

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinikdirektor: Professor Dr. Dr. Tom Lüdde

Entwicklungen der klinisch spezialisierten HIV-Medizin: Komorbiditäten, Altersstruktur und  
medikamentöse Therapie im Fokus

Eine klinisch retrospektive Studie an HIV-positiven Patienten der Infektionsstation des  
Universitätsklinikums Düsseldorf

Dissertation

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

Nora Schlecht  
Jahr der Promotion 2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Torsten Feldt

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern. Und meinem Bruder dafür, dass er nicht aufhört mich aufzubauen. Und meinen Lehrerinnen und Lehrern, die mich unterstützt und gefördert haben.

## Zusammenfassung

Die HIV-Medizin hat sich in den letzten Jahren stark verändert. Antiretrovirale Therapie (ART) hat eine deutlich geringere Toxizität als noch vor wenigen Jahren bei einer höheren Resistenzbarriere. Durch diese Verbesserung der ART steigt die Lebenserwartung von HIV-Patienten und nicht-AIDS definierende Komorbiditäten rücken bei vielen Patienten in den medizinischen Vordergrund. Ziel dieser Arbeit ist das Erfassen von Veränderungen der klinisch spezialisierten HIV-Medizin mit besonderer Rücksicht auf nicht-AIDS definierende Komorbiditäten, Entwicklungen der Altersstruktur und der medikamentösen Therapie.

Erhoben wurden Daten von HIV-positiven Patienten, die von 2005-2006 und 2014-2016 auf der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf stationär behandelt wurden. Dabei wurden 772 Fälle stationärer Aufnahmen von 448 Patienten erhoben. Von den 772 Aufnahmen erfolgten 439 wegen eines nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlass, 304 wegen eines AIDS definierenden Behandlungsanlass und 29 aus anderen Gründen.

ART ist 2014-2016 in fast jedem Fall Teil der Entlassmedikation (77% → 94%,  $p < 0.01$ ). Die Anzahl der täglich einzunehmenden ART Tablettenzahl ist stark zurückgegangen (Median 6 → 2,  $p < 0.01$ ) und die seltenen Fälle schwerer Nebenwirkungen und Intoxikationen mit ART konnten auf ein Drittel reduziert werden (12 → 4,  $p = 0.045$ ).

ART ist wirkungsstärker: wir sehen eine verbesserte Immunsituation der therapierten Patienten mit einem Zuwachs von Patienten mit supprimierter Viruslast (44.9% → 62.5%,  $p < 0.01$ ) bei einem deskriptiven Anstieg der CD4+-Zellzahlen (266/ $\mu$ L → 337/ $\mu$ L;  $p = 0.08$ ). Gleichzeitig können wir eine Zunahme des durchschnittlichen Alters der Patienten feststellen (45 Jahre → 48 Jahre,  $p = 0.02$ ), eine Zunahme der Komorbiditätenanzahl (Median 2 → Median 3,  $p < 0.01$ ) und Fällen mit Polypharmazie (23 → 33% der Fälle,  $p < 0.01$ ). Eine Vielzahl der Komorbiditäten sind mit einem fortgeschrittenen Alter assoziiert.

Morbidität und Mortalität von HIV-Patienten sind, bei gutem Immunstatus, bestimmt vom Spektrum der nicht-AIDS definierenden Erkrankungen.

Zu den häufigsten nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen gehören die ambulant erworbene Pneumonie ( $n = 50$ ), nicht-AIDS definierende Malignome ( $n = 56$  und 7 Fälle, in denen sich der Verdacht nicht erhärtet hatte) und die Leberzirrhose ( $n = 25$ ). Die häufigste Todesursache aus dem nicht-AIDS definierenden Krankheitsspektrum war die Leberzirrhose ( $n = 7$ ) gefolgt von nicht-AIDS definierenden Malignomen.

Die Behandlung von HIV-Patienten durch andere Fachbereiche nimmt weiter zu: als Beispiel seien hier kardiovaskuläre Erkrankungen genannt. Hier verzeichnen wir eine Abnahme als Behandlungsanlass ( $n = 20$  →  $n = 5$ ) bei steigender Prävalenz als Komorbidität (9.5% → 14.1%,  $p = 0.13$ ). Auch nicht-AIDS definierende Malignome nehmen in der Fallzahl ab bei gleichbleibend hoher Prävalenz (Rehospitalisierungen 34 → 13).

Häufige Komorbiditäten sind zudem psychische Erkrankungen (27.7% → 35.5%,  $p = 0.07$ ), die chronische Hepatitis C (10.5%), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (6.5% → 10.3%,  $p = 0.14$ ) und die chronische Niereninsuffizienz (4.6% → 11.6%,  $p < 0.01$ ).

Als Lifestyle-assoziierte Risikofaktoren ließen sich Nikotinabusus (Prävalenz 49.5%), Alkoholabusus (12.1%) und Opiatabusus (11%) ermitteln. Sexuelles Risikoverhalten ließ sich unseren Daten nicht entnehmen.

## Summary

HIV-medicine changed a lot in the last years. Antiretroviral therapy (ART) is now much less toxic than a couple of years ago and shows a higher barrier against HIV drug resistance for the human immunodeficiency virus (HIV). Due to this amelioration of ART there is a rise in the life expectancy of people living with HIV and AIDS. Non-AIDS defining comorbidities become the focus of therapy in many patients.

This study aims to give an overview in clinical specialized HIV-medicine with main focus on non-AIDS defining comorbidities and changes in age-structure and therapeutic drugs.

Data was collected from HIV-positive patients who were hospitalized from 2005-2006 and 2014-2016 in the infectious disease ward of the University Hospital Düsseldorf. Included were 772 cases of hospitalization by 448 different patients. Out of 772 cases 439 were because of non-AIDS defining illnesses, 304 were because of AIDS defining diseases and 29 hospitalizations were due to other causes.

At the time of discharge ART is administered in 2014-2016 in nearly every case (77% → 94%,  $p < 0.01$ ). The number of ART pills per day declined significantly (Median 6 → 2,  $p < 0.01$ ) and the rare cases of severe adverse effects and intoxication with ART could be cut down to one third (12 → 4,  $p = 0.045$ ).

ART has improved: we see a better immune status in treated patients with an increase in patients with suppressed viral load (44.9% → 62.5%,  $p < 0.01$ ) and a descriptive rise in CD4+-count (266/ $\mu$ L337/ $\mu$ L;  $p = 0.08$ ). Also, we can see an increase in mean age (45 years → 48 years,  $p = 0.02$ ), in the number of comorbidities (Median 2 → Median 3,  $p < 0.01$ ) and cases of polypharmacy (prevalence 23% → 33%,  $p < 0.01$ ). A high number of comorbidities is associated with advanced age.

Morbidity and mortality in HIV-patients with good immune status are determined by the spectrum of non-AIDS defining diseases.

Among the most common non-AIDS defining causes for hospitalization are community-acquired pneumonia ( $n = 50$ ), non-AIDS defining malignancies ( $n = 56$  and 7 cases in which the suspected diagnosis was not confirmed) and liver cirrhosis ( $n = 25$ ). The main reason for in-hospital mortality due to non-AIDS defining illnesses is liver cirrhosis ( $n = 7$ ) followed by non-AIDS defining malignancies.

The treatment of HIV-patients in other specialised departments is increasing over the time period: an example are cardiovascular diseases, which are declining as reason for hospitalization on the infectious disease ward ( $n = 20$  →  $n = 5$ ) while gaining in prevalence as comorbidity (9.5% → 14.1%,  $p = 0.13$ ). Also, non-AIDS defining malignancies are decreasing in number as cause for rehospitalizations (34 → 13,  $p < 0.01$ ) but show a steady prevalence.

Other important comorbidities are psychiatric diagnoses (27.7% → 35.5%,  $p = 0.07$ ), chronic hepatitis C infection (10.5%), chronic obstructive pulmonary disease (6.5% → 10.3%,  $p = 0.14$ ), and chronic kidney deficiency (4.6% → 11.6%,  $p < 0.01$ ).

A high prevalence for nicotine abuse (prevalence 49.5%), abuse of alcohol (12.1%) and abuse of opiates (11%) could be determined as lifestyle associated risk factors. Sexual high-risk behaviour could not be extracted from our data.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AB</b>	<b>AIDS definierender Behandlungsanlass</b>
<b>AIDS</b>	<b>Acquired immunodeficiency syndrome</b>
<b>ART</b>	<b>Antiretrovirale Therapie</b>
<b>AZT</b>	<b>Azidothymidin</b>
<b>CAP</b>	<b><i>community acquired pneumonia</i></b>
<b>CDC</b>	<b>Centers for Disease Control and Prevention</b>
<b>COPD</b>	<b>chronisch obstruktive Lungenerkrankung</b>
<b>COHERE Studie</b>	<b>Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe</b>
<b>CVD</b>	<b>kardiovaskuläre Erkrankungen</b>
<b>D4T</b>	<b>Stavudin</b>
<b>D:A:D Studie</b>	<b>Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group</b>
<b>DRG</b>	<b>Diagnosis related groups</b>
<b>DDI</b>	<b>Didanosin</b>
<b>HET</b>	<b>heterosexueller Transmissionsmodus</b>
<b>HAP</b>	<b><i>hospital acquired pneumonia</i></b>
<b>HBV</b>	<b>Hepatitis B-Virus</b>
<b>HCV</b>	<b>Hepatitis C-Virus</b>
<b>HIV</b>	<b>Human immunodeficiency virus</b>
<b>HPTN</b>	<b>HIV prevention trials network</b>
<b>KI</b>	<b>Konfidenzintervall</b>
<b>k.A.</b>	<b>keine Angabe</b>
<b>INTRI</b>	<b>Integraseinhibitor</b>
<b>IVD</b>	<b>Intravenöser Drogenabusus</b>
<b>LJ</b>	<b>Lebensjahr</b>
<b>MSM</b>	<b>Männer, die Sex mit Männern haben</b>
<b>nAB</b>	<b>nicht AIDS definierender Behandlungsanlass</b>
<b>NNRTI</b>	<b>nicht nukleosidischer reverse Transkriptase Inhibitor</b>
<b>NRTI</b>	<b>nukleosidischer und nukleotidischer Reverse Transkriptase Inhibitor</b>
<b>OR</b>	<b><i>Odds Ratio</i></b>
<b>PI</b>	<b>Proteaseninhibitor</b>
<b>RR</b>	<b>Relatives Risiko</b>
<b>SD</b>	<b><i>Standard deviation</i>; Standardabweichung</b>
<b>SMART Studie</b>	<b>The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group</b>
<b>SSRI</b>	<b>selektive Serotonin <i>Reuptake</i> Inhibitoren</b>
<b>START Studie</b>	<b>Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Study Group</b>
<b>UNAIDS</b>	<b>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</b>
<b>VLnd</b>	<b>Viruslast nicht detektierbar</b>
<b>WHO</b>	<b>World Health Organisation</b>
<b>3TC</b>	<b>Lamivudin</b>

## Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Einordnung in zeitlichen und epidemiologischen Kontext.....	1
1.2	Antiretrovirale Therapie (ART).....	11
1.2.1	Nukleosidische und Nukleotische Reverse Transkriptase Inhibitoren.....	13
1.2.2	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren .....	13
1.2.3	Proteaseinhibitoren.....	13
1.2.4	Integraseinhibitoren.....	14
1.2.5	Entry-Inhibitoren.....	14
1.3	Therapieziele .....	14
1.4	Mortalität .....	15
1.5	HIV und Altern .....	15
1.6	Polypharmazie und Nicht-antiretrovirale Medikation (Komedikation) .....	17
1.7	Komorbiditäten .....	17
1.7.1	HIV und pulmonale Probleme .....	18
1.7.2	HIV und Nicht-AIDS definierende Malignome.....	21
1.7.3	HIV und Erkrankungen der Leber .....	22
1.7.4	HIV und kardiovaskuläre Erkrankungen .....	25
1.7.5	HIV und die chronische Niereninsuffizienz .....	25
1.7.6	HIV und Substanzmissbrauch .....	26
1.7.7	HIV und psychische Erkrankungen .....	27
1.8	Ziele der Arbeit.....	28
2	Material und Methoden.....	29
2.1	Datenerfassung .....	29
2.2	Datenauswertung.....	31
2.3	Kooperation.....	32
3	Ergebnisse .....	33
3.1	Überblick .....	33
3.2	Immunstatus .....	37
3.3	Altersstruktur .....	39
3.4	ART (Antiretrovirale Therapie).....	42
3.4.1	ART Substanzen.....	44
3.4.2	Akute Nebenwirkungen und Wechselwirkungen unter ART und Komedikation .....	46
3.5	Mortalität und Intensivmedizin.....	48
3.6	Nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe .....	49
3.6.1	Pneumonien .....	49

3.6.2	Nicht-AIDS definierende Malignome .....	52
3.7	Komorbiditäten .....	53
3.7.1	Leberzirrhose und Hepatitiden .....	54
3.7.2	COPD.....	57
3.7.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	58
3.7.4	Diabetes mellitus Typ 2 .....	59
3.7.5	Chronische und akute Niereninsuffizienz.....	59
3.7.6	HIV und andere sexuell übertragbare Erkrankungen.....	60
3.7.7	Psychische Erkrankungen .....	60
3.8	Komedikation .....	62
3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	66
4	Diskussion.....	68
4.1	Einleitung.....	68
4.2	Kohortengröße und Kompetenzverlagerung in ambulante Bereiche.....	71
4.3	Mortalität .....	72
4.4	Intensivmedizinische Therapie.....	73
4.5	Immunstatus und antiretrovirale Medikation .....	73
4.6	Altersstruktur im Wandel.....	77
4.7	Komedikation und Polypharmazie .....	78
4.8	Komorbiditäten und Risikofaktoren in der HIV-Bevölkerung .....	80
	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	92
	Anhang .....	100
	Abbildungsverzeichnis.....	100
	Tabellenverzeichnis.....	101



# 1 Einleitung

Scheinbar aus dem Nichts rückten Anfang der 1980er Jahre HIV (*human immunodeficiency virus*) und AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) ins Zentrum der weltweiten medialen Aufmerksamkeit. Nach Schätzungen von UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) sind seit Beginn der HIV-Epidemie 32 Millionen Menschen an AIDS verstorben. Im Jahr 2018 waren schätzungsweise 37,9 Millionen Menschen weltweit mit HIV infiziert, ca. 770.000 Menschen sind in diesem Jahr an AIDS verstorben [1].

Die Entwicklung der ersten antiretroviral wirkenden Substanzen vor jetzt über dreißig Jahren markiert den Beginn der modernen HIV-Medizin, seither haben sich klinisches Bild und Prognose der HIV-Infektion entscheidend gewandelt. Bei guter Therapie kann die Immundefunktion der Patienten erhalten werden und opportunistische Infektionen sind in der Regel vermeidbar. So hat sich die Lebenserwartung von Menschen, die mit HIV und AIDS leben, zumindest in Ländern mit hohem Einkommen in den letzten Jahren stark jener der Allgemeinbevölkerung angenähert [2, 3].

Aktuelle Herausforderungen sind einerseits opportunistische Infektionen bei später Diagnosestellung (*late presentation*) und andererseits die medizinische Versorgung einer welt- und deutschlandweit wachsenden und alternden HIV-Population. Maßgeblich entscheidend für Morbidität und Mortalität antiretroviral therapierter HIV-Patienten sind Komorbiditäten, die durch die HIV-Infektion, ihre soziokulturellen Faktoren (*Lifestyle*, Epidemiologie) und ihre Therapie begünstigt werden. Zudem hat sich die HIV-Medizin deutschlandweit- und weltweit geändert. Die Therapieerfolge der ART bewirkten einen Ausbau des ambulanten Sektors und eine zunehmende Kompetenzverlagerung in andere Bereiche, insbesondere in Bezug auf Komorbiditäten. Entscheidend sind aber auch gesundheitspolitische Entscheidungen und ökonomische Aspekte. Daten, die diese Veränderungen beschreiben können, existieren bis dato in Deutschland nicht oder nur in geringem Maße.

Diese Studie hat das Ziel, die Situation der klinisch-spezialisierten HIV-Medizin am Beispiel der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf zu beleuchten. Besondere Beachtung werde ich auf nicht-AIDS definierende Komorbiditäten, Altersstruktur und den Wandel der medikamentösen Therapie der letzten 10 Jahre legen.

Magdalena Furtak wird sich in einer assoziierten Arbeit dem speziellen Aspekt der AIDS definierenden Erkrankungen im stationären Sektor widmen.

## 1.1 Einordnung in zeitlichen und epidemiologischen Kontext

Seit dem Beginn der AIDS-Epidemie in den 1980 Jahren hat sich das Wissen über das HI-Virus und die von ihm ausgelöste Erkrankung sowie die Therapie und Prognose der HIV-Infektion maßgeblich verändert. Genetische Analysen des Virus und Computermodelle legen nahe, dass HIV in den 1920er Jahren in der Gegend von Kinshasa in der demokratischen Republik Kongo durch Übertragung von SIV (*simian immunodeficiency virus*) auf den Menschen entstand [4].

