist in Abbildung 6 dargestellt. Diese Verschlechterung beginnt nach etwa 2 Jahren, um zwischen 5 und 10 Jahren rasch häufiger zu werden (Kivexa®: +9,5%, Truvada®: + 4,9%). Danach kommt es zu einem etwa parallelen Anstieg der Häufigkeiten in beiden Gruppen (Kivexa®: +7,5%, Truvada®: + 7,4%).

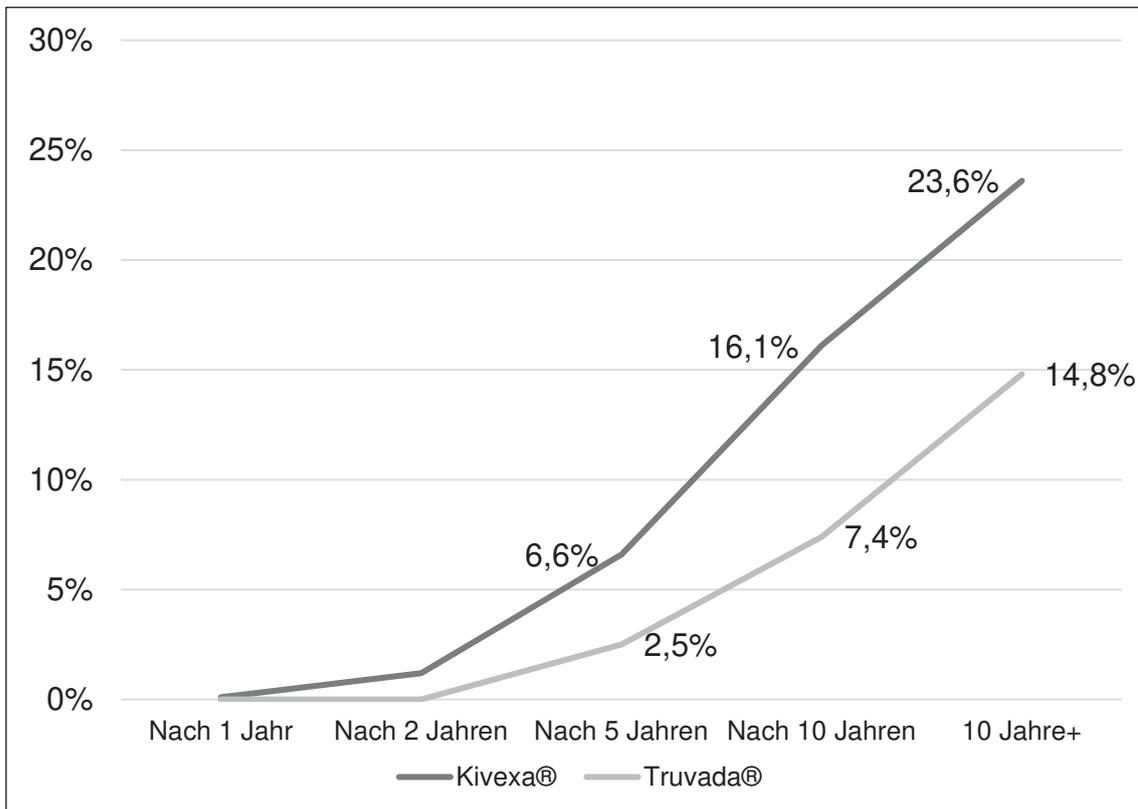


Abb. 6: Zeitliche Entwicklung der Viruslast in der Vergleichsgruppe. Relative Anteile (in %) in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada® aufgetragen über die Zeit

In Abbildung 7 sind die relativen Häufigkeiten einer stabilen Viruslast im zeitlichen Verlauf dargestellt. Zu beobachten ist ein kontinuierlicher Anstieg der Häufigkeiten in beiden Behandlungsgruppen. Nach 10 Jahren konstanter Therapie ist die Viruslast unter Kivexa® bei 39,1% und unter Truvada® bei 29,5% der Patienten unverändert. Nach über 10 Jahren ist der Anteil unter Truvada® (62,7%) höher als unter Kivexa® (49,3%).

Insgesamt kommt es sowohl in der potenziell neurotoxischen Gruppe als auch in der Vergleichsgruppe zu einer starken Häufigkeitszunahme ab 5 Jahren Therapiedauer. Fälle unter Kivexa® haben im Vergleich zu Truvada® den größeren Anstieg sowohl in „Verbesserung-“ als auch in „Verschlechterung der Viruslast“ von 5 auf 10 Jahre. Nach 10 Jahren nehmen die Gruppen etwa gleich zu. Sowohl

die Therapiedauer als auch das eingesetzte Medikament haben einen Effekt auf die Entwicklung der Viruslast.

