

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsprofessor Dr. med. Tom Lüdde

**Veränderungen der universitären HIV-Medizin in Düsseldorf:
Charakteristika von Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen,
ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel**

Dissertation

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

Vorgelegt von

Magdalena Natalia Furtak
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Torsten Feldt

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Jennifer Neubert

Für Christoph und meine Eltern
Urszula und Marek Furtak

Zusammenfassung

Die Behandlung der HIV-Infektion unterliegt auf unterschiedlichen Ebenen fortwährenden Veränderungen. Nach Einführung der antiretroviralen Therapie und ihren Verbesserungen sind opportunistische Infektionen seltener geworden und das Überleben der Menschen mit HIV-Infektion hat sich deutlich verbessert. Zusätzlich wurden innerhalb der letzten Jahre neue Wirkstoffgruppen und Wirkstoffkombinationen zugelassen und die Therapieempfehlungen wurden nach der START-Studie¹ im Jahr 2015 geändert, sodass jede HIV-Infektion unabhängig von der CD4⁺-Zellzahl antiretroviral behandelt werden sollte. Doch trotz der insgesamt positiven Entwicklungen kommen AIDS-definierende Erkrankungen weiterhin vor und stellen die häufigste Todesursache bei HIV-Infektion dar. Besonders Patienten, die Ihren HIV-Status nicht kennen, und Patienten mit eingeschränkter Therapieadhärenz sind betroffen.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Stellenwert AIDS-definierender Behandlungsanlässe innerhalb der stationären HIV-Medizin untersucht werden. Zusätzlich soll evaluiert werden, inwiefern sich Veränderungen über die Zeit bezüglich der Patientencharakteristika, der AIDS-Erkrankungen und ihrer Therapie darstellen lassen. Des Weiteren werden Risikofaktoren einer späten HIV-Diagnose innerhalb unserer Kohorte untersucht.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle HIV-positiven Patienten, die in den Jahren 2005-2006 und in den Jahren 2014-2016 auf der Infektionsstation der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Im Rahmen dieser Auswertungen liegt der Fokus auf Patienten, deren Behandlungsanlass eine AIDS-definierende Erkrankung darstellte.

Insgesamt wurden 772 stationäre Aufenthalte von 448 HIV-positiven Patienten innerhalb beider Beobachtungszeiträume dokumentiert. Ein Großteil der Patienten ist männlich (79.2%), deutsch (84.3%) und weist eine HIV-Transmission über homosexuelle Kontakte (40.5%) auf. Im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume wurden in den Jahren 2014-2016 weniger HIV-positive Patienten stationär behandelt. Die jährliche Anzahl der Behandlungsanlässe im Zusammenhang mit einer AIDS-definierenden Erkrankung ging um 27.3% zurück, die Anzahl der weiteren Behandlungsanlässe sogar um 48.3%. So kam es zu einer Zunahme des Anteils AIDS-definierender Behandlungsanlässe von 34.7% auf 44.9% ($p < 0.01$). Hochmaligne non-Hodgkin Lymphome (83/306), die Pneumocystis jirovecii Pneumonie (57/306) und die Tuberkulose (33/306) stellen die häufigsten AIDS-definierenden Behandlungsanlässe dar. Patienten, die in den Jahren 2014-2016 behandelt wurden, weisen ein ausgeprägtes Immundefizit auf (Mittelwert CD4⁺-Zellzahl/ μ L 2014-2016: 97; 2005-2006: 166; $p < 0.01$). Insgesamt lassen sich die meisten Todesfälle (22/36) auf AIDS-definierende Erkrankungen zurückführen. HIV-Erstdiagnosen im Rahmen der stationären HIV-Medizin finden meist im Rahmen einer AIDS-definierenden Erkrankung statt (88/96), heterosexuelle HIV-Transmission und eine nicht-deutsche Staatsangehörigkeit stellen Risikofaktoren einer späten Diagnose dar.

Bei sinkender Gesamtzahl der stationären Aufenthalte bei HIV-Infektion nehmen AIDS-definierende Erkrankungen einen größer werdenden Stellenwert im Rahmen der HIV-Medizin ein. Bei rückläufiger Letalität stellen sie weiterhin eine häufige Todesursache dar. Der Identifizierung von Risikogruppen einer späten HIV-Diagnose kommt eine hohe Bedeutung zu, damit auch diese Patienten frühzeitig von den Verbesserungen und Vereinfachungen der ART profitieren können und die Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen weiter abnehmen kann.

Summary

The treatment of HIV-infection is subject to constant changes at various levels. After the introduction of antiretroviral therapy and its improvements, opportunistic infections have become less frequent. This results in an improved survival among persons living with HIV, nearly reaching a normal life expectancy when well medicated. In addition, new drug groups and combinations have been approved and since the results of the START-study in 2015, every HIV infection should be treated regardless of the patients CD4⁺-cell count. However, despite the overall positive developments, AIDS-defining diseases are still present and the most frequent cause of death in HIV-infection. Main causes for AIDS are late presentation and limited adherence to antiretroviral therapy.

The study aims to investigate the significance of AIDS-defining diseases within inpatient HIV-medicine. In addition, changes in regard to patient's characteristics, the frequency of AIDS-defining diseases and the antiretroviral therapy will be evaluated, including a sex- and age-adapted analysis. Furthermore we sought to identify risk factors for late HIV-diagnosis.

All HIV-positive patients who were treated in the years 2005-2006 and 2014-2016 at the unit for infectious diseases of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectiology in the university clinic in Düsseldorf were included in the study, focusing on patients with AIDS-defining diseases as reason for inpatient treatment

A total of 772 inpatient stays of 448 HIV-positive patients were documented during both observation periods. The majority of patients was male (79.2%) and German (84.3%). The main HIV-transmission was men having sex with men (40.5%). Comparing the two observation periods, fewer HIV-positive patients were treated in 2014-2016 than in 2005-2006. The annual number of inpatient care associated with an AIDS-defining disease decreased by 27.3% while the number of other reasons for hospitalization in HIV-positive patients even decreased by 48.3%. This led to a growing proportion of AIDS-defining events as cause for inpatient care from 34.7% to 44.9% ($p < 0.01$).

High-grade non-Hodgkin lymphomas (83/306), Pneumocystis jirovecii pneumonia (57/306) and tuberculosis (33/306) were the most frequent AIDS-defining events. Patients with AIDS in 2014-2016 have a lower CD4⁺-cell count than in 2005-2006 (mean CD4⁺ cells/ μ L 2014-2016: 97, 2005-2006: 166, $p < 0.01$). Most deaths in HIV-positive patients (22/36) can be attributed to AIDS-defining diseases. Initial HIV diagnoses in inpatient HIV-medicine usually takes place within the treatment of an AIDS-defining disease (88/96), heterosexual HIV transmission and immigration are risk factors for late HIV-diagnosis.

With decreasing total number of hospitalizations among persons living with HIV, AIDS-defining diseases are still present and play an important role in the context of specialized HIV-medicine. With decreasing lethality, they continue to be a frequent cause of death. The identification of risk groups for a late diagnosis of HIV is of great importance, aiming that all HIV-infected persons can benefit from the improvements and simplifications in ART and the incidence of AIDS-defining diseases can further decline.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>Acquired immuno-deficiency syndrome</i>	KS	Kaposi Sarkom
ART	antiretrovirale Therapie	LP	<i>Late presentation</i>
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i>	MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
CMV	Zytomegalievirus	NRTI	Nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie	OI	Opportunistische Infektion
HAND	<i>HIV-Associated Neurocognitive Disorder</i>	PCP	Pneumocystis jiroveci Pneumonie
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>	PI	Proteaseinhibitor
HSV	Herpes-simplex-Virus	PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
IfSG	Infektionsschutzgesetz	RF	Risikofaktor
INSTI	Integraseinhibitor	RKI	Robert-Koch-Institut
i.v.	intravenös	UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
IVD	Intravenöser Drogenkonsum	WHO	<i>World Health Organisation</i> Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Die HIV-Infektion	1
1.1.1 Zusammenfassung der HIV-Epidemie	1
1.1.2 Transmission der HIV-Infektion	2
1.1.3 CDC-Klassifikation	3
1.1.4 AIDS	5
1.1.5 Grundzüge der antiretroviralen Therapie	6
1.2 Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland	8
1.2.1 Meldepflicht und Überwachung der HIV-Infektion	8
1.2.2 Gesamtzahl und Neuinfektionen in Deutschland	9
1.2.3 Veränderungen der Anzahl der Neuinfektionen	9
1.2.4 Epidemiologie der AIDS-Fälle	11
1.2.5 90-90-90 Ziele und der aktuelle Stand ihrer Verwirklichung	12
1.3 Late presentation	13
1.3.1 Definition des Begriffes	13
1.3.2 Risiken, die von late presentation ausgehen	13
1.3.3 Risikofaktoren einer späten HIV-Diagnose	14
1.3.4 Beginn einer antiretroviralen Therapie bei late presentation	14
1.4 HIV und Frauen	15
1.4.1 Stellenwert geschlechtsadaptierter HIV-Studien	15
1.4.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Bezug auf die HIV-Infektion	16
1.4.3 Besonderheiten der ART bei Frauen	16
1.5 Altern mit einer HIV-Infektion	18
1.5.1 Veränderungen des Patientenalters	18
1.5.2 Prävalenz von Komorbiditäten	18
1.5.3 Einfluss von Komorbiditäten und Komedikation auf die ART	20
1.6 Ziele der Arbeit und Fragestellung	22

2	Material und Methoden	24
2.1	Angaben zum Studienort	24
2.2	Studienpopulation	24
2.3	Erhobene Patientendaten	25
2.4	Votum der Ethikkommission	26
2.5	Statistik	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Basischarakteristika der Patienten	28
3.1.1	Alle HIV-positiven Patienten	28
3.1.2	Veränderungen der Fallzahlen	29
3.1.3	Patienten mit AIDS-definierenden Aufnahmediagnosen	30
3.2	AIDS-definierende Behandlungsanlässe	31
3.2.1	Häufigkeitsverteilung	31
3.2.2	Mortalität und Letalität	32
3.2.3	AIDS-definierende Lymphomerkrankungen	33
3.2.4	Pneumocystis jiroveci Pneumonie	36
3.2.5	Tuberkulose	37
3.3	Altersadaptierte Auswertung	38
3.3.1	Veränderungen der Altersstruktur	38
3.3.2	Behandlungsanlässe	39
3.3.3	Stationäre Verweildauer	39
3.3.4	Alter bei Männern und Frauen	40
3.4	Geschlechtsadaptierte Auswertung	41
3.4.1	Geschlechtsverteilung	41
3.4.2	Behandlungsanlässe	41
3.4.3	Mortalitätsunterschiede	42
3.4.4	Immunstatus und stationäre Verweildauer	43
3.5	ART	44
3.5.1	Verschreibung der ART	44
3.5.2	Gründe einer ausgebliebenen ART-Einleitung	45
3.5.3	Eingesetzte Wirkstoffe	45
3.5.4	Kombinationspräparate und Gesamtzahl der ART-Tabletten	46

3.6	Late presentation	47
3.6.1	HIV-Neudiagnosen	47
3.6.2	Behandlungsanlässe	48
3.6.3	Patientencharakteristika	48
3.6.4	LP-Risikofaktoren und stationäre Verweildauer	49
3.7	Vergleich Patientencharakteristika mit RKI - Meldedaten	50
<u>4</u>	<u>Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen</u>	<u>52</u>
<u>5</u>	<u>Literatur- und Quellenverzeichnis</u>	<u>67</u>
<u>6</u>	<u>Anhang</u>	<u>76</u>

1. Einleitung

1.1 Die HIV-Infektion

1.1.1 Zusammenfassung der HIV-Epidemie

Die erworbene Immunschwäche (engl.: *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) wurde zum ersten Mal im Jahre 1981 im *Morbidity and Mortality Weekly Report* und später im *New England Journal of Medicine* beschrieben.

Diese Erstbeschreibung erfasste zuvor homosexuelle Männer, die durch eine ungewöhnliche Häufung sonst seltener Erkrankungen wie des Kaposi-Sarkoms (KS), der Pneumocystis-Pneumonie (PCP), oralem Soor und ulzerierenden perianalen Herpesinfekten auffielen.²⁻⁴ Ohne die Möglichkeit einer Therapie folgte die Erkrankung ihrem natürlichen Verlauf.

In der akuten Phase, Tage bis Wochen nach Infektion, zeigen sich bei einigen Patienten zunächst unspezifische klinische Symptome, häufig einhergehend mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, Myalgien und makulopapulösem Exanthem. Darauf folgt eine typischerweise acht bis zehn Jahre andauernde chronische Phase, innerhalb derer die Patienten klinisch asymptomatisch bleiben oder bereits beginnen Symptome zu entwickeln, die auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen.⁵

Durch die Progredienz des Immundefizits tritt im Anschluss an diese Latenzphase unbehandelt die tödlich verlaufende Erkrankung AIDS *engl. acquired immunodeficiency syndrome* auf.

Die Isolierung des *human immunodeficiency virus* (HIV) im Jahre 1983 als Erreger dieser Erkrankung,⁶ ermöglichte die darauffolgende intensive Erforschung antiretroviral wirksamer Substanzen. Die erste konnte schließlich im Jahre 1987 mit dem nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin eingeführt werden,⁷ weitere Substanzen folgten.

In Kombination der Wirkstoffe und durch ihre Weiterentwicklung verbessert sich seitdem die Lebenserwartung stetig. Die AIDS-Erkrankung ist immer weniger zur unweigerlichen Konsequenz einer HIV-Infektion geworden. Heutzutage können Patienten mit einer HIV-Infektion ein hohes Alter erreichen, was gemeinsam mit den damit verbundenen Komorbiditäten und entsprechender Komedikation die Behandlung der HIV-Infektion vor neue Herausforderungen stellt.

Doch trotz der Erfolge der ART ist die HIV-Infektion im Jahr 2020 noch nicht heilbar, AIDS kommt weiterhin vor und die Anzahl der Infizierten wächst. Epidemiologische Untersuchungen, gemeinsam mit klinischen Studien und eine fortwährende Weiterentwicklung der Therapie sind daher essentiell.

Die Anzahl der Menschen weltweit, die mit HIV leben, wird auf 37 Millionen geschätzt. In Deutschland beläuft sich die Gesamtzahl auf 884400 Menschen. Seit Beginn der Epidemie sind allein in Deutschland 29800 Menschen mit oder an einer HIV-Infektion verstorben.⁸

1.1.2 Transmission der HIV-Infektion

Die Übertragung des HI-Virus erfolgt parenteral, sexuell oder vertikal als Mutter-Kind-Übertragung. Eine parenterale Übertragung ist über die Transfusion von infizierten Blutprodukten und gebrauchtes Spritzenbesteck bei intravenösem (i.v) Drogengebrauch möglich. Hauptsächlich erfolgt eine parenterale Übertragung bei gemeinsamer Nutzung von Spritzen und Kanülen von Menschen, die i.v. Drogen konsumieren. In Deutschland spielt die Transmission über Blutprodukte aufgrund der flächendeckenden Testung aktuell keine relevante Rolle und auch die Mutter-Kind-Transmission ist durch den gewährleisteten Zugang zu präventiven Maßnahmen (ART, Sectio caesarea Stillverzicht)⁹ selten (<10 Fälle 2016).¹⁰

Das Risiko einer sexuellen Transmission ist stark von der Art des sexuellen Kontakts und der Viruslast der infizierten Person abhängig. Beim ungeschützten rezeptiven Analverkehr ist die Infektionswahrscheinlichkeit am höchsten, wodurch Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), eine besonders gefährdete Gruppe darstellen.

Die Infektionswahrscheinlichkeiten nach Transmissionsmodus wurden von Patel *et al.* ausgewertet und sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Zusammenstellung der Infektionswahrscheinlichkeit nach Patel *et al.*¹¹

Transmissionsmodus	Transmissionswahrscheinlichkeit pro 10.000 Kontakte mit Infektionsquelle (95% CI)
Parenteral	
-Blutprodukte	9250 (8900-9610)
-Unsauberes Spritzenbesteck bei IVD	63 (41-92)
-Perkutane Nadelstichverletzung	23 (0-46)
Sexuell	
-rezeptiver Analverkehr	138 (102-186)
-insertiver Analverkehr	11 (4-28)
-rezeptiver Vaginalverkehr	8 (6-11)
-insertiver Vaginalverkehr	4 (1-14)
-Oralverkehr	Einzelfälle beschrieben, ¹² keine Wahrscheinlichkeit bekannt.
Vertikale Transmission	2226(1700-2900)

IVD intravenöser Drogengebrauch, CI Konfidenzintervall

1.1.3 CDC-Klassifikation

Zur Stadieneinteilung der HIV-Infektion wurde für diese Arbeit die Klassifikation der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) von 1993 genutzt.⁵ Sie richtet sich sowohl nach klinischen Kriterien, als auch nach CD4⁺-Zellzahl. Die klinischen Symptome werden in die Kategorien A, B und C eingeteilt (siehe Tabelle 2). Unter die Kategorie A fallen, neben dem Symptom einer persistierenden generalisierten Lymphadenopathie, die asymptomatische und die akute HIV-Infektion. Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht AIDS-definierend sind, jedoch einer HIV-Infektion oder einer Störung der zellulären Immunabwehr ursächlich zugeordnet werden können, werden Kategorie B zugeordnet. AIDS-definierende Erkrankungen bilden die klinische Kategorie C der CDC-Klassifikation. Die klinischen Kategorien A, B und C werden je nach CD4⁺-Zellzahl jeweils noch in die Stadien eins bis drei untergliedert (siehe Tabelle 3).

Das Stadium wird bei Krankheitsprogression angepasst, eine Rückstufung ist nicht möglich. Dies bedeutet, dass auch bei Verbesserung der klinischen Situation, zur Stadieneinteilung das höchstgradig je erreichte Stadium des Patienten gilt.

Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

<p>Kategorie A</p> <ul style="list-style-type: none">• Asymptomatische HIV-Infektion• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
<p>Kategorie B</p> <ul style="list-style-type: none">• Bazilläre Angiomatose• Oropharyngeale Candida-Infektion• Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar sind• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad Celsius oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe• Orale Haarleukoplakie• Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom• Idiopathische Thrombozytopenische Purpura• Listeriose• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses• Periphere Neuropathie
<p>Kategorie C</p> <ul style="list-style-type: none">• Pneumocystis jirovecii-Pneumonie• Toxoplasma-Enzephalitis• Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge• Chronische Herpes simplex-Ulcera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis• CMV-Retinitis• generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)• Rezidivierende Salmonellen-Septikämien• Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres• Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen• Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion• Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli• Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose• Tuberkulose• Infektionen mit Mykobakterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal• Kaposi-Sarkom• Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)• Invasives Zervix-Karzinom• HIV-Enzephalopathie• Progressiv multifokale Leukenzephalopathie• Wasting-Syndrom

Tabelle 3: CDC-Klassifikation von 1993

CD4 ⁺ -Zellen	A	B	C
>500/μL	A1	B1	C1
200-499/μL	A2	B2	C2
<200/μL	A3	B3	C3

Im Jahre 2008 wurde die CDC-Stadieneinteilung überarbeitet und vereinfacht. Die Übersicht hierzu ist in Tabelle 4 abgebildet. Sie gilt für alle Patienten ab 13 Jahren und unterteilt die Krankheitsstadien eins bis drei. Zusätzlich wurde die Kategorie „unbekannt“ eingeführt.¹³

Tabelle 4: CDC-Klassifikation von 2008

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4 ⁺ -Zellen/μL
1	keine	>500 oder >29%
2	keine	200-499 oder 14-28%
3	Ja	<200 oder <14%
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

1.1.4 AIDS

23 Erkrankungen gelten nach o.g. CDC-Klassifikation als AIDS-definierend. Dazu zählen opportunistische Infektionen (OI) und maligne Erkrankungen. Das Auftreten vieler AIDS-definierender Erkrankungen ist erst ab Unterschreitung einer bestimmten CD4⁺-Zellzahl wahrscheinlich. Die Abhängigkeit des Auftretens der einzelnen AIDS-definierenden Erkrankungen von der CD4⁺-Zellzahl ist in der unten aufgeführten Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: CD4⁺-Zellzahlen, oberhalb derer bestimmte AIDS-definierende Erkrankungen unwahrscheinlich sind, nach Hoffmann HIV-Buch 2016/2017

CD4 ⁺ -Zellzahl	AIDS-definierende Erkrankung
Unabhängig von CD4⁺-Zahl	KS, pulmonale TBC, bakterielle Pneumonie, Lymphom
<250/μL	PCP, Soor-Ösophagitis, PML,HSV
<100/μL	Zerebrale Toxoplasmose, HAND, Kryptokokkose, Miliar-TBC
< 50/μL	CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose

KS Kaposi sarkom, TBC Tuberkulose, PCP Pneumocystis jirovecii Pneumonie, PML Progressive multifokale Leukenzephalopathie, HSV Herpes simplex Virus Infektion, HAND *HIV-associated neurocognitive disorder*, CMV Zytomegalievirus

Mit Einführung der ART ist eine deutlich rückläufige Tendenz in der Erkrankungshäufigkeit und -schwere der AIDS-definierenden Erkrankungen zu verzeichnen. Besonders im Bezug auf die Inzidenz opportunistischer Infektionen zeigt sich der Erfolg der ART deutlich.

Diese ist, verglichen mit den 90er Jahren, auf weniger als ein Zehntel zurückgegangen.¹⁴⁻¹⁵ Auch das Überleben bei Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung hat sich deutlich gebessert. Lag etwa die 5-Jahres-Überlebensrate einer zerebralen Toxoplasmose in den Jahren 1990-1993 bei 7%, ist sie seit 1997 auf 78% gestiegen.¹⁶

Neben dem deutlichen Rückgang der OI sehen wir aber auch ein Absinken der Inzidenz AIDS-definierender Neoplasien. Franceschi *et al.* konnten 2010 im Rahmen der *Swiss cohort study* einen Rückgang von AIDS-definierenden Neoplasien zwischen der late-HAART(2002-2006) und der prä-HAART(1985-1996) –Ära zeigen.¹⁷

1.1.5 Grundzüge der antiretroviralen Therapie

Die ART unterliegt auch 30 Jahre nach Einführung der ersten antiretroviral wirksamen Substanzen im Jahre 1987 einem fortwährenden Wandel, der auch innerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie zu deutlichen Veränderungen in der HIV-Therapie führte. Mit der START-Studie¹ wurde 2015

die Überlegenheit eines frühzeitigen Beginns der ART bei HIV-Infektion endgültig bestätigt. Auch oberhalb von 500 CD4⁺-Zellzahl/ μ L zeigte sich ein deutlicher Vorteil zur Vergleichsgruppe, bei der auf einen Abfall auf unter 350 CD4⁺-Zellen/ μ L vor Initiierung der Therapie gewartet wurde. Die aktuellen Veränderungen der ART betreffen jedoch nicht nur den Zeitpunkt ihres Beginns, sondern auch die verwendeten Medikamente. Der Einsatz von Kombinationspräparaten vereinfacht die Therapie und ermöglicht die Reduktion der notwendigen Tablettenzahl. Erste Studien lassen zudem bereits einen Rückgang der AIDS-Inzidenz und Mortalität durch den Einsatz von *single-tablet*-Regimen vermuten.¹⁸

Innerhalb der ART werden, je nach Angriffspunkt, die folgenden Wirkstoffklassen unterschieden.