Durch mehrfache Übertragungen entstanden mehrere Serogruppen des Virus. Unterschieden werden HIV 1 und HIV 2. HIV 1 lässt sich in vier Hauptgruppen M, N, O und P unterteilen, von denen die Gruppe M für die Pandemie verantwortlich ist. Als zweiter Typ wurde HIV 2 mit den Serogruppen A-H isoliert, wobei C-H nur in einzelnen Individuen beobachtet wurden. Der Typ HIV 2 ist weniger infektiös und hauptsächlich prävalent in westafrikanischen Ländern [5].

Fälle von HIV traten womöglich seit den 1920er Jahren zunächst in der Gegend um Kinshasa auf, in den 1960er Jahren kam das Virus mit heimkehrenden Arbeitern nach Haiti. Es handelte sich um HIV-1 Gruppe M, Subtyp B [4]. Rückblickend lassen sich seit dieser Zeit auch einige Fälle von HIV auf dem amerikanischen Kontinent, Europa und Asien vermuten.

Anfang der 1980er Jahre rückte HIV als weltweite Epidemie schlagartig in den Fokus öffentlicher Aufmerksamkeit.

Die erste Veröffentlichung zu der in den 1980er Jahren folgenden Pandemie erfolgte durch Gottlieb et al. im Juni 1981 im *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Beschrieben wurden fünf homosexuelle Patienten aus Los Angeles mit Pneumocystis Pneumonie (PCP) und mucosaler Candidose [6].

Zeitgleich wurden von der CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) vermehrte Fälle von Kaposi Sarkomen bei homosexuellen Männern in New York und in Kalifornien beschrieben [7].

Im Dezember des gleichen Jahres wurde ebenfalls von Gottlieb et al. ein weiterer Artikel mit vier Fällen homosexueller männlicher Patienten mit Pneumocystis Pneumonie (PCP), ausgeprägter mucosaler Candidose und Cytomegalievirus (CMV) - Infektionen im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. Bei diesen Patienten war ebenfalls eine starke Erniedrigung der CD4+-Zellzahlen aufgefallen. Die Autoren werteten ihre Funde als Evidenz einer neuen erworbenen zellulären Immunschwäche – so der wegweisende Titel des Artikels (*Pneumocystis carinii pneumonia (...): evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*) [8]. Zahlreiche weitere Fälle folgten, die anfangs vor allem homosexuelle Männer, aber auch Menschen mit intravenösem Drogenkonsum, Hämophile und Haitianer betrafen. All diese Gruppen sahen sich in den Folgejahren großen Stigmatisierungen ausgesetzt.

Binahe zeitgleich mit den Berichten aus Übersee folgten 1981-1982 auch erste Beschreibungen aus Europa, beispielhaft seien hier Fälle aus Spanien, Frankreich und der Schweiz genannt [9-11].

Die US-Amerikanische CDC formte 1982 den Begriff *acquired immune deficiency syndrome* – AIDS [12].

Erste Erfolge in der HIV-Forschung waren die Entdeckung des HI-Virus (*human immunodeficiency virus*) als pathogener Auslöser der AIDS-Erkrankung 1983 [13, 14] und das Verständnis des AIDS-Syndroms als das klinisch manifeste Vollbild einer jahrelangen Infektion mit dem Virus.

Laut CDC-Klassifikation ist AIDS (Stadium III) definiert bei CD4+-Zellzahl von weniger als 200 Zellen/ $\mu$ L oder durch das Auftreten von bestimmten opportunistischen und malignen Erkrankungen. Die CDC Klassifikation existiert seit 1987 [15]. Im Jahr 1993 wurden die pulmonale Tuberkulose, rezidivierende Pneumonien und das Zervix-Karzinom als letzte Erkrankungen in die

Liste der AIDS definierenden Erkrankungen aufgenommen. Unterschieden werden außerdem Stadium I der Erkrankung als asymptomatische HIV-Infektion, Primärinfektion oder die persistierende generalisierte Lymphadenopathie. Stadium II ist gekennzeichnet durch nicht-AIDS definierende Erkrankungen, die hinweisend auf eine Störung der zellulären Immunabwehr sein können, wie z.B. die Listeriose oder eine oropharyngeale Candida-Infektion.

Eine alternative Stadieneinteilung kann nach WHO *Disease Staging System for HIV Infection and Disease* aus dem Jahr 1990 erfolgen.

Neben der HIV-Infektion bestehende, nicht spezifisch HIV assoziierte Erkrankungen werden in diesen Klassifikationen nicht berücksichtigt. Diese Erkrankungen werden als Komorbiditäten bezeichnet.

Ein wichtiger Meilenstein der Therapie war die Entwicklung der ersten antiretroviral wirkenden Substanz AZT (Azidothymidin) 1987 [16, 17]. Die Entwicklung weiterer Substanzen aus der Klasse der nukleosidischen und nicht-nukleosidischen reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs, NNRTIs) folgte, 1997 wurden die Substanzklassen um Proteaseinhibitoren (PIs) ergänzt.

Problematisch waren Toxizität und die Resistenzentwicklung unter Monotherapie. Studien zeigten einen guten Therapieerfolg bei Triple-Therapien, dies war die Entwicklung der modernen ART 1996 (*antiretroviral therapy*, früher HAART: *highly active antiretroviral therapy*).

Die Erfolge der ART haben auch das soziokulturelle Verständnis von HIV und die Stigmatisierung HIV-positiver Patienten entscheidend geprägt. Maßgeblich waren die Ergebnisse des *HIV Prevention Trails Network* (HPTN) 052. Die 2011 veröffentlichte randomisierte, prospektive Studie bewies den präventiven Effekt durch ART an 1763 heterosexuellen, serodiskordanten Paaren. Hier zeigte sich eine Reduktion der sexuellen HIV-Übertragung um mehr als 96% bei effektiver ART Therapie [18].

Die Herausforderungen der modernen HIV-Therapie sind damit andere als vor zwanzig Jahren. Bei guter Adhärenz führt die ART zu einer viralen Suppression und partiellen Rekonstruktion des Immunsystems. Mehrere Studien zeigten eine deutliche Zunahme der Lebenserwartung von HIV-Patienten seit Entwicklung der modernen ART.

Als Beispiel sei hier eine, im Jahr 2016 im *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* veröffentlichte Studie, an 24768 HIV-positiven und 257600 HIV-negativen Individuen genannt. Verglichen wurde die durchschnittliche Lebenserwartung von 20-jährigen US-Amerikanern: 1996-1997 zeigte die Lebenserwartung eines HIV-positiven 20-Jährigen (19,1 Jahre) einen deutlichen Unterschied zu der Lebenserwartung eines nicht erkrankten Gleichaltrigen (63,4 Jahre). Dies machte einen Unterschied von 44.3 Jahren aus. Etwas ein Jahrzehnt später hatte sich der Unterschied deutlich reduziert. 2008-2011 lag die Lebenserwartung bei 62.4 Jahren für nicht Infizierte, wohingegen HIV-Patienten mit einer CD4+-Zellzahl  $>500/\mu\text{L}$  eine Lebenserwartung von 54,5 Jahren aufwiesen. Lagen Komorbiditäten wie eine chronische Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) Infektion, Nikotin- oder Drogenabusus nicht vor, reduzierte sich hier der Unterschied in der Lebenserwartung noch weiter [2].

Ein weiterhin großes Thema in der HIV-Medizin ist das Management der Komorbiditäten unter ART. In einem Review, das 2013 mit dem Titel „*The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*“ im Lancet veröffentlicht wurde, diskutieren Deeks et al. unter anderem die bei HIV-Patienten erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, malignen Erkrankungen, Nieren- und Lebererkrankungen, Osteoporose und neurokognitiven Erkrankungen. Diese Erkrankungen werden in diesem Artikel als „*serious Non-AIDS events*“ bezeichnet und sind Ausdruck einer chronischen, bis zum Tode persistierenden HIV-Infektion [19].

Ein entscheidender Parameter ist die Immundefizienz, da sie auch unter konsequenter antiretroviraler Therapie häufig nicht vollständig wiederhergestellt wird. Es kommt zu einer lebenslangen, chronischen Infektion. Die chronische Immundefizienz führt über inflammatorische Zytokine unter anderem zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, hierbei scheinen Ausmaß der Inflammation und Erkrankungsrisiko zu korrelieren. Eine verzögerte ART Initiierung wurde mit dem gehäuftem Auftreten von Komorbiditäten in Verbindung gebracht [19]. Fraglich bleibt, ob die so genannten altersassoziierten Komorbiditäten bei HIV-Patienten einfach nur früher oder tatsächlich häufiger auftreten als in der HIV-negativen Allgemeinbevölkerung. Sicher ist, dass altersassoziierte Komorbiditäten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, COPD, Neuropathie, Anämie, Osteoporose, Leber- oder Nierenerkrankungen, eine hohe Prävalenz in der HIV-positiven Bevölkerung haben [19]. Diese Diagnosen sind bei effektiver ART prognostisch entscheidend.

Der VACS Index (*Veterans Aging Cohort Study-Index*) wurde anhand von prospektiven Daten aus der gleichnamigen Kohorte entworfen, um eine Mortalität von HIV-Patienten unter ART abzuschätzen. Als Marker fließen neben CD4+-Zellzahl, Viruslast und Alter auch Hämoglobin, Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase), Thrombozytenzahlen, Creatinin und der HCV-Status in den Index ein. Der so konstruierte Algorithmus zeigte sich im Vergleich mit einem gekürzten Index aus Alter, CD4+-Zellzahlen und Viruslast in der Prognose von Mortalität von 4932 HIV-Patienten überlegen [20].

Ein weiterer Mortalitäts- und Morbiditäts-Prognose Index der *Modena HIV Metabolic Clinic Cohort Study* (2004-2014) orientiert sich an 37 verschiedenen Einflussfaktoren und ist für den klinischen Alltagsgebrauch wohl eher nicht geeignet. Der Miteinbezug von 37 Faktoren veranschaulicht allerdings die Komplexität in Pathogenese und Therapie von nicht-AIDS definierenden Erkrankungen [21].

Ziel dieser Arbeit ist es einen Überblick über Mortalität- und Morbidität von HIV-Patienten im stationären Setting zu geben, insbesondere mit Fokus auf die nicht-AIDS definierenden Komorbiditäten.

#### Aktueller Zeitgeist der HIV-Forschung

Im Folgenden werden die Themen HIV-Heilung und neue Präventionsansätze besprochen. Dieses Kapitel soll aktuelle Entwicklungen in der Forschung verdeutlichen, ist jedoch kurz gehalten wegen der geringen thematischen Schnittfläche mit unserer Arbeit.

HIV-Heilung nimmt seit Jahren eine wachsende Bedeutung in der HIV-Forschung ein. Der erste große Erfolg der Heilungsforschung wurde 2009 erzielt, als ein 40-jähriger männlicher HIV-Patient,

der wegen einer akuten myeloischen Leukämie eine Stammzelltransplantation benötigte, durch diese von HIV geheilt wurde. Transplantiert wurden Stammzellen eines Spenders mit einer homozygoten 32-bp Deletion des CCR5-Allels. Somit konnten die transplantierten Zellen nicht von HIV infiziert werden [22].

Auch in den folgenden Jahren blieb der Mann trotz abgesetzter ART ohne nachweisbare Viruslast [23].

Ausdruck des neuen Zeitgeistes der HIV-Forschung ist das inzwischen zweite Strategiepapier zur HIV-Heilung der *International AIDS Society*, welches 2016 im *Nature Medicine* veröffentlicht wurde. Inhalt ist eine Analyse zum aktuellen Forschungsprogress und eine Empfehlung über weitere Forschungsschritte bezogen auf molekulargenetische Aspekte, Erforschung viraler Reservoirs, gesundheitsökonomische Modelle und ethnische Aspekte [24].

## Prävention

Ein weiterer wichtiger HIV-Forschungszweig, in dem in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel stattfand, ist der der HIV-Prävention.

Ausdruck eines globalen Engagements sind die von UNAIDS (*Joint United Nations Program on HIV/AIDS*) formulierten 90-90-90 Ziele, bei denen HIV-Prävention über die konsequente Diagnose, ART-Einleitung und ART-Effektivität erreicht werden soll [25].

Grundpfeiler in der Prävention von HIV ist weiterhin das Zurverfügungstellen von sauberem Spritzbesteck und die Empfehlung von Kondomen. Selbsttests für HIV sind in Deutschland seit 2018 zugelassen.

Ein weiterer neuer, populärer Ansatz in der HIV-Prävention ist die Präexpositionsprophylaxe (PrEP). Hier haben gleich mehrere Studien zu der Zulassung von Tenofovir-disoproxilfumarat/Emtricitabine (TDF/FTC) als Präexpositionsprophylaxe 2016 durch die Europäische Kommission geführt [26, 27], seit September 2019 erfolgt in Deutschland die Kostenübernahme über die gesetzlichen Krankenkassen.

## Epidemiologische Daten

Zur Einordnung unserer Studie im weltweiten und deutschlandweiten Kontext haben folgende Daten des UNAIDS Report vom 20.07.2017 [25], und Daten des Robert-Koch-Instituts (RKI) aus 2006 [28], 2016 [29] und 2018 [30] beigetragen.

## Weltweit

Weltweit wird die Zahl HIV-infizierter Menschen auf 36.7 Millionen geschätzt, davon 34.5 Millionen Erwachsene und 2.1 Millionen Kinder. Die Zahl der AIDS-assoziierten Todesfälle beläuft sich auf ca. 1 Million (3% aller HIV-Infizierten) und die Zahl der Neuinfektionen im Jahr 2016 auf 1.8 Millionen (5%). Das von UNAIDS formulierte 90-90-90 Ziel besagt, dass mindestens 90% der HIV-positiven diagnostiziert werden sollen, von diesen 90% antiretroviral therapiert werden sollen und von diesen 90% virale Suppression erreichen. Weltweit sind die 90-90-90 Ziele noch längst nicht erreicht [25].

## Deutschlandweit

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die aktuellen Daten des RKI, Stand Ende 2016 [29], und Ende 2006 [28].

Das RKI geht davon aus, dass Ende 2016 ca. 88,400 Menschen in Deutschland mit HIV leben, und dass die Zahlen der Neuinfizierten im Jahr 2016 bei 3100 (3.5% der HIV-positiven Bevölkerung in Deutschland) und die Zahl der Todesfälle bei 460 lag (0.6%) [29].

Zwar hat sich das Verhältnis von therapierten Patienten zu nicht therapierten und nicht diagnostizierten Patienten in den letzten Jahren in Deutschland verbessert, die von UNAIDS formulierten 90-90-90 Zielen sind aber auch hierzulande noch nicht erreicht: von 88,400 HIV-Infizierten sind 75,700 HIV-positiv diagnostiziert (85%) und davon sind 64,900 unter antiretroviraler Therapie (86%). Die Zahl der erfolgreichen Therapien liegt bei 93% [29]. Für eine Aufschlüsselung der HIV-Infizierten 2016 nach Geschlecht und Transmissionsmodus siehe **Tabelle 1: „geschätzte Daten HIV-infizierter Menschen in Deutschland 2016“**. Die Daten für 2006 lassen sich **Tabelle 2: „geschätzte Daten HIV-infizierter Menschen in Deutschland 2006“** entnehmen.

Die Zahl der HIV-Patienten in Nordrhein-Westfalen beläuft sich auf >19,200 Menschen, das sind ungefähr 22% der HIV-Patienten Deutschlands [29].