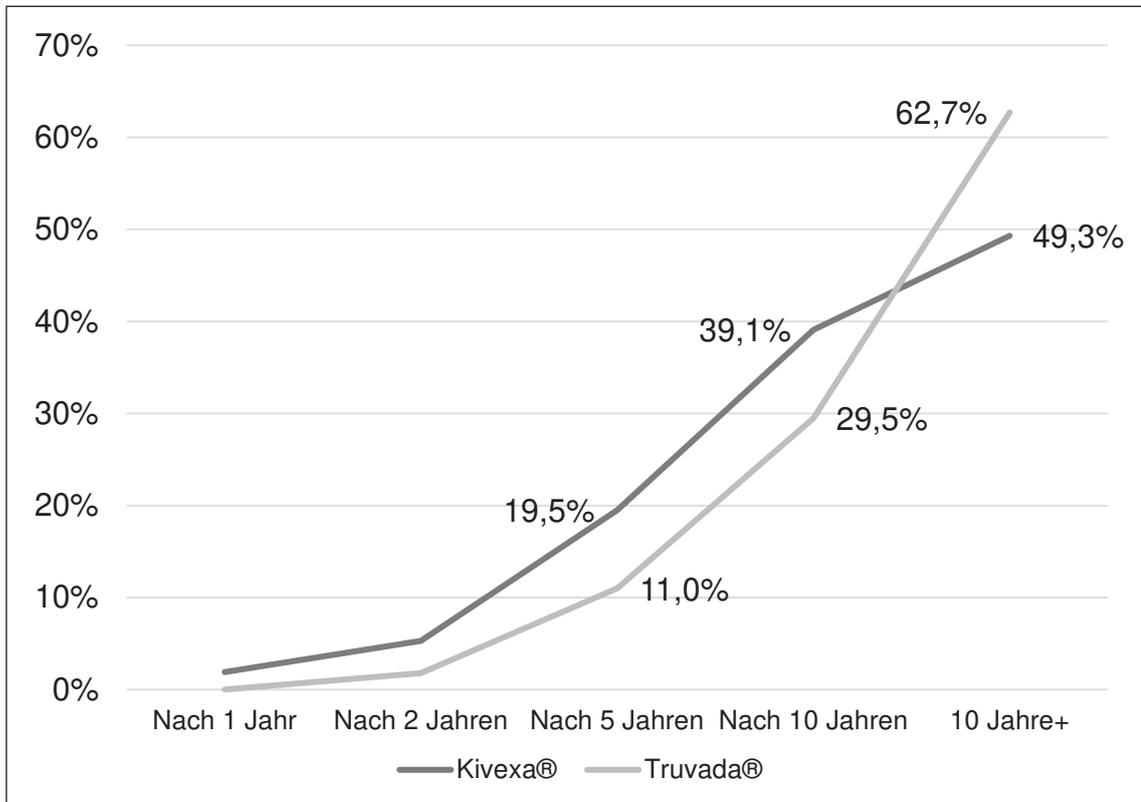


Abb. 7: Zeitliche Entwicklung der Viruslast in der Gruppe gleichbleibender Viruslast. Relative Anteile (in %) in den Therapiegruppen Kivexa® und Truvada® aufgetragen über die Zeit

In Tabelle 9 und 10 wird der Mittelwert der Plasma-Viruslast in den einzelnen Gruppen unter Kivexa® und Truvada® zusammengefasst. Insgesamt war die Viruslast in dem vorliegendem Patientenkollektiv unter Kivexa® geringer (11070,8 Kopien/ml) als unter Truvada® (28424,7 Kopien/ml). In der „neurotoxische Gruppe“ betrug die Viruslast im Mittel unter Kivexa® 4987,5 Kopien/ml und unter Truvada® 8554,2 Kopien/ml.

Kivexa®

	<i>Mittelwert Viruslast (Kopien/ml)</i>
Verschlechterung	36016,2
Gleichbleibend	2495,3
Verbesserung	4987,5
Insgesamt	11070,8

Tabelle 9: Mittelwerte der Plasma-Viruslast unter Kivexa® in den Gruppen „Verschlechterung“, „Gleichbleibend“, „Verbesserung“ und insgesamt in Kopien/ml

Truvada®

	<i>Mittelwert Viruslast (Kopien/ml)</i>
Verschlechterung	123943,9
Gleichbleibend	13060,1
Verbesserung	8554,2
Insgesamt	28424,7

Tabelle 10: Mittelwerte der Plasma-Viruslast unter Truvada® in den Gruppen „Verschlechterung“, „Gleichbleibend“, „Verbesserung“ und insgesamt in Kopien/ml

4.4 Mittlere Behandlungsdauer

Zur Charakterisierung der Patienten mit potenzieller cART-Neurotoxizität wurde deren mittlere Behandlungsdauer überprüft. Als Vergleichsgruppe dienten die Patienten mit virologischem Versagen und verschlechterten Testergebnissen. In