1. Entry-Inhibitoren
2. Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
 - Nukleosidisch (NRTI)
 - Nicht-Nukleosidisch (NNRTI)
3. Integrase-Inhibitoren (INSTI)
4. Protease Inhibitoren (PI)

Grundsätzlich besteht die Primärtherapie aus zwei NRTI, die entweder mit einem PI, einem NNRTI oder einem INSTI kombiniert werden. Welche Substanzen im Einzelnen eingesetzt werden, hängt von den Vorerkrankungen und der Medikation des Patienten, von seiner Compliance und von ggf. vorhandenen Resistenzen ab.

Eine bedeutende Veränderung innerhalb des Studienzeitraumes war die Einführung von Integrase-Inhibitoren (INSTIs) im Jahre 2007. Die Integrase bewirkt den Einbau viraler DNA in die Wirts-DNA und nimmt somit einen entscheidenden Stellenwert im Replikationszyklus des HI-Virus ein.¹⁹ Raltegravir wurde als erstes INSTI für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen, Dolutegravir und Elvitegravir folgten. Durch die Möglichkeit der Hemmung dieses Enzyms wurde die Therapie um eine Wirkstoffklasse mit überzeugender Effektivität und Verträglichkeit erweitert.²⁰ Kurz- und mittelfristig wird von einem günstigen Nebenwirkungsprofil ausgegangen,²¹ Studien zur Langzeittoxizität bleiben jedoch abzuwarten.

1.2 Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland

Zum Verständnis der Studienergebnisse ist eine Einordnung der Kohorte in die epidemiologischen Daten Deutschlands essentiell. Hierzu erfolgt eine Zusammenstellung der relevanten Informationen anhand der Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI).

1.2.1 Meldepflicht und Überwachung der HIV-Infektion

Der direkte oder indirekte Nachweis einer HIV-Infektion ist nach §7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes durch den zuständigen Laborarzt nichtnamentlich an das RKI zu melden und muss nach §10 des IfSG innerhalb von vierzehn Tagen erfolgen. Zur Ergänzung der Patientendaten wird ein Durchschlag des Meldebogens vom Laborarzt an den behandelnden Arzt gesandt. Dieser sendet den Durchschlagbogen an das RKI, wobei beide Bögen anhand einer Fallnummer einander zugeordnet werden können. Die übermittelten Daten beinhalten das Geschlecht, das Geburtsdatum, den Übertragungsweg, das CDC-Stadium, CD4⁺-Zellzahl, Viruslast und die ersten drei Postleitzahlziffern des Patienten. Zur Verbesserung der Zuordnung der Patienten- zu den Falldaten und mit dem Ziel Mehrfachnennungen zu vermeiden, erfolgt seit 1998 eine fallbezogene Verschlüsselung mithilfe des RKI-Codes (Dritter Buchstabe des Vor- und Nachnamens jeweils mit Anzahl der Buchstaben).

Ergänzt wird die HIV-Überwachung durch das Blutspender-Screening und die freiwillige Meldung von AIDS-Fällen an das AIDS-Fallregister. Beim Blutspender-Screening werden die Ergebnisse der HIV-Testung der gespendeten Blutprodukte vierteljährlich an das RKI gemeldet und geben annähernd repräsentativ (unter Ausschluss von Hochrisikogruppen) Informationen zum Infektionsgeschehen in Deutschland.

Die Meldung an das AIDS-Fallregister beinhaltet neben Angaben zu Alter, Geschlecht, Region des Wohnortes und möglichem Infektionsrisiko des Patienten, Informationen zu AIDS-Diagnosen, zur medizinischen Betreuung und zur Therapie. Weniger als 50% der Fälle werden, bei deutlichen regionalen Unterschieden, an das AIDS-Fallregister gemeldet.²²

1.2.2 Gesamtzahl und Neuinfektionen in Deutschland

Nach Schätzung des RKI lebten Ende 2016 ca. 88440 Menschen in Deutschland mit einer HIV Infektion, wovon ein Anteil ca. 14.4% (n=12700) seine Diagnose noch nicht kennt. Von den 75.700 Patienten, die Ihre HIV-Diagnose kennen, stehen 64900 (85.7%) unter ART.

Die Mehrzahl der Infizierten in Deutschland sind Männer (81%, n=71900). Der Anteil der Frauen unter den Infizierten beträgt demnach ca. 19% (n=16600).

Der häufigste Infektionsweg ist Geschlechtsverkehr zwischen Männern (MSM) (63.5%, n=55600). Weitere Infektionswege sind heterosexuelle Kontakte (HET) (12.7%, n=11200), der intravenöse Drogenkonsum (IVD)(9.3% n=8200) und die Übertragung über Blutprodukte (0,6% n=550).

Unter den Neudiagnosen (3100) beträgt der Männeranteil 80.6% (n=2500) und der Frauenanteil 18.4% (n=570). Die Infektionswege unter den Neudiagnosen 2016 teilen sich wie folgt auf: 67.7% (n=2100) *MSM*, 24.2% (n=750) *HET*, 7.7% (n=240) *IVD*. Die Anzahl der durch Mutter-Kind-Transmission infizierten Kinder wird auf unter 10 geschätzt.

Im Jahr 2016 sind in Deutschland 460 Personen mit HIV-Infektion verstorben.¹⁰

1.2.3 Veränderungen der Anzahl der Neuinfektionen

Die Daten des RKI zeigen, nach dem Neuinfektionengipfel der 1980er Jahre, zunächst eine stetige Abnahme der jährlichen HIV-Neuinfektionen bis zum Ende der 1990er Jahre. Nach Erreichen der niedrigsten Neuinfektionszahlen kam es zu einem Anstieg, der seinen Höhepunkt im Jahr 2006 erreichte. Seitdem hält sich die Gesamtzahl der Neuinfektionen relativ konstant mit nur geringgradigen Schwankungen von Jahr zu Jahr.

Bezüglich der Entwicklungen der Neuinfektionszahlen zeigen sich deutliche Unterschiede je nach Betroffenengruppe. Innerhalb der Gruppe der MSM ist seit 2007 eine konstant rückläufige Entwicklung der Neuinfektionszahlen zu verzeichnen (2013 n=2500; 2016 n=2100). Bei Patienten mit IVD als

Transmissionsweg ist der rückläufige Trend zunächst länger anhaltend gewesen, bis seit 2010 ein deutlicher Anstieg der Neuinfektionen folgte.

Nach einem zu IVD und MSM vergleichsweise langsameren Abfall der Neuinfektionen von Menschen mit heterosexuellem Transmissionsmodus seit 2007 kam es zwischen den Jahren 2010 und 2015 etwa zu einer Verdopplung der HIV-Neuinfektionen mit konstant bleibender Neuinfektionsrate im Jahr 2016.⁸ Der Verlauf der HIV-Neuinfektionszahlen seit 1975 bis 2017 ist in Abb.1 dargestellt.

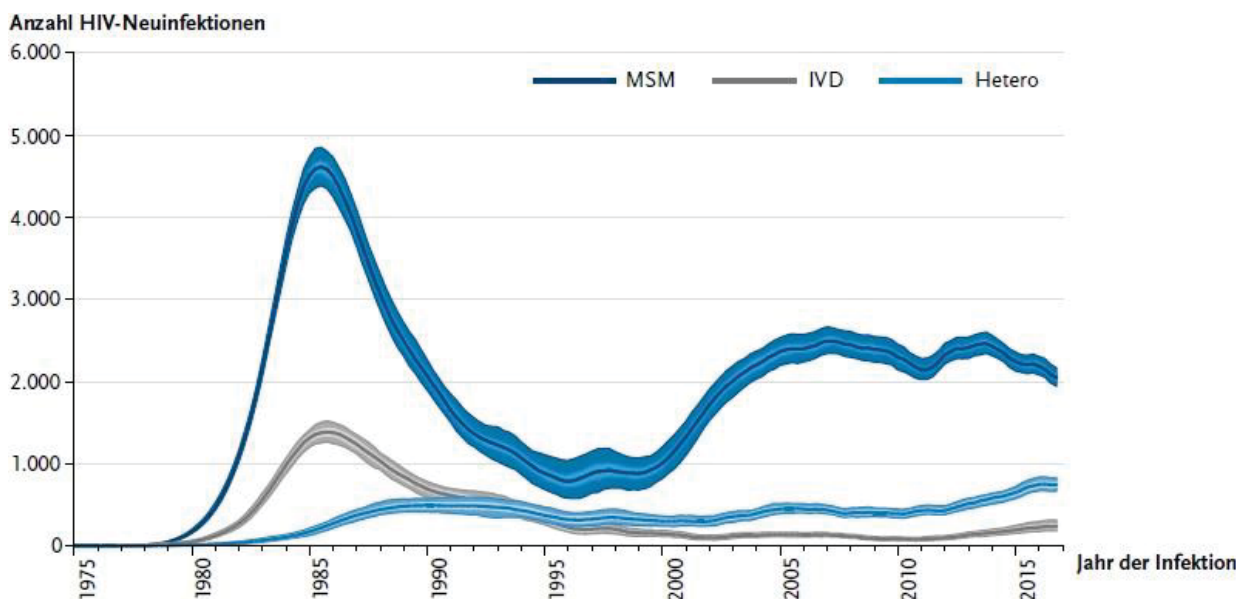


Abb.1 Anzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland von 1975 bis 2017. Einteilung nach HIV-Transmissionsmodus. Abbildung aus dem Epidemiologisches Bulletin Nr.47 2017 „Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland“⁸

Bezüglich der Gesamtzahl der Infizierten und der jährlichen HIV-Neuinfektionen ergeben sich nach Angaben der RKI^{8, 23} in den für die Studie relevanten Zeiträumen die folgenden Angaben für Deutschland (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Charakteristika HIV-positiver Menschen in Deutschland. Die Jahre 2006 und 2016 im Vergleich.

	2006	2016
Gesamtzahl Menschen mit HIV	56000	88400
- Männer	47000	71900
- Frauen	8.500	16.600
Gesamtzahl nach Transmissionmodus		
- Sex zwischen Männern	34000	56100
- heterosexuelle Kontakte	6500	11200
-Herkunft aus Hochprävalenzland	7500	11570
- i.v. Drogengebrauch	6500	8200
Gesamtzahl Neuinfektionen	2700	3100
-Männer	2200	2500
-Frauen	500	570
Neuinfektion nach Transmissionsmodus		
- Sex zwischen Männern	70%	68%
- heterosexuelle Kontakte	20%	24%
- i.v. Drogengebrauch	9%	8%
Todesfälle	600	460

1.2.4 Epidemiologie der AIDS-Fälle

Die bundesweite Statistik zur AIDS-Epidemiologie erfolgt anhand der Daten, die sich aus der freiwilligen Meldung von AIDS-Fällen an das AIDS-Fallregister ergeben.

Im Zeitraum vom 1.01.2014 bis zum 31.12.2016 wurden insgesamt 789 AIDS-Fälle gemeldet. Die Meldungen an das AIDS-Fallregister erfolgen, mit großen regionalen Unterschieden, leider nur unzuverlässig. Bei einigen Städten geht das RKI von einer „relativ vollständigen“ Meldung der Fälle aus (Hamburg, Frankfurt, Essen, Dresden und Aachen, Düsseldorf und Dortmund). Aus Düsseldorf wurden in den Jahren 2014-2016 insgesamt 17 AIDS-Fälle an das RKI gemeldet. Anhand der Hochrechnungen, die sich aus den gemeldeten Daten ergeben, wird die Gesamtfallzahl der AIDS-Fälle in Deutschland auf ca. 600 pro Jahr im o.g. Zeitraum geschätzt.²⁴

Bei ca. 14% der gesamten HIV-Neudiagnosen wird zeitgleich eine AIDS-definierende Erkrankung diagnostiziert. Bei insgesamt 30% der Neudiagnosen werden die Kriterien für late presentation (LP)²⁵ erfüllt, bei heterosexueller Transmission ist dieser Anteil höher und liegt bei 35%.

In Tabelle 7 ist eine Übersicht über die Geschlechtsverteilung, den Altersmedian und der Transmissionsmodi der gemeldeten AIDS-Fälle dargestellt.

Tabelle 7: Charakteristika der AIDS-Patienten in Deutschland innerhalb des Zeitraumes 01.01.2014 bis 31.12.2016

	Männer (83%)	Frauen (17%)
Altersmedian	44 Jahre	38 Jahre
Transmissionmodus		
- MSM	54%	-----
- heterosexuelle Kontakte	21%	70%
- IVD	5%	8%
- fehlende Angaben	20%	21%

MSM, Männer, die Sex mit Männern haben, IVD intravenöser Drogenkonsum

1.2.5 90-90-90 Ziele und der aktuelle Stand ihrer Verwirklichung

Im Jahr 2013 wurden von den *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS); deutsch: Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen zu HIV/AIDS die „90-90-90 Ziele“ festgelegt.

Mit dem übergeordneten Ziel des Endes der HIV-Epidemie im Jahr 2030, sollen bis zum Jahr 2020 90% der HIV-Infizierten ihren HIV-Status kennen, 90% davon eine ART erhalten und, bei wiederum 90% der Therapierten soll die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegen.

Aktuell kennen von den weltweit 36.7 Millionen Infizierten 70% ihren HIV-Status, 50% sind unter ART und bei 44% gelingt eine ausreichende Virussuppression.²⁶

Deutschland ist aktuell mit einem Zwischenstand von 86-86-93 auf einem guten Weg die Ziele zu erreichen.²⁴

1.3 Late presentation

1.3.1 Definition des Begriffes

Der Begriff *late presentation (LP)* beschreibt eine HIV-Erstdiagnose zu einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Da in der Literatur der Begriff sehr unterschiedlich benutzt wurde, erfolgte im Jahre 2010 eine einheitliche Definition von Antinori *et al.*²⁵ Hierzu wurden die folgenden Begriffe und Grenzwerte festgelegt:

Der Begriff *late presentation* beschreibt die HIV-Erstdiagnose bei einer CD4⁺-Zellzahl von unter 350 Zellen/ μ L oder mit einer AIDS-definierenden Diagnose.

Bei einer CD4⁺-Zellzahl von unter 200 Zellen/ μ L oder AIDS-definierenden Diagnose wird von *presentation with advanced HIV disease* gesprochen.

1.3.2 Risiken, die von late presentation ausgehen

Nach Auswertungen der ClinSurv-Studie erfüllen 49.5% der Patienten in Deutschland bei HIV-Erstdiagnose die LP-Kriterien.²⁷ Dieser Anteil an allen HIV-Erstdiagnosen verläuft innerhalb der letzten Jahre mit nur leichten Schwankungen stabil.²⁸ Eine gefürchtete Folge des späten Behandlungsbeginn und des ausgeprägten Krankheitsbildes bei Erstvorstellung ist das deutlich erhöhte Risiko des betroffenen Patienten an den Folgen der HIV-Infektion zu versterben.²⁹⁻³⁰ Mehr als ein Drittel aller HIV/AIDS-bedingten Todesfälle sind Folge von LP.³¹ Je ausgeprägter das Immundefizit bei Diagnosestellung ist, desto höher die Morbidität und Mortalität der HIV-Infektion. Der Zusammenhang von einer niedrigen CD4⁺-Zellzahl zu Therapiebeginn und einer erhöhten Mortalität konnte von zahlreichen Studien gezeigt werden.^{28, 32} Neben den Risiken für den betroffenen Patienten, führt LP auch zu einer weiteren Verbreitung der HIV-Infektion³³ und geht mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen einher.³⁴ Auf Grund dieser bedeutenden Gefahren, wurde innerhalb unterschiedlichster Kohorten versucht LP-Risikofaktoren (RF) zu identifizieren.

1.3.3 Risikofaktoren einer späten HIV-Diagnose

In Deutschland wurden von Zoufaly *et al.* im Jahre 2012 anhand der Meldedaten der HIV-Neudiagnosen und mit Auswertung der Daten der ClinSurv-Kohorte ein hohes Patientenalter, heterosexuelle Transmission und das Vorhandensein eines Migrationshintergrunds als Risikofaktoren (RF) beschrieben.²⁷ Diese RF wurden 2016 innerhalb einer universitären Einrichtung in einer Hamburger Kohorte bestätigt.³⁵

Die fehlende Zugehörigkeit zu einer Hochrisikogruppe erhöht somit die Gefahr einer späten Diagnose, da die entsprechenden Patienten nicht ausreichend identifiziert und getestet werden.

Doch auch innerhalb von Hochrisikogruppen ist bekannt, dass vorhandene Möglichkeiten einer frühzeitigen HIV-Diagnosen häufig weder erkannt noch genutzt werden und Patienten erst spät diagnostiziert werden, obwohl sie zuvor ärztlich gesehen wurden.³⁶⁻³⁷ Durch die späte Diagnose kann die ART erst zu einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung begonnen werden.

1.3.4 Beginn einer antiretroviralen Therapie bei late presentation

Die Furcht vor Nebenwirkungen bei Initiierung der ART darf den Beginn der Therapie, auch bei ausgeprägter OI, nicht weiter verzögern.³⁸ Das Ergebnis der im Jahr 2009 von Zolopa *et al.* veröffentlichten Studie zeigte, dass auch Verzögerungen (mit dem Ziel der primären Behandlung der OI) von nur wenigen Wochen das Überleben reduzieren.

Ausnahmen bilden hier bestimmte Formen der TBC⁴¹, im Besonderen die tuberkulöse Meningitis³⁹, die Kryptokokkenmeningitis⁴⁰. Bei diesen Erkrankungen überwiegen die Nachteile eines sofortigen ART-Beginns. Bei den übrigen AIDS- definierenden Erkrankungen sollte die ART zeitnah der Vorstellung begonnen werden.

Das Erreichen des Ziels einer Immunrekonstruktion durch eine ART ist langfristig auch bei LP möglich, jedoch deutlich erschwert bei niedriger CD4⁺-Zellzahl zu Beginn der Therapie.⁴² Die Viruslast hingegen ist auch bei LP gut

durch die ART senkbar.⁴³ Der frühzeitige Beginn einer ART bei LP geht mit einer deutlichen Verbesserung des Überlebens einher.³⁸

Die Wahl der Substanzen bleibt eine individuelle Entscheidung, auch weil eine aktive OI in vielen klinischen Medikamentenstudien ein Ausschlusskriterium darstellt. Immunologisch zeigten sich keine Unterschiede zwischen NNRTI- und PI haltigen Regimen.⁴⁴ Neben den Vorteilen von INSTI-haltigen Regimen bei LP (geringes Interaktions- und Nebenwirkungspotential und die schnelle Absenkbarkeit der Viruslast⁴⁵), ist ein erhöhtes Risiko für ein Immunrekonstruktionssyndrom beschrieben⁴⁶ welches mit in die Überlegungen zur Auswahl der Primärtherapie einfließen sollte.

1.4 HIV und Frauen

1.4.1 Stellenwert geschlechtsadaptierter HIV-Studien

Aktuell besteht eine Divergenz zwischen dem Vorhandensein geschlechtsadaptierter HIV- Studien und ihrem Bedarf.

Nach Schätzungen der WHO beträgt die absolute Zahl an HIV-Infizierten Frauen 17.8 Millionen. Sie bilden somit mit 51.6% global knapp die Mehrheit aller Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben.

Diese Patientengruppe wird jedoch in der aktuellen Forschung nur unzureichend berücksichtigt.⁴⁷ Die Gründe hierfür sind vielfältig, häufige Ausschlusskriterien für Medikamentenstudien sind Schwangerschaft oder ein bestehender Kinderwunsch.

Dieser Ausschluss führt dazu, dass in den seit dem Jahr 2000 durchgeführten ART-Studien Frauen lediglich einen Anteil von 20% von allen Probanden ausmachten. Doch auch in epidemiologischen Studien sind sie häufig unterrepräsentiert oder geschlechtsadaptierte Auswertungen werden nicht durchgeführt.⁴⁷

1.4.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede im Bezug auf die HIV-Infektion

Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigen sich unter Anderem im Verlauf einer HIV-Infektion.

Frauen weisen zu Beginn der HIV-Infektion eine niedrigere Viruslast als Männer auf. Bei unbehandelter Infektion zeigt sich bei Frauen ein beschleunigter Krankheitsprogress. Dieser Unterschied wurde nur zwischen Männern und prämenopausalen Frauen beobachtet, weshalb ein hormoneller Einfluss auf den Verlauf der Infektion wahrscheinlich ist. Eine Erklärung dieses Phänomens liegt in einer Progesteron-vermittelten Verstärkung der Immunaktivierung.⁴⁸

Neben den endokrinologischen Ursachen gibt es auch Hinweise für genetische Gründe der verschiedenartigen Immunantwort zwischen Männern und Frauen.

Mutationen am Toll-like-Rezeptor 7 sind auf dem X-Chromosom lokalisiert und gehen mit einem schnelleren Krankheitsprogress einher. Es wurde zudem festgestellt, dass diese Mutation bei HIV-positiven Frauen häufiger als bei HIV-negativen Frauen vorkommt, was neben dem Einfluss auf den Krankheitsprogress auch einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Infektion vermuten lässt.⁴⁹

Klinisch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität zwischen den Geschlechtern.⁵⁰ Der insgesamt bei HIV-positiven Patienten beobachtete Anstieg der Lebenserwartung unter ART ist bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern.⁵¹

1.4.3 Besonderheiten der ART bei Frauen

Die „ART cohort-collaboration“ ART-CC (ein Zusammenschluss aus 19 europäischen und nordamerikanischen Kohorten) untersuchte Unterschiede bezüglich des ART-Beginns zwischen Männern und Frauen und zeigte, dass bei Initiierung der Therapie Frauen ein niedrigeres Alter und eine höhere CD4⁺-Zellzahl als Männer aufweisen.⁵⁰

Bezüglich des Therapieansprechens (Virussuppression) konnten jedoch in einer Metaanalyse aus 43 kontrollierten Studien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gezeigt werden.⁵²

Allein die gute Absenkbarkeit der Viruslast bedeutet nicht, dass geschlechtsspezifische Unterschiede im Bezug auf die ART fehlen.