**Tabelle 1: geschätzte Daten HIV-infizierter Menschen in Deutschland 2016 [29]**

	Insgesamt	Mit HIV-Diagnose	Ohne HIV-Diagnose	Neuinfektionen
Gesamt	>88,400	75,700	>12,700	3,100
Männer	>71,900	61,200	>10,700	2,500
Frauen	>16,600	14,600	>2,000	570
Inland (nach Infektionsweg)				
MSM	56,100	46,900	9,200	2,100
HET	11,200	8,500	2,700	750
IVD	8,200	7,400	800	240
Blutprodukte	450	450	Keine	0
Vertikale Transmission				3
Ausland (nach Herkunftsregion)				
Europa	>3,000	3,000	Nicht bestimmbar	
Asien	>1,400	1,400	Nicht bestimmbar	
Afrika	>6,400	6,400	Nicht bestimmbar	
Amerika/Ozeanien	<770	770	Nicht bestimmbar	
Davon unter antiretroviraler Therapie		64,900		

MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, IVD: intravenöser Drogenkonsum, HET: Heterosexueller Transmissionsmechanismus

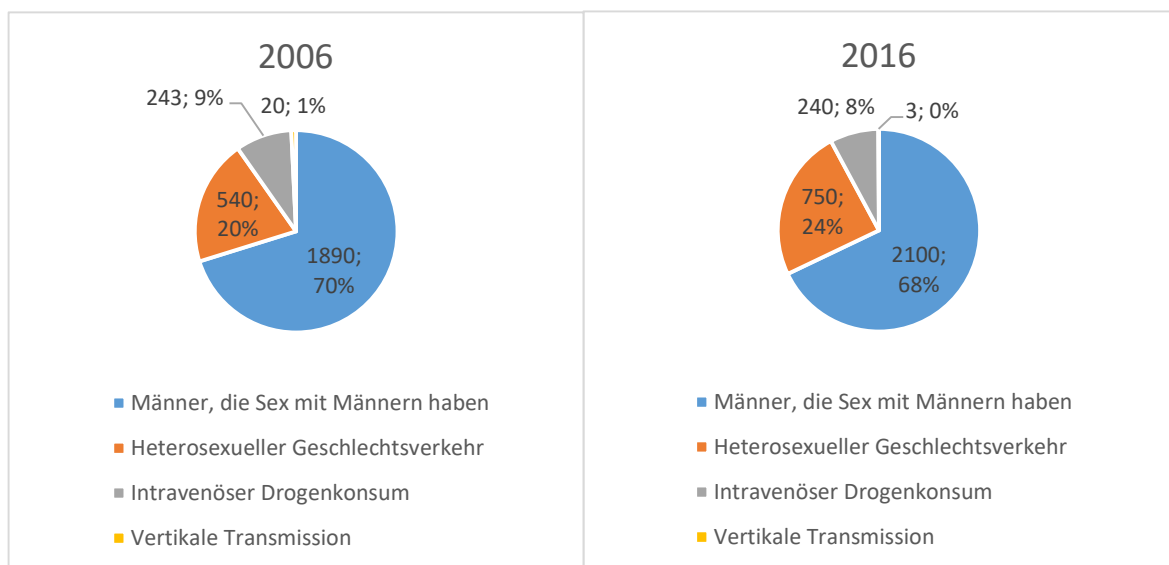
**Tabelle 2: Geschätzte Daten HIV-infizierter Menschen in Deutschland 2006 [29]**

	Insgesamt	Mit HIV-Diagnose	Ohne HIV-Diagnose	Neuinfektionen
Gesamt	>56,000	k.A.	k.A.	2,700
Männer	>47,000	k.A.	k.A.	2,200
Frauen	>8,500	k.A.	k.A.	500
Inland (nach Infektionsweg)				
MSM	34,000	k.A.	k.A.	1,890
HET	7,500	k.A.	k.A.	540
IVD	6,500	k.A.	k.A.	243
Blutprodukte	550	k.A.	k.A.	0
Vertikale Transmission	400	k.A.	k.A.	20

MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, IVD: intravenöser Drogenkonsum, HET: Heterosexueller Transmissionsmechanismus, k.A.= keine Angabe

Zwischen 2006-2016 stieg die Zahl der der Neuinfektionen in Deutschland von ca. 2700 auf ca. 3100 jährlich bei gleichbleibendem Geschlechteranteil (Männer 81%, Frauen 19%, s. **Tabelle 1** und **Tabelle 2**). Zuletzt ist die Anzahl der Neuinfektionen wieder etwas gesunken (s. **Abb.1**) [29].

Das Risiko, sich durch einen vertikalen Transmissionsmechanismus anzustecken, ist heutzutage in Deutschland von geringer Bedeutung (Abnahme von 20 Fällen 2006 auf 3 Fälle 2016, s. **Abb. 1: „Zusammensetzung der Neuinfektionen der Jahre 2006 und 2016“**). Zudem gab es keine Fälle von Transmission über Blutprodukte. Grund dafür sind routinemäßige Kontrollen von Blutprodukten und Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft. Weiterhin hoch bleibt das Risiko durch homosexuellen Geschlechtsverkehr zwischen Männern (MSM) und intravenösen Drogenabusus (IVD). Die Gruppe der Patienten, die sich durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr (HET) angesteckt haben, stellt in Deutschland den zweithäufigsten Transmissionsweg dar. In diesem Bereich sind die Neuinfektionen 2006-2016 etwas gestiegen (20% → 24%, s. **Abb. 1**) [28, 29].



**Abb. 1: Zusammensetzung der Neuinfektionen der Jahre 2006 und 2016 [28, 29]**

Ein Verlauf der geschätzten Neuinfektionen ohne Transfusion-assoziierte Infektionen lässt sich der Grafik des RKI „Anzahl HIV-Neuinfektionen“ (Abb. 2) entnehmen. **Abb. 3: „Geschätzte Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland nach Transmissionsrisiko und Infektionsjahr“** ist aus dem gleichen epidemiologischen Bulletin entnommen [30].

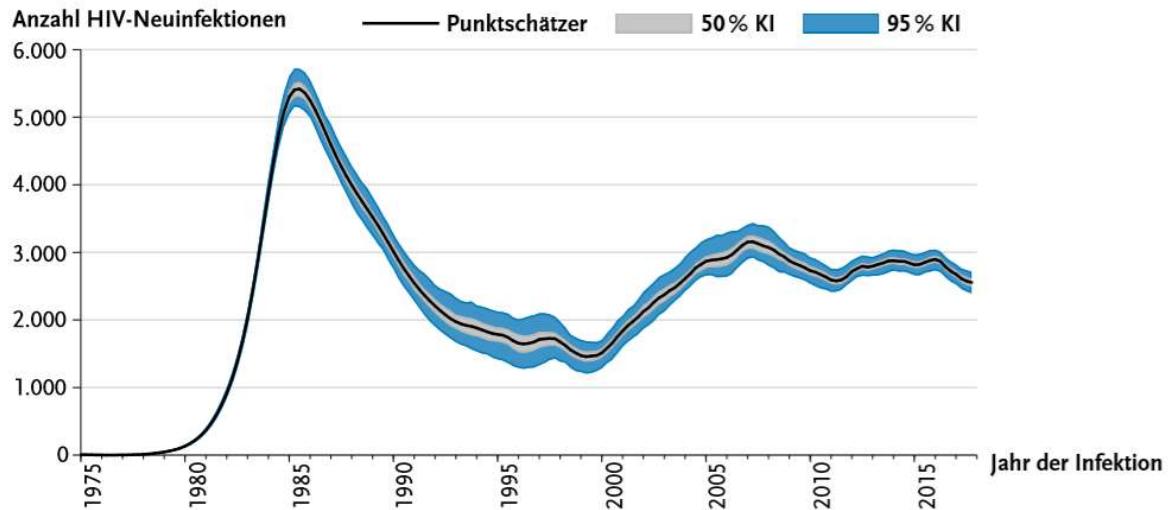


Abb. 2: Anzahl HIV-Neuinfektionen (ohne transfusionsassoziierte Infektionen) seit Beginn der HIV-Epidemie 1975-2017 nach Infektionsjahr, 95% KI: 95% Konfidenzintervall [30]

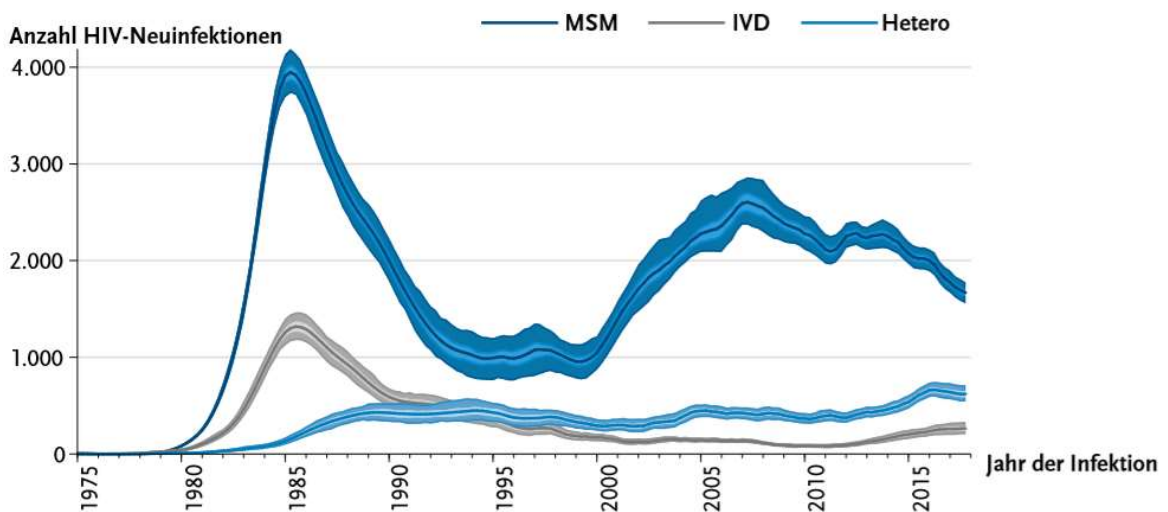
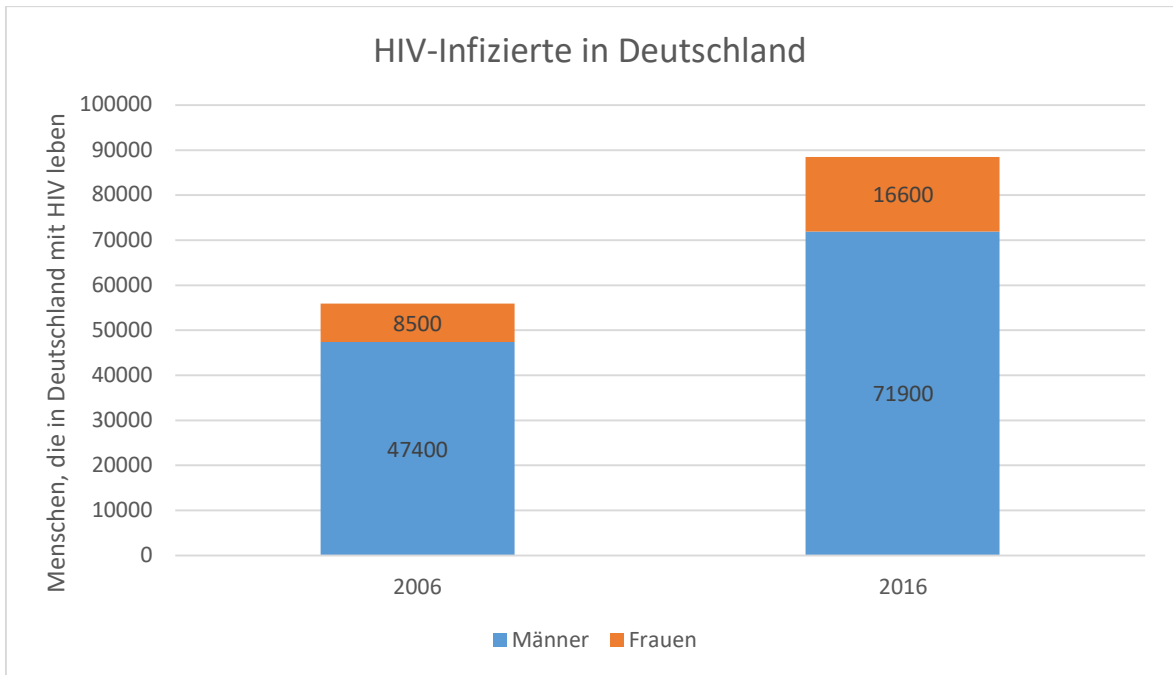


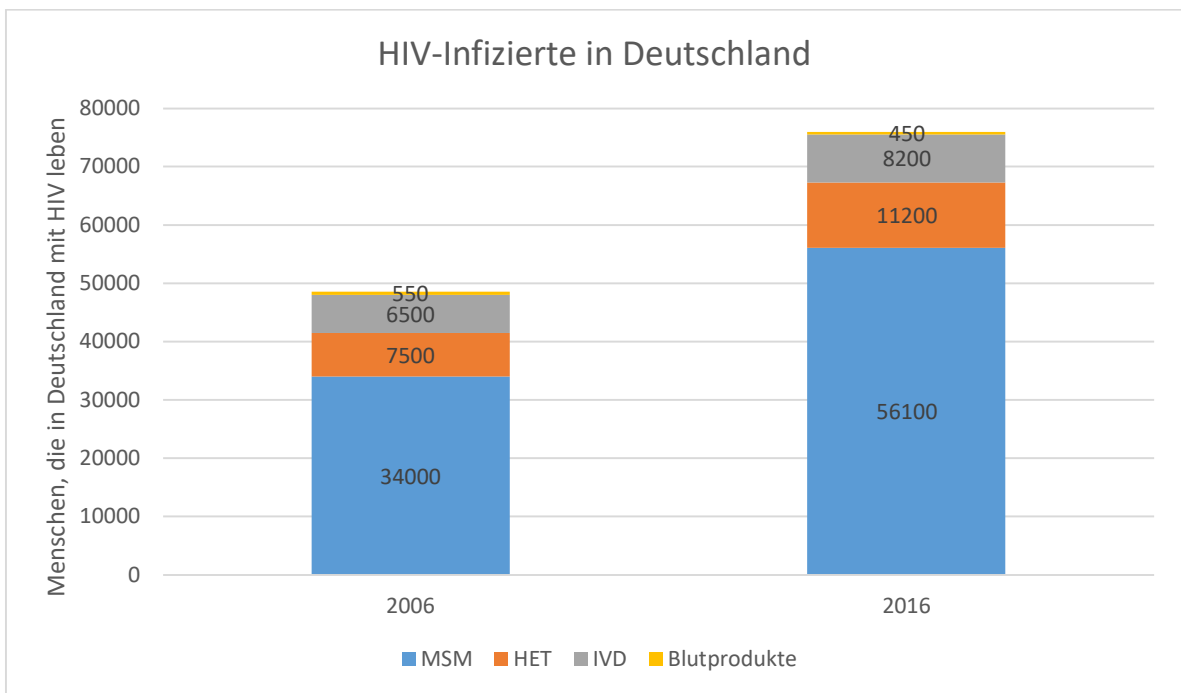
Abb. 3: Geschätzte Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland nach Transmissionsrisiko und Infektionsjahr (MSM: *Men who have sex with men*, IVD: intravenöser Drogenkonsum) [30]

Insgesamt steigt die Zahl der Menschen, die mit HIV und AIDS leben, Deutschland- sowie weltweit. In Deutschland hat die Zahl von 2006 bis 2016 von 56,000 auf 88,000 um mehr als die Hälfte zugenommen [28, 29]. Wichtige Veränderungen sind ein wachsender Frauenanteil in der HIV-Bevölkerung (18% → 23%) bedingt durch Zuwanderung aus Endemiegebieten und ein steigendes Alter in der HIV-Bevölkerung (s. **Abb. 4: „Entwicklung der HIV-positiven Bevölkerung getrennt nach Geschlechtern“**). Die Anzahl der HIV-Patienten mit Blutprodukttransmission ist in dieser Zeit um knapp 20% gesunken (s. **Abb. 5: „Entwicklung der HIV-positiven Bevölkerung getrennt nach Transmissionsmodus“**). IVD, HET und MSM zeigen eine zunehmende Gruppenstärke (s. **Abb. 5**).





**Abb. 4: Entwicklung der HIV-positiven Bevölkerung getrennt nach Geschlechtern**



**Abb. 5: Entwicklung der HIV-positiven Bevölkerung getrennt nach Transmissionsmechanismus**

Die Anzahl der in Deutschland lebenden Patienten, die 40 Jahre und älter sind, hat sich seit den 1990er Jahren fast verfünffacht. Diese Patienten machen mittlerweile knapp zwei Drittel der in Deutschland aus (s. **Abb. 6: „Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach Altersgruppen (...)“**).

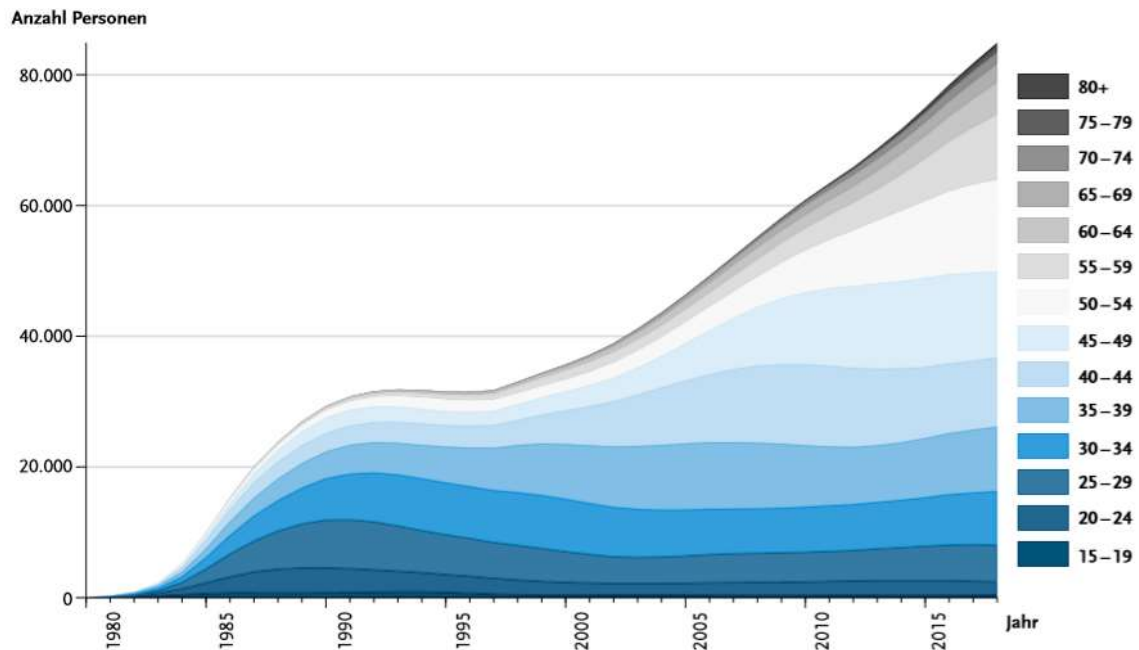


Abb. 6: Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach Altersgruppen ohne Transfusions-assoziierte und vertikale Infektionen [30]

Derzeit keinen geordneten Zugang zu einer angemessenen HIV-Therapie haben in Deutschland nicht Krankenversicherte. Das sind Menschen ohne Papiere und EU-Ausländer ohne gültige Krankenversicherung.