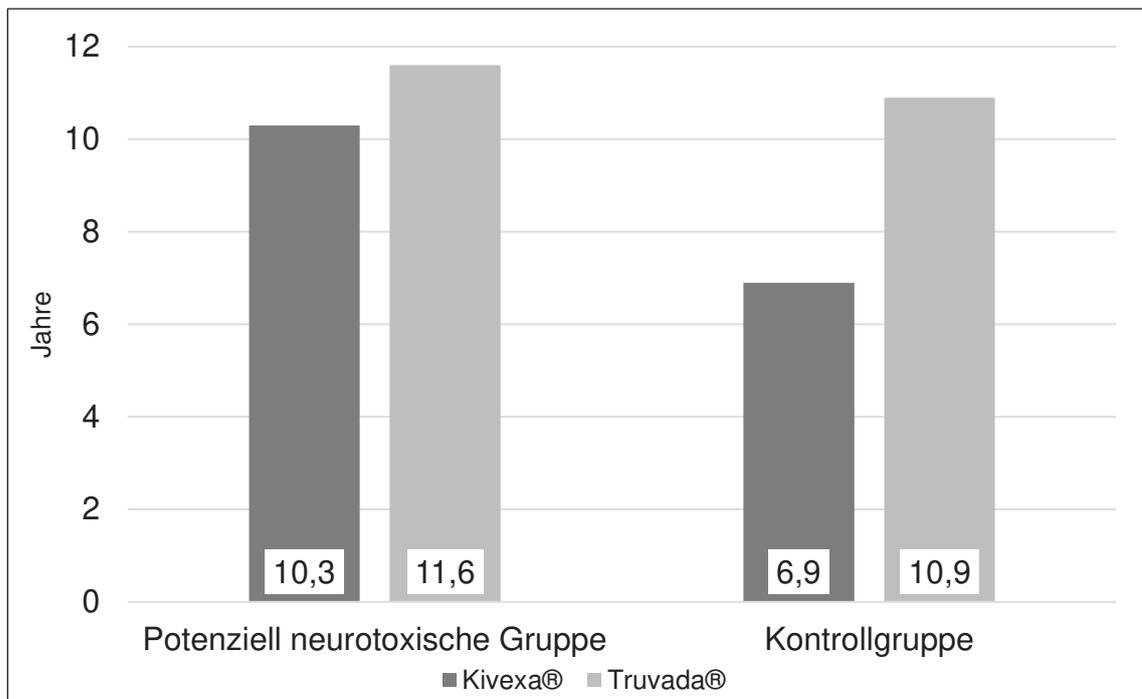


Abb. 8: Mittlere medikamentöse Behandlungsdauer der potenziell neurotoxischen Gruppe und der Vergleichsgruppe. Behandlungsdauer in Jahren unterteilt in die Therapiegruppen Kivexa® und Truvada®

Abbildung 8 wird dargestellt, wie lange die Patienten insgesamt unter antiretroviraler Therapie standen. Zu beachten ist hierbei, dass auch vorbehandelte Patienten in die statistische Erhebung mit einbezogen wurden.

Die Patienten in der potenziell neurotoxischen Gruppe wiesen (Kivexa®: 10,3 Jahre; Truvada®: 11,6 Jahre) eine längere Behandlungsdauer als in der Vergleichsgruppe auf (Kivexa®: 6,9 Jahre; Truvada®: 10,9 Jahre). Patienten unter Kivexa® wurden im Durchschnitt kürzer medikamentös behandelt als die unter Truvada®. Die Behandlungsdauer scheint ein prädiktiver Faktor für eine potenzielle Neurotoxizität zu sein.

4.5 Liquorproben

Von einigen Patienten der potenziell neurotoxischen Gruppe existierten Liquorproben (siehe Material und Methoden). Bei 5% dieser Patienten unter Kivexa® und 3,9% unter Truvada® wurde eine nachweisbare Liquorviruslast festgestellt. 20% der Kivexa®- und 16,8% der Truvada®gruppe hatten ein erhöhtes Liquorlaktat > 2,5 mmol/l und eine Liquorviruslast unter der Nachweisgrenze. Wir klassifizierten diese letzte Gruppe als „neurotoxische Gruppe“.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten auf eine potenzielle Neurotoxizität der cART hin. Etwa ein Viertel der Patienten (Kivexa®: 25%, Truvada®: 22,5%) wiesen unter cART eine langfristig supprimierte Viruslast auf, obwohl sich ihre neuropsychologischen Testergebnisse nach initialer Besserung erneut verschlechterten. Sie wurden als „potenziell neurotoxische Gruppe“ bezeichnet. Liquorproben einzelner Patienten dieser Gruppe (Kivexa®: 20%, Truvada®: 16,8%) zeigten erhöhte Laktatwerte sowie eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Bei ihnen besteht der begründete Verdacht auf eine neurotoxische Wirkung der cART.

Patienten der potenziell neurotoxischen Gruppe waren durchschnittlich länger behandelt worden als die Vergleichsgruppe (virologisches Versagen/ Testverschlechterung).

5.2 Kivexa® und Truvada®

Für die vorliegende Studie wurden zwei Standardmedikamente der HIV-Therapie ausgewählt: Kivexa® und Truvada®, da sie über den Studienzeitraum hinweg am häufigsten als „back bone“ NRTIs eingesetzt wurden. Es stellt sich die Frage, ob und inwieweit diese Medikamente mit ihrer Effektivität und ihrem unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil die Ergebnisse beeinflussen. Die Patienten unter Kivexa® wiesen im Mittel eine geringere Viruslast als Patienten unter Truvada® auf.

Die Studienlage ist widersprüchlich, ob eine Behandlung mit Truvada® oder Kivexa® als sogenanntes NRTI-„Backbone“ effektiver ist. Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit Nebenwirkungen und dem Effekt der Kombinationspräparate auseinandersetzen. Beispiele für konträre Ergebnisse bei dem Vergleich von Truvada® und Kivexa® sind die Studien von Sax et al., 2011 und Smith et al., 2009 (Sax et al., 2011, Smith et al., 2009). Diese Studien untersuchten den Effekt auf nicht vorthera­pierte, also therapie-naive Patienten. Bei Sax et al. wurden 1858 bei Smith et al. 688 Patienten in die Studie einbezogen. Beide Studien waren randomisierte Doppelblind-Studien, wobei Smith et al. auch eine Placebo-Kontrollgruppe einsetzten. So nahmen ihre Patienten täglich Truvada® oder Kivexa® sowie den PI Lopinavir (LPV) und Ritonavir (RTV). Sax et al. verabreichten ihren Patienten dagegen täglich Truvada® oder Kivexa® + dem PI Atazanavir (ATV) + RTV oder den NNRTI Efavirenz (EFV). Bei hoher Plasmaviruslast ($\geq 10^5$ Kopien/ml) zeigte sich bei Sax et al. unter Truvada® eine signifikant verminderte Wirksamkeit gegenüber Kivexa®. Bei einer niedrigen Viruslast konnte dagegen eine vergleichbare Wirkung der beiden Präparate festgestellt werden. In der Studie von Smith et al. unterschieden sich die beiden Kombinationspräparate hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ebenfalls nicht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer großen Metaanalyse von Cruciani et al., die keine Unterschiede in der Wirksamkeit feststellte (Cruciani et al., 2014).