Unterschiede im Körpergewicht, dem Körperfettanteil, der Organgröße und des Hormonhaushalts zwischen den Geschlechtern nehmen Einfluss auf die Pharmakokinetik und beeinflussen die Auswirkungen der Medikation.⁵³

Ein Beispiel für eine andersartige Ausprägung von Nebenwirkungen zeigte sich in der Hepatotoxizität von Nevirapine. Bei Frauen ist das Risiko einer Hepatotoxizität auf das 12fache im Vergleich zu Männern erhöht.⁵⁴ Bei mangelhafter Studienlänge zeigte sich dieser deutliche Unterschied Jahre nach klinischer Einführung.

Gastrointestinale Nebenwirkungen äußern sich bei Frauen in Übelkeit und Erbrechen, bei Männern eher in tolerablen Diarrhoen.^{53, 55}

Die Therapieadhärenz ist bei Frauen zudem deutlich schlechter ausgeprägt als bei Männern. Während Frauen in 22% der Fälle die ART abbrechen, beträgt bei Männern der Anteil nur 13%.⁵⁶ Die Ursachen wurden in der GRACE-Studie beleuchtet und liegen vor Allem in der sozialen Situation vieler Frauen (Hauptverantwortung für Kinderbetreuung, Schwierigkeiten im Transport zum Therapiezentrum)⁵⁷ begründet.

In einem Cochrane-Review zur ART in der Schwangerschaft wurde neben dem bekannten Nutzen der Therapie auf Reduktion der Mutter-Kind-Transmission festgestellt, dass Studien zu kindlichen und mütterlichen Nebenwirkungen fehlen und der Wissensstand zu bevorzugten ART-Regimen in der Schwangerschaft so nur unzureichend ist.⁵⁸

Eines der wenigen Beispiele großer ART-Studien ist die Waves-Studie, die bei Frauen eine Überlegenheit von INSTI-haltigen Regimen gegenüber PI-haltigen Regimen zur Primärtherapie zeigte.⁵⁹

Neben dem Ergebnis der Studie wurde auch die Durchführbarkeit von ART - Studien an Frauen demonstriert. Weitere Studien werden folgen müssen, da auch immer häufiger geschlechtsadaptierte Forschungsdaten für die Zulassung eines neuen Medikaments von den Zulassungsbehörden gefordert werden.

1.5 Altern mit einer HIV-Infektion

1.5.1 Veränderungen des Patientenalters

Der demographische Wandel in Industrienationen äußert sich in einer stetigen Zunahme des Altersdurchschnitts der Gesamtbevölkerung.⁶⁰ Im Bezug auf HIV-positive Patienten ist diese Entwicklung, nach Einführung der ART und der damit verbundenen gestiegenen Lebenserwartung,⁶¹ besonders deutlich und wird in den nächsten Jahren noch weiter verstärkt werden.

Bedingt durch beschleunigte Alterungsprozesse und eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten bei HIV-positiven Patienten wird in zahlreichen Studien bei dieser Patientengruppe bereits ab einem Alter von über 50 Jahren von einem „hohen Patientenalter“ gesprochen.⁶²

Verdeutlicht wird der künftige Stellenwert eines hohen Patientenalters innerhalb der HIV-Medizin durch Modellierungen der Athena Studie.⁶³ Demnach wird im Jahre 2030 im Vergleich zu 2010 der Altersdurchschnitt HIV-positiver Patienten in Industrienationen von 44 Jahren auf 57 Jahre, und der Anteil über 50 jähriger Patienten von 28% auf 73% steigen. Der alternde HIV-positive Patient wird so zur Norm und die Mitbehandlung altersbedingter Komorbiditäten wird einen immer größer werdenden Stellenwert in der Behandlung der HIV-Infektion einnehmen.

1.5.2 Prävalenz von Komorbiditäten

Die Prävalenz von Komorbiditäten ist bei HIV-positiven Patienten erhöht. Da diese Unterschiede auch nach Risikoadjustierung bestehen, wird vielfach ein beschleunigender Einfluss der HIV-Infektion und der ART auf

Alterungsprozesse diskutiert.⁶⁴ Ein Teil der Begründung dieses Phänomens liegt im direkten Einfluss einer chronischen Entzündungsreaktion auf das Altern des Organismus.⁶⁵

Diese Einflüsse zeigen sich in unterschiedlichen Organsystemen. Das Risiko eines Myokardinfarkts ist deutlich erhöht,⁶⁶ chronische Nierenerkrankungen kommen bei HIV-positiven Patienten deutlich häufiger vor als in der Gesamtpopulation.⁶⁷

Die ART nimmt zudem, je nach eingesetztem Regime, unterschiedlich stark Einfluss auf die Reduktion der Knochendichte⁶⁸ und ist an den Ursachen der nachgewiesenen erhöhten Fraktur neigung HIV-positiver Patienten beteiligt.⁶⁹

Neben der erhöhten Prävalenz der Komorbiditäten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung wird zudem eine wachsende Anzahl dieser innerhalb der Population HIV-positiver Patienten beobachtet.

Untersuchungen der US Medicaid im Zeitraum zwischen 2003 und 2013 konnten dies anhand der US-amerikanischen Kohorte HIV-positiver Patienten zeigen. Bei kardiovaskulären Erkrankungen kam es zu einer Zunahme der Prävalenz von 3% auf 7%, bei Nierenerkrankungen von 4% auf 11%, die Prävalenz der Osteoporose stieg von 4% auf 6% an.⁷⁰

Mit dem alternden HIV-Patienten spielen auch neurologische und psychiatrische Erkrankungen eine größer werdende Rolle. Psychiatrische Komorbiditäten kommen bei HIV-positiven Patienten häufiger vor als in der Gesamtbevölkerung und, besonders im Bezug auf Depressionen und Suizide, sind über 60 jährige HIV-positive Patienten deutlich häufiger betroffen als das Vergleichskollektiv.⁷¹ Der HIV-bedingte beschleunigte Alterungsprozess des Gehirns, einhergehend mit einer Atrophie des Gehirnparenchyms, ist bei einem hohen Patientenalter verstärkt.⁷²

Die HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung engl. *HIV-1-associated neurocognitive disorder* (HAND), die durch die Virusreplikation in Makrophagen und Mikrogliazellen des Gehirns entsteht, ist bei älteren Patienten deutlich stärker ausgeprägt⁷² und weist eine erhöhte Prävalenz bei Vorhandensein weiterer Komorbiditäten auf.⁷³ Besonders Problematisch ist HAND, neben den

subjektiven Einschränkungen des Patienten, weil es zudem mit einer schlechteren Therapieadhärenz⁷⁴ und einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert ist.⁷⁵

In Assoziation mit dem steigenden Patientenalter und der erhöhten Prävalenz von Komorbiditäten bei HIV-positiven Patienten nimmt folglich auch die Gebrechlichkeit der Patienten zu. Gebrechlichkeit wird definiert als klinisches Syndrom, das mit Gewichtsverlust, einer erhöhten Ermüdbarkeit, einer langsamen Gehgeschwindigkeit und einer abnehmenden physischen Aktivität einhergeht.⁷⁶

Je nach Studie sind aktuell 5-19% aller HIV-positiven Patienten davon betroffen,⁷⁷ die oben genannten Symptome treten zudem früher auf als bei nicht HIV-Infizierten. Klinisch bedeutsam ist Gebrechlichkeit, da sie unter anderem mit einer erhöhten Fall- und Frakturneigung, zunehmenden Hospitalisierungsrate und Mortalität einhergeht.⁷⁸

Durch das ansteigende Alter der Patienten wird der Symptomkomplex der Gebrechlichkeit auch in Zukunft einen größer werdenden Stellenwert in der HIV-Medizin einnehmen. Der Alterungsprozess, gemeinsam mit den damit verbundenen Komorbiditäten, muss jedoch auch jetzt schon in die Therapieentscheidung mit einfließen.

1.5.3 Einfluss von Komorbiditäten und Komedikation auf die ART

Aktuell gibt es keine grundsätzlichen altersabhängigen Unterschiede bezüglich der Therapieempfehlungen. Mehr Medikamentenstudien unter Einschluss älterer Patienten wären zur Anpassungen dieser notwendig und solange sie fehlen, bleibt nur die Beachtung der Kontraindikationen der eingesetzten Substanzen.⁷⁹ Besonders renale und hepatische Erkrankungen gilt es bei der Auswahl der ART zu bedenken.

Bedingt durch vorhandene Komorbiditäten ist bei älteren Patienten meist eine Komedikation notwendig. Besonders häufig werden bei HIV-positiven-Patienten Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer, zentralnervöser und gastrointestinaler Erkrankungen eingesetzt.⁸⁰

In der Swiss cohort study konnte gezeigt werden, dass 14% der über 65 jährigen Patienten mehr als vier Begleitmedikamente zusätzlich zur ART einnehmen müssen.⁸¹ Die so entstandene Polymedikation erhöht durch zahlreiche mögliche Interaktionen deutlich das Nebenwirkungsrisiko der eingesetzten Wirkstoffe.⁸²

Beispielsweise wirken Ritonavir und Cobicistat als potente CYP3A4 Inhibitoren und können die (Neben-) Wirkungen zahlreicher Substanzen (Antidepressiva, Lipidsenker, Antiarrythmika, Kortikosteroide) verstärken. Efavirenz und Etravirine als Induktoren der Enzymwirkung können zu subtherapeutischen Dosen der eingesetzten Komedikation führen.

Ein niedriges Interaktionspotential wurde bei Raltegravir und Dolutegravir beschrieben, weshalb diese Substanzen bei Komedikation bevorzugt eingesetzt werden sollten.⁸⁰

1.6 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Seit dem ersten Jahr, das im Rahmen unserer Untersuchung dokumentiert und ausgewertet wurde, sind aktuell 13 Jahre vergangen, innerhalb derer auf unterschiedlichen Ebenen Veränderungen zu einem Wandel in der stationären HIV-Medizin beigetragen haben können.

Die Behandlung der HIV-Infektion unterliegt fortwährenden Neuerungen, die sich unter anderem in der Einführung der Integraseinhibitoren als neue Wirkstoffgruppe im Jahre 2007¹⁹ und in Veränderungen der Therapieempfehlungen seit der START-Studie¹ im Jahre 2015 zeigen.

Erfolge der ART und der damit verbundene Rückgang AIDS-definierender Erkrankungen suggerieren, dass, besonders in Industrienationen, AIDS vermeidbar geworden ist.

Einerseits liegen durch die Meldepflicht zuverlässige Daten über HIV-Neuinfektionen vor, andererseits sind AIDS-Fälle im AIDS-Fallregister durch freiwillige Meldung nur lückenhaft dokumentiert. Beschreibende Daten zur stationären klinischen Situation HIV-Infizierter liegen nicht vor.

Grundlage der Arbeit ist die Auswertung der stationären Aufenthalte aller AIDS-Patienten, die in den Jahren 2005-2006 und 2014-2016 auf der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

Ein Ziel ist darzustellen, welche Charakteristika Patienten aufweisen, die heutzutage auf Grund AIDS-definierender Erkrankungen stationär behandelt werden.

Ein weiteres Ziel ist auch die Ausprägung des Immundefizites darzustellen und zu zeigen, inwiefern Veränderungen bezüglich der CD4⁺-Zellzahl und der Aufnahmediagnosen beobachtet werden konnten. Es soll zudem dargestellt werden, ob und wenn ja wie, sich im Vergleich zu 2005/2006 die Letalität AIDS-definierender Erkrankungen und die stationäre Verweildauer verändert haben.

Zusätzlich soll der Stellenwert von LP in unseren Kohorten dargestellt werden, auch im Vergleich der beiden untersuchten Zeiträume. Lassen sich bekannte Risikofaktoren anhand unserer Kohorte bestätigen?

Innerhalb der Untersuchung soll zudem Fokus auf die Darstellung geschlechtsspezifischer Unterschiede gelegt werden. Welche geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika und des Immunstatus finden sich in den Kohorten und unterliegen sie einem Wandel über die Zeit?

Ein weiteres Ziel ist den Einsatz neuer Substanzen und Kombinationspräparaten an AIDS-Patienten zu untersuchen. Werden mehr Patienten mit Kombinationspräparaten behandelt? Hat sich so die eingenommene Tablettenzahl im Rahmen des ART-Regimes reduziert?

Die Beantwortung all dieser Fragen dient dem Ziel einer umfassenden Darstellung der Charakteristika der Patienten und ihrer stationären Behandlung im Rahmen eines AIDS-definierenden Behandlungsanlasses.

2 Material und Methoden

2.1 Angaben zum Studienort

Studienort ist die Infektionsstation (MX01) der Klinik für Gastroenterologie-Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Der Schwerpunkt der 15 Patientenbetten umfassenden Station liegt in den Bereichen HIV-Medizin, Tuberkulose und Tropenmedizin. Zusätzlich zur stationären Versorgung besteht Anbindung an die klinikeigene Infektionsambulanz, in der über 800 HIV-Patienten kontinuierlich betreut werden.

2.2 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden die stationären Aufenthalte aller HIV-positiven Patienten der Infektionsstation, die innerhalb der Studienzeiträume behandelt wurden. Die Gesamtkohorte umfasst Kohorte 1 (2005-2006) und Kohorte 2 (2014-2016). Es wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, deren Aufnahme- und/oder Entlassungsdatum innerhalb der Studienzeiträume lag.

So konnten insgesamt 772 stationäre Aufenthalte von 448 Patienten im Rahmen der Studie ausgewertet werden. Im Bezug auf Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen handelt es sich um 306 stationäre Aufenthalte von 172 Patienten.

2.3 Erhobene Patientendaten

Die Patientendaten wurden retrospektiv anhand der ärztlichen Entlassungsbriefe, der Laborbefunde und der Pflegedokumentation erhoben. Die erhobenen Patientendaten sind in Tabelle 8 dokumentiert.

Tabelle 8: Übersicht aller im Rahmen der Studie erhobenen Patientendaten

Patientenbezogene Daten	Daten im Bezug auf die HIV-Infektion	Stationäre Behandlung
Alter	Zeitpunkt der HIV-	Aufnahmediagnose
Geschlecht	Erstdiagnose	Dauer des stationären
Nikotinkonsum	HIV-Transmission	Aufenthalts
BMI	CD4-Zellzahl	Veränderungen der
Komorbiditäten	Viruslast	ART-Medikation
Vormedikation	CDC-Stadium	Letalität
	ART-Medikation	

ART antiretrovirale Therapie, CDC centers for disease control and prevention

Unter „Alter“ der Patienten wurde das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme dokumentiert, die stationäre Verweildauer wird in Tagen angegeben.

Es wurden alle Erkrankungen dokumentiert, die im Arztbrief erfasst waren. Neben der Aufnahmediagnose waren dies weitere aktuelle Diagnosen, Komorbiditäten sowie vergangene Diagnosen und Eingriffe.

Lag eine Vielzahl aktueller Diagnosen vor, wurde diejenige mit der größten klinischen Relevanz als Aufnahmediagnose gewertet.

Die Medikation der Komorbiditäten wurde anhand der Wirkstoffgruppe erfasst, bei der ART wurden zusätzlich die einzelnen Präparate, die Einnahmefrequenz und die Gesamtzahl der eingenommenen Tabletten ausgewertet. Kam es während des stationären Aufenthalts zu Veränderungen in der ART wurden diese ebenfalls dokumentiert.

Das CDC-Stadium wurde in den ärztlichen Entlassungsbriefen anhand der CDC-Klassifikation von 1993 dokumentiert und entsprechend dieses Klassifikationssystems für die Studie genutzt.

Die Einheit der CD4⁺-Zellzahl wird in $\frac{\text{Zellzahl}}{\mu\text{L}}$ angegeben, die der Viruslast in $\frac{\text{Kopienzahl HIV-RNA}}{\text{mL}}$. Virus-RNA-Kopien von unter 50/mL gelten als „unter der Nachweisgrenze“. Bei der Viruslast und der CD4⁺-Zellzahl wurde zusätzlich das Datum der Laboranalyse dokumentiert.

Auch eine stationäre Weiterbehandlung auf der Intensivstation wurde dokumentiert. Zusätzlich wurde bei Versterben des Patienten die zum Tode führende Diagnose erfasst.

2.4 Votum der Ethikkommission

Alle Daten und Ergebnisse wurden vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet. Ein Antrag zur Genehmigung der Studie wurde zu Beginn der Datenerhebung an die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gestellt und unter der Studiennummer 5334 bewilligt.

2.5 Statistik

Nach Erfassung der Daten in Excel-Tabellen (Microsoft Excel Corporation©) erfolgte die Auswertung mit der Statistik- und Analysesoftware Statistical Package for the Social Sciences SPSS 23[®] der Firma IBM. Auch die für diese Dissertation verwendeten Abbildungen wurden mit SPSS 23[®] und Excel[®] erstellt.

Neben der deskriptiven Darstellung wurden vergleichende Analysen durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 festgelegt.

Die Testverfahren der Studie waren je nach Anwendungsgebiet der Chi²-Test und der Mann-Whitney-U-Test.

Sowohl beim Chi²-Test als auch beim Mann-Whitney-U-Test handelt es sich um nonparametrische Testverfahren, die eingesetzt werden können um zu überprüfen, inwiefern sich Merkmalsverteilungen zweier Vergleichsgruppen unterscheiden. Im Gegensatz zu parametrischen Tests (z.B. T-Test) müssen die untersuchten Merkmale nicht normalverteilt sein.

Beide Testverfahren werden bei Vergleichen zwischen unabhängigen Gruppen angewendet, wobei für die Auswahl des Verfahrens das Skalenniveau des untersuchten Merkmals entscheidend ist. Der Chi²-Test wurde bei nominalskalierten Variablen eingesetzt während der Mann-Whitney-U-Test bei intervallskalierten Variablen verwendet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika der Patienten

3.1.1 Alle HIV-positiven Patienten

Tabelle 9: Basischarakteristika aller HIV-positiven Patienten

	Gesamt	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
Anzahl Aufenthalte	772	418	354
Anzahl stationäre Aufenthalte pro Jahr	154	209	118
Anzahl Patienten	448	216	232
Geschlecht			
Männlich	354 (79.2%)	166 (76,9%)	189 (81.5%)
Weiblich	93 (20.8%)	50 (23.1%)	43 (18.5%)
Transmission			
MSM	182(40.5%)	91 (41.9%)	91 (39.2%)
Hetero	131(29.3%)	66 (30.7%)	65 (28.0%)
IVD	65 (14.5%)	27 (12.6%)	38 (16.4%)
Blutprodukte	7 (1.6%)	1 (0.5%)	6 (2.6%)
Fehlende Angabe	63 (14.1%)	31 (14.4%)	32 (13.8%)
Region der Staatsangehörigkeit			
Deutschland	378 (84.3%)	181(84.2%)	196 (84.5%)
Afrika	29 (6.5%)	15 (7.0%)	14 (6.0%)
Europäisches Ausland	22 (4.9%)	11 (5.1%)	11 (4.7%)
Asien	29 (6.5%)	4 (1.9%)	5 (2.2%)
Sonstige	10 (2.2%)	4 (1.9%)	6 (2.6%)
CD4+ -Zellzahl	248 ± 263	242 ± 241	256 ± 288
HIV-Erstdiagnose			
Ja	96 (12.4%)	37(8.7%)	56 (16.7%)
Nein	676 (87.6%)	382(91.3%)	295 (83.3%)
Aufnahmediagnose			
AIDS	306 (39.6%)	145 (34.7%)	161 (45.5%)
Nicht AIDS	454 (58.8%)	261 (62.4%)	193 (54.5%)
Stationäre Verweildauer			
Bis 2 Tage	118 (15.3%)	63 (15.1%)	55 (15.5%)
3-7 Tage	215 (27.8%)	126 (30.1%)	89 (25.1%)
8-14 Tage	165 (21.3%)	93 (22.2%)	72 (20.3%)
15-21 Tage	99 (12.8%)	49 (11.7%)	50 (14.1%)
22-28 Tage	62 (8.0%)	30 (7.2%)	32 (9.0%)
>4 Wochen	113 (14.6%)	57 (14.6%)	56 (15.9%)
Mittelwert stationäre Verweildauer in Tagen	16 ± 20	15 ±16	17± 23
Mittelwert Alter in Jahren	46 ± 12	45 ±11	47±13
Mortalität	34 (7.6%)	20 (9.2%)	14 (6.0%)
Alter bei Versterben in Jahren	53 ±13	53 ±13	51±15

MSM Männer die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Transmission, IVD intravenöser Drogenkonsum

Die Basischarakteristika aller HIV-positiven Patienten, die in den Behandlungszeiträumen behandelt wurden, sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Übersicht dient dem Ziel Patienten mit AIDS-definierenden Aufnahmediagnosen in die Gesamtheit aller behandelten HIV-positiven Patienten einzuordnen.

Die Mehrzahl der HIV-positiven Patienten ist männlich (79.2%), deutsch (84.3%) und wird nicht auf Grund einer AIDS-definierenden Erkrankung behandelt (58.8%).

3.1.2 Veränderungen der Fallzahlen

Während in den im Beobachtungszeitraum 2005-2006 insgesamt **209** stationäre Behandlungen HIV-positiver Patienten pro Jahr dokumentiert wurden, waren diese in den Jahren 2014-2016 nur **118**.

Mit dem Ziel ähnlich starker Vergleichsgruppen, wurde deshalb der Beobachtungszeitraum in Kohorte 2 auf drei Jahre erweitert.

Der Anteil AIDS-definierender Behandlungsanlässe ist signifikant ($p < 0.01$) angestiegen (siehe Abb.2).