Herausforderungen in der Therapie und Prävention: *Late presentation*

HIV-Infizierte, die erst spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert werden (*late presenter*), stellen eine weitere Herausforderung der HIV-Medizin dar. Grund sind die damit verbundene Schwere der Erkrankung und die Gefahr der Infizierung anderer. Die verschiedenen Definitionen von *late presentation* umfassen in der Regel eine simultane HIV/AIDS Diagnose oder eine stark erniedrigte CD4+-Zellzahl (<350 $\mu$ L nach europäischer Konsens-Definition) [31].

Magdalena Furtak wird sich in ihrer Arbeit hauptsächlich mit *Late presentation* auseinandersetzen. In dieser Arbeit wird allerdings auch das Themenfeld der schweren Immundefekte im stationären Setting ein Randthema darstellen, daher an dieser Stelle eine kurze Ausführung hierzu.

Das RKI beschreibt einen konstanten Anteil der simultanen Erstdiagnosen von HIV im Stadium AIDS, der im Jahr 2016 bei MSM bei 14%, bei IVD bei 10% und bei Heterosexuellen bei 18% lag. Der Anteil der HIV-Erstdiagnosen bei einer CD4+-Zellzahl von unter 200 Zellen/ $\mu$ L liegt bei MSM und IVD bei 30% und bei Heterosexuellen bei 35% deutschlandweit [29].

Simultane HIV/AIDS-Diagnosen liegen für die Herkunftsgebiete europäisches Ausland, Amerika und Afrika bei 15%, für Asien bei 27%. Bei HIV-Erstdiagnose bei fortgeschrittenem Immundefekt (CD4+ Zellen <200/ $\mu$ L) liegen hier die Zahlen bei 30% für Europäisches Ausland und Amerika/Ozeanien, 38% für Afrika und 45% für Asien.

## 1.2 Antiretrovirale Therapie (ART)

Die inzwischen veraltete Namensgebung „HAART“ (*highly active antiretroviral therapy*) ist bezeichnend für die beinahe euphorische Stimmung, die zu Beginn der modernen ART, einer Kombination von drei antiretroviralen Medikamenten, herrschte (zwei NRTIs und ein PI, zwei NRTIs und ein NNRTI, zwei NRTIs und ein Integraseinhibitor). Kombinierte ART (auch cART) war in der Lage die Krankheitslast ausreichend zu kontrollieren, es konnte gezeigt werden, dass unter einer Tripeltherapie die Viruslast auf über längere Zeit supprimiert werden konnte [32].

Die 1998 veröffentlichte Studie „*Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection*“ zeigte in einer Studie an 1255 US-amerikanischen Patienten einen Rückgang der Mortalität durch opportunistische Infektionen von 21.9 pro 100 Personenjahre auf 3.7 pro 100 Personenjahre von 1994-1997 [33].

Eine andere doppelverblindete und prospektive Studie an 1156 Patienten untersuchte den positiven Effekt von Indinavir (PI) zusätzlich zu Lamivudin und Zidovudin (NRTIs) bei zuvor ART-naiven Patienten mit einer CD4+-Zellzahl <200/ $\mu$ L. Es zeigte sich in der Triple Therapie ein deutlich geringeres Risiko von AIDS (HR 0.5; 95% KI: 0.33; 0.76,  $p < 0.01$ ) und eine geringere Mortalität (1.4% vs. 3.1%,  $p = 0.04$ ). Allerdings zeigte sich kein Unterschied der beiden Gruppen bezüglich virologischen Ansprechens und CD4+-Zellzahlen [34].

Es folgten Berichte von Lipodystrophie, Laktatazidosen, Nephrolithiasis, Polyneuropathien, unvorhersehbaren Allergien und Diarrhöen. Beispielhaft seien hier eine Studie von Gulick et al. genannt, die unter Indinavir, Lamivudin und Zidovudin gute virologische Ergebnisse, aber in 36% der 33 Fälle eine Nephrolithiasis feststellten, genannt [35]. Lipodystrophie, ein Symptomkomplex aus Fettverlust an allen Körperregionen außer dem Abdomen, einer Gewichtsabnahme von 0.5 kg/Monat, höheren Blutfetten und Insulinresistenz, wurden in zahlreichen Studien mit PIs in Verbindung gebracht, wie hier in einer Studie von 1998 an 148 HIV-Patienten und 47 gesunden Kontrollen [36].

Es kam zu Adhärenzproblemen. Eine Studie aus dieser Zeit an 273 Patienten einer großen Klinik in Baltimore beobachtete bei Patienten mit einer Doppel- oder Tripel-Therapie mit einem PI ein virologisches Versagen (Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze) bei 60% der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Therapiebeginn [37].

Kleinere Studien [38], aber auch größere Studien wie die Swiss Cohort Study [39] konnten damals keinen eindeutigen Vorteil einer frühen ART Initiierung finden. So war ein Lösungsansatz dieser Nebenwirkungen eine spätere ART Initiierung, um so eine positive Bilanz aus Nutzen und Nebenwirkungen der Therapie zu erzielen.

Keine Leitlinie empfahl zur Jahrtausendwende die ART-Initiierung über einer CD4+-Zellzahl von >500/ $\mu$ L. Bei CD4+-Zellzahlen zwischen 500 und 200/ $\mu$ L herrschte Uneinigkeit ob eine Therapie zu empfehlen sei oder ob man aus Sorge vor Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung und Adhärenzproblemen eine Therapie nicht hinauszögern konnte. In dem Paper „Hit HIV-1 hard but only when necessary“ von Mark Harrington [38] wurde als Grenze für den Therapiebeginn eine CD4+-Zellzahl <350/ $\mu$ L vorgeschlagen.

Berichtet wurde außerdem von einem Anstieg der kardiovaskulären Erkrankungen unter ART. So hatten 2003 veröffentlichte Daten aus der D:A:D Studie (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group*) einen Anstieg des relativen Myokardinfarkttrisikos um 26% innerhalb der ersten 6 Jahre von ART gezeigt. Auf der anderen Seite war die Inzidenz von Myokardinfarkt insgesamt niedrig, innerhalb der 36199 beobachteten Personenjahre wurden 126 Fälle beachtet [40]. 2004 wurden diese Daten noch um weitere kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen ergänzt: gezählt wurden Fälle von Myokardinfarkt neben invasiven kardiovaskulären Eingriffen, Apoplex und Todesfälle kardiovaskulärer Erkrankungen. Auch hier zeigte sich insgesamt ein Ansteigen kardiovaskulärer -und zerebrovaskulärer Erkrankungen um wieder 26% pro Jahr ART-Einnahme [41].

Seitdem sind die Therapien nebenwirkungsärmer geworden und 2007 wurde das Spektrum der ART Therapie um Integraseinhibitoren ergänzt, als erstes Medikament aus dieser Klasse kam Raltegravir auf den Markt. Erneut wollte man versuchen den besten Zeitpunkt bzw. die beste Strategie für eine ART Initiierung in großen Studien festzustellen.

Die erste größere Studie war die SMART (*The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) Studiengruppe: hier wurde prospektiv an 5472 Patienten der Unterschied zwischen einer kontinuierlichen und einer diskontinuierlichen Einnahme von ART untersucht. Patienten mit einer diskontinuierlichen Therapie nahmen ART bei einer CD4+-Zellzahl unter 250/ $\mu$ L bis zu einem Anstieg über 350/ $\mu$ L ein. Patienten in der Gruppe mit der diskontinuierlichen Einnahme entwickelten häufiger eine opportunistische Infektion (HR 2.6). Die Studie zeigte auch, dass Grad vier Nebenwirkungen (potentiell lebensbedrohlich, Bedarf an medikamentöser Gegenregulation) genauso häufig bei einer kontinuierlichen Einnahme oder einer diskontinuierlichen Einnahme auftraten. Interessant war auch, dass das Risiko an einer nicht opportunistischen Erkrankung zu sterben in der diskontinuierlichen Einnahme-Gruppe angestiegen war. Unter Miteinbezug der CD4+-Zellzahlen relativierte sich dieses Risiko wieder. Dies sahen die Autoren als Bestätigung der Theorie, dass das Sterberisiko auch bezogen auf nicht-AIDS definierende Erkrankungen immunkompetenzabhängig, und damit CD4+-Zellzahl-abhängig, ist. Zudem konnten mit der SMART Studie erstmals in einer großen, prospektiven Studie positive Wirkungen auf Leber- und Nierenfunktion und in der Prävention von Myokardinfarkten durch ART gezeigt werden. Dies war bis dato eine umstrittene Theorie gewesen und die Autoren der Studie waren im Vorfeld davon ausgegangen, dass über die toxischen Nebenwirkungen der ART mit einer Organdysfunktion insbesondere der Leber und der Niere zu rechnen sei. Nach 16 Monaten wurde die Studie abgebrochen, alle Patienten erhielten ART kontinuierlich [42].

Die zwischen 2009 bis 2013 erhobenen Daten an 4685 internationalen Patienten der START (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*) Studiengruppe konnten die Frage beantworten, ob bei asymptomatischen Erwachsenen eine Initiierung der antiretroviralen Medikation direkt erfolgen sollte. Unterteilt wurde in zwei Gruppen – eine mit einer direkten Initiierung der ART und eine, die ab CD4+-Zellen <350/ $\mu$ L die ART initiierte. Nach drei Jahren Beobachtungszeit wurde die Studie abgebrochen und die Patienten in der abwartenden Gruppe einer antiretroviralen Therapie zugeführt. Die Studie zeigte, dass eine frühzeitige Initiierung der ART AIDS, wichtige nicht-AIDS definierende Ereignisse und Todesfälle um knapp die Hälfte reduzieren konnte. Interessant hierbei ist, dass eine frühzeitige ART Initiierung nicht nur AIDS Inzidenzen senken konnte (HR 0.28), sondern auch nicht-AIDS definierende schwere Ereignisse signifikant verringert werden konnten (HR 0.61).

Als wichtige nicht-AIDS definierende Ereignisse wurden kardiovaskuläre Erkrankungen (inklusive Myokardinfarkt, Apoplex, Angioplastie der Herzkranzgefäße), schwere Niereninsuffizienz (Dialysebeginn oder Transplantation), schwere Lebererkrankung (Dekompensation), nicht AIDS definierende Krebserkrankungen oder der Tod durch ein nicht-AIDS definierendes Event gezählt [43].

Inzwischen ist bei allen HIV-Patienten eine ART unabhängig von Krankheitsstadium empfohlen, so auch in der aktuellen S2k- Deutsch-Österreichischen Leitlinie [44].

Unterschieden werden NRTIs, NNRTIs, PIs, Integraseinhibitoren, Entryinhibitoren, und Booster. Die Wirkstoffe lassen sich einzeln einnehmen, oder sind als Kombinationspräparate erhältlich. Für einige der ersten Präparate sind bereits die Patente ausgelaufen (AZT, 3CT, Nevirapin, Efavirenz, Abacavir (2016), Lopinavir (2016), Ritonavir (2016) und Tenofovir-DF (2017) [45]. Im Folgenden werden kurz die Wirkungsweisen der verschiedenen Präparate erläutert.

### 1.2.1 Nukleosidische und Nukleotische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Azidothymidin (AZT) war das erste HIV-Medikament das 1987 auf den Markt kam und war der erste Vertreter der Klasse der Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren. Ihre Substanzen bewirken als alternative Substrate der reversen Transkriptase einen Abbruch der DNA-Kette, sodass das HI-Virus seine RNA nicht in DNA umsetzen kann. NRTIs werden renal eliminiert [45].

Beispielhaft seien hier TDF und TAF vorgestellt. Das Tenofovir Prodrug TDF zeigt gute virologische Ergebnisse. In einer im Journal of Infectious Diseases 2011 veröffentlichten Studie zeigte TDF/FTC (Tenofovir/Emtricitabin) verglichen mit ABC/3TC (Abacavir/Lamivudin) mit einem NNRTI oder PI bei HIV-RNA Kopien <10,000/mL gleichwertige und bei  $\geq 10.000$  Kopien/mL bessere virologische Ergebnisse [46].

TAF, wie TDF eine Vorstufe von Tenofovir zeigt insgesamt weniger renale und ossäre Nebenwirkungen [47, 48] bei vermutlich höherer Resistenzbarriere als TDF [49] und ist seit 2016 zugelassen.

### 1.2.2 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase Inhibitoren

Diese Medikamentenklasse wirkt direkt an der Reversen-Transkriptase indem sie diese nicht-kompetitiv hemmen [50].

In der FIRST Studie wurde die therapeutische Gleichwertigkeit von NNRTIs und PIs an 1397 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren nachgewiesen [51]. Zu gleichen Aussagen kam auch 2005 die EuroSIDA Studie [52].

NNRTIs werden über das Enzymsystem p450 metabolisiert und haben daher ein hohes Interaktionspotential.

### 1.2.3 Proteaseinhibitoren

PIs kamen Mitte der 90er Jahre auf den Markt und wirken über eine kompetitive Hemmung des viralen Enzyms Protease, so dass nur noch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. PIs haben mit

2-8 Tabletten/Tag eine hohe Gesamttablettenzahl und müssen mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert werden. Die Boosterung funktioniert über eine Hemmung des Cytochrom p450 Enzymsystems, was Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die über dieses Enzymsystem abgebaut werden, verursachen kann [50]. PIs sind an der Entstehung des Lipodystrophiesyndroms, speziell der Lipohypertrophie-Komponente, mitbeteiligt [36].

#### 1.2.4 Integraseinhibitoren

Integraseinhibitoren verhindern den Strangtransfer viraler DNA in die Zielzelle. Im Jahr 2007 kam mit Raltegravir der erste Wirkstoff auf den Markt. Insgesamt gelten Integraseinhibitoren (Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir) als kurz- und mittelfristig gut verträglich und wirksam [50].

#### 1.2.5 Entry-Inhibitoren

Es werden Attachment-Inhibitoren, Ko-Rezeptor-Antagonisten (nach CCR5- und CXCR4-Antagonisten unterteilt) und Fusionsinhibitoren unterschieden, von denen bis jetzt Maraviroc (CCR5-Antagonist) und T20 (ein Fusionsinhibitor) zugelassen sind [50].

### 1.3 Therapieziele

Therapieziele sind ein hohes Langzeitüberleben der Patienten bei gleichzeitig hoher Lebensqualität und gutem körperlichen und seelischem Befinden. Dabei sollte die Viruslast optimalerweise dauerhaft unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Eine Viruslast  $>1000$  Kopien/mL in zwei aufeinander folgenden Messungen in einem Zeitabstand von drei Monaten trotz konsequenter Therapie wird als virologisches Versagen bezeichnet [53]. Ein virologisches Versagen wird unwahrscheinlicher, je schneller und je tiefer die Viruslast abfällt. Dies konnte eine retrospektiven Datenanalyse der 196 Patienten einer Phase-III Studie für den Proteaseinhibitor Nelfinavir mit Zidovudin und Lamivudin gezeigt werden [54]. Eine Analyse der Daten der Teilnehmer der INCAS Studie (eine italienische, niederländische, kanadische und australische Studie) und des *British Columbia Drug Treatment Program* zeigte einen deutlichen Vorteil eines nicht nachweisbaren Viruslast Nadirs verglichen mit einem Nadir von  $>500$  Kopien/mL. Die relativen Risiken für virologisches Versagen bei nicht-nachweisbarem Viruslast Nadir ließen sich bei 0.04 (95% KI: 0.02 - 0.09, INCAS) und bei 0.06 (95% KI: 0.03- 0.12, *British Columbia Drug Treatment Program*) festlegen [55]. Allerdings senkt ART Morbidität und Mortalität auch bei nicht supprimierter Viruslast [56, 57].

Zudem werden sogenannte *Blips*, vorübergehende Anstiege der Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze, von *low level viremia*, einer dauerhaft nachweisbaren niedrigen Virämie unterscheiden. *Blips* liegen in der Regel bei einer Kopienzahl  $<200$  Kopien/mL, während *low level viremia* auch höhere Virämien beschreiben können. Je höher die nachgewiesene Viruslast und je häufiger eine Viruslast nachgewiesen wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines beginnenden Therapieversagens. Allerdings besteht bei *Blips* wohl ein deutlich geringeres Risiko als bei einer dauerhaft erhöhten *low level viremia* [58]. Für *Blips* lässt sich ein statistischer Zusammenhang erst in großen Studien nachweisen [59].