Kivexa® und Truvada® unterscheiden sich in ihrem Nebenwirkungsprofil. Besonders gefürchtet ist das Hypersensivitätssyndrom, welches als Reaktion auf das in Kivexa® enthaltende Abacavir auftreten kann; es kann lebensbedrohlich verlaufen. Nachgewiesen ist ein Zusammenhang mit dem HLA-B*5701-Allel, weshalb Patienten vor Therapiebeginn darauf getestet werden müssen (Phillips et al., 2009). Die HLA-Testung ist mittlerweile Standard, weshalb schwerwiegende Nebenwirkungen meist verhindert werden können. Auch ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko unter ABC-Therapie wird diskutiert, weshalb laut aktueller Leitlinien der „Einsatz bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten sorgfältig abgewogen werden sollte“ (Stellbrink et al., 2019). In der deutsch-Österreichischen Leitlinie werden die Kombinationen TDF+FTC bzw. TAF+FTC als Initialtherapie

einer HIV-Infektion empfohlen. „Es bestand kein Konsens, ob unter der Voraussetzung einer HLA-Testung, die Kombination ABC + 3TC zur Initialtherapie empfohlen oder als Alternative bewertet werden soll“ (Stellbrink et al., 2019).

5.3 Neurokognitive Defizite unter der cART

Trotz Einführung der cART persistieren milde kognitive Defizite bei HIV-Positiven. In einer Studie von Heaton et al. wurde bei 52% der untersuchten Patienten neuropsychologische Störungen nachgewiesen (Heaton et al., 2010). Den größten Anteil machten hier asymptomatische und milde neurokognitive Defizite aus.

In der vorliegenden Studie fielen unter cART pathologische, motorische Testergebnisse auf. In anderen Studien zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung der Motorik von HIV-Positiven trotz der cART. Eine Übersichtsarbeit von Cysique et al. fasste mehrere Studienergebnisse hierzu zusammen (Cysique et al., 2009). Sie analysierte den klinischen Verlauf von Patienten mit aktivem „HAND“ nach Einsatz der cART über die Zeit. Es wurden sowohl prospektive als auch retrospektive Studien einbezogen. Die Patienten hatten unterschiedliche laborchemische Voraussetzungen, von einer hochreplikativen Infektion bis zu einer gut kontrollierten mit geringer Viruslast. In 50% der Fälle war die cART hinsichtlich neurokognitiver Leistungen nicht erfolgreich. Diese verbesserten sich zwar kurzfristig für den Zeitraum von 6 bis 12 Monaten, danach verschlechterten sie sich aber wieder. Cysique et al. kamen zu dem Schluss, dass die Liquorgängigkeit der cART und Resistenzen die Entwicklung neurokognitiver Defizite beeinflussen, außerdem individuelle Faktoren wie Adhärenz und Komorbiditäten. Als Ursache diskutierte diese Arbeit eine chronische Infektion des ZNS durch das HI-Virus und eine potenzielle Neurotoxizität der cART, hatte also einen der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Ansatz (Cysique et al., 2009).

5.4 Viral escape

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten nach Therapiebeginn zunächst eine Verbesserung und im Verlauf wieder eine Verschlechterung der Testergebnisse. Die Viruslast im Blut veränderte sich bei einem Großteil der Patienten auf Gruppenniveau nicht. Bei etwa einem Viertel unter Kivexa® und

Truvada® verbesserte sie sich nach Therapiebeginn. Bei diesen Patienten kann die Plasmaviruslast nicht die Erklärung für die Testverschlechterung sein.

Ein Erklärungsansatz hierfür ist das sogenannte „Viral escape“-Phänomen. „Viral escape“ bezeichnet eine unter cART supprimierten Viruslast im Blut bei dennoch nachweisbarer Viruslast im Liquor (diskordante Plasma/Liquor Viruslast). Dies ist assoziiert mit neurokognitiven Störungen. Das Phänomen wurde bereits in wissenschaftlichen Studien beschrieben. Peluso et al. erhoben in einer Studie von 2012 retrospektiv Daten virologisch gut behandelter Patienten, die neurologische Defizite entwickelten (Peluso et al., 2012). Diese wurden in den Bereichen Motorik, Sensorik und Kognition diagnostiziert. Registriert wurden unter anderem die Liquor- und Plasmaviruslast. Eine Plasmaviruslast von unter 500 Kopien/ml konnte mittels cART im Schnitt über 27,5 Monate gehalten werden. Initial konnte trotzdem bei allen Patienten eine Replikation des HI-Virus im Liquor nachgewiesen werden. Die mediane Plasmaviruslast war 62 Kopien/ml, wohingegen die Liquorviruslast 3900 Kopien/ml betrug. Die Studie zeigte damit an zehn Patienten, dass es trotz gut supprimierter Viruslast im Blut zu einer erhöhten Virusreplikation im Liquor und neurokognitiven Defiziten kommen kann (Peluso et al., 2012).