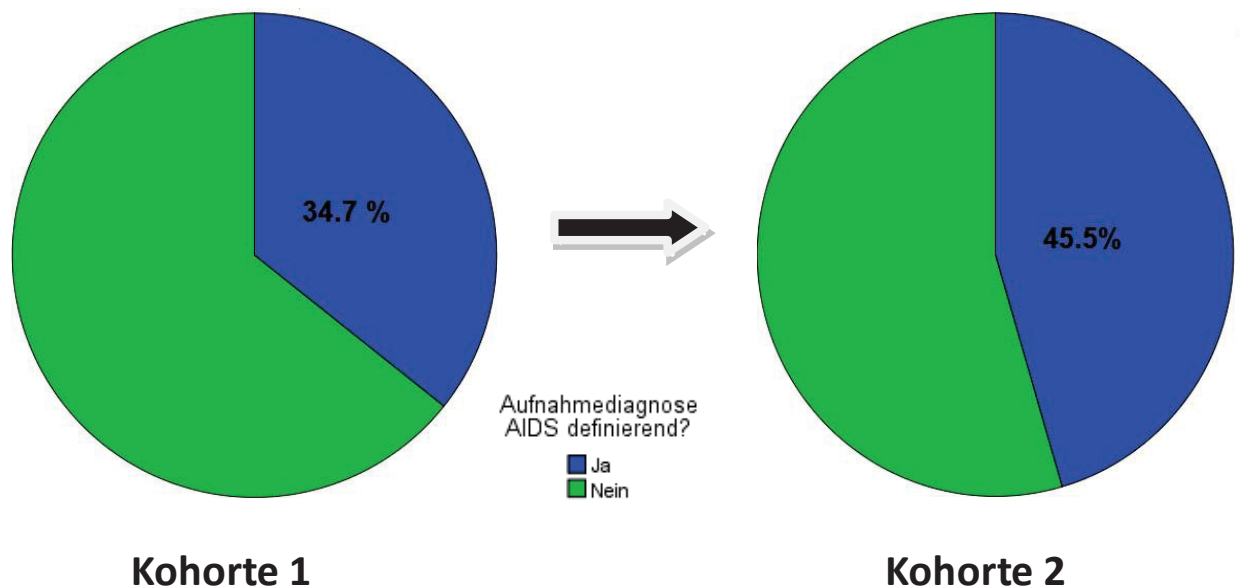


Abb.2 Vergleich des Anteils AIDS-definierender Behandlungsanlässe zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2

3.1.3 Patienten mit AIDS-definierenden Aufnahmediagnosen

Im Bezug auf Patienten mit AIDS-definierenden Aufnahmediagnosen ist ebenfalls ein Rückgang der jährlich behandelten Patienten von **39 pro Jahr** in im Zeitraum 2005-2006 auf **32 pro Jahr** in den Jahren 2014-2016 zu verzeichnen.

Tabelle 10: Übersicht der Basischarakteristika der Patienten mit AIDS-definierenden Behandlungsanlässen

	Gesamtkohorte	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
Fallzahl	306	145	161
Fallzahl/Jahr	61	73	54
Patientenzahl	172	77	95
Patientenzahl/Jahr	34	39	32
Geschlecht			
männlich	135 (78.4%)	55 (71.4%)	80 (84.2%)
weiblich	37 (21.6%)	22 (28.6%)	15 (15.8%)
Transmission			
MSM	67 (39.2%)	30 (39.0%)	37 (39.4%)
HET	60 (34.5%)	28 (36.4%)	33 (33.0%)
IVD	16 (9.4%)	6 (7.8%)	10 (10.6%)
Blutprodukte	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.1%)
Fehlende Angaben	28 (16.4%)	13 (16.9%)	15 (16.0%)
Staatsangehörigkeit			
Deutsch	132 (76.6%)	59 (76.6%)	74 (77.7%)
Afrika	16 (9.4%)	7 (9.1%)	8 (8.5%)
Europäisches Ausland	14 (8.2%)	7 (9.1%)	7 (7.4%)
Südostasien	7 (4.1%)	3 (3.9%)	4 (4.3%)
Andere	3 (1.8%)	1 (1.3%)	2 (2.1%)
CD4+Zellzahl /μL	131 \pm 75	166 \pm 229	97 \pm 108
HIV-Erstdiagnose			
Ja	80 (26.1%)	30 (20.7%)	50 (31.3%)
Nein	226 (73.9%)	115 (79.3%)	111 (68.8%)
Stationäre Verweildauer	21 \pm 23	19 \pm 18	23 \pm 27
Mittelwert Alter	44 \pm 11	43 \pm 11	44 \pm 11
Mortalität	22 (12.9%)	13 (16.8%)	9 (9.5%)
Alter bei Versterben	48 \pm 13	46 \pm 14	50 \pm 11

MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum

Die Patienten, die in den Jahren 2014-2016 stationär behandelt werden, weisen ein stärker ausgeprägtes Immundefizit auf (CD4⁺-Zellzahlen: Kohorte 1 166/μL; Kohorte 2 97/μL p<0.01) und bedürfen einer längeren stationären Behandlung (Kohorte 1 19 Tage, Kohorte 2 23 Tage, p<0.05). Zusätzlich wird ein geringerer Anteil weiblicher Patienten behandelt (Kohorte 1 28.6%, Kohorte 2 15.8%, p=0.046) (siehe Tabelle 10).

3.2 AIDS-definierende Behandlungsanlässe

3.2.1 Häufigkeitsverteilung

Die folgenden Erkrankungen decken 87% aller AIDS-definierenden Behandlungsanlässe (siehe Tabelle 11) ab. Bei insgesamt vergleichbaren Häufigkeitsverteilungen der Diagnosen ist deskriptiv eine Zunahme des Anteils der PCP (15.2% auf 21.9%) und der zerebralen Toxoplasmose (3.4% auf 10.0%) auffällig. Ein Rückgang des Anteils unter allen Behandlungsanlässen 15.9% auf 6.3% wurde bei der TBC beobachtet. Weil mehr als die Hälfte aller AIDS-definierenden Behandlungsanlässe (55.3%) im Zusammenhang mit Lymphomerkrankungen, einer PCP oder TBC stattfanden, wurden diese Erkrankungen detailliert ausgewertet. Die Ergebnisse hierzu sind in den entsprechenden Kapiteln dokumentiert.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung AIDS-definierender Behandlungsanlässe Gesamt und nach Kohorte.

Behandlungsanlass	Gesamtkohorte	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
Lymphom	83 (25.9%)	43 (29.7%)	40 (25.0%)
PCP	57 (18.6%)	22 (15.2%)	35 (21.9%)
TBC	33(10.8%)	23 (15.9%)	10 (6.3%)
Zerebrale Toxoplasmose	21 (6.9%)	5 (3.4%)	16 (10.0%)
PML	20 (6.2%)	8 (5.5%)	12 (7.5%)
CMV-Infektion	17 (5.9%)	10 (6.9%)	7 (4.4%)
MAI- Infektion	18 (5.3%)	5 (3.4%)	13 (8.1%)
KS	13 (4.0%)	8 (5.5%)	5 (3.1%)
Ösophageale Candidose	11 (3.4%)	6 (4.1%)	5 (3.1%)
HIV-bedingte Enzephalopathie	7 (2.2%)	3 (2.1%)	4 (2.5%)

PCP Pneumocystis jirovecii Pneumonie, TBC Tuberkulose, CMV Zytomegalievirus, MAI Mycobacterium avium intrazellulare

3.2.2 Mortalität und Letalität

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 22 Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen als Behandlungsanlass verstorben.

Insgesamt zeigt sich im Vergleich der beiden Kohorten ein nicht signifikanter Rückgang der Mortalität von **16.8%** auf **9.6%** ($p=0.18$).

Im Bezug auf alle dokumentierten Todesfälle (2005-2006 und 2014-2016) stehen die meisten Todesfälle im Zusammenhang mit einer PCP (27.3% $n=6$). Weitere häufige AIDS-definierende Erkrankungen, an denen die Patienten in unserer Klinik verstorben sind, sind die PML (18.2% $n=4$) und AIDS-definierende Lymphomerkrankungen (18.2% $n=4$).

Tabelle 12: AIDS-Behandlungsanlässe bei Todesfällen

Todesursache	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
PCP	6	27.3
PML	4	18.2
Lymphom	4	18.2
CMV	4	18.2
Pneumonie	1	4.5
TBC	1	4.5
Kryptosporidiose	1	4.5
Toxoplasmose	1	4.5
Gesamt	22	100.0

PCP Pneumocystis jirovecii Pneumonie, PML Progressive multifokale Leukenenzephalopathie, TBC Tuberkulose, CMV Zytomegalievirus

Todesursachen der Patienten nach Kohortenzugehörigkeit

Neben dem Rückgang der Anzahl verstorbenen Patienten von **7 pro Jahr** auf **3 pro Jahr** im Vergleich der beiden Kohorten, kam es zu Veränderungen bezüglich der Häufigkeitsverteilung der zum Tode führenden Erkrankungen (siehe Tabelle 13). Während in den Jahren 2005-2006 die meisten Verstorbenen auf Grund einer PCP behandelt wurden (38.5% $n=5$), waren unter den Verstorbenen in den Jahren 2014-2016 AIDS-definierende Lymphomerkrankungen (33.3% $n=3$) der häufigste Behandlungsanlass.

Tabelle 13: AIDS-definierende Todesursachen in den Jahren 2005-2006 und 2014-2016

Todesursachen 2005-2006			Todesursachen 2014-2016		
Diagnose	Absolut	Relativ	Diagnose	Absolut	Relativ
PCP	5	38.5	Lymphom	3	33.3
PML	2	15.4	CMV	3	33.0
Pneumonie	1	7.7	PML	2	22.2
TBC	1	7.7	PCP	1	11.1
CMV	1	7.7	Gesamt	9	100.0
Lymphom	1	7.7			
Kryptosporidiose	1	7.7			
Toxoplasmose	1	7.7			
Gesamt	13	100.0			

PCP Pneumocystis jirovecii Pneumonie, PML Progressive multifokale Leukenenzephalopathie, TBC Tuberkulose, CMV Zytomegalievirus- Infektion

3.2.3 AIDS-definierende Lymphomerkrankungen

Auf Grund ihres hohen Stellenwerts bezüglich der Häufigkeit unter den AIDS-definierenden Behandlungsanlässen werden im Folgenden sowohl die Entitäten AIDS-definierender Lymphomerkrankungen (siehe Tabelle 14) als auch die Charakteristika der behandelten Patienten (siehe Tabelle 15) beschrieben.

AIDS-definierende Lymphome stellen insgesamt den häufigsten Behandlungsanlass unter allen AIDS-definierenden Erkrankungen dar. Die Vielzahl der Aufenthalte (83 insgesamt) wird durch zahlreiche Behandlungen einzelner Patienten im Rahmen einer Chemotherapie generiert. Die Gesamtzahl der Patienten mit einem AIDS-definierenden Lymphom beträgt n=18. Die Mehrheit der Lymphompatienten wird auf Grund hochmaligner, großzelliger B-Zell-Lymphome behandelt (55.6%).

Tabelle 14: Pathologie der AIDS-definierenden Lymphomerkrankungen

AIDS-definierende Lymphomerkrankung	Anzahl	Relative Häufigkeit
Großzelliges B-Zell Lymphom	10	55.6%
Burkitt Lymphom	2	11.1%
Plasmoblastisches Lymphom	1	5.3%
Marginalzellenlymphom	1	5.3%
Body Cavity Lymphom	1	5.3%
Sonstige, nicht näher bezeichnete hochmalige B-Zell Lymphome	3	16.7%

In Kohorte 1 wurden sieben Patienten auf Grund AIDS-definierender Lymphomerkrankungen behandelt, in Kohorte 2 waren es 11 Patienten. Bis auf zwei weibliche Patientinnen in Kohorte 2 sind alle Patienten männlich. Während in Kohorte 1 bei allen Patienten vor Lymphomdiagnose die HIV-Infektion bekannt war, wurde bei drei Patienten (27.2%) in Kohorte 2 die HIV-Erstdiagnose im Rahmen der Lymphomerkrankung gestellt.

In den Jahren 2005-2006 lag der Mittelwert der stationären Behandlungsdauer bei 10 Tagen pro Aufenthalt. Die stationäre Verweildauer der Lymphompatienten ist in den Jahren 2014- 2016 deskriptiv auf 19 Tage angestiegen. Der Anstieg der stationären Verweildauer ist statistisch nicht signifikant ($p=0.67$).

Der Mittelwert der Häufigkeit stationärer Behandlungen pro Patient ist im Vergleich der beiden Kohorten deskriptiv von 6.0 auf 3.8 gefallen ($p=0.42$).

Tabelle 15: Patienten mit AIDS-definierender Lymphomerkrankung als Behandlungsanlass

	Gesamt	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
Fallzahl	83	43	40
Fallzahl /Jahr	17	22	13
Patientenzahl	18	8	10
Patientenzahl/Jahr	3.6	4	3.4
Anteil*	25.9%	29.7%	25.0%
Geschlecht			
Männlich	16 (89%)	8 (100%)	8 (80%)
Weiblich	2 (11%)	0	2 (20%)
Transmission			
MSM	9 (50%)	5 (62.5%)	4 (40%)
HET	4 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (30%)
IVD	1 (5.6%)	0 (0%)	1 (10%)
Fehlende Angabe	4 (22.2%)	2 (25%)	2 (20%)
Region der Staatsangehörigkeit			
Deutschland	16(88.9%)	8 (100%)	8 (80%)
Afrika	1 (5.6%)	0 (0%)	1 (10%)
Europäisches Ausland	1 (5.6%)	0 (0%)	1 (10%)
Mittelwert Patientenalter in Jahren	46.8 ± 8.6	46.6 ± 7.9	46.9 ± 9.5
CD4⁺ - Zellzahl	130 ± 103	174 ± 130	98 ± 70
Letalität	4 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (30%)

* Anteil an allen AIDS-definierenden Behandlungsanlässen; MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogengebrauch

3.2.4 Pneumocystis jiroveci Pneumonie

Bei konstanter Fallzahl pro Jahr (n=11) ist der Anteil der PCP an allen AIDS-definierenden Behandlungsanlässen von 15.2% auf 21.9% (p=0.13) gestiegen.

Deskriptiv ist zudem die Mortalität der PCP von **22.7%** auf **6.3%** (p=0.08) und der Anteil weiblicher Patienten von **31.8%** auf **15.6%** gefallen (p=0.16) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Patienten mit Pneumocystis jiroveci Pneumonie als Behandlungsanlass

	Gesamt	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
Fallzahl	57	22	35
Fallzahl / Jahr	11.4	11.0	11.7
Patientenzahl	54	22	32
Patientenzahl/Jahr	10.8	11	10.7
Anteil*	17.4%	15.2%	21.9%
Geschlecht			
Männlich	42 (77.8%)	15 (68.2%)	27 (84.4%)
Weiblich	12(22.2%)	7 (31.8%)	5(15.6%)
Transmission			
MSM	20 (37.0%)	8 (40%)	12 (37.5%)
HET	20 (37.0%)	10(45.5%)	11 (42.3%)
IVDA	2 (3.7%)	0 (0%)	2 (6.3%)
Fehlende Angabe	9 (16.7%)	4 (18.2%)	5 (15.6%)
Staatsangehörigkeit			
Deutschland	38(82.2%)	17 (77.3%)	28 (87.5%)
Afrika	2(4.3%)	2 (9.1%)	1 (3.1%)
Südostasien	4(8.7%)	1(4.5%)	3 (9.4%)
Andere	2 (4.2%)	2 (9%)	0(0%)
Mittelwert Patientenalter	43 ± 12	43 ± 12	44 ± 11
CD4+-Zellzahl ± SD	59 ± 70	59 ± 70	47 ± 63
Mortalität	7 (13.0%)	5 (22.7%)	2 (6.3%)

*Anteil an allen AIDS-definierenden Behandlungsanlässen; MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum, SD Standardabweichung

3.2.5 Tuberkulose

Neben der deutlich abgesunkenen Patientenzahl pro Jahr ist der gesunkene Anteil weiblicher Patienten von **57.1%** auf **20%** ($p=0.07$) auffällig (siehe Tabelle 17). Von den insgesamt 24 Patienten, die auf Grund einer TBC stationär behandelt wurden, konnte bei fünf Patienten der anfängliche Verdacht einer TBC nicht bestätigt werden. Bei neun Patienten lag eine pulmonale TBC vor, bei zehn Patienten lag eine TBC sonstiger Lokalisation vor (Lymphknoten, Leber, Knochen oder Meningen).

Tabelle 17: Patienten mit Tuberkulose als Behandlungsanlass

	Gesamt	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
Fallzahl	33	23	10
Fallzahl/ Jahr	7	12	3
Patientenzahl	24	14	10
Patientenzahl/ Jahr	4.8	7	3
Anteil	10.8%	15.8%	6.25%
Männlich	13 (54.2%)	6 (42.9%)	8 (80%)
Weiblich	11 (45.8%)	8 (57.1%)	2 (20%)
Transmission			
MSM	2 (8.3%)	1 (7.1%)	2 (20%)
HET	15 (62.5%)	10 (71.4%)	4 (40%)
IVD	4 (16.7%)	2 (14.3%)	2 (20%)
Blutprodukte	1 (4.2%)	0 (0%)	1 (10%)
Fehlende Angabe	2 (8.3%)	1 (7.1%)	1 (10%)
Region der Staatsangehörigkeit			
Deutschland	17 (70.8%)	10 (66.7%)	7 (77.8%)
Afrika	4 (16.7%)	3 (20%)	1 (10%)
Südostasien	2 (8.3%)	2 (13.3%)	0 (0%)
Europäisches Ausland	1 (4.2%)	0 (0%)	1 (11.1%)
Mittelwert Patientenalter ± SD	40 ± 10	39 ± 11	39 ± 8
CD4+- Zellzahl ± SD	246 ± 215	243 ± 216	252 ± 228
Mortalität	1 (4.2%)	1 (7.1%)	0 (0%)

*Anteil an allen AIDS-definierenden Behandlungsanlässen, MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum, SD Standardabweichung

3.3 Altersadaptierte Auswertung

3.3.1 Veränderungen der Altersstruktur

Patienten mit AIDS-definierenden Behandlungsanlässen sind jünger (44 Jahre) als Patienten, die nicht auf Grund einer AIDS-definierenden Erkrankung behandelt werden (48 Jahre; $p < 0.01$).

Bei Patienten mit AIDS-definierenden Aufnahmediagnosen konnte zudem kein signifikanter Anstieg des Mittelwert des Alters bei Aufnahme im Vergleich der Kohorten beobachtet werden (Kohorte 1 42.9 Jahre, Kohorte 2 44.4 Jahre $p = 0.23$). Dennoch hat im Vergleich der beiden Kohorten der Anteil der Patienten über 50 Jahre von **20.8%** in den Jahren 2005-2006 auf **29.8%** in den Jahren 2014-2016 ($p < 0.01$) zugenommen (siehe Abb.3).

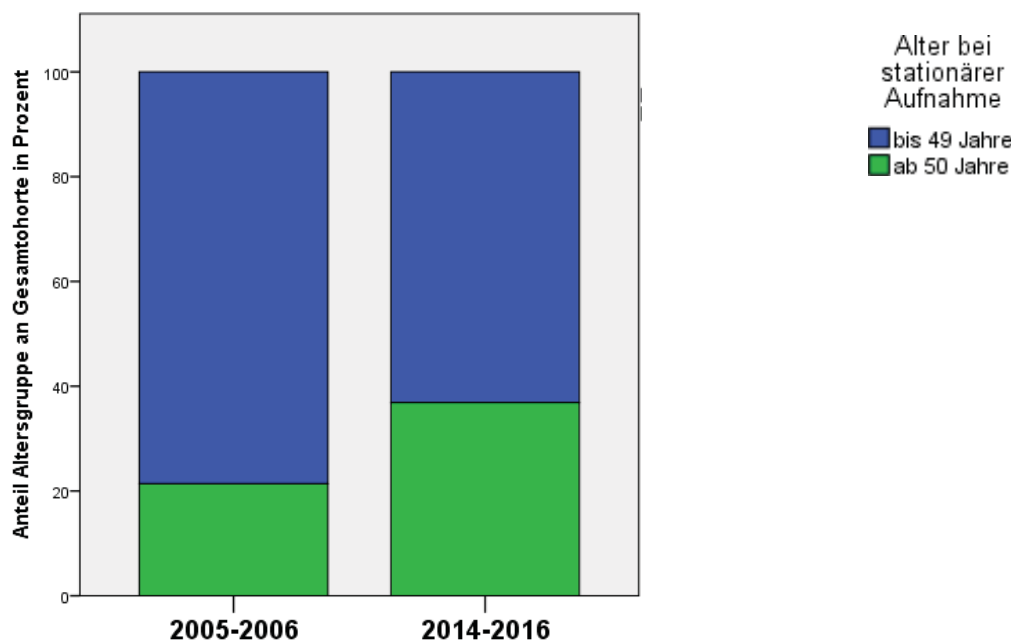


Abb.3 Anteil Patienten über 50 Jahre im Vergleich der Kohorten

3.3.2 Behandlungsanlässe

Bezüglich der Häufigkeiten AIDS-definierender Behandlungsanlässe können altersabhängige Unterschiede festgestellt werden.

Während bei Patienten, die älter sind als 50 Jahre Neoplasien (Lymphome 42.2%, Kaposi-Sarkom 8.9%) führende Behandlungsanlässe sind, sind Infektionen (PCP 19.5%, TBC 14.0%) bei jüngeren Patienten häufiger.

Tabelle 18. AIDS-definierende Behandlungsanlässe nach Patientenalter

Patientenalter <50 Jahre		Patientenalter ≥ 50 Jahre	
1. Lymphome	20.9% (45)	1. Lymphome	42.2% (38)
2. PCP	19.5% (42)	2. PCP	15.6% (14)
3. TBC	14.0% (30)	3. KS	8.9% (8)
4. PML	7.4% (16)	4. CMV-Infektionen	7.8% (7)
5. CMV-Infektionen	4.7% (10)	5./6. PML	4.4% (4)
6. Candidose, ösophageal	4.2% (9)	5./6. TBC	4.4 % (4)

PCP Pneumocystis jiroveci Pneumonie, TBC Tuberkulose, PML Progressive multifokale Leukenzephalopathie, CMV Zytomegalievirus, KS Kaposi Sarkom

3.3.3 Stationäre Verweildauer

In den Jahren 2005-2006 lag kein altersabhängiger Unterschied bezüglich der stationären Verweildauer vor (<50 Jahre: 19.5 Tage, ≥50 Jahre: 15.6 Tage, $p=0.654$). Durch eine deutliche Zunahme der stationären Verweildauer allein bei Patienten unter 50 Jahren, liegt in den Jahren 2014-2016 eine signifikant kürzere stationäre Verweildauer bei älteren Patienten vor (<50 Jahre: 27.8 Tage, ≥50 Jahre: 14.8 Tage, $p<0.01$). Die Veränderungen der stationären Verweildauer der unterschiedlichen Altersgruppen sind in Abb. 4 dargestellt

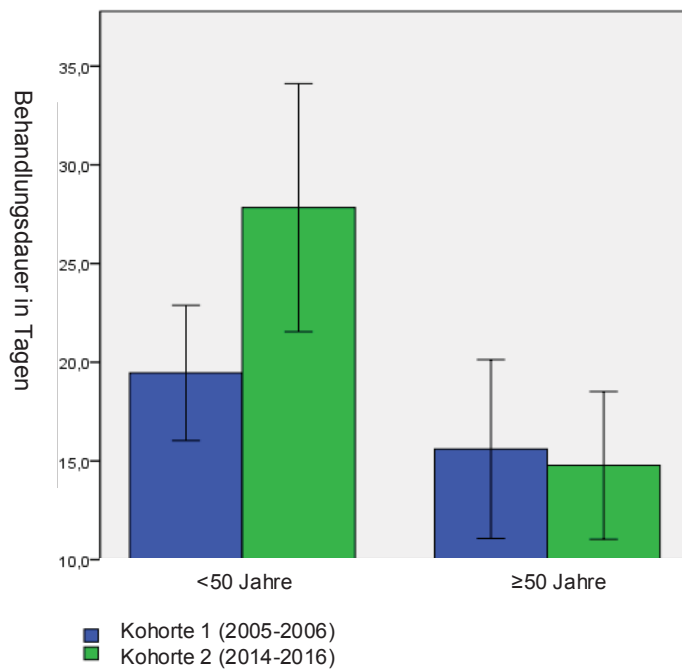


Abb.5 Mittlere Behandlungsdauer in Tagen in Abhängigkeit von Alter und Kohortenzugehörigkeit.