Immunologisches Therapieziel ist ein Anstieg der CD4+-Zellzahlen, allerdings ist ein Anstieg auf normal hohe Werte ( $\geq 500/\mu\text{L}$  CD4+-Zellen) individuell unterschiedlich schnell und wahrscheinlich.

Zur Überwachung von Therapieerfolg bei Patienten mit zuverlässiger ART Einnahme und stabilen CD4+-Zellzahlen scheint daher eine regelmäßige virologische Kontrolle sinnvoll, der immunologische Therapieerfolg muss nicht häufig überprüft werden, so die aktuellen WHO-Richtlinien [53].

#### 1.4 Mortalität

Bezüglich der Mortalität bei HIV existieren weltweit große Unterschiede in Abhängigkeit von unter anderem sozioökonomischen Faktoren, Kultur und Gender. Insgesamt ist die Zahl der HIV- und AIDS-assoziierten Todesfälle in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen, bei weiterhin hoher Prävalenz in Niedriglohnstaaten, wo HIV laut Daten der WHO 2000-2016 die vierthäufigste Todesursache ausmachte [60].

In westlichen Industriestaaten konnte in dieser Zeit eine weiterhin sinkende Tendenz von HIV- und AIDS-assoziierten Todesraten festgestellt werden. Eine französische Studie aus dem Jahr 2000 analysierte stationäre Todesfälle von HIV-Patienten. 964 Todesfälle wurden festgehalten, 47% waren AIDS assoziiert, 11% waren virale Hepatitiden (9% HCV, 2% HBV), 11% waren nicht-AIDS oder Hepatitis assoziierte Malignome, 6% bakterielle Infektionen, 4% Suizid und 1% ART assoziiert. 72% der an nicht-AIDS definierenden Malignomen verstorbenen Patienten hatten eine positive Raucheranamnese, Alkoholabusus wurde bei 54% der Hepatitis-assoziierten Todesfälle festgestellt [61].

Mortalität-spezifische Daten der D:A:D Kohorte von 1999-2011 zeigten eine etwas geringere Zahl AIDS-assoziierten Todesfälle. Die Todesursachen waren in absteigender Reihenfolge: AIDS (29%), nicht-AIDS definierende Malignome (11%), Lebererkrankungen (13%), kardiovaskuläre Erkrankungen (11%). Insgesamt nahm die Mortalität ab: 1999-2000 hatten die Zahlen bei 17.5/1000 Personenjahre gelegen, 2009-2011 lagen die Zahlen bei 9.1/1000 Personenjahre. Außerdem konnte innerhalb der Beobachtungszeit eine Abnahme AIDS-assoziiierter Todesfälle (5.9 → 2.0), Lebererkrankungen (2.7 → 0.9) und kardiovaskulärer Erkrankungen (1.8 → 0.9) gezeigt werden. Ein leichter Anstieg ließ sich bei den nicht-AIDS definierenden Malignomen verzeichnen (1.6 → 2.1, p=0.58) [62].

Deutschlandweit zeigte sich ebenso eine Abnahme der Mortalität von 1.1%/Jahr 2006 auf 0.5%/Jahr 2016 laut Daten des RKI [28, 29] Das Mortalitätsrisiko lässt sich mithilfe des VACS-Index berechnen [20].

#### 1.5 HIV und Altern

In Deutschland sind mittlerweile knapp zwei Drittel aller HIV-Patienten 40 Jahre und älter (s. **Abb. 6**). Das in der Literatur beschriebene Alter eines „alten“ HIV-Patienten ist in der Regel das 50. Lebensjahr [63], so auch die Definition der *Work Group for the HIV and Aging Consensus Project* der USA.

Ältere HIV-Patienten haben in der Regel eine bessere Therapieadhärenz als jüngere Patienten: 2010 veröffentlichte Daten der COHERE Studie (*Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe*) an 45,937 Patienten zeigten ein geringeres Risiko für Patienten ≥60. Lebensjahr

ein virologisches Versagen unter ART zu entwickeln wie jüngere Patienten (HR 0.56; 95% KI: 0.35 – 0.92). Patienten im Alter von 16-24 Jahren hatten wiederum ein höheres Risiko eines virologischen Versagens als Patienten von 35-44 Jahren (HR 1.73; 95% KI: 1.35- 2.22) [64].

Neurokognitive Defizite und Drogenkonsum können allerdings bei älteren Patienten mehr als bei jüngeren Patienten für eine schlechtere Adhärenz sorgen. Dies konnte eine prospektive Studie aus Los Angeles an 431 Patienten aus dem Jahr 2009 darlegen [65].

Altersabhängig kann es außerdem zu einem vermehrten Auftreten von Komorbiditäten kommen, und auch die Symptomatik der Komorbiditäten kann altersabhängig geprägt sein [66].

Ein wichtiger Begriff in der Beschreibung von Mortalitäts- und Multimorbiditäts-gefährdeten HIV-Patienten ist die sogenannte *Frailty*. *Frailty*, oder auch Gebrechlichkeit, bezeichnet das Unvermögen Stress verschiedener Formen zu kompensieren und eine normale Körperfunktion zu behalten. Dies führt dazu, dass kleinste Stresssituationen (Operationen, Verlust des Partners) disproportional gravierende Krankheitsfolgen nach sich ziehen [66, 67]. Biologische Faktoren, die zur *Frailty* beitragen, werden maßgeblich durch die chronische HIV-Infektion und ART verstärkt [19]. *Frailty* der älteren Allgemeinbevölkerung und bei HIV-Patienten stellt sich klinisch ähnlich dar. Bei HIV-Patienten kann *Frailty* außerdem mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion assoziiert sein [66].

Ein klinisches Maß für *Frailty* ist weltweit etablierte *Frailty Phenotype* nach Fried. Evaluieren werden vier klinische Kriterien: ungewollter Gewichtsverlust (ca. 5 kg im letzten Jahr), Erschöpfung in der Eigenanamnese, Kraftlosigkeit (Greifkraft), langsame Ganggeschwindigkeit und wenig körperliche Aktivität. Bei drei von vier positiven Kriterien gelten die Kriterien als erfüllt [68].

Der bereits vorgestellte HIV-spezifische *Frailty*-Index der Modena *HIV Metabolic Clinic Cohort Study* (2004-2014) scheint mit seinen 37 Faktoren für den klinischen Alltag eher ungeeignet. *Frailty* war mit einer erhöhten Mortalität und dem Auftreten einer Multimorbidität assoziiert [21, 68].

Altern mit HIV ist ein weltweites Phänomen. Fraglich ist, ob im Alter verzögert HIV-Erstdiagnosen gestellt werden, da Symptome einer HIV-Infektion auch mit Alterserscheinungen verwechselt werden könnten. Und auch toxische Effekte und pharmakologische Wechselwirkungen sind insbesondere bei älteren Patienten zu berücksichtigen [69].

Die sexuelle Aktivität und damit das Infektionsrisiko ist auch in der älteren Bevölkerung hoch: Eine US-amerikanische Studie aus 2007 zeigte bei 3005 befragten Individuen (1550 Frauen und 1455 Männer) eine regelmäßige sexuelle Aktivität von 73% der 57-64-jährigen, 53% der 65-74-jährigen und 26% der 75-85-jährigen. Frauen gaben generell an weniger sexuell aktiv zu sein als Männer [70].

Eine Londoner Studie zeigte 2004-2005, dass ein Drittel aller HIV-positiven MSM oberhalb des 50. Lebensjahrs erst nach Abschließen des 50. Lebensjahrs HIV-positiv diagnostiziert wurden. Ein Fünftel aller befragten HIV-positiven MSM (144/715) gaben sexuelles Hochrisikoverhalten in den letzten 3 Monaten an, ein Unterschied bezüglich des Alters (<50. LJ und >50.LJ) ließ sich nicht feststellen [71].



Auch das RKI sieht ein gestiegenes Durchschnittsalter assoziiert mit Infektionen in dieser Altersgruppe, neben einem generellen Alterungsprozess der HIV-positiven Bevölkerung [30].

### 1.6 Polypharmazie und Nicht-antiretrovirale Medikation (Komedikation)

Polypharmazie bezeichnet in der Regel die Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten am Tag. Die Einnahme mehrerer Medikamente erhöht das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, Medikamentenwechselwirkungen und ist assoziiert mit einer reduzierten Adhärenz [72].

Antiretrovirale Therapie beansprucht in der Regel mindestens drei virusstatische Substanzen, und die meisten HIV-Patienten überschreiten mit der Initiierung der ART die Schwelle zur Polypharmazie [73]. Zusätzlich nehmen mit höherem Durchschnittsalter die Anzahl der eingenommenen Medikamente und damit das Wechselwirkungsrisiko zu. Das zeigte eine Auswertung der *Swiss HIV Cohort Study* 2011 an 1497 HIV-Patienten, davon 477 älter- und 1020 jünger als 50 Jahre [74]. Die häufigsten durch ältere HIV-Patienten eingenommenen Komedikationen waren kardiovaskuläre Medikamente (53%  $\geq 50$ . LJ vs. 16%  $< 50$ . LJ,  $p < 0.01$ ), gastrointestinale Medikation (10%  $\geq 50$ . LJ vs. 6%,  $p < 0.01$ ) und Hormonpräparate (6%  $\geq 50$ . LJ vs. 3%;  $p = 0.04$ ). Trotz des höheren Interaktionspotenzial ließ sich kein Unterschied bezüglich tatsächlicher ART Verträglichkeit und Wirkung feststellen [74]. In einer Veröffentlichung von 2011 der *Swiss Cohort Study* wurde eine Komedikationsanzahl  $\geq 4$  Substanzklassen bei 5.2% der 50- 64-Jährigen und bei 14.2% der  $\geq 65$ -Jährigen festgestellt [75].

Eine 2011 veröffentlichte retrospektive Studie verglich 89 HIV-Patienten der *HIV Over 60* Kohorte der Universität San Francisco und einer nicht-infizierten Vergleichspopulation. Nur bei 3 HIV-Patienten lag keine Polymedikation vor. Ohne Berücksichtigung der ART waren 66% der Patienten mit ihrer Komedikation bereits polymediziert. Im Vergleich dazu zeigte sich bei der HIV-negativen Gruppe in 44% eine Polymedikation. Im Schnitt wurde den HIV-Patienten ein Median an 13 verschiedenen Medikamenten verschrieben, hiervon 4 ART-Substanzen. Von der Komedikation waren ca. zwei Drittel verschreibungspflichtige Präparate. In der HIV-negativen Kontrollgruppe ( $n=28$ ) zeigte sich ein Median von 6 verschiedenen Medikamenten. Interaktionspotenzial wurde sowohl zwischen ART und Komedikation festgestellt als auch innerhalb der Komedikation, die zu einem Drittel aus nicht verschreibungspflichtigen Vitaminpräparaten und Nahrungsergänzungsmitteln bestand [76].

Daten der prospektiven *Modena HIV Metabolic Clinic Cohort Study* von 2944 Patienten konnten eine negative Assoziation von *single-tablet Regimen* zu Polypharmazie und *Frailty* feststellen [77]. Als Polypharmazie wurde hier eine nicht-ART Medikation von 5 oder mehr Substanzen festgelegt, *Frailty* wurde anhand des eigenständig entwickelten Scores festgestellt [21].

### 1.7 Komorbiditäten

Die Anzahl von nicht-AIDS definierenden Komorbiditäten nimmt in der Regel bei HIV-Patienten, wie auch bei der Normalbevölkerung mit dem Alter zu. Allerdings gibt es Grund zur Annahme, dass bei HIV-Patienten manche Komorbiditäten häufiger und früher auftreten als in der Allgemeinbevölkerung. Vergleiche sind hier schwierig, da auch bei größeren, internationalen Studien die HIV-negative Risikofaktoren-gematchte Vergleichspopulation fehlt. Hasse et al. gehen

in einer Publikation von Daten der Swiss Cohort Study 2011 von einem erhöhten Risiko nicht-AIDS definierender Malignome, Herzinfarkte und Diabetes mellitus bei den 50-64-jährigen aus, im Vergleich zu Daten der European Cancer Observatory oder der MONICA Augsburg Cohort [75].

Im Folgenden werden die verschiedenen Problemfelder detailliert beschrieben.

### 1.7.1 HIV und pulmonale Probleme

HIV-positive haben ein größeres Risiko an bakteriellen Pneumonien zu erkranken als nicht-HIV infizierte Menschen. Es werden im Bereich der HIV-Medizin AIDS definierende Pneumonien und nicht-AIDS definierende Pneumonien unterschieden. AIDS definierende Pneumonien treten rezidivierend innerhalb von 12 Monaten auf oder sind durch bestimmte Erreger hervorgerufen, wie z.B. *Mycobacterium tuberculosis*. Pneumonien lassen sich außerdem in ambulant erworbene Pneumonien (CAP, *community acquired pneumonia*) und nosokomiale Pneumonien (HAP, *hospital acquired pneumonia*) mit ihren entsprechenden Erregerspektren unterteilen. Als CAP sind Pneumonien gekennzeichnet, die vor Hospitalisierung oder innerhalb der ersten zwei Tage nach stationärer Aufnahme auftreten.

Zu bakteriellen Pneumonien gibt es viele Daten gegen Ende des letzten Jahrhunderts. Die US-amerikanische *HIV Epidemiologic Research Study* (HERS) von 1993- 2000 an 885 HIV-Patientinnen und 425 nicht-infizierten stellte einen Unterschied von 8,5 bakteriellen Pneumonien pro 100 Personenjahre verglichen mit 0,7 Fällen bei der nicht-infizierten Vergleichskohorte fest ( $p < 0,01$ ). Pneumonien waren mit einem höheren Sterberisiko assoziiert (Hazard Ratio 5.02, 95% KI 2.12 – 11.87); ART reduzierte das Risiko einer bakteriellen Pneumonie um 8% (Hazard Ratio 0.92, 95% KI 0.89-0,95); eine positive Raucheranamnese verdoppelte das Risiko (Hazard Ratio 2.12, 95% KI 1.26 – 3.55). Auffällig bei dieser Studie war außerdem die relativ niedrige Anwendung von ART: 54% PatientInnen hatten keine ART, 22% hatten ART weniger als einem Jahr und 24% hatten ART länger als ein Jahr. In 79% der Fälle konnte kein Erregernachweis erfolgen. Die nachgewiesenen Erreger waren *Streptokokkus pneumoniae* (10%), *Haemophilus influenzae* (4%), *Staphylokokkus aureus* (5%), *Pseudomonas aeruginosa* (1%) und *Klebsiella pneumoniae* (0.5%) [78].

Eine Assoziation zu einer positiven Raucheranamnese und erniedrigten CD4+-Zellzahlen konnte auch in einer 1995 veröffentlichten US-amerikanischen prospektiven Studie mit dem Namen *Pulmonary Complications of HIV Infection Study* gezeigt werden. Beobachtet wurden 1130 HIV-Patienten und 167 seronegative Kontrollen über einen Beobachtungszeitraum von 64 Monaten. Die Daten zeigten hier eine Rate von 5.5 Pneumonien pro 100 Personenjahre verglichen mit 0.9 bei der Kontrollgruppe. Auch hier war der häufigste Erreger *Streptokokkus pneumoniae*, das Risiko im Vergleich einer Pneumokokken-Pneumonie war in der Untersuchungsgruppe 100-fach höher als in der Kontrollgruppe. Das Sterberisiko war im Fall einer Pneumonie 4-fach höher. Keine Aussage trifft die Studie bezüglich ART, zu Beginn der Studie waren die Patienten ART-naiv gewesen [79].

Der protektive Effekt durch ART soll exemplarisch an zwei Studien aus den USA aus den Jahren 1993-1998 und 1995-2000 beleuchtet werden, bei denen eine Inzidenzreduktion von Pneumonien unter ART um knapp 50% [80] beziehungsweise von 1094 Fällen pro 100,000 HIV-Patienten auf 467 Fälle pro 100,000 HIV-Patienten erzielt werden konnte [81].

Neuere Daten großer longitudinaler Studien zu Pneumonien bei HIV-Patienten sind schwieriger zu finden.

In vielen Studien konnte ein gehäuftes Auftreten von bakteriellen Pneumonien bei niedrigeren CD4+-Leveln nachgewiesen werden [78, 79, 82]. Pneumonien kommen aber auch bei höheren CD4+-Zellzahlen vor. In oben genannter HERS Studie waren 24% der Pneumonien bei Patientinnen mit CD4+-Zellzahlen  $\geq 500/\mu\text{L}$  aufgetreten [78, 82]. Eine Erklärung hierfür könnte bei zusätzlichen Faktoren liegen, wie z.B. der Dauer der ART-Einnahme und der Raucheranamnese [78, 79, 83]. Die HERS Studie konnte in einer Auswertung von 2012 außerdem eine Verbindung zwischen dem Entstehen von bakteriellen Pneumonien und einer erniedrigten CD8+ Zahl HIV-positiver Patienten herstellen [82]. Eine prophylaktische Antibiotikagabe konnte in oben genannten Studie das Risiko einer bakteriellen Pneumonie unabhängig von ART reduzieren [78, 79], wird aber nicht generell in Leitlinien empfohlen. Eine bakterielle Pneumonie bedingt auch nach erfolgreicher Therapie eine schwere respiratorische Symptomlast [84], die die Lebensqualität beeinträchtigt. Zur Prävention von Pneumonien ist eine Pneumokokken- und Influenza-Impfung aller HIV-positiven durch die Ständige Impfkommision (STIKO) empfohlen [85].