Auch in der vorliegenden Studie wurde bei einer Patientenuntergruppe die Liquorviruslast bestimmt. Auch hier fiel bei 5% unter Kivexa® bzw. 3,9 % unter Truvada® eine Viruslast über der Nachweisgrenze im Liquor, trotz Suppression im Blut, auf. Das „Viral escape“-Phänomen trat also auch bei einem niedrigen Anteil der Patienten der vorliegenden Studie auf.

5.5 Mitochondriopathien

Es ist bewiesen, dass einige Substanzen der cART im peripheren Nervensystem neurotoxisch wirken. Ursächlich ist eine Mitochondriopathie (Lewis et al., 2006). Eine durch die cART ausgelöste Funktionseinschränkung der Mitochondrien könnte somit auch das ZNS betreffen. Die Hauptaufgabe der Mitochondrien besteht in der oxidativen Synthese von ATP. Zusätzlich verstoffwechselt die Atmungskette aber auch Endprodukte des Fettsäurestoffwechsels. Eine Hypothese ist, dass NRTIs in die Synthese der mitochondrialen DNA eingreifen. Nor-

malerweise setzen sie an dem viralen Enzym Reverse Transkriptase an, als „falsche Bausteine“ konkurrieren sie mit den eigentlich dafür vorgesehenen Nukleosiden. Das Virus baut sie bei der Reversen Transkription in den synthetisierten Strang ein. Dies führt zum Abbruch der DNA-Synthese und inhibiert die Vermehrung des Virus. Aber auch Mitochondrien replizieren DNA. Das in ihnen enthaltene Enzym γ -Polymerase baut ebenfalls die „falschen Moleküle“ ein. Dies führt zu einer Verminderung der mitochondrialen DNA, was man als Depletion bezeichnet (Lewis et al., 2006).

Es wurden zudem in anderen Studien weitere mögliche Ursachen für die mitochondriale Dysfunktion beschrieben, wie etwa Mutationen der mitochondrialen DNA oder die direkte Inhibierung der Atmungskette (Keswani et al., 2003).

Mitochondriopathien sind systemische Erkrankungen. Besteht der Verdacht auf eine Mitochondriopathie sollte zur Diagnosesicherung eine Muskelbiopsie erfolgen. Ergänzend kann molekulargenetische Diagnostik sowie eine Magnetresonanztomografie des Gehirns durchgeführt werden, die typischerweise Laktaterhöhungen detektieren.

5.6 Neurotoxizität der cART im zentralen Nervensystem

Die Ergebnisse dieser Studie geben Hinweise auf eine Neurotoxizität der cART. Bei etwa einem Viertel der Patienten trat unter konstanter, effektiver antiretroviraler Kombinationstherapie nach initialer Testverbesserung eine Verschlechterung auf. In einigen Liquorproben dieser „potenziell neurotoxischen“ Gruppe war dann eine nachweisbare Viruslast zu finden. Diese Diskordanz zwischen Plasma- und Liquorviruslast bei gleichzeitigen neurokognitiven Defiziten wird als „Viral Escape“-Phänomen bezeichnet. Bei 20% der Liquorproben unter Kivexa® und 16,8% unter Truvada® war aber in der vorgenannten Konstellation keine Viruslast im Liquor nachweisbar, sondern eine Laktaterhöhung. Die vorliegende Studie geht somit in diesem Fällen von einer Neurotoxizität der cART aus.

Es stellt sich die Frage, über welchen pathophysiologischen Mechanismus die Neurotoxizität der cART im ZNS vermittelt wird. Eine Publikation von Husstedt et al. verfolgte die These, ob eine zerebrale Mitochondriopathie die Folge einer langfristig applizierten cART ist (Husstedt et al., 2009). „Patienten unter ddl und

d4T wiesen kernspinspektroskopisch gemessen niedrigere Konzentration von N-Acetyl-D-Aspartat im frontalen Kortex auf“, was für eine Abnahme des Stoffwechsels neuronaler Zellen spricht (Husstedt et al., 2009). Zudem bestand ein „signifikanter Zusammenhang zwischen der Konzentration von N-Acetyl-D-Aspartat und der Dauer der Behandlung mit ddl und d4T“ (Husstedt et al., 2009, Romanelli and Ryan, 2002). Husstedt et al kamen zu dem Schluss, dass sich im ZNS unter NRTIs substanzspezifische „Funktionseinschränkungen nachweisen lassen, wie man sie zuvor im peripheren Nervensystem beschrieben hatte“ (Husstedt et al., 2009). Ursächlich hierfür nahmen sie eine Mitochondriopathie an.

Zudem ergaben andere neuropsychologische Untersuchungen, dass unter cART mit ddl, ddC oder d4T die Einschränkungen deutlicher waren als unter anderen antiretroviralen Substanzen (60% HAND in der ddl/ ddC/ d4T-Gruppe, 38% HAND in der Vergleichsgruppe) (Benhammou et al., 2007, Husstedt et al., 2009). Anzumerken ist allerdings, dass die in den vorgenannten Studien untersuchten Medikamente heute keine Anwendung mehr finden.