Neben der altersangepassten Auswertung der Patientendaten wurde eine geschlechtsadaptierte Analyse der untersuchten Parameter durchgeführt

3.3.4 Alter bei Männern und Frauen

Frauen, die in den Jahren 2005-2006 stationär behandelt wurden, waren signifikant jünger als Männer (Mittelwert Alter Frauen: 36 Jahre; Männer 45 Jahre $p < 0.01$). Die Differenz des Mittelwerts betrug 9 Jahre. Da im Vergleich der beiden Kohorten das Alter der Frauen auf 42 Jahre angestiegen ist (siehe Abb.5), liegt aktuell kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen den Geschlechtern vor ($p = 0.35$).

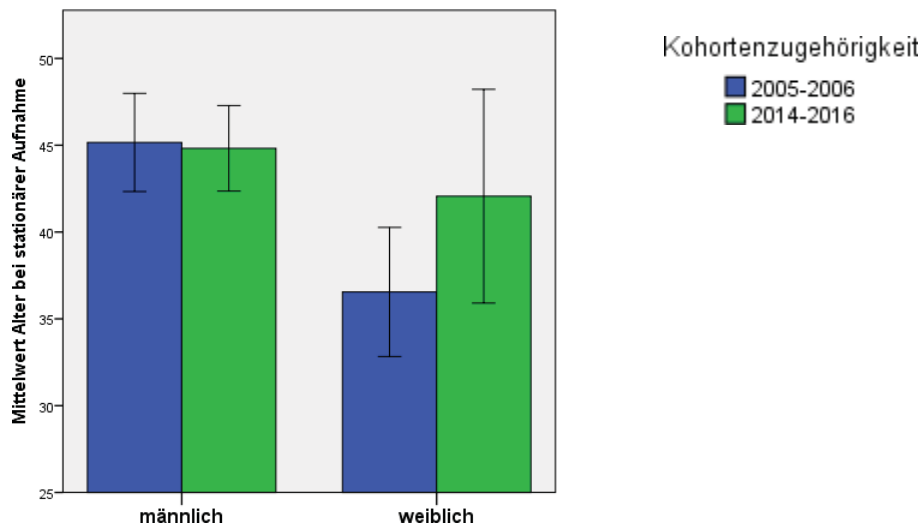


Abb.5 Mittelwert Alter in Jahren in Abhängigkeit von Geschlecht und Kohortenzugehörigkeit.

3.4 Geschlechtsadaptierte Auswertung

3.4.1 Geschlechtsverteilung

Im Bezug auf AIDS-definierende Behandlungsanlässe ist der Anteil weiblicher Patienten von **28.6%** auf **16.0%** gefallen ($p=0.046$).

Bei LP zeigen sich ein noch deutlicherer Rückgang des Frauenanteils im Vergleich der beiden Kohorten von **40.6%** auf **14.3%** ($p<0.01$)

3.4.2 Behandlungsanlässe

Bei Frauen nimmt die TBC im Bezug auf die Häufigkeit der Behandlungsanlässe einen höheren Stellenwert ein als bei Männern (Frauen: 25%, Männer 6.9%, $p<0.01$). Kaposi Sarkome kommen in dieser Kohorte nur bei männlichen Patienten vor.

Tabelle 19: AIDS-definierende Behandlungsanlässe nach Geschlecht

weiblichen Patienten			männlichen Patienten		
1.	TBC	25.0% (18)	1.	Lymphome	29.6% (69)
2.	Lymphome	19.4% (14)	2.	PCP	18.5% (43)
3.	PCP	18.1% (13)	3.	CMV-Infektionen	6.9% (16)
4.	PML	8.3% (6)	4.	TBC	6.9% (16)
5.	Zerebrale Toxoplasmose	8.3% (6)	5.	Zerebrale Toxoplasmose	6.4% (15)
			6.	PML	6.0% (14)
			7.	Kaposi-Sarkom	5.2% (12)
			8.	Candidose, ösophageal	4.7% (11)

PCP Pneumocystis jiroveci Pneumonie, TBC Tuberkulose, PML Progressive multifokale Leukenzephalopathie, CMV Zytomegalievirus, KS Kaposi Sarkom

3.4.3 Mortalitätsunterschiede

Weibliche Patienten weisen in beiden Kohorten deskriptiv eine höhere Mortalität als männliche Patienten auf (Frauen: 18.9%, Männer 11.1%; $p=0.06$) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Auswertung verstorbene Patienten nach Geschlecht

Geschlecht	Verstorben	Häufigkeit	Anteil [%]
männlich	Ja	15	11.1
	Nein	120	88.9
weiblich	Ja	7	18.9
	Nein	30	81.1

Tabelle 21: Auswertung Verstorbene Patienten nach Geschlecht und Kohorte

Kohorte	Geschlecht	Verstorben	Häufigkeit	Anteil [%]
2005-2006	männlich	Ja	8	14.3
		Nein	48	85.7
	weiblich	Ja	5	22.7
		Nein	17	77.3
2014-2016	männlich	Ja	7	8.9
		Nein	72	91.1
	weiblich	Ja	2	13.3
		Nein	13	86.7

Innerhalb beider Geschlechter ist ein deskriptiver Rückgang der Mortalität zu beobachten (siehe Tabelle 21). Bei männlichen Patienten von **14.3%** auf **8.9%**, bei weiblichen Patienten von **22.7%** auf **13.3%**.

3.4.4 Immunstatus und stationäre Verweildauer

Die geschlechtsangepasste Untersuchung zeigt, dass der Rückgang der CD4⁺-Zellzahl nur bei Männern zu beobachten ist (siehe Abb.6).

Während bei weiblichen Patienten die CD4⁺-Zellzahl im Vergleich der beiden Kohorten konstant geblieben ist, ist bei Männern ein Rückgang von **183/μL** auf **92/μL** ($p<0.01$) zu beobachten.

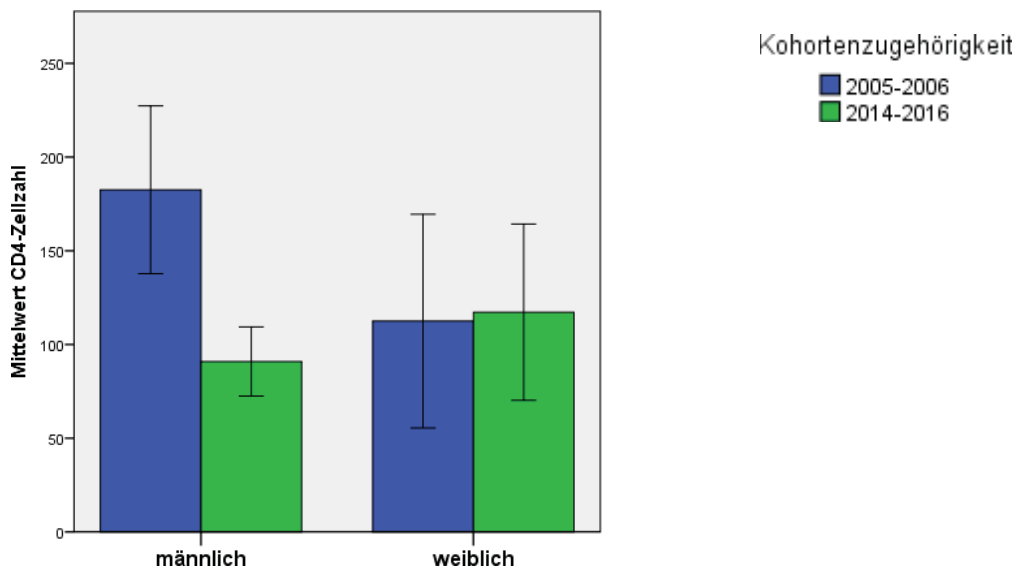


Abb.6 Mittelwert CD4⁺- Zellzahl in Abhängigkeit von Geschlecht- und Kohortenzugehörigkeit

Analog zum zunehmenden Immundefizit bei Männern kam es zu einer Zunahme der stationären Verweildauer von **17** auf **24 Tage** ($p<0.01$) (siehe Abb.7).

Bei Frauen hat die stationäre Verweildauer von **23 Tage** in den Jahren 2005-2006 auf **19 Tage** in den Jahren 2014-2016 abgenommen ($p<0.05$)

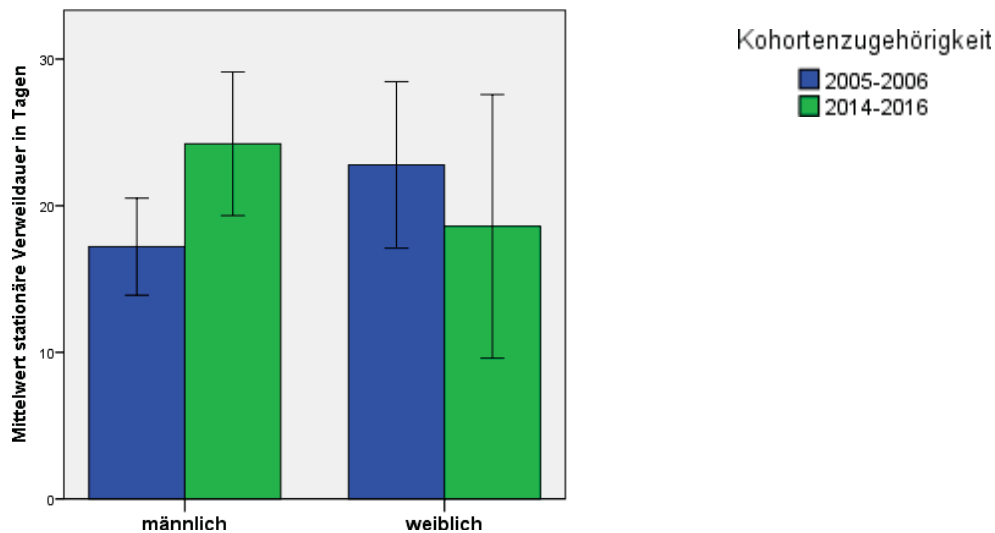


Abb. 7 Mittelwert stationäre Verweildauer in Abhängigkeit von Geschlecht und Kohortenzugehörigkeit

3.5 ART

3.5.1 Verschreibung der ART

Ein Großteil der Patienten mit AIDS-definierender Erkrankung als Behandlungsanlass enthält zum Entlassungszeitpunkt eine ART.

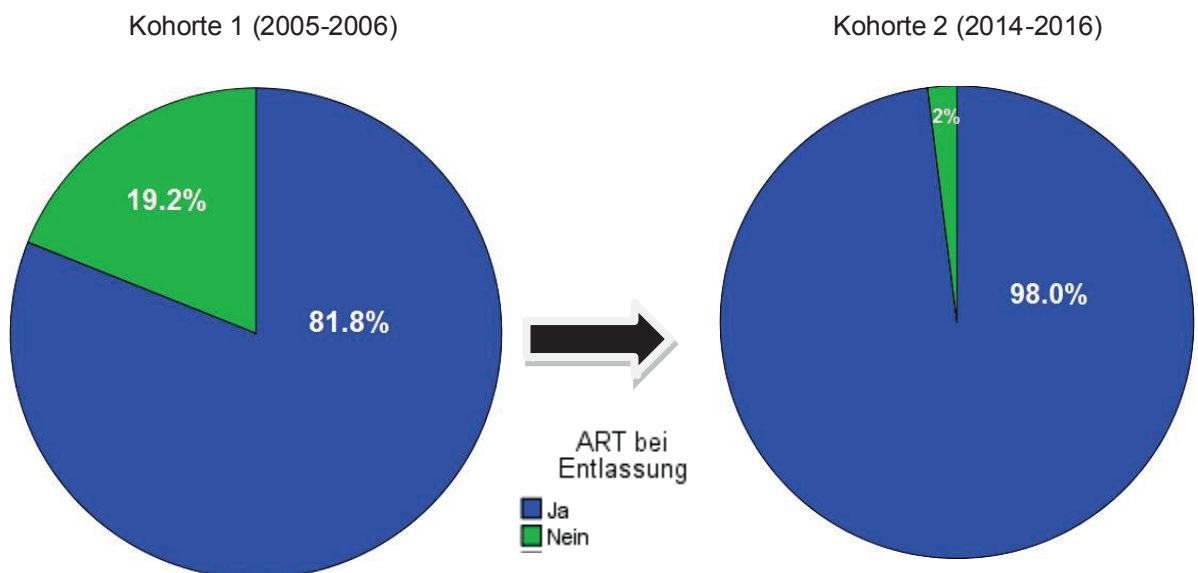


Abb.8 Anteil der Patienten mit ART bei Entlassung

Im Vergleich der beiden Kohorten ist der Anteil der Patienten mit ART bei Entlassung von **81.8%** auf **98.0%** angestiegen ($p < 0.01$) (siehe Abb.8).

Die Gründe einer nicht eingeleiteten ART bei AIDS werden im folgenden Abschnitt evaluiert.

2.5.2 Gründe einer ausgebliebenen ART-Einleitung

In Kohorte 1 wurde bei 25 Patienten mit AIDS-definierender Aufnahmediagnose keine ART eingeleitet. In Kohorte 2 war dies nur bei drei Patienten der Fall. Gründe für das Ausbleiben der ART-Einleitung waren vielfältig. Bei neun Patienten wurden die Gründe der fehlenden ART-Einleitung nicht dokumentiert. Bei fünf Patienten wurde die ART auf Grund einer mangelnden Patientencompliance nicht eingeleitet. Die übrigen 11 Patienten wurden auf Grund von „Medizinischen Gründen“ zum Zeitpunkt der Entlassung nicht antiretroviral behandelt.

Diese Gründe teilten sich wie folgt auf:

- TBC-Therapien
- Pausierung bei Hepatotoxizität
- Opiatentzug vor Einleitung einer ART
- Behandlung einer zerebralen Toxoplasmose

In den Jahren 2014-2016 wurde die ART zweimal auf Grund einer primären TBC-Behandlung und einmal auf Grund einer mangelnden Patientencompliance nicht initiiert.

3.5.3 Eingesetzte Wirkstoffe

Im Vergleich der beiden Kohorten zeigt sich eine Erweiterung der eingesetzten Wirkstoffgruppen um INSTI und Entry-Inhibitoren in den Jahren 2014-2016. Während INSTI in den Jahren 2005-2006 noch nicht eingesetzt wurden, werden sie aktuell bei einem Großteil der Patienten verwendet (72.7%, $p < 0.01$), bei den PIs hingegen konnte ein Rückgang der Verschreibungshäufigkeit von 93.3% auf 26.1% beobachtet werden ($p < 0.01$) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22 Eingesetzte Wirkstoffe im Bezug auf die Gesamtzahl der behandelten Patienten

Wirkstoff	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
NRTI	93.5%	93.8%
NNRTI	8.9%	7%
PI	93.3%	26.1%
INSTI	0%	72.7%
Entry-Inhibitoren	0%	4.5%

NNRTI nicht-nukleosidische-Reversetranskriptase-Inhibitoren, PI Proteaseinhibitoren, INSTI Integraseinhibitoren

3.5.4 Kombinationspräparate und Gesamtzahl der ART-Tabletten

Kombinationspräparate wurden in den Jahren 2014-2016 zunehmend verschrieben.

Während in den Jahren 2005-2006 bei weniger als jedem zweiten Patienten (45.5%) die ART ein Kombinationspräparat enthielt, war dies in 2014-2016 bei der deutlichen Mehrheit der Patienten der Fall (86.9%, $p < 0.01$).

Die täglich eingenommene ART-Tablettenzahl konnte im Vergleich der beiden Kohorten deutlich reduziert werden (siehe Tabelle 23).

In Abb.9 sind zusätzlich die Anteile der eingenommenen Tablettenzahl im Vergleich der Kohorten dokumentiert.

Tabelle 23: Täglich eingenommene ART-Tablettenzahl

Tägliche ART- Tablettenzahl	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016	Signifikanz
Mittelwert	4.9	2.9	$p < 0.01$
Median	5	2	$p < 0.01$

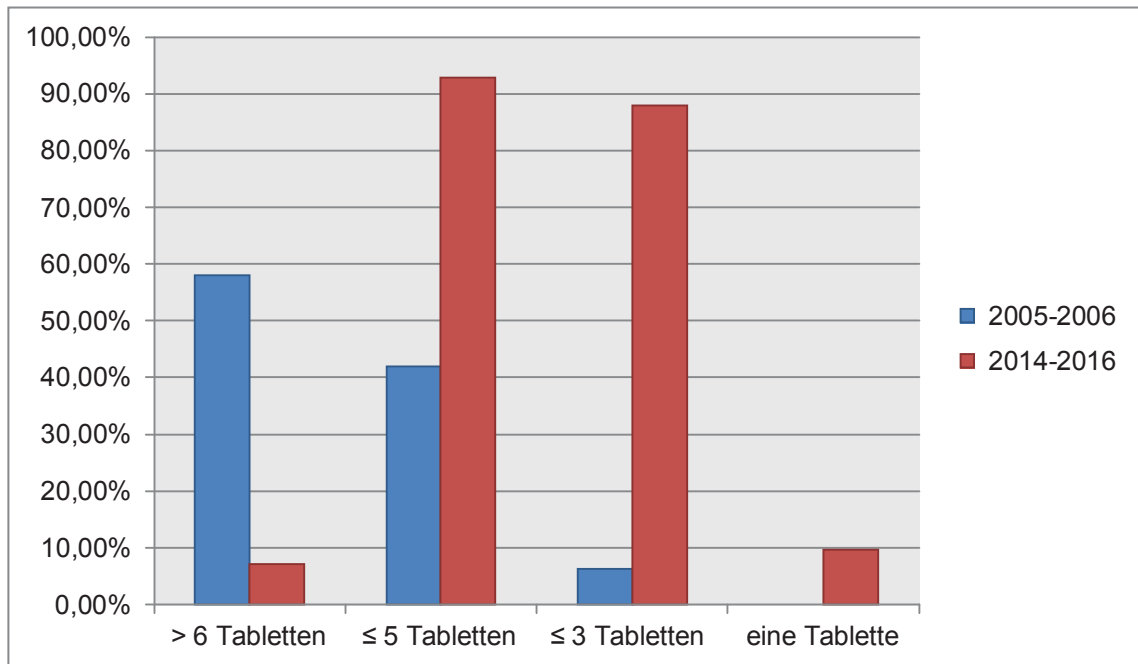


Abb.9: Tägliche ART-Tablettenzahl im Vergleich der Kohorten

Während in den Jahren 2005-2006 nur **41.7%** aller Patienten nicht mehr als 5 Tabletten täglich im Rahmen der ART einnehmen mussten, ist dieser Anteil in Kohorte 2 auf **92.8%** angestiegen ($p < 0.01$).

Bis zu 3 Tabletten nahmen in den Jahren 2005-2006 nur **6.3%** der Patienten ein, in den Jahren 2014-2016 betrug dieser Anteil **88.0%** ($p < 0.01$).

3.6 Late presentation

3.6.1 HIV-Neudiagnosen

Innerhalb der Beobachtungszeiträume wurden insgesamt 96 HIV-Erstdiagnosen gestellt. 91.7% (88/96) dieser erfüllten die LP-Kriterien, 83.3% (80/96) wiesen eine AIDS-definierende Erkrankung auf.

36.3% (32/88) aller LP-Fälle wurden in den Jahren 2005-2006 dokumentiert **63.6%** (56/88) in den Jahren 2014-2016. Dies entspricht einer durchschnittlichen jährlichen Fallzahl von **16** in Kohorte 1 und **19** in Kohorte 2.

3.6.2 Behandlungsanlässe

Mit 36.4% (32/88) stellte die PCP die häufigste Diagnose bei LP dar. Die übrigen Behandlungsanlässe bei LP sind in der folgenden Tabelle 24 dokumentiert.

Tabelle 24: Behandlungsanlässe bei Late Presentation

Diagnose	Gesamt	Kohorte 1 2005-2006	Kohorte 2 2014-2016
PCP	32	11	21
PML	6	3	3
Zerebrale Toxoplasmose	5	2	3
TBC	6	2	4
KS	4	2	2
Ösophageale Candidose	4	1	3
CMV-Infektion	4	2	2

PCP Pneumocystis jiroveci Pneumonie, PML Progressive multifokale Leukenzephalopathie, TBC Tuberkulose, KS Kaposi Sarkom, CMV Zytomegalievirus

3.6.3 Patientencharakteristika

Im Vergleich der Beobachtungszeiträume „2005-2006“ und „2014-2016“ konnte neben dem Rückgang des Anteils weiblicher Patienten von **40.6%** auf **14.3%** ($p < 0.01$), deskriptiv ein wachsender MSM-Anteil (Kohorte 1 31.3%; Kohorte 2 42.9%, $p = 0.28$) und eine gesunkene Letalität von 9.3% (3/32) auf 5.3% (3/56) beobachtet werden (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Übersicht Patientencharakteristika bei Late Presentation

	Gesamt	2005-2006	2014-2016
Patienten	88	32	56
Geschlecht			
männlich	67 (76.1%)	19 (59.4%)	48 (85.7%)
weiblich	21 (23.9%)	13 (40.6%)	8 (14.3%)
Transmission			
MSM	34 (38.6%)	10 (31.3%)	24 (42.9%)
HET	34 (38.6%)	14 (43.8%)	20 (35.7%)
IVD	6 (6.8%)	4 (12.5%)	2 (3.6%)
Fehlende Angabe	14 (15.9%)	4 (12.5%)	10 (17.9%)
Staatsangehörigkeit			
Deutsch	66 (75.0%)	23 (71.9%)	43 (76.8%)
Afrika	8 (9.1%)	3 (9.4%)	5 (8.9%)
Europa	6 (6.8%)	1 (3.1%)	5 (8.9%)
Asien	5 (5.7%)	4 (12.5%)	1 (1.8%)
Andere	3 (3.4%)	1 (3.1%)	2 (3.6%)
Verweildauer	28.7±30.9	27.4±16.1	29.5±37.0
Alter in Jahren	41±12	40±12	42±12
Letalität	6 (6.8%)	3 (9.3%)	3 (5.3%)

MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum

3.6.4 LP-Risikofaktoren und stationäre Verweildauer

In den folgenden Auswertungen wurden Patienten, die die LP-Kriterien erfüllen, mit der Gesamtkohorte aller behandelten HIV-positiven Patienten (nLP) verglichen.