Ambulant erworbene Pneumonien, die durch *Streptokokkus pneumoniae* bedingt sind, wiesen in einer Studie des *Center of Disease Control* in der US-amerikanischen nicht HIV-positiven Allgemeinbevölkerung eine saisonale Inzidenz auf, mit Beginn im September und Spitzenzahlen im Dezember [86].

#### Raucher

HIV-Patienten rauchen häufig: in einer Studie an HIV-positiven Patienten aus den USA waren 40% Raucher [87], in einer Studie aus Österreich und Deutschland lag die Raucher Prävalenz bei 49.4% [88]. Daten der D:A:D Kohorte zeigten eine ähnliche Prävalenz, 2019 waren 49% der HIV-Patienten aktuelle Raucher, 21% waren Ex-Raucher und 30% hatten niemals geraucht [89]. Die Swiss Cohort Study untersuchte spezifisch das Rauchverhalten älterer Patienten: 2011 rauchten 44.2% der über 50-Jährigen, 23.8% waren Ex-Raucher und 31.8% hatten nie geraucht [75].

Damit ist die Raucherprävalenz im Vergleich zu der der Gesamtbevölkerung deutlich höher: laut dem Münchener Institut für Therapieforschung lag 2015 Raucherprävalenz bei der Gesamtbevölkerung bei 29% [90]. Wie oben erwähnt erhöht Rauchen das Risiko einer ambulant erworbenen Pneumonie [78, 79, 83].

Gleichzeitig ist der Progress zum Lungenkarzinom bei rauchenden HIV-Patienten höher als ohne HIV-Infektion. Die prospektive *ALIVE Study* untersuchte Menschen mit intravenösem Drogenkonsum in Baltimore und konnte eine an 19,835 Personenjahren eine HIV-Infektion als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Bronchialkarzinomen zeigen [91].

In oben genannter Veröffentlichung der D:A:D Studie von 2019 hatten Raucher ein 19-faches Risiko ein Bronchialkarzinom zu entwickeln. 5 Jahre nach Rauchstopp war das Risiko in etwa 8-fach erhöht (RR 8.69; 95% KI: 3.4-22.1). Andere assoziierte Malignome (Karzinome des Halses – und Kopfes, Malignome des Ösophagus, des Magens, Pankreas, Leber, Blasen, Nieren- und Urogenitaltraktes, Rektums, Zervix, der Ovarien und hämatologische Malignome) wiesen bis ein Jahr nach Rauchstopp ein erhöhtes Risiko auf und sanken danach auf normalhohe Level ab [89].

Das diesbezüglich zurechenbare Mortalitätsrisiko ist schon länger bekannt. Eine französische Studie aus dem Jahr 2000 zeigte eine positive Raucheranamnese bei 72% der an nicht-AIDS definierenden Malignomen verstorbenen Patienten [61]. Eine große, prospektive dänische Studie von 1995- 2010 konnte außerdem zeigen, dass HIV-positive Raucher mehr Lebensjahre wegen des zusätzlichen Rauchens als durch die HIV-Infektion verlieren. Untersucht wurden Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität und maligne Erkrankungen. Einbezogen wurden 2921 HIV-Patienten und 10,642 Kontrollen. Das Risiko von nicht-AIDS Mortalität war bei Rauchern im Vergleich zu nicht rauchenden HIV-Patienten deutlich erhöht (RR 5.3, 95% KI: 3.2 – 8.8). Ein 35-jähriger HIV-Patient hatte eine Lebenserwartung von 62.2 Jahren, wenn er rauchte und von 78,4 Jahren, wenn er ein Nichtraucher war. Die verlorenen Lebensjahre im Vergleich zur Allgemeinpopulation durch HIV waren 5.1 Jahre (95% KI: 1.6 – 8.5) und durch Rauchen 12.3 (95% KI: 8.1 – 16.4) [92].

Außerdem kann Rauchen durch Aktivierung von Stoffwechsellzymen eine Wirkungsabschwächung der ART nach sich ziehen [93] und ist mit einer schlechteren Therapieadhärenz assoziiert [94, 95].

Auch eine Assoziation zu anderen Sucht- und psychischen Erkrankungen wurde beschrieben. Die amerikanische *Veterans Aging Cohort Study* stellte einen Zusammenhang von Depression, Alkoholabusus und Nikotinabusus fest und die Frage auf, ob diese Erkrankungen ein Syndrom bei HIV-Patienten und bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen darstellen [96].

Ein vielversprechender Präventionsansatz sind Rauch-Stopp Programme für HIV-Patienten. Eine deutsch-österreichische Studie an 447 Patienten liefert hier erfolgsversprechende Daten: sechs Monate nach Beginn lag der Anteil der Patienten, die nicht mehr rauchten bei 13%, und 23% der Patienten rauchten weniger. Bei 63% der Patienten änderte sich das Rauchverhalten nicht [88].

#### Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

HIV-Positive sind häufiger an einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) erkrankt und haben häufiger respiratorische Symptome als die Allgemeinbevölkerung. Eine italienische Studie (2011) stellte bei 111 HIV-Patienten eine größere respiratorische Symptomlast und eine höhere Prävalenz von COPD als bei der Kontrollgruppe (n=65) fest. Risiko für aktuelle respiratorische Symptome waren neben einer COPD eine zurückliegende bakterielle Pneumonie [84].

Eine französische Studie von 2017 führte bei 623 HIV-Patienten eine Spirometrie durch, die diagnostizierte COPD Prävalenz lag bei 9% (vgl. 7.5% der Normalbevölkerung, allerdings mit höherem Durchschnittsalter als die untersuchten HIV-Patienten). 77% der Fälle wurden in der Studie neu diagnostiziert [97]. COPD erkrankte HIV-Positive haben eine schlechtere Lebensqualität als HIV-Positive ohne COPD und häufiger psychische Krankheiten wie eine Analyse der ALIVE Studie (*AIDS Linked to the Intravenous Experience*) feststellte [98]. Risiko Faktoren für eine COPD sind neben einer positiven Raucheranamnese höheres Alter und eine niedrige CD4+-Zahl [97]. Es gibt Hinweise, dass die HIV-Infektion per se pulmonale Symptome verstärkt, die mit Rauchen assoziiert sind (Husten, Schleimbildung) und eine Emphysembildung bei den Patienten beschleunigt [99, 100].

### 1.7.2 HIV und Nicht-AIDS definierende Malignome

Das Kaposi-Sarkom, Zervix-Karzinom und maligne Lymphome werden aufgrund ihrer klaren Assoziation zur HIV-Infektion und einem Immundefekt zu den AIDS definierenden Malignomen gezählt.

Aber auch das Risiko für nicht-AIDS definierende Malignome ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, in Abhängigkeit von personenbezogenen Risikofaktoren und Malignom-Entität. In der *Veterans Aging Cohort Study* ließ sich an 33,420 HIV-Patienten und 66,840 HIV-negativen Kontrollpatienten eine Inzidenz von nicht-AIDS definierenden Malignomen von 1260/100,000 Personenjahre vs. 841/100,000 Personenjahre feststellen, mit einem relativen Karzinomrisiko für HIV-Patienten von 1,6 (95% KI: 1.5 – 1.7). Das Risiko für Analkarzinome war im Vergleich zur Kontrollgruppe am stärksten erhöht mit einem relativen Risiko von 14.9 (95% KI: 10.1 – 22.1). Assoziiert war für alle nicht-AIDS definierenden Malignome, mit Ausnahme des Prostatakarzinoms, eine niedrige CD4+-Zellzahl (249 vs. 270,  $p=0.02$ ). Das galt insbesondere für Analkarzinome (154 vs. 270,  $p<0.01$ ) und Hodgkin Lymphome (217 vs. 270,  $p=0.03$ ). [101] Wegen dieser speziellen Assoziation zu einer niedrigen CD4+-Zellzahl wird diskutiert, ob das Analkarzinom und der Morbus Hodgkin in den Kreis der AIDS definierenden Erkrankungen aufgenommen werden soll [45].

In einer Datenanalyse der Swiss Cohort Study von 2010 zeigte sich seit der Einführung der modernen ART 1997 ein deutlicher Rückgang der AIDS-definierenden- bei gleichbleibender Anzahl der nicht-AIDS definierenden Malignome. Berichtet wurde insbesondere von hohen Inzidenzen von Analkarzinomen, Leberzellkarzinomen, *non-melanoma skin cancer* und Hodgkin Lymphomen. Generell war die Inzidenz von nicht-AIDS definierenden Malignomen etwa doppelt so hoch wie in der Schweizer Normalbevölkerung. Erschwerend für diese Analyse kam hinzu, dass die Swiss Cohort Study zu Beginn der Datenerfassung nur AIDS definierende Malignome systematisch erfasste, deshalb konnte nicht die ganze Kohorte für die Auswertung verwendet werden [102]. Auch die D:A:D Kohorte zeigte stabile Verlaufszahlen der nicht-AIDS definierenden Malignome von 2004-2010 [103].

HIV-Erkrankte hatte in einer Analyse aus Baltimore von 2009 in etwa ein 6-fach erhöhtes Risiko eines hepatozellulären Karzinoms im Vergleich zur Normalbevölkerung [104]. Auf das erhöhte Risiko eines Bronchialkarzinoms, insbesondere bei Rauchern, sind wir in dem vorangegangenen Kapitel bereits eingegangen.

Auch auf die erhöhte Mortalität durch nicht-AIDS definierende Malignome sind wir bereits eingegangen, in Untersuchungen der D:A:D Kohorte von 1999-2011 waren sie die zweithäufigste Todesursache (15%, nach AIDS: 29%). Und obwohl die Inzidenz von nicht-AIDS definierenden Malignomen nicht zunimmt, steigt die prozentuale Mortalität: 1999-2000 waren 24/256 Todesfällen (16%) durch nicht-AIDS definierende Malignome bedingt, 2009-2010 war dies bei 142/627 Fällen so (23%) [62].

Auch in oben genannter Analyse der In-Krankenhaus Mortalität von HIV-Patienten in Frankreich aus dem Jahr 2000 waren mit 11% Prävalenz nicht-AIDS definierende Malignome nach AIDS die

zweithäufigste Todesursache. Wie bereits erwähnt lag bei 72% der an nicht-AIDS definierenden Malignomen verstorbenen Patienten ein Nikotinabusus vor [61].

Als Risikofaktoren für non-AIDS Malignome wurden eine erniedrigte CD4+-Zellzahl, höheres Patientenalter, Nikotinkonsum, längere ART-Therapie und eine chronische Hepatitis B Infektion in einer Analyse der D:A:D Studie 2008 festgestellt werden [105]. Ein Review stellte als Risiken für Malignome bei HIV-Patienten außerdem ein sexuelles Hochrisikoverhalten, bestehende Komorbiditäten, Drogen- und Alkoholabusus, Nikotinabusus und eine Hepatitis C Koinfektion fest [106].

In der D:A:D Kohorte zeigte sich außerdem eine Assoziation von Malignomen und einem besonders niedrigen oder, in Abhängigkeit von der Entität der malignen Erkrankung, hohen BMI [107].

Problematisch ist, dass bis jetzt nur lückenhaft Daten zu Interaktionen von Chemotherapeutika und ART-Medikamenten vorliegen [108].

### 1.7.3 HIV und Erkrankungen der Leber

Erkrankungen der Leber sind bei HIV-Patienten häufig und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die Leberzirrhose ist nach AIDS mit nicht-AIDS definierenden Malignomen die dritthäufigste Todesursache von HIV-Patienten der D:A:D Kohorte (1999 – 2011) [62]. Zusätzlich gehen Leberwerterhöhungen in Scores ein, die entwickelt wurden, um das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko von HIV-Patienten abzuschätzen wie der VACS-Index oder ein Index der Modena Kohorte [20, 21].

Manche antiretroviral wirksamen Substanzen können hepatotoxisch wirken. Ermittelte Risikofaktoren für eine ART-assoziierte Leberzellschädigung sind eine bestehende Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion, das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), eine vorbestehende Leberzellschädigung, Alkoholabusus, höheres Alter, weibliches Geschlecht, gleichzeitige Einnahme von Tuberkulostatika oder ein Kokainabusus [109]. Insgesamt konnten aber die Ergebnisse der SMART und START Study Group einen positiven Effekt von ART auf Lebererkrankungen feststellen [42, 43].

Ähnliche Ergebnisse hatte zuvor eine kleinere, im Lancet veröffentlichte Studie gezeigt:

Eine 2003 veröffentlichte retrospektive Studie an 285 Patienten (1992-2002) verglich die Überlebensdauer von HIV- und Hepatitis C- Koinfizierten Patienten und stellte positive prädiktive Faktoren durch ART, hohe CD4+-Zellzahlen und jüngeres Alter bezogen auf das assoziierte Überleben fest [110].

In den 2005 veröffentlichten Daten der EuroSIDA Studie zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Rückgang von Leber-assoziierten Todesfällen von 6.9 pro 1000 Personenjahren 1995 auf 2.6 2004 [111].

## Virale Hepatitiden als Koinfektion

Virale Hepatitiden machen eine wichtige Komorbidität bei HIV-Patienten aus. Hepatitis B und Hepatitis C sind wie HIV über sexuellen Kontakt oder durch Blutkontakt übertragbar.

Hepatitis B und Hepatitis C-Koinfektionen haben bei HIV-Patienten eine hohe Prävalenz: Weltweit haben 5-20% der HIV-Infizierten eine HIV-/HBV-Koinfektion mit hohen Raten in Afrika und Asien [112].

Auch in Deutschland ist von einer hohen Infektionsrate bei Patienten aus Endemiegebieten auszugehen. In einer prospektiven Studie in Nord-West-Deutschland von 2014 an 1313 asymptomatischen, HIV-negativen, im Ausland geborenen Patienten lag die Prävalenz von Anti-HBc-Antikörpern bei 32.5%, Hepatitis B-Virus DNA wurde bei 2.2% der Patienten nachgewiesen. Die HBs-Antigen-Prävalenz bei 3.6%, und damit deutlich höher als bei der deutschen Gesamtbevölkerung mit 0.3%. HCV Virusmarker lagen bei 1.9% [113].

HBV- und HCV-Infektionen verlaufen bei HIV-Patienten ungünstiger [114]. Beispielhaft seien hier die höheren Risiken der Leberfibrose, für die dekompensierte Leberzirrhose, für Einschränkungen der Nierenfunktion und für Malignome genannt, welche für HCV-Koinfektionen nachgewiesen werden konnten (s.u.).

Eine Hepatitis B Impfung wird HIV-positiven Patienten von der STIKO empfohlen [85]. In einer französischen Studie von 2011 fanden sich niedrige Hepatitis B Impfungsraten bei HIV-Positiven von 61.9%, bei Hepatitis A von 47.4%, bei Influenza von saisonal 30.9% und pandemisch 48.3% und bei Pneumokokken von 64.6% [115].

Bedenklich machen Daten aus den Jahren 2011-2015 aus der deutschen *HIV Seroconverter Study Group* an MSM, bei denen sich eine erfolgreiche Impfquote von 47.5% zeigte. Die Prävalenz einer aktiven HBV-Infektion lag bei 1.7% der untersuchten Patienten, 27.1% hatten eine ausgeheilte Infektion, 0.2% hatte eine nachweisbare Virämie bei nicht nachweisbaren Antikörpern [116].

## Hepatitis C Koinfektion

Die medikamentöse Behandlung der chronischen HCV-Infektion hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Eine chronische HCV-Infektion ließ sich vor einigen Jahren zwar heilen, allerdings war die immunmodulatorische Therapie mit starken Nebenwirkungen und mit schlechten Erfolgsaussichten verbunden. Seit 2014 steht mit der Zulassung der *direct acting antivirals* (DAA) eine gut verträgliche und effektive Therapie zur Verfügung. Allerdings schützt eine Behandlung nicht vor einer Reinfektion und die hepatotoxischen Folgen einer zurückliegenden HCV-Infektion sind nur teilweise reversibel.

Weltweit wird geschätzt, dass ca. 6% (3.4%-11.9%) der HIV-Patienten HIV-/HCV- koinfiziert sind. Von diesen Patienten betreiben 59% einen intravenösen Drogenkonsum (Stand 2016) [117].