Eine weitere Studie, welche sich mit einer möglichen zerebralen mitochondrialen Toxizität der cART beschäftigt, wurde 2005 von Schweinsburg et al. publiziert (Schweinsburg et al., 2005). Sie prüfte, ob es unter Therapie mit Didanosin und Stavudin zu einer Degeneration neuronaler Zellen im ZNS kommt. Als Parameter für den neuronalen Stoffwechsel diente N-Acetyl-D-Aspartat (NAA), welches mittels Magnet-Resonanz-Spektroskopie gemessen wurde. Eine erniedrigte Konzentration von NAA wurde mit neuronalem Zelluntergang in Zusammenhang gebracht. Die Ergebnisse von HIV-Positiven unter Didanosin und Stavudin wurden mit Patienten unter Zidovudine und Lamivudine, einer HIV-negative Kontrollgruppe sowie HIV-Positiven ohne Einnahme von cART verglichen. „Bei 11,4% der Patienten unter Stavudin/ Didanosin kam es zu einer signifikanten Abnahme von NAA in der weißen Substanz im Vergleich zur HIV-negativen Kontrollgruppe“ (Schweinsburg et al., 2005). Zudem zeigte sich, dass eine längere Therapiedauer mit einer niedrigeren NAA-Konzentration einherging. Schweinsburg et al. kamen so zu dem Schluss, dass Patienten unter Stavudin/Didanosin eine zerebrale mitochondriale Dysfunktion aufweisen. Jedoch ließ sich in dieser Studie auch eine Abnahme der NAA-Konzentration in der HIV-positiven Patientengruppe ohne cART nachweisen. Dies ist darauf zurück zu führen, dass auch die HIV-Infektion

selbst neuronalen Zelluntergang verursacht, was in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde. Es lässt sich laut Schweinsburg et al. „nur schwer zwischen einer Affektion durch die cART und den Auswirkungen des Virus selbst differenzieren“ (Schweinsburg et al., 2005), was in der vorliegenden Arbeit jedoch gelungen ist.

Vorteile der vorliegenden Studie sind die großen Patientenzahlen, die langen Beobachtungszeiträume und die Korrelation mit Liquorwerten, Nachteil ist das retrospektive Design.

6 Ausblick

„Mit Einführung der cART haben HIV-positive Patienten nahezu dieselbe Lebenserwartung wie HIV-negative Personen. Dies bedingt eine Einnahme der Medikamente über Jahrzehnte, weshalb Langzeitnebenwirkungen an Bedeutung gewinnen“ (Piek et al., 2019). Sie bestimmen maßgeblich die Lebensqualität der Patienten. Trotz abnehmender Inzidenz neurologischer Defizite durch das HI-Virus mit Einführung der cART treten diese bei einigen Patienten neu auf bzw. persistieren (Sacktor et al., 2001). Als Ursache geht diese Studie von einer zerebralen Toxizität der cART aus. Dies muss in der klinischen Routine von Virus-induzierten Schäden unterschieden werden.

Es gibt zahlreiche Studien, die ein Benefit der cART belegen, nur wenige untersuchen jedoch ihre neurotoxische Komponente (Cysique et al., 2009). Zur Verbesserung der Therapie sollten hierzu weitere Langzeitstudien durchgeführt werden. Möglich wäre eine prospektive Studie, welche unbehandelte HIV-Patienten ohne AIDS-definierende Erkrankung ab Beginn einer konstanten antiretroviralen Therapie beobachtet. Sie sollten regelmäßig neuropsychologisch getestet und ihre Liquorviruslast sowie das -laktat sollten bestimmt werden. „Weiteren Aufschluss kann eine Kernspinspektroskopie zur Untersuchung des N-Acetyl-D-Aspartat im Gehirn bringen. Diese steht aber zurzeit nur in großen Zentren zur Verfügung und ist kostenaufwendig“ (Piek et al., 2019). Eine zukünftige Beobachtungsgruppe könnten auch HIV-Negative unter PrEP sein.

Weiterführende Studien sollten auch substanz- und patientenspezifische Nebenwirkungsprofile und Einflussfaktoren untersuchen. Zudem sollten weitere Untersuchungen hinsichtlich der biochemischen Grundlagen erfolgen, welche die Neurotoxizität der cART verursachen.

Ziel einer modernen cART sollte eine für den Patienten individualisierte Medikation mit wenig Nebenwirkungen und guter Langzeitkontrolle der Virusreplikation sein. Sie würde Lebensqualität und Compliance und damit die Prognose der Patienten verbessern.

7 Literaturverzeichnis

AIDS-Hilfe (2019): Antiretrovirale Medikamente, Stand 01. März 2019, abgerufen am 04.11.2019 unter: https://www.aidshilfe.de/sites/default/files/documents/aktuelle_liste_der_antiretroviralen_medikamente_2019_03.pdf.

American Academy of Neurology AIDS Task Force (1991): Report of a working group, Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, 1991. 41(6): p. 778-85.

Antinori, A. (2007), Arendt G., Becker J.T., Brew B.J., Byrd D.A., Cherner M., Clifford D.B., Cinque P., Epstein L.G., Goodkin K., Gisslen M., Grant I., Heaton R.K., Joseph J., Marder K., Marra C.M., McArthur J.C., Nunn M., Price R.W., Pulliam L., Robertson K.R., Sacktor N., Valcour V., Wojna V.E.: Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007. 69(18): p. 1789-99.

Arendt G. (1990), H. Hefter, Elsing C., Strohmeyer G., Freund H.-J.: Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *Journal of Neurology*, Springer-Verlag, 1990: p. 362-368.

Arendt, G. (2007), de Nocker D., von Giesen H.J., Nolting T.: Neuropsychiatric side effects of efavirenz therapy. *Expert Opin Drug Saf*, 2007. 6(2): p. 147-54.

Arendt, G. (2012): Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziierter neurologischer Erkrankungen. Aus: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Dierner H.-D., Weimar C. (Hrsg). Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, September 2012, Stuttgart: Thieme-Verlag. AWMF-Registernummer: 030/044.