Es zeigten sich hierbei bei Patienten mit LP:

- Höherer Anteil heterosexueller Transmission (38.6% LP vs. 26.3% nLP; $p < 0.05$)
- Seltener deutsche Staatsbürgerschaft (73.9% LP vs. 85.2% nLP; $p < 0.01$)
- Niedrigeres Durchschnittsalter (41 Jahre LP vs. 47 Jahre nLP; $p < 0.01$)

Zudem zeigt sich, dass Patienten bei LP eine deutlich längere stationäre Verweildauer aufweisen. (29 Tage LP vs. 14 Tage nLP; $p < 0.01$)

3.7 Vergleich Patientencharakteristika mit RKI-Meldedaten

In den unten aufgeführten Tabellen (Tabelle 26 und Tabelle 27) finden sich jeweils vergleichend die Patientencharakteristika der Kohorten in Gegenüberstellung zu Charakteristika der HIV-Infizierten in Deutschland.

Der Vergleich zeigt, dass Patienten, die in dem Zeitraum 2005-2006 auf Grund einer AIDS-definierenden Erkrankung in unserer Klinik stationär behandelt wurden, häufiger weiblich sind und eine heterosexuelle Transmission aufweisen als die Gesamtheit der HIV-Infizierten in Deutschland.

Tabelle 26: Patientencharakteristika Kohorte 1 (2005-2006) im Vergleich zu HIV-Meldedaten aus 2006

	Kohorte 1 2005-2006	HIV- Infizierte in Deutschland 2006
Männer	71.4%	83.9%
Frauen	28.6%	16.1%
Transmissionsmodus		
-MSM	39.0%	60.7%
-HET/Hochprävalenzland	36.5%	25.0%
-IVD	7.8%	11.6%
-unbekannt	16.9%	

MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum

Tabelle 27: Patientencharakteristika Kohorte 2 (2014-2016) im Vergleich zu HIV-Meldedaten aus 2016

	Kohorte 2 2014-2016	HIV-Infizierte Deutschland 2016
Männer	84%	81.2%
Frauen	16%	18.8%
Transmissionsmodus		
-MSM	37.9%	63.5%
HET/Hochprävalenzland	33.0%	25.8%
-IVDA	10.6%	9.3%
-unbekannt	16%	

MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum

Neben dem Vergleich mit den HIV-Meldedaten, haben wir die Charakteristika unserer Patienten mit Auswertungen des AIDS-Fallregisters verglichen (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Patientencharakteristika Kohorte 2 (2014-2016) im Vergleich zu Daten des AIDS-Fallregisters

	Kohorte 2 2014-2016		AIDS-Fallregister 2014-2016	
	Männer (84%)	Frauen (16%)	Männer (83%)	Frauen (17%)
Transmission				
-MSM	46.8%	-----	54%	-----
-HET	21.5%	93.3%	21%	70%
-IVDA	11.4%	6.7%	5%	8%
-fehlende Angaben	21.5%	0%	20%	21%

MSM Männer, die Sex mit Männern haben, HET heterosexuelle Kontakte, IVD intravenöser Drogenkonsum

4 Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Der Stellenwert der stationären Versorgung HIV-Infizierter hat sich innerhalb der letzten Jahre verändert. Bei wachsender Zahl der HIV-Infizierten in Deutschland von 56.000 im Jahr 2006²³ auf 88.400 im Jahr 2016,⁸³ ist die Anzahl der stationären Behandlungen HIV-Infizierter rückläufig.

Mit dem Ziel gleich großer Vergleichsgruppen, musste in Kohorte 2 der Beobachtungszeitraum auf drei Jahre erweitert werden.

Während in Kohorte 1 im Mittel **209** stationäre Aufenthalte HIV- Infizierter pro Jahr dokumentiert wurden, waren dies in Kohorte 2 nur **108**. Die Aufnahmefrequenz HIV-positiver Patienten hat sich im Vergleich der beiden Kohorten beinahe halbiert. Eine vergleichbare, wenn auch nicht so stark ausgeprägte Entwicklung, zeigte sich bei Patienten mit AIDS-definierenden Behandlungsanlässen. Hier ging im Vergleich der beiden Kohorten der Mittelwert jährlich behandelter Patienten von **73** auf **53** zurück. Die Anzahl der stationären Aufnahmen ist somit im Gesamtkollektiv der HIV-Infizierten um **48.3%** und innerhalb der Patienten mit AIDS-definierenden Aufnahmediagnosen um **27.4%** zurückgegangen.

Der stärkere Rückgang nicht-AIDS-definierender Erkrankungen als Anlass einer stationären Behandlung hat einen wachsenden Anteil AIDS-definierender Behandlungsanlässe im Vergleich der beiden Kohorten von **34.7%** auf **44.9%** zur Folge ($p < 0.01$). Die Zunahme des Anteils stationärer Behandlungen in einem immunologisch weiter fortgeschrittenen Stadium spiegelt somit eher verbesserte ambulante Behandlungsmöglichkeiten wider.

Der Rückgang des Bedarfs stationärer Behandlungen bei Patienten mit HIV-Infektion lässt sich gut mit bereits publizierten Studienergebnissen vereinbaren.⁸⁴⁻⁸⁵

Bei der Untersuchung nordamerikanischer Kohorten zeigte sich, dass die Behandlungshäufigkeit HIV-Infizierter von 35/100 Patienten im Jahr 2002 auf 27/100 Patienten im Jahr 2007 abgenommen hat. Für europäische Kohorten

liegen diesbezüglich keine aktuellen Daten vor, weshalb unsere Analysen, neben der Bestätigung der Entwicklung innerhalb einer deutschen Kohorte, auch Anhalt eines weiteren Fortbestands des Rückgangs der Hospitalisierungsfrequenz HIV-Infizierter geben können.

In zahlreichen Studien konnte ein wachsender Anteil nicht-AIDS-definierender Erkrankungen und ein deutlicher Rückgang der AIDS-Inzidenz seit ART Einführung bei HIV-Infizierten gezeigt werden.^{50, 81, 86} Bezüglich des verringerten Anteils nicht-AIDS-definierender Erkrankungen ist es wahrscheinlich, dass die Versorgung zunehmend auf nicht-infektiologisch spezialisierten Stationen stattfindet. Studien zur stationären Versorgung HIV-Infizierter in nicht-infektiologisch spezialisierten Fachabteilungen fehlen jedoch und wären wünschenswert um diese Annahme zu stützen.

Der hohe Anteil AIDS-definierender Erkrankungen in unserer Kohorte verdeutlicht ihren weiterhin hohen Stellenwert innerhalb der stationären spezialisiert-infektiologischen HIV-Medizin.

Trotz des zunehmenden Anteils von Patienten mit einem ausgeprägten Immundefizit können wir eine rückläufige Entwicklung bezüglich der Letalität AIDS-definierender Erkrankungen von **16.8% (13/77)** auf **9.6% (9/94)** beobachten. Dies führen wir auf zunehmende Erfahrung in der Behandlung und verbesserte Therapiemöglichkeiten zurück.

AIDS-definierende Erkrankungen spielen dennoch auch weiterhin eine entscheidende Rolle unter den zum Tode führenden Diagnosen. Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums sind 36 HIV-positive Patienten auf der Infektionsstation verstorben, 61.1% (n=22) hiervon an einer AIDS-definierenden Erkrankung.

Im Vergleich der Mortalität zwischen Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen und HIV-infizierten Patienten, die nicht auf Grund einer AIDS-definierenden Erkrankung behandelt werden, lassen sich signifikante Unterschiede feststellen. Während bei nicht-AIDS-definierender Aufnahmediagnose die Letalität bei **4.3%** liegt, liegt sie bei Patienten mit AIDS-definierender Erkrankung bei **12.9%** ($p < 0.01$).

Insgesamt ist die Gesamtzahl der Verstorbenen unter den Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen niedrig. Innerhalb der Jahre 2005-2006 sind im Zeitraum von 2 Jahren 13 Patienten in Folge einer AIDS-definierenden Erkrankung verstorben, in den Jahren 2014-2016 waren es 9 Patienten in einem Zeitraum von 3 Jahren.

Eine Übertragung der Daten auf die Gesamtheit HIV-Infizierter kann deswegen nur vorsichtig erfolgen. Es lassen sich jedoch Entwicklungen bezüglich der Letalität AIDS-definierender Erkrankungen feststellen, die sich gut mit bereits publizierten Studienergebnissen europäischer und nordamerikanischer Kohorten vereinbaren lassen.

Einen weiterhin hohen Anteil AIDS-definierender Erkrankungen unter den Todesursachen HIV-Infizierter zeigte eine große britische Studie im Rahmen derer die Todesursachen HIV-Infizierter zwischen den Jahren 1999 und 2008 ausgewertet wurden. Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb des Studienzeitraumes 43% aller Todesfälle der HIV-positiven Menschen in Großbritannien auf AIDS-definierende Erkrankungen zurückzuführen waren.⁸⁷

Dieser Zusammenhang zeigt sich noch deutlicher bei HIV-infizierten, die im Laufe ihres Lebens bereits an AIDS erkrankt waren. Im Jahr 2017 wurde im Lancet Public Health eine prospektive Longitudinalstudie veröffentlicht, in der nachgewiesen wurde, dass Patienten, die bereits eine AIDS-definierende Erkrankung durchgestanden hatten, mit erhöhter Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens an AIDS versterben. Zwischen den Jahren 1997 und 2012 sind 58% der verstorbenen HIV-positiven Menschen, die bereits an AIDS erkrankt waren, im Laufe ihres Lebens an den Folgen einer AIDS-definierenden Erkrankung verstorben. Am höchsten war das Risiko zu Versterben laut der Studie innerhalb des ersten Jahres nach HIV-Diagnose.³⁰

Durch sinkende Morbidität und Letalität kam es innerhalb der letzten Jahre zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeiten mit einer HIV-Infektion.⁸⁸ Der kontinuierliche Fortbestand dieser Verbesserung kann auch nach Etablierung der ART beobachtet werden.

In einer multizentrischen US-amerikanischen Kohorte konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenz der OIs zwischen 1997 und 2013 von 27 pro 1000 person years (PY) auf 11 pro 1000 PY zurückgegangen ist. Die Mortalität unter HIV-Infizierten ist in diesem Zeitraum von 41 pro 1000 PY auf 18 pro 1000 PY gesunken.⁸⁹

Auch in der bereits zitierten britischen Kohorte konnte trotz des insgesamt hohen Anteils AIDS-definierender Erkrankungen eine deutlich rückläufige Tendenz der Mortalität beobachtet werden. Während im Jahre 1999 217 von 10000 HIV-positiven Menschen verstorben sind, waren dies im Jahre 2008 nur noch 82 von 10000 Patienten.⁸⁷

Der Rückgang der Letalität AIDS-definierender Erkrankungen konnte bei beiden Geschlechtern innerhalb unserer Studie beobachtet werden, bei höherer Mortalität weiblicher Patienten. Bei weiblichen Patienten ist die Letalität stationär behandelter AIDS-definierender Erkrankungen von 22.7% (5/22) auf 13.3% (2/15) zurückgegangen, bei männlichen Patienten von 14.3% (8/56) auf 8.9% (7/79). Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Letalität AIDS-definierender Erkrankungen wurden auch bereits innerhalb großer internationaler Studien untersucht.

Die ART-CC konnte unter Einschluss von 32443 europäischen HIV-Infizierten keine Unterschiede bezüglich der Letalität AIDS-definierender Erkrankungen zwischen Männern und Frauen zeigen. Bei nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen hatten Frauen sogar verbesserte Überlebenschancen.⁵⁰ Deutliche Vorteile der ART-CC Studie liegen in dem Einschluss einer deutlich höheren Patientenzahl und in einem ausgewogenen Verhältnis männlicher (54.1%) und weiblicher (45.9%) Patienten.

Besonders die niedrige Gesamtzahl weiblicher Patienten (n=37) unserer Studie bedingt, dass bereits einzelne verstorbene Patientinnen großen Einfluss auf die Mortalität nehmen. Es ist denkbar, dass bei einer größeren Fallzahl der Effekt nicht mehr nachzuweisen wäre.

Im Bezug auf die Letalität AIDS-definierender Erkrankungen nimmt die PCP und NHL durch ihre Häufigkeit und ihrem häufig fulminanten klinischen Verlauf

eine entscheidende Rolle ein. Auch innerhalb der späten ART-Ära (2000-2010) ist die PCP auch in entwickelten Ländern mit 10.9% Letalität eine sehr ernstzunehmende Erkrankung.⁹⁰

Wir konnten die PCP mit einem Anteil von 27.3% (6/22) an allen zum Tode führenden Erkrankungen als häufigste Todesursache innerhalb unserer Gesamtkohorte identifizieren. Es konnte auch gezeigt werden, dass der insgesamt beobachtete Rückgang der Letalität AIDS-definierender Erkrankungen bei der PCP besonders deutlich ausgeprägt ist. Während in Kohorte 1 22.7% (n=5) aller Patienten, die auf Grund einer PCP stationär behandelt wurden, verstarben liegt die Letalität der PCP in Kohorte 2 bei 6.2% (n=1).

Dies führte dazu, dass trotz gestiegener Gesamtzahl der PCP-Fälle (Kohorte 1 n=22, Kohorte 2 n=34) in Kohorte 2 nur ein Patient an den Folgen einer PCP verstorben ist. Die PCP wurde so von den Lymphomerkrankungen mit drei Verstorbenen in Kohorte 2 als häufigste Todesursache abgelöst.

Auch in einer Köln-Bonner Kohorte konnten NHL als mittlerweile häufigste Ursache HIV-assoziiertes Todesfälle identifiziert werden. Die dortige Analyse von 182 Todesfällen zeigte, dass in den Jahren 2004-2010 insgesamt 60.3% auf AIDS-definierende Erkrankungen zurückzuführen waren und dass NHL mit 16% die insgesamt häufigste Todesursache darstellten.⁹¹

Auch nach erfolgreicher Behandlung nehmen AIDS-definierende Erkrankungen entschieden Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Innerhalb einer im Jahr 2018 veröffentlichten Multicenter-Studie unter Einschluss zahlreicher europäischer und nordamerikanischer Kohorten konnte gezeigt werden, dass die Mortalität nicht-AIDS-definierender Erkrankungen bei HIV-Infizierten, die eine AIDS-definierende Erkrankung durchgemacht hatten, auf das zweifache erhöht ist im Vergleich zu HIV-Infizierten, die nie an AIDS erkrankt waren.⁹² Dies unterstreicht den weiterhin sehr hohen Stellenwert der Prävention AIDS-definierender Erkrankungen durch eine konsequente ART bei möglichst jedem diagnostizierten Patienten.

Um dieses Ziel zu erreichen ist die frühzeitige Diagnose und Initiierung einer Therapie, bereits vor Manifestation einer AIDS-Erkrankung essentiell. Die Auswertung nationaler Kohorten zeigt jedoch, dass das Ziel aktuell noch nicht erreicht ist.

Nach Auswertungen der ClinSurv-Kohorte erfüllen 49.5% der in Deutschland gestellten HIV-Erstdiagnosen die LP-Kriterien.²⁷

Die COHERE-Studie, die 84.524 Patienten zahlreicher europäischen Kohorten untersuchte zeigte zudem, dass zwischen den Jahren 2000 und 2011 der Anteil der *late presenter* unter allen HIV-Neudiagnosen europaweit nur langsam von 57.3% auf 51.7% gesunken ist.²⁸

Innerhalb unserer Kohorte lag der Anteil an LP unter allen HIV-Erstdiagnosen bei 91.7% (88/96), 83.3% der Patienten mit Erstdiagnose (80/96) wiesen eine AIDS-definierende Erkrankung auf. Der sehr hohe LP-Anteil unter allen Neudiagnosen liegt im stationären Setting der Kohorte begründet. Patienten mit einer asymptomatischen HIV-Infektion bei Diagnose werden nicht stationär behandelt, sondern ambulant betreut. Für Untersuchungen der HIV-Erstdiagnosen wäre eine Miteinbeziehung ambulant betreuter neudiagnostizierter Patienten interessant, die Gegenstand weiterer Studien sein könnte. Es erfolgte eine Überprüfung, inwiefern in der Literatur vorbeschriebene Risikofaktoren auf unserer Stichprobe übertragen werden können.

Zoufaly *et al.* konnten ein hohes Patientenalter, heterosexuelle Transmission und die Herkunft aus einem Endemiegebiet als Risikofaktoren einer späten Diagnose identifizieren.²⁷ Zur Analyse der Risikofaktoren wurden hierzu Meldedaten der HIV-Neuinfektionen aus den Jahren 2001-2010 und die Daten der ClinSurv-Kohorte der Jahre 1999-2010 ausgewertet, sodass 22925 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Auch die Auswertungen der niederländischen ATHENA-Studie des Zeitraums 1996-2014 konnte diese Risikofaktoren kürzlich bestätigen und zeigte zudem einen Rückgang des Anteils homosexueller Männer bei *late presentation* von 62% auf 42%.⁹³

Zur Untersuchung, inwiefern sich diese Risikofaktoren innerhalb unserer Kohorte bestätigen lassen, wurden LP-Patienten mit Patienten der Gesamtkohorte verglichen (nLP).

Wir konnten den Zusammenhang zu einer heterosexuellen Transmission bestätigen. Während sich innerhalb der Gruppe der *late presenter* **38.6%** der Patienten über heterosexuelle Kontakte infiziert hatten, liegt der Anteil im Vergleichskollektiv der Gesamtkohorte mit **26.3%** signifikant niedriger ($p < 0.05$).

Wir konnten zudem nachweisen, dass während bei *late presentern* **71.9%** der Patienten eine deutsche Staatsbürgerschaft aufweist, dieser Anteil bei der Vergleichsgruppe mit **85.2%** deutlich höher liegt ($p < 0.01$).

Innerhalb des klinikeigenen Dokumentationssystems wurde die aktuelle Staatsbürgerschaft der Patienten zuverlässig erfasst, sodass die Auswertung dieser retrospektiv ermöglicht wurde.

Die Herkunft der Patienten lässt sich nur bedingt ableiten, da davon auszugehen ist, dass auch bei deutscher Staatsbürgerschaft zahlreiche Patienten im Ausland geboren sind und innerhalb beider Gruppen Migration einen größeren Stellenwert einnimmt als der insgesamt hohe Anteil deutscher Staatsbürgerschaften vermuten lässt.

Trotzdem lässt sich ein bedeutender Unterschied im Anteil der deutschen Staatsbürgerschaft zwischen den beiden Gruppen feststellen, der dafür spricht, dass auch der Risikofaktor „Herkunft aus Endemiegebiet“ sich anhand unserer Kohorte bestätigen lässt.

Bezüglich der Transmissionsmodi konnten wir zudem feststellen, dass Patienten, die sich über IVD infiziert hatten, signifikant seltener von *late presentation* betroffen sind.

Während bei *late presentation* **6.8%** ($n=6$) der Patienten i.v. Drogen konsumiert hatten, lag der Anteil beim Vergleichskollektiv mit **17.7%** deutlich höher ($p < 0.01$).

Wir konnten im Bezug auf IVDA unter LP sogar eine weiterhin rückläufige Tendenz zwischen den Kohorten von **12.5%** (4/32) auf **3.6%** (2/56) feststellen.

Der niedrige Anteil der Patienten die i.v. Drogen konsumieren unter den *late presentern*, lässt sich auch gut mit dem niedrigen Anteil unbekannter HIV-Infektionen innerhalb dieser Gruppe vereinbaren. Nach Schätzungen des RKI kennen nur 75.9% der Menschen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben ihren HIV-Status, bei MSM beträgt der Anteil 83.6%. Bei IVDA liegt der Anteil im Vergleich mit 90.2% am höchsten.⁸

Überraschenderweise konnten wir einen Zuwachs von MSM als HIV-Transmissionsweg unter den *late presentern* von 31.3% (10/32) auf 42.9% (24/56) feststellen. Und dies, obwohl in der Gesamtkohorte der HIV-Infizierten der MSM-Anteil konstant geblieben ist. In Kohorte 1 beträgt dieser 41.9% (90/216), in Kohorte 2 39.2% (91/232).

Den Risikofaktor „hohes Patientenalter“ konnten wir anhand unserer Daten nicht bestätigen, da innerhalb unserer Kohorte das Vergleichskollektiv auch Patienten mit lang bekannter HIV-Diagnose miteinschloss.

Im Bezug auf die stationäre Verweildauer lässt sich feststellen, dass diese bei LP deutlich länger ist als in der Vergleichsgruppe (29 Tage LP, 14 Tage nLP; $p < 0.01$). Bei nLP entspricht die stationäre Verweildauer HIV-positiver Patienten dem nationalen Durchschnitt mit 13.5 Tagen und zeigt auch unter diesem Aspekt die Eignung der Kohorte als Stichprobe.⁹⁴

Die besonders lange stationäre Verweildauer bei LP unterstreicht den hohen Behandlungsaufwand, der durch den schlechten Immunstatus der Patienten bedingt ist und bestätigt Studienergebnisse, die neben dem hohen Gesundheitsrisiko der Patienten bei *late presentation* die hohen Kosten der Versorgung unterstreichen³⁴.

Insgesamt zeigten die geschlechtsangepassten Auswertungen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Diese betreffen das Alter, den Immunstatus und die stationäre Verweildauer.

In den Jahren 2004-2006 waren Frauen deutlich jünger als männliche Patienten bei Behandlung einer AIDS-definierenden Erkrankung (Kohorte 1: Frauen 35 Jahre, Männer 44 Jahre, $p < 0.01$)

Wir konnten zeigen, dass bei deutlichem Anstieg des Durchschnittsalters weiblicher Patienten, aktuell kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Geschlechtern mehr nachgewiesen werden kann (Kohorte 2: Frauen 42 Jahre, Männer 44 Jahre). Auch in der UK-Collaborative Cohort konnte unter Einschluss von 17661 Patienten gezeigt werden, dass der insgesamt beobachtete Anstieg der Lebenserwartung HIV-positiver Menschen bei Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern.⁵⁰

Bezüglich des Immunstatus zeigen unsere Analysen, dass die CD4-Zellzahl bei männlichen Patienten im Mittelwert von 183/ μ L auf 92/ μ L ($p < 0.01$) bei AIDS-definierender Aufnahmediagnose gefallen ist, während bei weiblichen Patienten die CD4-Zellzahl konstant bei 113/ μ L in Kohorte 1 und 117/ μ L in Kohorte 2 ($p > 0.05$) bleibt.