In einer Analyse der Swiss Cohort Study zeigte sich bei 4.8% der MSM (n=3722) eine HCV-Infektion nachweisen. In 83% der Fälle war die Infektion im Vorfeld bekannt gewesen, 14% waren unbekannte Neuinfektionen, 3% bis dato unbekannt Reinfektionen. Bei den Neuinfektionen ließ

sich in einem Drittel kein reaktiver Anti-HCV Antikörper nachweisen, die Infektion war mittels PCR festgestellt worden. Risikofaktoren für eine nachweisbare HCV-RNA waren erhöhte Leberwerte (OR 14.5), ungeschützter Geschlechtsverkehr mit wechselnden Partnern (OR 2.01; 95% KI: 1.4-3.0), intravenöser Drogenkonsum (OR 7.1; 95% KI: 4.3 – 11.6), nicht-intravenöser Drogenkonsum (OR 1.9; 95% KI: 1.3 – 2.9) und eine vorangegangene Lues Diagnose (OR 2.56; 95% KI: 1.7 – 3.8) [118].

Auch Daten der deutschen *HIV Seroconverter Study* zeigen eine Zunahme von Hepatitis C Infektionen, bei gleichzeitiger Zunahme von Lues Infektionen in den Jahren 2011-2015. Besonders hohe Raten an HCV und Lues wurden in Berlin festgestellt [116].

Bisher sind die Studien, in denen Reinfektion untersucht wurde, relativ klein, allerdings scheint es in bestimmten MSM-Gruppen höhere Reinfektionsraten zu geben als bei einigen IVD-Patienten. Raten von 11/100 Personenjahre wurden für manche MSM beschrieben [119, 120], für IVD wurden Reinfektionsraten von 2-6/100 Personenjahre beschrieben bei insgesamt höherer Prävalenz einer Infektion [121]. Fraglich ist, ob dieser Anteil von Hepatitis C Infektionen bei MSM in Großstädten (z.B. Berlin) mit der Präexpositionsprophylaxe weiter steigen wird.

HIV-/HCV-Koinfizierte haben in einer Metaanalyse im Vergleich zu HCV-Monoinfizierten ein erhöhtes Progressionsrisiko zu einer höhergradigen Leberfibrose (OR 1.5, 95% KI: 1.3; 1.7) und ein 6-fach erhöhtes Risiko einer dekompensierten Lebererkrankung (OR 5.5, 95% KI: 2.5; 11.7). Das Risiko ein Hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln im Vergleich zu HCV-Monoinfizierten war in dieser Metaanalyse nicht erhöht (OR 0.7; 95% KI: 0.5-1.14), das Todesrisiko war wiederum im Vergleich zu den Monoinfizierten wieder deutlich erhöht (OR 3.6, 95% KI: 3.1; 4.2) [106, 122].

Allerdings gibt es auch Studien, die ein erhöhtes Risiko für das schnellere Entwickeln eines hepatozellulären Karzinoms nachweisen konnten. In einer retrospektiven Analyse von 1992- 2005 an 63 HIV- /HCV- koinfizierten Patienten und 226 HCV-monoinfizierten Patienten waren die HIV- /HCV Patienten häufiger symptomatisch (51% vs. 38%,  $p < 0.01$ ) und entwickelten schneller ein hepatozelluläres Karzinom (26 Jahre nach HCV-Infektion vs. 34 Jahre,  $p < 0.01$ ) [123].

Ein Review aus 19 Studien analysierte aus Daten von 105,462 HIV-/HCV-koinfizierten Patienten ein HCV zurechenbares Hazard Risiko einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate von 1.64 (95% KI 1.3; 2.0,  $p < 0.01$ ). Bei HCV Koinfektion war außerdem das Risiko einer Proteinurie erhöht [124].

Eine andere Studie zeigte bei HIV-/HCV- koinfizierten Patienten eine höhere Prävalenz von vaskulären Plaques als bei HIV-monoinfizierten Patienten (44% vs. 14%,  $p = 0.04$ ) [125].

### Alkoholabusus

Es ist davon auszugehen, dass Alkoholkonsum eine hohe Prävalenz unter HIV-Patienten hat, in der *Veterans Aging Cohort Study* gaben ca. 42% der HIV-positiven Patienten einen Alkoholkonsum an [126]. Alkoholabusus (*Alcohol use disorder*) wurde in dieser Studie bei 18% der Veteranen festgestellt [126]. Ein weltweites Review von 2018 geht von einem weltweiten Alkoholabusus von HIV-Patienten von 29.8% aus [127].

Alkoholabusus steigert das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen [128], erhöht das Risiko für nicht-AIDS definierende Malignome, ist bei viralen Hepatitiden mit einer hohen Mortalität



assoziiert [61] und geht mit einer erhöhten Hepatotoxizität von ART einher [109]. Außerdem kam es in der HERS Studie häufiger zum Auftreten von bakteriellen Pneumonien [78].

#### 1.7.4 HIV und kardiovaskuläre Erkrankungen

HIV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD). Ein Review von 2012 mittelte das relative Risiko für CVD bei HIV-Patienten 1.6 (95% KI: 1.4 – 1.8) im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung [129].

Der zugrunde liegende Mechanismus ist komplex und liegt unter anderem an einer chronischen Immunaktivierung einerseits [19], der Langzeittoxizität und Fettstoffwechselbeeinflussung der ART andererseits [129, 130] und einem erhöhten Vorkommen von Risikofaktoren wie Nikotin- [87, 88] und Alkoholabusus [128]. Auch eine chronische HCV-Infektion kann für HIV-Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil bedeuten [125].

Das Risiko mit zunehmendem Lebensalter an CVD zu erkranken scheint bei HIV-positiven Männern (D:A:D Kohorte) im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung (Framingham Heart Study) etwas beschleunigt zu sein, jedoch bei kleiner Effektstärke [131].

Die Theorie, dass ART das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen steigert, ist umstritten. In einem Review von 2012 hatten Patienten mit ART ein relatives CVD Risiko von 2.0, Patienten ohne ART hatten ein Risiko von 1.5 verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Hierbei zeigte ein PI-basiertes ART Regime ein relatives Myokardinfarktrisiko von 1.41 (95% KI: 1.2 – 1.65). Auch die Einnahme von Abacavir (NRTI) wurde mit einem erhöhten CVD-Risiko assoziiert [129]. Auf der anderen Seite zeigten die Ergebnisse der SMART und START Studie, dass die Einnahme von ART schwere nicht-AIDS definierende Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen, reduzieren konnten [42, 43]. HIV-spezifische Risikoscores scheinen notwendig zu sein, um das veränderte kardiovaskuläre Risikoprofil von HIV-Patienten zu erfassen, mit spezieller Rücksichtnahme auf die eingesetzte ART, der chronischen Immunaktivierung und dadurch begünstigter Atherosklerose-Entwicklung [132].

HIV-spezifische Risikofaktoren für CVD scheinen neben einem besonders hohen BMI auch ein besonders niedriger BMI zu sein [107]. Zudem gibt es Hinweise, dass CVD-Risikofaktoren häufiger Patientinnen als Patienten betreffen [133].

Häufige Komedikation sind kardiovaskuläre Medikamente, nicht selten bedeutet eine kardiovaskuläre Erkrankung eine erhöhte Medikamentenlast für Patienten. In der Swiss-Cohort Study sind die häufigsten durch ältere HIV-Patienten eingenommenen Präparate kardiovaskuläre Medikamente (53%  $\geq 50$ . LJ vs. 16%  $< 50$ . LJ,  $p < 0.01$ ), gefolgt von gastrointestinaler Medikation und Hormonpräparaten [74].

#### 1.7.5 HIV und die chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz kommt bei HIV-Patienten deutlich häufiger vor als bei der gesunden Normalbevölkerung. Der Begriff der HIV-assoziierten Nephropathie prägte sich bereits zu Beginn der HIV-Epidemie. Verantwortlich für die renale Dysfunktion bei HIV-assoziiierter Nephropathie sind unter anderem HIV-Infektionen der Podozyten und der tubulären Zellen und die

folgende Inflammation. ART wirkt präventiv und eine HIV-assoziierte Nephropathie kann unter ART wieder rückläufig sein. Unter ART sind fokal segmentale Glomerulosklerose, Arterionephrosklerose, die diabetische Nephropathie und tubuläre Schädigungsmuster durch Tenofovir von größerer Bedeutung [134].

Die START Studie konnte einen positiven Effekt von ART auf das Risiko einer schweren Niereninsuffizienz (Dialysebeginn oder Transplantation) nahelegen [43], ebenso wie eine chinesische Studie aus dem Jahr 2004-2016 [135]. Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz war eine initial reduzierte GFR, ein erhöhtes Alter, eine bestehende Anämie und erhöhte Blutglukosewerte. Protektiver Faktor war eine CD4+-Zellzahl  $\geq 500/\mu\text{L}$  [135]. Auch eine HCV-Infektion wurde bereits in Studien als Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz ermittelt [124].

In einer 2019 veröffentlichten prospektiven Studie an Patienten der Swiss Cohort Study (LIPOKID Study) ließ sich die Lipodystrophie als unabhängiger Risikofaktor für das Entwickeln einer reduzierten GFR feststellen (HR= 2.72; 95%KI. 1.67- 3.36). Als Erklärung werden Veränderungen der Apokine durch Lipodystrophie diskutiert, welche für den fibrotischen Umbau von Nierengewebe mit verantwortlich sind [136].

#### 1.7.6 HIV und Substanzmissbrauch

Substanzmissbrauch erhöht das Infektionsrisiko für HIV deutlich. Ein klassisches Beispiel stellen Patienten mit IVD dar, bei denen der Drogenkonsum an sich Ansteckungsquelle ist. Ein anderes Beispiel für ein erhöhtes Infektionsrisiko durch Substanzmissbrauch ist sogenannter *ChemSex*, bei dem bestimmte Drogen für Sex konsumiert werden. In der Regel wird gleichzeitig die Hemmschwelle gesenkt und die Risikobereitschaft erhöht [137]. Die verwendeten Substanzen unterscheiden sich sehr in Wirkungsweise und -dauer. Typische Drogen sind Cannabis, Amphetamine wie *CrystalMeth*, *Poppers*, eine Gruppe an Substanzen die Nitrite enthält und schmerzstillend sowie muskelrelaxierend wirkt, oder Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB), was je nach Dosierung sedierend bis stimmungsaufhellend und sexuell stimulierend wirkt. Der Konsum legaler Drogen (Alkohol, Nikotin) ist ebenfalls mit einer schlechteren Prognose bei HIV-Patienten assoziiert (s.o.).

Eine Untersuchung an 166 MSM-Patienten aus New York stellte fest, dass Drogenkonsum (Kokain, Ecstasy, Ketamin, Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) und Methamphetamin) ungeachtet der Altersklasse (20, 30, 40 Jahre und älter) häufig zu sexuellem Risikoverhalten führt und ungeschützter analer Geschlechtsverkehr unter Drogeneinfluss häufiger angegeben wurde [137].

Eine 2017 veröffentlichte prospektive Studie versuchte an 3099 HIV-positiven Männern einen Einfluss von Drogenabusus auf das Mortalitätsrisiko zu untersuchen. 18% der Patienten gaben keinen Drogenkonsum an, 24% zeigten einen niedrig-Risiko Alkoholkonsum, 18% zeigten einen ungesunden Alkoholkonsum, 15% Cannabiskonsum und 24% gaben den Konsum von Stimulanzien an. Cannabiskonsum war nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (kalkuliert nach VACS Index) assoziiert, Stimulanzienkonsum allerdings schon [126].

### 1.7.7 HIV und psychische Erkrankungen

Psychische Erkrankungen sind häufig mit einer HIV-Infektion assoziiert. Gründe dafür liegen darin, dass eine HIV-Infektion selbst mit einer hohen psychosozialen Belastung einhergehen kann und psychische Erkrankungen über ein assoziiertes Risikoverhalten die Ansteckungsgefahr für über Blut übertragbare Erkrankungen wie HIV und Hepatitis erhöhen [137-139].

In einem Review von 2015 ließ sich eine gepoolte HIV-Prävalenz von 6% bei US-Bürgern mit einer schweren psychischen Erkrankung (z.B. Schizophrenie, Schizoaffektive Störungen, bipolare Störung, Psychosen) feststellen. Im Vergleich dazu liegt bei der restlichen Bevölkerung der USA eine Prävalenz von 0.6% vor. Insgesamt besteht bei Patienten mit psychischen Erkrankungen in Ländern mit einer niedrigen Prävalenz von über das Blut übertragbaren Erkrankungen (USA, Europa) eine vergleichsweise hohe Prävalenz von diesen Erkrankungen (HIV, Hepatitis B und Hepatitis C) vor, wohingegen in Endemiegebieten der Anteil psychischer Erkrankungen verglichen mit der nicht-infizierten Bevölkerung gleich ist. Das Review stellte auch fest, dass die Daten aus Europa hier sehr limitiert sind [139].

Eine der häufigsten psychischen Komorbiditäten stellt die Depression dar. Die *Swiss HIV Cohort Study* fand eine kumulative Prävalenz von Depressionen 28.7%, bei Inzidenz von 3.9/100 Personenjahre und benennt als Risikofaktor für eine Depression weibliches Geschlecht und IVD Transmissionsmodus [140].

Im klinischen Alltag gehen amerikanische Studien dagegen von einer hohen Rate an Unterdiagnostizierung aus, ein 2012 veröffentlichtes Review mit dem Titel „Falling through the cracks: The gaps between depression prevalence, diagnosis, treatment and response in HIV care“ fasst die Problematik zusammen: Genannt wird im Review die US-amerikanische *HIV Cost and Service Utilization Survey* von 1995-1997, bei der bei 45% der Patienten mit den Zeichen einer Depression eine entsprechende Diagnose bekannt war. Neben einem Diagnosedefizit scheint auch ein Behandlungsdefizit vorzuliegen, so Auszüge aus der US-amerikanischen *HIV/AIDS Treatment Adherence, Health Outcomes, and Cost* Studie 2007. HIV-Patienten, bei denen eine psychische Erkrankung und ein Drogenmissbrauch bekannt waren, hatten in 59% der Fälle eine psychotherapeutische oder medikamentöse Behandlung ihrer psychischen Erkrankung erfahren. Nur 40% der bekannten Depressionen wurden medikamentös therapiert [141].

Eine medikamentöse Behandlung einer Depression mit selektiven Serotonin *Reuptake* Inhibitoren (SSRI) war in einer retrospektiven US-amerikanischen Studie von 2008 mit einer deutlich besseren ART-Adhärenz (gemessen an Viruslast und CD4+-Zellzahlen) als eine SSRI-unbehandelte Depression assoziiert [142].

Über die altersspezifischen Unterschiede bei HIV-Patienten mit Depression ist bisher wenig bekannt. So ist es zum Beispiel nach der aktuellen Studienlage unklar, ob bei Menschen, die mit HIV und AIDS leben, mit zunehmendem Alter vermehrt mit Depressionen zu rechnen ist. In der *Swiss HIV Cohort Study* wird mit einem höheren Patientenalter eine geringere Depressionsinzidenz assoziiert [140]. Dagegen zeigte die *Veterans Aging Cohort Study*, dass während bei der Vergleichspopulation die Depressionslast im Alter abnahm, HIV-positive Veteranen in allen Altersklassen eine gleich hohe Prävalenz von Depression zeigten [143].

## 1.8 Ziele der Arbeit

Der demographische Wandel der HIV-Population, die wirkungsstärkere ART und die höhere Therapieadhärenz unterstreichen die Bedeutung von neuen Studien, die die veränderte Situation von Menschen, die mit HIV und AIDS in Deutschland leben, beschreiben.

Problemfelder sehen wir bei einem weiterhin hohen Aufkommen von AIDS und *late presentation* einerseits, und einem generellen Alterungsprozess der HIV-Bevölkerung, assoziiert mit Multimorbidität und Polypharmazie andererseits. Das Verständnis und die Therapie der HIV-assoziierten Komorbiditäten ist komplex und bedarf weiterführender Forschung.

Nicht nur durch die Etablierung der kombinierten ART-Therapie, sondern auch durch gesundheitsökonomische Veränderungen wie die Einführung der Fallpauschalen (*DRG, Diagnosis related groups*) im Jahr 2004 hat sich die stationäre Therapie von HIV-Patienten verändert.

Mit dieser Studie wollen wir die Situation der klinisch spezialisierten HIV-Medizin anhand von Daten der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf beschreiben. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie stellt sich die aktuelle Situation von HIV-positiven Patienten in einem spezialisierten stationären Setting dar? Welche Unterschiede können wir zu der Situation vor 10 Jahren feststellen? Wie hat sich die Struktur der Kohorten entwickelt bezogen auf Alter, Geschlecht, Transmissionsmodus, Immunstatus, Aufenthaltsdauer und Mortalität?
- Welche ART nehmen die Patienten und welche Veränderungen können wir bezogen auf Schemata, Tablettenanzahl und Nebenwirkungen feststellen?
- Welche nicht-AIDS definierenden Erkrankungen werden bei HIV-positiven Patienten in einem spezialisierten stationären Setting behandelt? Lassen sich Veränderungen feststellen?
- Welche Entwicklungen und Herausforderungen lassen sich im Bereich der nicht-AIDS definierenden Komorbiditäten, Komedikation (nicht-ART Medikamente) und Risikofaktoren erkennen? Gibt es alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede?