Aschenbrenner S. (2001), Tucha O., Lange K.W.: Der Regensburger Wortflüssigkeitstest. 1. Auflage ed. 2001, Göttingen: Hogrefe Verlag.

Benhammou, V. (2007), Tardieu M., Warszawski J., Rustin P., Blanche S.: Clinical mitochondrial dysfunction in uninfected children born to HIV-infected mothers following perinatal exposure to nucleoside analogues. *Environ Mol Mutagen*, 2007. 48(3-4): p. 173-8.

Brinkman, K. (1999), Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P.: Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*, 1999. 354(9184): p. 1112-5.

Cruciani, M. (2014), Mengoli C., Malena M., Serpelloni G., Parisi S.G., Moyle G., Bosco O.: Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2014. 69(12): p. 3169-80.

Cysique, L.A. (2009), Brew B.J.: Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev*, 2009. 19(2): p. 169-85.

Bäumler, G. (1985): Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop. 1985, 1. Auflage, Göttingen: Hogrefe.

Gonzalez, R. (2004), Rippeth J.D., Carey C.L., Heaton R.K., Moore D.J., Schweinsburg B.C., Cherner M., Grant I.: Neurocognitive performance of methamphetamine users discordant for history of marijuana exposure. *Drug Alcohol Depend*, 2004. 76(2): p. 181-90.

Hammer, S.M. (1996), Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC., A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*, 1996. 335(15): p. 1081-90.

Hansen, S.G. (2013), Piatak M. Jr., Ventura A.B., Hughes C.M., Gilbride R.M., Ford J.C., Oswald K., Shoemaker R., Li Y., Lewis M.S., Gilliam A.N., Xu G., Whizin N., Burwitz B.J., Planer S.L., Turner J.M., Legasse A.W., Axthelm M.K., Nelson J.A., Früh K., Sacha J.B., Estes J.D., Keele B.F., Edlefsen P.T., Lifson J.D., Picker L.J.: Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature*, 2013. 502(7469): p. 100-4.

Heaton, R.K. (2010), Clifford D.B., Franklin D.R. Jr., Woods S.P., Ake C., Vaida F., Ellis R.J., Letendre S.L., Marcotte T.D., Atkinson J.H., Rivera-Mindt M., Vigil

O.R., Taylor M.J., Collier A.C., Marra C.M., Gelman B.B., McArthur J.C., Morgello S., Simpson D.M., McCutchan J.A., Abramson I., Gamst A., Fennema-Notestine C., Jernigan T.L., Wong J., Grant I., CHARTER Group: HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 2010. 75(23): p. 2087-96.

Heaton, R.K. (2011), 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., Fennema-Notestine C., Jernigan T.L., Wong J., Grant I., CHARTER Group, HNRC Group: HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*, 2011. 17(1): p. 3-16.

Hukezalie, K.R. (2012), Thumati N.R., Côté H.C., Wong J.M.: In vitro and ex vivo inhibition of human telomerase by anti-HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) but not by non-NRTIs. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e47505.

Husstedt, I.W. (2009), Reichelt D., Neuen-Jakob E., Hahn K., Kästner F., von Einsiedel R., Vielhaber B., Arendt G, Evers S.: Highly active antiretroviral therapy of neuro-AIDS. Side effects on the nervous system and interactions. *Nervenarzt*, 2009. 80(10): p. 1133-4, 1136-8, 1140-2.

Keswani, S.C. (2003), Chander B., Hasan C., Griffin J.W., McArthur J.C., Hoke A.: FK506 is neuroprotective in a model of antiretroviral toxic neuropathy. *Ann Neurol*, 2003. 53(1): p. 57-64.

Kløve, H. (1963): Clinical Neuropsychology. *Medical Clinics of North America*, 1963. 47(6): p. 1647-1658.

Letendre, S. (2008), 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., CHARTER Group: Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 2008. 65(1): p. 65-70.

Letendre, S.L. (2010), Ellis R.J., Ances B.M., McCutchan J.A.: Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*, 2010. 18(2): p. 45-55.

Lewis, W. (2006), Kohler J.J., Hosseini S.H., Haase C.P., Copeland W.C., Bienstock R.J., Ludaway T., McNaught J., Russ R., Stuart T., Santoianni R. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *Aids*, 2006. 20(5): p. 675-84.

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*, 2013. 56(7): p. 1004-17.

Nahmias, A.J (1986), Weiss J., Yao X., Lee F., Kodsi R., Schanfield M., Matthews T., Bolognesi D., Durack D., Motulsky A., et al.: Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. *Lancet Infect Dis*, 1986 May 31. 1(8492): p. 1279-80.

Peluso, M.J. (2012), Ferretti F., Peterson J., Lee E., Fuchs D., Boschini A., Gisslén M., Angoff N., Price R.W., Cinque P., Spudich S.: Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *Aids*, 2012. 26(14): p. 1765-74.

Phillips, E. (2009), Mallal S.: Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther*, 2009. 13(1): p. 1-9.

Piek M. (2019), Orhan E., Arendt G.: Optionen für die klinische Diagnose einer cART Neurotoxizität bei HIV+-positiven Patienten, in Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. 2019: Hamburg.

Piek M. (2019), Orhan E., Arendt G.: Options for clinically diagnosing cART neurotoxicity in HIV-positive patients, in Konferenz der International Society of AIDS (IAS). 2019: Mexico City.