Während bei weiblichen Patienten die durchschnittliche Behandlungsdauer von 23 auf 19 Tage zurückgegangen ist ($p < 0.05$), konnten wir eine verlängerte stationäre Verweildauer von 17 auf 24 Tage bei männlichen Patienten nachweisen ($p < 0.01$). Die Veränderungen der stationären Verweildauer stehen vermutlich im Zusammenhang mit den Entwicklungen der Immunstatus beider Geschlechter. Besonders Männer werden aktuell in einem schlechteren Immunstatus behandelt und bedürfen einer längeren stationären Therapie.

Dies lässt jedoch nicht generalisierende Schlüsse zu einer verschlechterten klinischen Situation HIV-positiver Männer zu, sondern zeigt eher, dass diejenigen Patienten, die einer **stationären** Therapie bedürfen, aktuell schwerer erkrankt sind. Zusätzlich waren die Frauen, die in den Jahren 2005-2006 stationär behandelt wurden, vermutlich überdurchschnittlich schwer erkrankt.

Die Gegenüberstellung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten mit Auswertungen des AIDS-Fallregisters zeigt, dass die Geschlechtsverteilung unserer Kohorte aktuell (2014-2016) (Frauen 16%, Männer 84%) mit den bundesweit erhobenen Daten übereinstimmt (Frauen 17%, Männer 83%). Auch bezüglich der Transmissionsmodi zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Daten. Im Bezug auf diese Parameter ist daher von einer Repräsentativität und Plausibilität der Studie auszugehen.

Im Vergleich mit allen HIV-Infizierten in Deutschland,⁸³ zeigt sich in Kohorte 1 jedoch ein überdurchschnittlich hoher Anteil weiblicher Patienten mit AIDS-Erkrankung. Während bei HIV-Infizierten ohne AIDS-definierenden Behandlungsanlass der Frauenanteil mit **18.7%** nur knapp über dem bundesweiten Durchschnitt von **16.1%** lag, war dieser mit **28.6%** bei Patienten mit AIDS-definierenden Diagnosen deutlich erhöht.

Bei Patienten mit LP in Kohorte 1 war der erhöhte Frauenanteil mit **40.6%** am deutlichsten ausgeprägt. Frauen waren demnach besonders innerhalb der Patientengruppe mit einem ausgeprägten Immundefizit überrepräsentiert.

Eine mögliche Ursache für den hohen Frauenanteil kann in der beschleunigten Krankheitsprogression^{49, 95} bei weiblichen Patienten liegen. Zusätzlich liegt bei Menschen heterosexueller HIV-Transmission ein deutlich zurückhaltenderes Testverhalten vor als bei der Vergleichsgruppe MSM.^{36, 96} Doch auch bei bereits eingeleiteter ART sind bei Frauen eine reduzierte Verträglichkeit und Adhärenz bekannt.⁵³

Aufrufe wie „*Better mind the gap: Addressing the shortage in HIV-positive women in clinical trials*“⁴⁷ wiesen auf die mangelhafte Berücksichtigung HIV-positiver Frauen in der HIV-Forschung hin. Innerhalb der letzten Jahre wurde zunehmend versucht diese Lücke zu schließen, indem Gründe der reduzierten Therapieadhärenz evaluiert wurden⁵⁷ und erste größere ART-Studien an Frauen durchgeführt wurden.⁵⁹ Möglicherweise resultierten diese Bemühungen in einem erhöhten Bewusstsein für die HIV-Infektion der Frau was dazu führte, dass aktuell der Frauenanteil unter den Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen nicht mehr erhöht ist.

Wir haben untersucht, inwiefern epidemiologische Veränderungen bezüglich der HIV-Neuinfektionen sich innerhalb der stationären AIDS- Versorgung widerspiegeln. Zwischen den untersuchten Zeiträumen kam es zu einer deutlichen Zunahme der HIV-Neuinfektionen mit IVD als Transmissionsmodus. Von 2006 bis 2016 wuchs die Anzahl der jährlichen Neuinfektionen mit IVD als HIV-Transmissionsfaktor von ca. 190 auf 250.^{8, 23} Ein Grund hierfür liegt in der Etablierung neuer synthetischer Drogen, die mit einer hohen Injektionsfrequenz (und somit hohem Transmissionsrisiko) einhergehen.²⁴

Desweiteren führten ökonomische Krisen in Osteuropa zum Ausbleiben von Präventionsmaßnahmen und zu einer zunehmenden Migration ins wirtschaftlich stärkere Deutschland.²⁴

Auch im Vergleich unserer Kohorten können wir eine Zunahme von IVD als Transmissionsrisikofaktor von 7.8% auf 10.6% beobachten. Wichtig ist jedoch in diesem Zusammenhang, dass der Zeitpunkt der Diagnose nicht mit dem Infektionszeitpunkt gleichzusetzen ist. Die Infektion kann bereits Jahre vor der Diagnose erfolgt sein. Dies führt dazu, dass Entwicklungen innerhalb der Neudiagnosen sich erst verspätet innerhalb der stationären Versorgung widerspiegeln können. Dies ist ein möglicher Grund, weshalb wir den Zuwachs unter den Patienten heterosexueller HIV-Transmission anhand unserer Auswertungen nicht bestätigen können. Möglicherweise wird sich dieser erhöhte Anteil innerhalb der nächsten Jahre innerhalb der stationären Versorgung zeigen.

Um dies zu untersuchen ist eine fortwährende *Surveillance* der klinischen AIDS-Fälle notwendig. Diese scheint zum aktuellen Zeitpunkt nur unzureichend zu erfolgen, die Möglichkeit der freiwilligen Meldung an das AIDS-Fallregister wird kaum genutzt. Im Beobachtungszeitraum 2014-2016 wurden bundesweit nur 789 AIDS-Fälle gemeldet. Düsseldorf zählt mit einer Gesamtzahl von 17 AIDS-Fällen in den Jahren 2014-2016 zu den gelisteten Städten, bei denen von einer „relativ vollständigen“ Meldung der AIDS-Fälle ausgegangen wird.²⁴ Unsere Daten zeigen, dass am Universitätsklinikum Düsseldorf insgesamt 161 stationäre Aufenthalte von 95 unterschiedlichen Patienten im o.g. Zeitraum dokumentiert wurden. Auch unter Berücksichtigung des deutlich über Düsseldorf hinausgehenden Einzugsraumes der Infektionsstation MX01 ist die tatsächliche Anzahl der AIDS-Fälle als ein Vielfaches der gemeldeten Fälle einzuschätzen. Es wird somit nur ein Bruchteil der tatsächlichen Fälle gemeldet, eine „relativ vollständige Meldung“²⁴ liegt nicht vor. Hochrechnungen des RKI anhand der gemeldeten Fälle belaufen sich auf bundesweit ca. 600 AIDS-Fälle im Jahr. Anhand der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der AIDS-Fälle deutlich höher ist und der Stellenwert der AIDS-Erkrankungen in Deutschland stark unterschätzt wird. Diese Studie trägt dazu bei, das Defizit innerhalb der AIDS-

Epidemiologie zu erkennen und leistet einen Beitrag dieses zu verringern.

Ein weiterer Fokus der Untersuchung wurde auf die Therapie der Patienten gelegt. Wir konnten feststellen, dass der Anteil der Patienten, die eine ART bei Entlassung erhielten, von **81.8%** auf **97.3%** gestiegen ist.

Viele Jahre lang wurde, unter Abwägung der ART-Nebenwirkungen, der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns diskutiert. Erst im Jahr 2015 wurden alle Zweifel endgültig mit der START-Studie beseitigt¹ und auf ein Absinken der CD4-Zellzahl unter einen Schwellenwert muss nicht mehr gewartet werden um die ART zu beginnen.

Dies bewirkte jedoch vor Allem Änderungen bezüglich der Therapie einer frühen, asymptomatischen HIV-Infektion. Die Erhöhung des Anteils liegt eher darin begründet, dass OIs nur noch in sehr wenigen Fällen vor ART-Initiierung behandelt werden müssen. Zwischen den Behandlungszeiträumen wurde von Zolopa *et al.* hierzu eine Studie veröffentlicht, die den *Benefit* einer frühzeitigen Therapie bei OIs unterstrich.³⁸

Diese eindeutigen Studienergebnisse haben vermutlich die Therapieentscheidungen der folgenden Jahre beeinflusst und zu dem deutlichen Anstieg der ART bei Entlassung unter Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen geführt.

Wir haben zusätzlich untersucht, inwiefern wir einen Rückgang der Anzahl der ART-Tabletten feststellen konnten. Die Anzahl der Tabletten ist bedeutend, da eine hohe Tablettenzahl mit einer niedrigeren Compliance und erhöhten Mortalität assoziiert ist. Eine komplexe Therapie ist mit einer reduzierten Therapieadhärenz assoziiert.⁹⁷ Erst kürzlich wurde der Effekt einer hohen Tablettenzahl auf eine reduzierte Therapieadhärenz unter HIV-Infizierten beschrieben⁹⁸. Deswegen ist es besonders erfreulich zu sehen, dass sich Regime mit einer reduzierten Tablettenzahl innerhalb unserer Klinik etabliert haben.

Während in Kohorte 1 nur 44.2% der Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen weniger als 6 Tabletten täglich im Rahmen der ART einnehmen mussten, waren dies 91.0% in Kohorte 2.

Wir konnten feststellen, dass im Vergleich der beiden Kohorten die Anzahl der täglichen ART-Tabletten im Mittelwert von 4.9 auf 2.9 gesunken ist ($p < 0.01$).

Eine Analyse vergleichbarer Zeiträume einer spanischen Kohorte zeigte ebenfalls einen Rückgang der täglichen Tablettenanzahl zwischen 2006 und 2014 von 6.2 auf 4.1 Tabletten am Tag.⁹⁹ Der Vergleich der Ergebnisse zeigt zum Einen, dass wir eine ähnliche Entwicklung innerhalb unserer Kohorte feststellen können, zum Anderen, dass die Anzahl der Tabletten in beiden Zeiträumen in unserer Stichprobe während beider Zeiträumen niedriger ist als in der spanischen Vergleichsgruppe.

Dies spricht dafür, dass der Einsatz der vorhandenen Kombinationspräparate innerhalb unserer Klinik sehr zuverlässig und flächendeckend gewährleistet ist.

Regime, die mit einer einzelnen Tablette pro Tag auskommen sog. *single-tablette-regimen*, wurden in Kohorte 2 bei 13.2% der Patienten eingesetzt.

Besonders die hinsichtlich Verträglichkeit und Therapieadhärenz optimierten Regime sind mit einer reduzierten Mortalität assoziiert^{18, 100} und werden auch in Zukunft absehbar in der Mehrheit der Fälle eingesetzt werden.

Im Bezug auf die eingesetzten Wirkstoffgruppen, konnten wir nachweisen, dass sich der Einsatz der Integraseinhibitoren etabliert hat. Die Substanzklasse wurde 2007 zugelassen und wird aktuell bei einem Großteil der Patienten eingesetzt (72.7% in Kohorte 2).

Dies lässt sich gut mit den Ergebnissen der deutschlandweiten PROPHET - Studie vereinbaren. Innerhalb dieser Studie wurden 445 Patienten aus 24 HIV-Zentren eingeschlossen, bei denen zwischen August 2014 und September 2015 eine neue ART initiiert wurde. Patienten mit INSTI-haltigen Regimen konnten mehr als doppelt so schnell rekrutiert werden wie Patienten mit PI- und NNRTI haltige Regime zusammen.¹⁰¹

Der mit Integrasehemmern erreichbare rasche Abfall der Viruslast und das geringe Interaktionspotential bewirken, dass diese Wirkstoffgruppe vermutlich auch in Zukunft wahrscheinlich bevorzugt eingesetzt werden wird.

Der Anteil der Patienten über 50 Jahre ist im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume von 20.8% auf 29.8% angestiegen ($p < 0.01$). Das Vorkommen AIDS-definierender Erkrankungen innerhalb einer zunehmend älter werdenden Population HIV-Infizierter geht mit besonderen Herausforderungen bezüglich der damit verbundenen Komorbiditäten einher.⁶¹ Eine detaillierte Analyse der Komorbiditäten und der Komedikation dieser Kohorte wurde im Rahmen einer weiteren Dissertation der Arbeitsgruppe (Autor: Nora Schlecht) durchgeführt.

Zusammenfassend können wir sagen, dass bei gesunkener Hospitalisierungsfrequenz HIV-Infizierter eine zunehmende Spezialisierung auf Patienten mit ausgeprägtem Immundefizit im Rahmen der universitär-stationären HIV-Medizin stattgefunden hat. Wir konnten eine Vielzahl unterschiedlichster AIDS-definierender Behandlungsanlässe dokumentieren. Die Mehrzahl der Patienten wurde im Zusammenhang mit PCP, NHL oder TBC behandelt. Im Vergleich der beiden Studienzeiträume konnten wir feststellen, dass die Behandlungshäufigkeiten der einzelnen AIDS-definierenden Erkrankungen Veränderungen über die Zeit unterliegen. Die PCP wurde als häufigste zum Tode führende Diagnose von den NHL abgelöst.

Trotz der niedrigeren CD4⁺-Zellzahl in den Jahren 2014-2016 können wir, bei Zunahme der stationären Behandlungsdauer, keine erhöhte Mortalität feststellen. Deskriptiv konnte sogar ein Rückgang der Letalität AIDS-definierender Behandlungsanlässe von 16.8% auf 9.6% beobachtet werden.

Die deutlich schlechtere klinische Situation der Frauen, die sich in einem hohen Anteil an LP und einer erhöhten Mortalität gezeigt hat, scheint sich im Vergleich der beiden Kohorten gebessert zu haben.

Zusätzlich konnte dokumentiert werden, dass moderne Therapien sich in der HIV-Behandlung durchgesetzt haben und beinahe jeder Patient mit AIDS-definierender Erkrankung mit einer ART entlassen wird. Therapieadhärenz ist bei jedem HIV-infizierten Patienten entscheidend, doch gerade bei AIDS-definierender Erkrankung darf nur in Ausnahmefällen die ART verzögert werden. 97.7% der AIDS-Patienten wurden in der aktuellen Kohorte mit einer ART entlassen, nur in 6% der Fälle enthielt diese mehr als 5 Tabletten am Tag.

Diese Entwicklung zu einem größeren Patientenanteil, der mit einer ART entlassen wird und die Etablierung vereinfachter Schemata werden vermutlich auch in Zukunft zu einem verbesserten Überleben der Patienten beitragen.

Neben der Dokumentation der Patientencharakteristika konnten LP-Risikofaktoren großer europäischer Kohorten bestätigt werden.

Besonders bei Patienten heterosexueller Transmission und nicht-deutscher Herkunft muss, insbesondere im Kontext von HIV-Indikatorerkrankungen (z.B. Herpes Zoster, Soorstomatitis, unklarer Thrombo- oder Leukopenie oder unklarem Gewichtsverlust) frühzeitig eine HIV-Infektion Teil der differentialdiagnostischen Überlegungen sein, damit in Zukunft HIV-Erstdiagnosen im Zusammenhang mit AIDS-definierenden Erkrankungen die seltene Ausnahme darstellen.

Die frühzeitige Therapie ist nicht nur vorteilhaft für die betroffene Person, sondern würde auch das Risiko einer weiteren Verbreitung der HIV-Infektion deutlich reduzieren. Auch die besten Therapien und einfachsten Einnahmemodalitäten vermeiden AIDS nur, wenn die Patienten rechtzeitig diagnostiziert werden und diese die ART konsequent einnehmen.

Solange dies nicht erreicht ist, werden auch weiterhin klinische Studien notwendig sein, um Patienten mit erhöhtem Präventions- und Therapiebedarf zu identifizieren, damit die Inzidenz und Letalität AIDS-definierender Erkrankungen weiterhin abnehmen kann.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Lundgren, J. D.; Babiker, A. G.; Gordin, F.; Emery, S.; Grund, B.; Sharma, S.; Avihingsanon, A.; Cooper, D. A.; Fatkenheuer, G.; Llibre, J. M.; Molina, J. M.; Munderi, P.; Schechter, M.; Wood, R.; Klingman, K. L.; Collins, S.; Lane, H. C.; Phillips, A. N.; Neaton, J. D., Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine* **2015**, 373 (9), 795-807.
2. Gottlieb, M. S.; Schroff, R.; Schanker, H. M.; Weisman, J. D.; Fan, P. T.; Wolf, R. A.; Saxon, A., Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *The New England journal of medicine* **1981**, 305 (24), 1425-31.
3. Masur, H.; Michelis, M. A.; Greene, J. B.; Onorato, I.; Stouwe, R. A.; Holzman, R. S.; Wormser, G.; Brettman, L.; Lange, M.; Murray, H. W.; Cunningham-Rundles, S., An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *The New England journal of medicine* **1981**, 305 (24), 1431-8.
4. Siegal, F. P.; Lopez, C.; Hammer, G. S.; Brown, A. E.; Kornfeld, S. J.; Gold, J.; Hassett, J.; Hirschman, S. Z.; Cunningham-Rundles, C.; Adelsberg, B. R.; et al., Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *The New England journal of medicine* **1981**, 305 (24), 1439-44.
5. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Jama* **1993**, 269 (6), 729-30.
6. Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Daugey, C.; Axler-Blin, C.; Vezinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, N.Y.)* **1983**, 220 (4599), 868-71.
7. Cameron, D. W.; Japour, A. J.; Xu, Y.; Hsu, A.; Mellors, J.; Farthing, C.; Cohen, C.; Poretz, D.; Markowitz, M.; Follansbee, S.; Angel, J. B.; McMahon, D.; Ho, D.; Devanarayan, V.; Rode, R.; Salgo, M.; Kempf, D. J.; Granneman, R.; Leonard, J. M.; Sun, E., Zidovudine and zalcitabine combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS (London, England)* **1999**, 13 (2), 213-24.
8. Epidemiologisches Bulletin 47 / 2017. Robert Koch-Institut: **2017**.
9. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2005**, 40 (3), 458-65.
10. Epidemiologisches Bulletin 45 / 2016. Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung: **2016**.

11. Patel, P.; Borkowf, C. B.; Brooks, J. T.; Lasry, A.; Lansky, A.; Mermin, J., Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS (London, England)* **2014**, *28* (10), 1509-19.
12. Lifson, A. R.; O'Malley, P. M.; Hessel, N. A.; Buchbinder, S. P.; Cannon, L.; Rutherford, G. W., HIV seroconversion in two homosexual men after receptive oral intercourse with ejaculation: implications for counseling concerning safe sexual practices. *American journal of public health* **1990**, *80* (12), 1509-11.
13. Schneider, E.; Whitmore, S.; Glynn, K. M.; Dominguez, K.; Mitsch, A.; McKenna, M. T., Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* **2008**, *57* (Rr-10), 1-12.
14. Brooks, J. T.; Kaplan, J. E.; Holmes, K. K.; Benson, C.; Pau, A.; Masur, H., HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2009**, *48* (5), 609-11.
15. Buchacz, K.; Baker, R. K.; Palella, F. J., Jr.; Chmiel, J. S.; Lichtenstein, K. A.; Novak, R. M.; Wood, K. C.; Brooks, J. T., AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS (London, England)* **2010**, *24* (10), 1549-59.
16. Hoffmann, C.; Ernst, M.; Meyer, P.; Wolf, E.; Rosenkranz, T.; Plettenberg, A.; Stoehr, A.; Horst, H. A.; Marienfeld, K.; Lange, C., Evolving characteristics of toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus-1: clinical course and *Toxoplasma gondii*-specific immune responses. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2007**, *13* (5), 510-5.
17. Franceschi, S.; Lise, M.; Clifford, G. M.; Rickenbach, M.; Levi, F.; Maspoli, M.; Bouchardy, C.; Dehler, S.; Jundt, G.; Ess, S.; Bordoni, A.; Konzelmann, I.; Frick, H.; Dal Maso, L.; Elzi, L.; Furrer, H.; Calmy, A.; Cavassini, M.; Ledergerber, B.; Keiser, O., Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *British journal of cancer* **2010**, *103* (3), 416-22.
18. Young, J.; Smith, C.; Teira, R.; Reiss, P.; Jarrin Vera, I.; Crane, H.; Miro, J. M.; D'Arminio Monforte, A.; Saag, M.; Zangerle, R.; Bucher, H. C., Antiretroviral pill count and clinical outcomes in treatment-naive patients with HIV infection. *HIV medicine* **2018**, *19* (2), 132-142.
19. Lataillade, M.; Kozal, M. J., The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS patient care and STDs* **2006**, *20* (7), 489-501.
20. de Miguel, R.; Montejano, R.; Stella-Ascariz, N.; Arribas, J. R., A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. *Expert opinion on drug safety* **2018**, *17* (2), 217-223.
21. Lee, F. J.; Carr, A., Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Current opinion in HIV and AIDS* **2012**, *7* (5), 422-8.
22. Robert-Koch-Institut, HIV/AIDS-Surveillance. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Surveillance/surveillance_inh_alt.html **21.02.2017**.