Piek M. (2019), Orhan E., Arendt G.: Diagnostische Optionen für die Neurotoxizität antiretroviraler Kombinationstherapien (cART) bei HIV+-Patienten, in Kongress deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2019: Stuttgart.

Post, F.A. (2010), Moyle G.J., Stellbrink H.J., Domingo P., Podzamczar D., Fisher M., Norden A.G., Cavassini M., Rieger A., Khuong-Josses M.A., Branco T., Pearce H.C., Givens N., Vavro C., Lim M.L.: Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010. 55(1): p. 49-57.

Reitan, R.M. (1958): Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 1958. 8(3): p. 271-276.

Robert-Koch-Institut (2018): HIV/AIDS in Deutschland – Änderung der Eckdaten der Schätzung. Stand: Ende 2018, abgerufen am 12.01.2019 unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile.

Robertson, K. (2012), Liner J., Meeker R.B.: Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol*, 2012. 18(5): p. 388-99.

Romanelli, F. (2002), Ryan M.: Seizures in HIV-seropositive individuals: epidemiology and treatment. *CNS Drugs*, 2002. 16(2): p. 91-8.

Sabaté, E. (2003): Adherence to long-term therapies: evidence for action. Chapter XII, Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. 2003, Geneva, Switzerland: World Health Organization. 95-106.

Sacktor, N. (2001), Lyles R.H., Skolasky R., Kleeberger C., Selnes O.A., Miller E.N., Becker J.T., Cohen B., McArthur J.C., Multicenter AIDS Cohort Study: HIV-associated neurologic disease incidence changes:: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*, 2001. 56(2): p. 257-60.

Sax, P.E. (2011), Tierney C., Collier A.C., Daar E.S., Mollan K., Budhathoki C., Godfrey C., Jahed N.C., Myers L., Katzenstein D., Farajallah A., Rooney J.F., Ha B., Woodward W.C., Feinberg J., Tashima K., Murphy R.L., Fischl M.A., AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team: Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*, 2011. 204(8): p. 1191-201.

Scherzer, R. (2012), Estrella M., Li Y., Choi A.I., Deeks S.G., Grunfeld C., Shlipak M.G.: Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *Aids*, 2012. 26(7): p. 867-75.

Schulz, T.F. (2016), Humane Immundefizienzviren (HIV-1, HIV-2), in *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie 8. Auflage*, Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G.-D., Kaufmann, S.H.E., Schulz, T.F. (Hrsg.) 2016, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. p. 519-531.

Schweinsburg, B.C. (2005), Taylor M.J., Alhassoon O.M., Gonzalez R., Brown G.G., Ellis R.J., Letendre S., Videen J.S., McCutchan J.A., Patterson T.L., Grant I., HNRC Group: Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Neurovirol*, 2005. 11(4): p. 356-64.

Smith, K.Y. (2009), Patel P., Fine D., Bellos N., Sloan L., Lackey P., Kumar P.N., Sutherland-Phillips D.H., Vavro C., Yau L., Wannamaker P., Shaefer M.S., HEAT Study Team: Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *Aids*, 2009. 23(12): p. 1547-56.

Stellbrink, H.J. (2016), Le Fevre E., Carr A., Saag M.S., Mukwaya G., Nozza S., Valluri S.R., Vourvahis M., Rinehart A.R., McFadyen L., Fichtenbaum C., Clark A., Craig C., Fang A.F., Heera J.: Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment: 48-week results from the MODERN study. *Aids*, 2016.

Stellbrink, H.J. (2019) S2k-Leitlinien: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV1-Infektion. Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10.4.2019. Abgerufen am 04.11.2019 unter: <https://daig-net.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>.

Stoll M. (2018), Schaaf B., Renz-Polster H.: Infektionskrankheiten, in *Basislehrbuch Innere Medizin 6. Auflage*, Braun, J. (Hrsg.), Müller-Wieland, D. (Hrsg.), 2018, Elsevier: München. p. 1066-1077.

UN-AIDS (2019): Factsheet - World AIDS Day 2019. Stand 01.12.2019, abgerufen am 07.01.2020 unter: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.

Wechsler, D. (1958): The measurement and appraisal of adult intelligence. 1958, Williams & Wilkins Co: Baltimore, MD, US. p. 81-82

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text verallgemeinernd das generische Maskulinum verwendet. Diese Formulierungen umfassen gleichermaßen und gleichberechtigt Personen jedweden Geschlechts.

Danksagung

Ich bedanke mich zuallererst herzlich bei Frau Prof. Dr. med. G. Arendt, zum einen für die Überlassung des Themas, vor allem aber für die geduldige Betreuung und die vielen wertvolle Ratschläge während der Arbeit an meiner Promotionsschrift. Herr Professor Dr. med. H.-P. Hartung hat mir ermöglicht, die Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik durchzuführen, wofür ich mich ebenfalls bedanke.

Herr Eser Orhan war mir eine große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten zu meiner Arbeit. Frau Höver war mir bei vielen organisatorischen Dingen in Bezug auf meine Arbeit behilflich. Dafür sei beiden herzlich gedankt.

Ohne die bereitwillige Mitarbeit der Patienten und Patientinnen der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf, die sie trotz ihrer Erkrankung bei meinen Untersuchungen geleistet haben, wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen. Deshalb sei ihnen an dieser Stelle besonders gedankt und alles Gute gewünscht.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für den Beistand während meines Medizinstudiums und der Arbeit an dieser Promotionsschrift. Vor allem meine Eltern und meine Schwester haben mich durch alle Hochs und Tiefs begleitet, ihrer Unterstützung kann ich mir immer sicher sein.