23. Epidemiologisches Bulletin 47 / 2006. Robert Koch-Institut: **2006**.
24. Epidemiologisches Bulletin 39 / 2017. Robert Koch-Institut: **2017**.
25. Antinori, A.; Coenen, T.; Costagliola, D.; Dedes, N.; Ellefson, M.; Gatell, J.; Girardi, E.; Johnson, M.; Kirk, O.; Lundgren, J.; Mocroft, A.; D'Arminio Monforte, A.; Phillips, A.; Raben, D.; Rockstroh, J. K.; Sabin, C.; Sonnerborg, A.; De Wolf, F., Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine* **2011**, *12* (1), 61-4.
26. UNAIDS, 90-90-90 targets. <http://www.unaids.org/en/resources/909090> 08.04.2018 **2018**.
27. Zoufaly, A.; an der Heiden, M.; Marcus, U.; Hoffmann, C.; Stellbrink, H.; Voss, L.; van Lunzen, J.; Hamouda, O., Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV medicine* **2012**, *13* (3), 172-81.
28. Mocroft, A.; Lundgren, J.; Antinori, A.; Monforte, A.; Brannstrom, J.; Bonnet, F.; Brockmeyer, N.; Casabona, J.; Castagna, A.; Costagliola, D.; De Wit, S.; Fatkenheuer, G.; Furrer, H.; Jadand, C.; Johnson, A.; Lazanas, M.; Lepout, C.; Moreno, S.; Mussini, C.; Obel, N.; Post, F.; Reiss, P.; Sabin, C.; Skaletz-Rorowski, A.; Suarez-Loano, I.; Torti, C.; Warszawski, J.; Wittkop, L.; Zangerle, R.; Chene, G.; Raben, D.; Kirk, O., Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* **2015**, *20* (47).
29. Chadborn, T. R.; Baster, K.; Delpech, V. C.; Sabin, C. A.; Sinka, K.; Rice, B. D.; Evans, B. G., No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS (London, England)* **2005**, *19* (5), 513- 20.
30. Croxford, S.; Kitching, A.; Desai, S.; Kall, M.; Edelstein, M.; Skingsley, A.; Burns, F.; Copas, A.; Brown, A. E.; Sullivan, A. K.; Delpech, V., Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *The Lancet. Public health* **2017**, *2* (1), e35-e46.
31. Lucas, S. B.; Curtis, H.; Johnson, M. A., National review of deaths among HIV-infected adults. *Clinical medicine (London, England)* **2008**, *8* (3), 250-2.
32. Sterne, J. A.; May, M.; Costagliola, D.; de Wolf, F.; Phillips, A. N.; Harris, R.; Funk, M. J.; Geskus, R. B.; Gill, J.; Dabis, F.; Miro, J. M.; Justice, A. C.; Ledergerber, B.; Fatkenheuer, G.; Hogg, R. S.; Monforte, A. D.; Saag, M.; Smith, C.; Staszewski, S.; Egger, M.; Cole, S. R., Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet (London, England)* **2009**, *373* (9672), 1352-63.
33. Marks, G.; Crepaz, N.; Janssen, R. S., Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS (London, England)* **2006**, *20* (10), 1447-50.
34. Krentz, H. B.; Auld, M. C.; Gill, M. J., The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microl) with HIV infection. *HIV medicine* **2004**, *5* (2), 93-8.

35. Schäfer, G.; Kreuels, B.; Schmiedel, S.; Hertling, S.; Hüfner, A.; Degen, O.; van Lunzen, J.; Schulze zur Wiesch, J., High proportion of HIV late presenters at an academic tertiary care center in northern Germany confirms the results of several cohorts in Germany: time to put better HIV screening efforts on the national agenda? *Infection* **2016**, *44* (3), 347-352.
36. Jenness, S. M.; Murrill, C. S.; Liu, K. L.; Wendel, T.; Begier, E.; Hagan, H., Missed opportunities for HIV testing among high-risk heterosexuals. *Sexually transmitted diseases* **2009**, *36* (11), 704-10.
37. Duffus, W. A.; Youmans, E.; Stephens, T.; Gibson, J. J.; Albrecht, H.; Potter, R. H., Missed opportunities for early HIV diagnosis in correctional facilities. *AIDS patient care and STDs* **2009**, *23* (12), 1025-32.
38. Zolopa, A.; Andersen, J.; Powderly, W.; Sanchez, A.; Sanne, I.; Suckow, C.; Hogg, E.; Komarow, L., Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS one* **2009**, *4* (5), e5575.
39. Torok; de Jong, M.; Wolbers, M.; Farrar, J. J., Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2011**, *52* (11), 1374-83.
40. Makadzange, A. T.; Ndhlovu, C. E.; Takarinda, K.; Reid, M.; Kurangwa, M.; Gona, P.; Hakim, J. G., Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2010**, *50* (11), 1532-8.
41. Abdool Karim, S. S.; Naidoo, K.; Grobler, A.; Padayatchi, N.; Baxter, C.; Gray, A.; Gengiah, T.; Nair, G.; Bamber, S.; Singh, A.; Khan, M.; Pienaar, J.; El-Sadr, W.; Friedland, G.; Abdool Karim, Q., Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *The New England journal of medicine* **2010**, *362* (8), 697-706.
42. Gras, L.; Kesselring, A. M.; Griffin, J. T.; van Sighem, A. I.; Fraser, C.; Ghani, A. C.; Miedema, F.; Reiss, P.; Lange, J. M.; de Wolf, F., CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* **2007**, *45* (2), 183-92.
43. Mussini, C.; Manzardo, C.; Johnson, M.; Monforte, A.; Uberti-Foppa, C.; Antinori, A.; Gill, M. J.; Sighinolfi, L.; Borghi, V.; Lazzarin, A.; Miro, J. M.; Sabin, C., Patients presenting with AIDS in the HAART era: a collaborative cohort analysis. *AIDS (London, England)* **2008**, *22* (18), 2461-9.
44. Samri, A.; Goodall, R.; Burton, C.; Imami, N.; Pantaleo, G.; Kelleher, A.; Poli, G.; Gotch, F.; Autran, B., Three-year immune reconstitution in PI-sparing and PI-containing antiretroviral regimens in advanced HIV-1 disease. *Antiviral therapy* **2007**, *12* (4), 553-8.
45. Hoffmann, C., 6.5 Mit welcher ART bei late presentern beginnen. *HIV-Buch 2016/2017* **2016**, S.163.

46. Psychogiou, M.; Basoulis, D.; Tsikala-Vafea, M.; Vlachos, S.; Kapelios, C. J.; Daikos, G. L., Integrase Strand Transfer Inhibitors and the Emergence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *Current HIV research* **2017**, *15* (6), 405-410.
47. d'Arminio Monforte, A.; Gonzalez, L.; Haberl, A.; Sherr, L.; Ssanyu-Sseruma, W.; Walmsley, S. L., Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS (London, England)* **2010**, *24* (8), 1091-4.
48. Meier, A.; Chang, J. J.; Chan, E. S.; Pollard, R. B.; Sidhu, H. K.; Kulkarni, S.; Wen, T. F.; Lindsay, R. J.; Orellana, L.; Mildvan, D.; Bazner, S.; Streeck, H.; Alter, G.; Lifson, J. D.; Carrington, M.; Bosch, R. J.; Robbins, G. K.; Altfeld, M., Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nature medicine* **2009**, *15* (8), 955-9
49. Oh, D. Y.; Baumann, K.; Hamouda, O.; Eckert, J. K.; Neumann, K.; Kucherer, C.; Bartmeyer, B.; Poggensee, G.; Oh, N.; Pruss, A.; Jessen, H.; Schumann, R. R., A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression. *AIDS (London, England)* **2009**, *23* (3), 297-307.
50. Sex differences in overall and cause-specific mortality among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Europe, Canada and the US. *Antiviral therapy* **2015**, *20* (1), 21-8.
51. May, M.; Gompels, M.; Delpech, V.; Porter, K.; Post, F.; Johnson, M.; Dunn, D.; Palfreeman, A.; Gilson, R.; Gazzard, B.; Hill, T.; Walsh, J.; Fisher, M.; Orkin, C.; Ainsworth, J.; Bansi, L.; Phillips, A.; Leen, C.; Nelson, M.; Anderson, J.; Sabin, C., Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ (Clinical research ed.)* **2011**, *343*, d6016.
52. Soon, G. G.; Min, M.; Struble, K. A.; Chan-Tack, K. M.; Hammerstrom, T.; Qi, K.; Zhou, S.; Bhore, R.; Murray, J. S.; Bimkrant, D. B., Meta-analysis of gender differences in efficacy outcomes for HIV-positive subjects in randomized controlled clinical trials of antiretroviral therapy (2000-2008). *AIDS patient care and STDs* **2012**, *26* (8), 444-53.
53. Floridia, M.; Giuliano, M.; Palmisano, L.; Vella, S., Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacological research* **2008**, *58* (3-4), 173-82.
54. FDA advisory on nevirapine. *AIDS treatment news* **2005**, (409), 7.
55. Haberl, A., 19.HIV und Frauen Antiretrovirale Therapie bei Frauen. *Hoffmann/Rockstroh HIV-Buch 2016/2017*, 489.
56. Touloumi, G.; Pantazis, N.; Antoniou, A.; Stirnadel, H. A.; Walker, S. A.; Porter, K., Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* **2006**, *42* (5), 554-61.

57. Squires, K.; Feinberg, J.; Bridge, D. A.; Currier, J.; Ryan, R.; Seyedkazemi, S.; Dayaram, Y. K.; Mrus, J., Insights on GRACE (Gender, Race, And Clinical Experience) from the patient's perspective: GRACE participant survey. *AIDS patient care and STDs* **2013**, *27* (6), 352-62.
58. Sturt, A. S.; Dokubo, E. K.; Sint, T. T., Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews* **2010**, (3), Cd008440.
59. Squires, K.; Kityo, C.; Hodder, S.; Johnson, M.; Voronin, E.; Hagins, D.; Avihingsanon, A.; Koenig, E.; Jiang, S.; White, K.; Cheng, A.; Szwarcberg, J.; Cao, H., Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *The lancet. HIV* **2016**, *3* (9), e410-e420.
60. Christensen, K.; Doblhammer, G.; Rau, R.; Vaupel, J. W., Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet (London, England)* **2009**, *374* (9696), 1196-208
61. Calcagno, A.; Nozza, S.; Muss, C.; Celesia, B. M.; Carli, F.; Piconi, S.; De Socio, G. V.; Cattelan, A. M.; Orofino, G.; Ripamonti, D.; Riva, A.; Di Perri, G., Ageing with HIV: a multidisciplinary review. *Infection* **2015**, *43* (5), 509-22.
62. AIDS among persons aged > or = 50 years--United States, 1991-1996. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **1998**, *47* (2), 21-7.
63. Smit, M.; Brinkman, K.; Geerlings, S.; Smit, C.; Thyagarajan, K.; Sighem, A.; de Wolf, F.; Hallett, T. B., Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet. Infectious diseases* **2015**, *15* (7), 810-8.
64. Pathai, S.; Bajillan, H.; Landay, A. L.; High, K. P., Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* **2014**, *69* (7), 833-42.
65. Franceschi, C.; Campisi, J., Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* **2014**, *69* Suppl 1, S4-9.
66. Martin-Iguacel, R.; Llibre, J. M.; Friis-Moller, N., Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now? *Current HIV/AIDS reports* **2015**.
67. Nadkarni, G. N.; Konstantinidis, I.; Wyatt, C. M., HIV and the aging kidney. *Current opinion in HIV and AIDS* **2014**, *9* (4), 340-5.
68. Stellbrink, H. J.; Orkin, C.; Arribas, J. R.; Compston, J.; Gerstoft, J.; Van Wijngaerden, E.; Lazzarin, A.; Rizzardini, G.; Sprenger, H. G.; Lambert, J.; Sture, G.; Leather, D.; Hughes, S.; Zucchi, P.; Pearce, H., Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir- lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2010**, *51* (8), 963-72.

69. Shiau, S.; Broun, E. C.; Arpadi, S. M.; Yin, M. T., Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)* **2013**, *27* (12), 1949-57.
70. Gallant, J.; Hsue, P.; Budd, D.; Meyer, N., Healthcare utilization and direct costs of non- infectious comorbidities in HIV-infected patients in the USA. *Current medical research and opinion* **2018**, *34* (1), 13-23.
71. Sherr, L.; Clucas, C.; Harding, R.; Sibley, E.; Catalan, J., HIV and depression--a systematic review of interventions. *Psychology, health & medicine* **2011**, *16* (5), 493-527.
72. Canizares, S.; Cherner, M.; Ellis, R. J., HIV and aging: effects on the central nervous system. *Seminars in neurology* **2014**, *34* (1), 27-34.
73. Heaton, R. K.; Franklin, D. R., Jr.; Deutsch, R.; Letendre, S.; Ellis, R. J.; Casaletto, K.; Marquine, M. J.; Woods, S. P.; Vaida, F.; Atkinson, J. H.; Marcotte, T. D.; McCutchan, J. A.; Collier, A. C.; Marra, C. M.; Clifford, D. B.; Gelman, B. B.; Sacktor, N.; Morgello, S.; Simpson, D. M.; Abramson, I.; Gamst, A. C.; Fennema-Notestine, C.; Smith, D. M.; Grant, I., Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2015**, *60* (3), 473-80.
74. Becker, B. W.; Thames, A. D.; Woo, E.; Castellon, S. A.; Hinkin, C. H., Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. *AIDS and behavior* **2011**, *15* (8), 1888-94.
75. Vivithanaporn, P.; Heo, G.; Gamble, J.; Krentz, H. B.; Hoke, A.; Gill, M. J.; Power, C., Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology* **2010**, *75* (13), 1150-8.
76. Fried, L. P.; Tangen, C. M.; Walston, J.; Newman, A. B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W. J.; Burke, G.; McBurnie, M. A., Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* **2001**, *56* (3), M146-56.
77. Piggott, D. A.; Erlandson, K. M.; Yarasheski, K. E., Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Current HIV/AIDS reports* **2016**, *13* (6), 340- 348.
78. Erlandson, K. M.; Schrack, J. A.; Jankowski, C. M.; Brown, T. T.; Campbell, T. B., Functional impairment, disability, and frailty in adults aging with HIV-infection. *Current HIV/AIDS reports* **2014**, *11* (3), 279-90.
79. Schoen, J. C.; Erlandson, K. M.; Anderson, P. L., Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older persons. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* **2013**, *9* (5), 573-88.
80. Marzolini, C.; Back, D.; Weber, R.; Furrer, H.; Cavassini, M.; Calmy, A.; Vernazza, P.; Bernasconi, E.; Khoo, S.; Battegay, M.; Elzi, L., Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* **2011**, *66* (9), 2107-11.

81. Hasse, B.; Ledergerber, B.; Furrer, H.; Battegay, M.; Hirschel, B.; Cavassini, M.; Bertisch, B.; Bernasconi, E.; Weber, R., Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2011**, 53 (11), 1130-9.
82. Holtzman, C.; Armon, C.; Tedaldi, E.; Chmiel, J. S.; Buchacz, K.; Wood, K.; Brooks, J. T., Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *Journal of general internal medicine* **2013**, 28 (10), 1302-10.
83. Epidemiologisches Bulletin 47 / 2016.
Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung: **2016**.
84. Buchacz, K.; Baker, R. K.; Moorman, A. C.; Richardson, J. T.; Wood, K. C.; Holmberg, S. D.; Brooks, J. T., Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005. *AIDS (London, England)* **2008**, 22 (11), 1345- 54.
85. Yehia, B. R.; Fleishman, J. A.; Hicks, P. L.; Ridore, M.; Moore, R. D.; Gebo, K. A., Inpatient health services utilization among HIV-infected adult patients in care 2002-2007. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* **2010**, 53 (3), 397-404.
86. Galisteu, K. J.; Cardoso, L. V.; Furini, A. A.; Schiesari Junior, A.; Cesarino, C. B.; Franco, C.; Baptista, A. R.; Machado, R. L., Opportunistic infections among individuals with HIV-1/AIDS in the highly active antiretroviral therapy era at a Quaternary Level Care Teaching Hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2015**, 48 (2), 149-56.
87. Simmons, R. D.; Ciancio, B. C.; Kall, M. M.; Rice, B. D.; Delpech, V. C., Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. *HIV medicine* **2013**, 14 (10), 596-604.
88. Palella, F. J., Jr.; Baker, R. K.; Moorman, A. C.; Chmiel, J. S.; Wood, K. C.; Brooks, J. T.; Holmberg, S. D., Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* **2006**, 43 (1), 27-34.
89. Sezgin, E.; Van Natta, M. L.; Thorne, J. E.; Puhan, M. A.; Jabs, D. A., Secular trends in opportunistic infections, cancers and mortality in patients with AIDS during the era of modern combination antiretroviral therapy. *HIV medicine* **2018**.
90. Llibre, J. M.; Revollo, B.; Vanegas, S.; Lopez-Nunez, J. J.; Ornelas, A.; Marin, J. M.; Santos, J. R.; Marte, P.; Morera, M.; Zuluaga, P.; Tor, J.; Clotet, B., Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. *Scandinavian journal of infectious diseases* **2013**, 45 (8), 635-44.
91. Ehren, K.; Hertenstein, C.; Kummerle, T.; Vehreschild, J. J.; Fischer, J.; Gillor, D.; Wyen, C.; Lehmann, C.; Cornely, O. A.; Jung, N.; Gravemann, S.; Platten, M.; Wasmuth, J. C.; Rockstroh, J. K.; Boesecke, C.; Schwarze-Zander, C.; Fatkenheuer, G., Causes of death in HIV- infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection* **2014**, 42 (1), 135-40.

92. Pettit, A. C.; Giganti, M. J.; Ingle, S. M.; May, M. T.; Shepherd, B. E.; Gill, M. J.; Fatkenheuer, G.; Abgrall, S.; Saag, M. S.; Del Amo, J.; Justice, A. C.; Miro, J. M.; Cavasinni, M.; Dabis, F.; Monforte, A. D.; Reiss, P.; Guest, J.; Moore, D.; Shepherd, L.; Obel, N.; Crane, H. M.; Smith, C.; Teira, R.; Zangerle, R.; Sterne, J. A.; Sterling, T. R., Increased non-AIDS mortality among persons with AIDS-defining events after antiretroviral therapy initiation. *Journal of the International AIDS Society* **2018**, *21* (1).
93. Op de Coul, E. L.; van Sighem, A.; Brinkman, K.; van Benthem, B. H.; van der Ende, M. E.; Geerlings, S.; Reiss, P., Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort. *BMJ open* **2016**, *6* (1), e009688.
94. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Krankenhaeuser.html> 30.03.2018. *Statistisches Bundesamt*.
95. Konttinen, Y. T.; Hanninen, A.; Fuellen, G., Plasmacytoid dendritic cells, Janus-faced sentinels: progesterone, guilty or innocent? *Immunotherapy* **2009**, *1* (6), 929-31.
96. Marcus, U.; Gassowski, M.; Kruspe, M.; Drewes, J., Recency and frequency of HIV testing among men who have sex with men in Germany and socio-demographic factors associated with testing behaviour. *BMC public health* **2015**, *15* (1), 727.
97. Glass, T. R.; De Geest, S.; Weber, R.; Vernazza, P. L.; Rickenbach, M.; Furrer, H.; Bernasconi, E.; Cavassini, M.; Hirschel, B.; Battegay, M.; Bucher, H. C., Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* **2006**, *41* (3), 385-92.
98. Mohd Salleh, N. A.; Richardson, L.; Kerr, T.; Shoveller, J.; Montaner, J.; Kamarulzaman, A.; Milloy, M. J., A Longitudinal Analysis of Daily Pill Burden and Likelihood of Optimal Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living With HIV Who Use Drugs. *Journal of addiction medicine* **2018**.
99. Hernandez Arroyo, M. J.; Cabrera Figueroa, S. E.; Sepulveda Correa, R.; Valverde Merino, M. P.; Luna Rodrigo, G.; Dominguez-Gil Hurle, A., Influence of the number of daily pills and doses on adherence to antiretroviral treatment: a 7-year study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* **2016**, *41* (1), 34-9.
100. Aldir, I.; Horta, A.; Serrado, M., Single-tablet regimens in HIV: does it really make a difference? *Current medical research and opinion* **2014**, *30* (1), 89-97.
101. Wolf E, S. K., Klauke S, First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET-Study. *15th EACS 2015, Barcelona 2015*

6. Anhang

Tabellenverzeichnis

Nummer	Titel	Seite
1	Zusammenstellung der Infektionswahrscheinlichkeit nach Patel <i>et al.</i>	3
2	Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation	4
3	CDC-Klassifikation von 1993	5
4	CDC-Klassifikation von 2008	5
5	CD4 ⁺ -Werte, oberhalb derer bestimmte AIDS-definierende Erkrankungen unwahrscheinlich sind, nach Hoffmann HIV-Buch 2016/2017	6
6	Charakteristika HIV-positiver Menschen in Deutschland. Die Jahre 2006 und 2016 im Vergleich.	11
7	Charakteristika der AIDS-Patienten in Deutschland innerhalb des Zeitraumes 01.01.2014 bis 31.12.2016	12
8	Übersicht aller im Rahmen der Studie erhobenen Patientendaten	24
9	Basischarakteristika aller HIV-positiven Patienten innerhalb der Studienzeiträume	27
10	Übersicht der Basischarakteristika der Patienten mit AIDS-definierenden Behandlungsanlässen	29
11	Häufigkeitsverteilung AIDS-definierende Behandlungsanlässe Gesamt und nach Kohorte.	30
12	AIDS-Behandlungsanlässe bei Todesfällen	31
13	AIDS-definierende Todesursachen in den Jahren 2005-2006 und 2014-2016	32
14	Pathologie der AIDS-definierenden Lymphomerkrankungen	33
15	Patienten mit AIDS-definierender Lymphomerkrankung als Behandlungsanlass	34
16	Patienten mit Pneumocystis jiroveci Pneumonie als Behandlungsanlass	35
17	Patienten mit Tuberkulose als Behandlungsanlass	36
18	AIDS-definierende Behandlungsanlässe nach Patientenalter	38
19	AIDS-definierende Behandlungsanlässe nach Geschlecht	40
20	Auswertung verstorbene Patienten nach Geschlecht	41
21	Auswertung Verstorbene Patienten nach Geschlecht und Kohorte	41
22	Eingesetzte Wirkstoffe im Bezug auf die Gesamtzahl der behandelten Patienten	45
23	Täglich eingenommene ART-Tablettenzahl	46
24	Behandlungsanlässe bei Late presentation	47
25	Übersicht Patientencharakteristika bei late presentation	48
26	Patientencharakteristika Kohorte 1 (2005-2006) im Vergleich zu HIV-Melddaten aus 2006	49
27	Patientencharakteristika Kohorte 2 (2014-2016) im Vergleich zu HIV-Melddaten des RKI aus 2016	50
28	Patientencharakteristika Kohorte 2(2014-2016) im Vergleich zu Daten des AIDS-Fallregisters	50

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Titel	Seite
1	Anzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland von 1975 bis 2017. Einteilung nach HIV-Transmissionsmodus. Abbildung aus dem Epidemiologisches Bulletin Nr.47 2017 „Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland	10
2	Vergleich des Anteils AIDS-definierender Behandlungsanlässe zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2	28
3	Anteil Patienten über 50 Jahre im Vergleich der Kohorten	37
4	Mittelwert stationäre Verweildauer in Abhängigkeit von Patientenalter und Kohortenzugehörigkeit	38
5	Mittelwert Alter in Jahren in Abhängigkeit von Geschlecht und Kohortenzugehörigkeit.	42
6	Mittelwert CD4 ⁺ - Zellzahl in Abhängigkeit von Geschlecht- und Kohortenzugehörigkeit	43
7	Mittelwert stationäre Verweildauer in Abhängigkeit von Geschlecht und Kohortenzugehörigkeit	43
8	Anteil der Patienten mit ART bei Entlassung	46
9	Tägliche ART-Tablettenzahl im Vergleich der Kohorten	46