Mit der Problematik aus dem Bereich der AIDS definierenden Erkrankungen wird sich Magdalena Furtak in einer separaten Studie auseinandersetzen (siehe Kooperation).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerfassung

Ziel war die Erfassung und Auswertung von Daten HIV-positiver Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2006, und vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2016 auf der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorfs stationär behandelt wurden. Wir nahmen personen-, krankheits- und therapiebezogene Daten auf. Das Erfassungsprogramm war Microsoft Excel. Eine genaue Aufführung der erfassten Daten ist dem nächsten Abschnitt zu entnehmen. Die Datenauswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt.

Es wurde jedem einzelnen HIV-Patienten eine individuelle Nummer zugeordnet, und spätere Behandlungen auch unter dieser Patientennummer geführt. So werden Doppellungen von Daten vermieden. Eine zweite Datei ließ für den Zeitpunkt der Studie den Rückschluss von Nummer auf den Klarnamen zu. Aus Datenschutzgründen befand sich diese Datei ausschließlich auf einem USB-Stick im Datenerfassungsraum des Gebäudes des Leberzentrums und wurde inzwischen gelöscht.

Die Datenerfassung erfolgte anhand von Arztbriefen, Aufnahmebögen, Laborwerten und ergänzend anhand der Datenbank der infektiologischen Ambulanz. Die Datenerfassung wurde zwischen Februar 2016 und August 2017 durchgeführt.

Insgesamt wurden 772 Fälle HIV-positiver Patienten untersucht, davon 418 Fälle im Zeitraum von 2005-2006 und 354 Fälle von 2014-2016. Die 772 Fälle wurden in den zwei Zeitspannen von 448 verschiedenen Patienten generiert. Der Unterschied zwischen Fallzahl und Patientenzahl kam durch Wiederaufnahmen derselben Patienten zustande.

Einen Sonderfall stellten 17 Patienten dar, die in beiden Zeitkategorien (2005-2006 und 2014-2016) stationär aufgenommen wurden. Sie wurden in der Auswertung auch für beide Zeitkategorien gezählt. Daher kamen wir bei dem Vergleich der Beobachtungszeiträume gegeneinander auf 465 Patienten, die miteinander verglichen wurden. Beim Vergleich anderer Kategorien, (zum Beispiel männliche Patienten verglichen mit weiblichen Patienten) wurden hingegen 448 Patienten miteinander verglichen. Dies liegt daran, dass wir die Patienten, die in beiden Beobachtungszeiträumen aufgenommen wurden, bei Auswertung anderer Fragestellungen nicht doppelt zählen wollen.

Die Patientenzahlen waren 231 im Zeitraum von 2005-2006 und 234 im Zeitraum von 2014-2016. Die unterschiedliche Länge der Beobachtungszeiträume nahmen wir zugunsten annähernd gleich großer Patientengruppen in Kauf.

Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission unter der Nummer 5334 vom 08.12.2015 vor. Einem Ergänzungsantrag um die zusätzliche Datenerfassung für das Jahr 2016 wurde am 07.04.2016 unter gleicher Studiennummer stattgegeben.

Umfang der erfassten Daten:

Personenbezogene Daten:

Geburtstag, Staatsangehörigkeit, Geschlecht, Transmissionsmodus, Größe, Gewicht, BMI, Raucherstatus.

Therapiebezogene Daten:

- ART: Schema, Einnahmefrequenz und Tablettenanzahl, gegebenenfalls aktuelle Umstellungen.
- Komedikation in Medikamentengruppen:  
Tuberkulostatika, sonstige Antibiotika, Antimykotika/ Antiparasitika, Virostatika, Protonenpumpeninhibitoren, Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika, Benzodiazepine/Z-Substanzen, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Diuretika, Antikoagulantien, Beta-Blocker, Digitalis, Kalziumkanalblocker, Nitrate, sonstige Antihypertensiva, Statine/Fibrate, Thrombozytenaggregationshemmer, Nicht-steroidale Anti-Inflammatorische Medikamente, Opiate, Bronchodilatoren, Muskelrelaxantien, Glukokortikoide, Zytostatika und ihr Schema, Insulin, orale Antidiabetika, Lactulose, Vitamin D, Folsäure und sonstige Medikamente.

Krankheitsbezogene Daten:

- Zeitpunkt der HIV- Erstdiagnose, aktuelle Viruslast und CD4+-Zellzahlen, ggf. Todesdatum und Todesursache, ggf. intensivmedizinische Therapie mit Dauer, Stadium der HIV-Infektion nach CDC- Klassifikation, Behandlungsanlässe (Aufnahmediagnosen) und Komorbiditäten (Diagnosen, die nicht unmittelbar in Zusammenhang mit Behandlungsanlass standen, aber relevant für den Krankheitsverlauf waren).

Es wurde in der Regel die erste auf dem Arztbrief aufgeführte Diagnose als Behandlungsanlass gewertet mit dem Ziel nur einen Behandlungsanlass pro Patienten zu werten. Bei unklaren Fällen wurde mithilfe der Epikrise der Aufnahmegrund festgestellt. Waren hier mehrere, voneinander unabhängige Gründe, die zu einer Aufnahme geführt hatten, wurden zwei Behandlungsanlässe erfasst.

Anhand des Behandlungsanlasses wurden die Fälle in Gruppen mit AIDS definierenden und Gruppen mit nicht AIDS definierenden Behandlungsanlässen unterteilt. Die Gruppierung erfolgte nach den revidierten *Center for Disease Control* (CDC) Richtlinien von 1993 [144].

Erfasste Komorbiditäten waren in der Regel chronische Erkrankungen – wie die chronische Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen oder psychische Komorbiditäten. Sollten im Arztbrief abgelaufene Diagnosen dokumentiert sein, so wurden diese ebenfalls als „Zustand nach“ Diagnosen dokumentiert.

Einige Diagnosen wurden anschließend in gepoolten Gruppen, wie z.B. „psychische Erkrankungen“, „nicht-AIDS definierende Malignome“ und „kardiovaskuläre Erkrankungen“ zusammengefasst. Eine Auflistung der zusammengefassten Diagnosen lässt sich dem Ergebnissteil entnehmen.

## 1.2 Datenauswertung

Die SPSS basierte Auswertung der Daten beinhaltete Chi<sup>2</sup>-Tests, Odds-ratio, T-Test, Mann-Whitney-U Test, und die Spearman Korrelation. Im Folgenden werden diese Tests und ihr Anwendungsgebiet näher erläutert.

Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0.05$  festgelegt. Gekürzt wurde das Signifikanzniveau, wie auch die anderen Werte, auf die zweite Nachkommastelle. Prozente wurden auf die erste Nachkommastelle gekürzt.

Chi<sup>2</sup>-Test: Dies ist ein nichtparametrisches Testverfahren, das Zusammenhänge zwischen zwei unabhängigen nominalskalierten Variablen testen kann. Voraussetzung ist eine erwartete Häufigkeit jeder Zelle von  $\geq 5$ . In unserer Studie war dies der meistangewendete Test. Mit dem Chi<sup>2</sup>-Test überprüften wir, ob die Ausprägung eines Merkmals in einer Kohorte häufiger vorkam. Zum Beispiel: traten ambulant erworbene Pneumonien in einer Kohorte häufiger auf? Bei erwarteten Häufigkeiten  $< 5$  wurde der exakte Fisher-Test durchgeführt.

Odds-ratio: Dieses, auch Quotenverhältnis genannte, nichtparametrische Testverfahren berechnet das relative Risiko durch einen bestimmten Risikofaktor (unabhängige Variable) ein Ereignis (abhängige Variable) zu erhalten. Das Ergebnis ist als signifikant zu betrachten, wenn im 95% Konfidenzintervall (95% KI) der Wert 1.00 nicht eingeschlossen ist. Ein Quotenverhältnis von 1,5 sagt aus, dass die Chance zu erkranken 1,5-fach erhöht ist. Dieser Test wurde zum Bestimmen von Risikofaktoren benutzt. Zum Beispiel: wie hoch ist das Risiko einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Rauchern im Vergleich mit Nichtrauchern?

T-Test für unabhängige Stichproben: Dieses parametrische Testverfahren dient zur Überprüfung ob die Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen signifikant voneinander abweichen. Voraussetzung ist wie bei allen parametrischen Testverfahren die Intervallskalierung und Normalverteilung. Bei gerichteter Fragestellung wird der t-Test einseitig berechnet. Diesen Test haben wir zur Bestimmung von Altersunterschieden benutzt.

Mann-Whitney-U: Dieses Testverfahren überprüft, ob sich die mittleren Ränge zweier unabhängiger Gruppen voneinander unterscheiden. Hierzu werden die ordinalskalierten (aber nicht normalverteilten) Variablen der Größe nach geordnet und ein mittlerer Rang erstellt. Mit diesem Test haben wir zum Beispiel Krankenhausverweildauern, Medikamentenzahlen oder CD4+-Zellzahlen zweier Gruppen verglichen. Unterschieden werden mittlerer Ränge zweier Werte.

Spearman Korrelation: Dies ist ein nichtparametrisches Testverfahren für ordinal- oder intervallskalierte Daten, die nicht normalverteilt sind. Es kann monoton steigende oder fallende Zusammenhänge abbilden. Mit diesem Verfahren haben wir zum Beispiel den Zusammenhang von Komedikation und Krankenhausverweildauer untersucht.

### Bezugsgrößen in der Datenauswertung

Die Daten wurden bezogen auf die Fallzahlen, die Patientenzahlen oder bezogen auf neue Behandlungsanlässe ausgewertet, je nach der untersuchten Variabel. Die jeweilige Bezugsgröße

lässt sich dem Text oder den Tabellen entnehmen. Dies wurde so durchgeführt, um Doppellungen bei Mehrfachaufnahmen zu vermeiden.

Unveränderliche Daten, wie z.B. der Transmissionsmodus, haben wir demnach nach Patientenzahlen ausgewertet. Wandelbare Daten, wie der Immunstatus (CD4+-Zellzahlen und Viruslast) wurden ausgewertet nach neuen Behandlungsanlässen. Daten, die für den Aufenthalt individuell unterschiedlich sind, wie zum Beispiel die Behandlungsdauer, wurden pro Fall ausgewertet.

Ein neuer Behandlungsanlass wurde so definiert, dass die Aufnahmediagnose ungleich der des letzten stationären Aufenthalts sein sollte, oder, beim gleichen Behandlungsanlass, dass zwischen den stationären Aufnahmen drei Monate oder mehr lagen. Dies ist eine Anlehnung an das in Deutschland geltende Quartal-System.

### 1.3 Kooperation

Es existiert eine Kooperations-Arbeit von Magdalena Furtak, die sich bei derselben Studienpopulation mit folgender Fragestellung befassen wird: „Veränderungen der universitären HIV Medizin: Charakteristika von Patienten mit Aids-definierenden Erkrankungen, ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel.“ Die Datenerfassung erfolgte mit Magdalena Furtak zusammen. Die spätere Auswertung, Recherche und Niederschrift der Arbeit erfolgte getrennt. Betreut wurden beide Arbeiten von Dr. med. Björn Jensen und PD Dr. med. Torsten Feldt als Doktorvater.

Außerdem gibt es eine Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Mark Oette des Augustinerinnen Krankenhauses in Köln, der ein ähnliches Projekt betreut.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Überblick

Es wurden insgesamt 772 Fälle HIV-positiver Patienten auf der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum 2005-2006 und 2014-2016 untersucht. Hiervon waren 304 Fälle AIDS definierende Behandlungsanlässe und 439 Fälle nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe. Es gab außerdem vier Fälle einer akuten HIV-Infektion (CDC A) und 12 Fälle einer, mit einem Immundefekt einhergehende Erkrankung, die nicht als AIDS definierend gilt (CDC B). In 13 Fällen konnte trotz sorgfältigen Aktenstudiums der Behandlungsanlass nicht genau festgelegt werden. Die „**Basischarakteristika aller Fälle**“ lassen sich der gleichnamigen **Tabelle 3** entnehmen.

**Tabelle 3: Basischarakteristika aller Fälle**

	2005-2006	2014-2016	Insgesamt
Fälle	418	354	772
CDC Kategorie			
Nicht-AIDS definierend	251 (60.0%)	188 (53.1%)	439 (56.9%)
AIDS definierend	145 (34.7%)	159 (44.9%)	304 (39.4%)
CDC A und B	10 (2.4%)	6 (1.7%)	16 (2.0%)
Unbekannt	12 (2.9%)	1 (0.3%)	13 (1.6%)
HIV-Erstdiagnose			
Ja	37 (8.9%)	59 (16.7%)	96 (12.4%)
Nein	377 (90.2%)	293 (82.8%)	670 (86.8%)
Unbekannt	4 (1%)	2 (0.6%)	6 (0.8%)
Weiterbehandlung auf Intensivstation			
Ja	15 (3.6%)	28 (7.9%)	43 (5.6%)
Nein	403 (95.4%)	336 (92.1%)	729 (94.4%)
Neuer Behandlungsanlass			
Ja	295 (70.6%)	274 (77.4%)	569 (73.7%)
Nein	120 (28.7%)	80 (22.6%)	200 (25.9%)
Unbekannt	3 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)
Krankenhausverweildauer	14.7 (SD16.4)	17.2 (SD22.7)	15.8 (SD19.6)

**CDC: Center for disease control Klassifikation, nAB: nicht-AIDS definierender Behandlungsanlass, AB: AIDS definierender Behandlungsanlass**

Die 772 Fälle wurden in den zwei Zeitkategorien (2005-2006 und 2014- 2016) von 448 Patienten generiert, wobei 17 Patienten in beiden Zeitkategorien behandelt wurden. Der Unterschied zwischen Fallzahl und Patientenzahl kommt durch Wiederaufnahmen derselben Patienten zustande. Die Auswertung patientenbezogener Charakteristika der Studienpopulation (z.B. Geschlecht, Transmissionsmodus) lassen sich **Tabelle 4: „Patientenbezogene Charakteristika“** entnehmen. Patienten mit unbekanntem Transmissionsmodus waren in 95% der Fälle Männer.

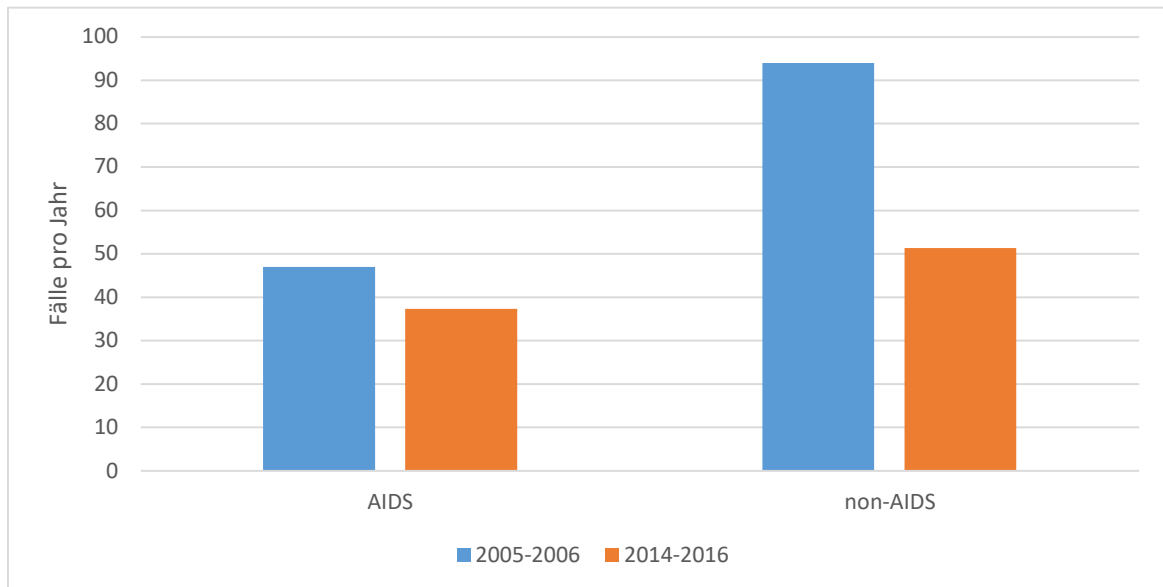
**Tabelle 4: Patientenbezogene Charakteristika**

	2005-2006	2014-2016	Insgesamt
Patienten	231	234	465
Geschlecht			
Männlich	180 (77.9%)	191 (81.9%)	371 (79.8%)
Weiblich	51 (22.1%)	43 (18.1%)	94 (20.2%)
Transmissionsmodus			
Bekannt	196 (84.8%)	194 (82.9%)	390 (83.9%)
Unbekannt	35 (15.2%)	40 (17.1%)	75 (16.1%)
Transmissionsmodus falls bekannt			
MSM	97 (42.0%)	92 (39.3%)	189 (40.6%)
HET	67 (29.0%)	65 (27.8%)	132 (28.4%)
IVD	35 (15.2%)	38 (16.2%)	73 (15.7%)
Blutprodukte	1 (0.4%)	6 (2.6%)	7 (1.5%)
Staatsangehörigkeit			
Deutsch	195 (84.4%)	198 (84.6%)	393 (84.5%)
Europäisches Ausland	11 (4.8%)	10 (4.3%)	21 (4.5%)
Afrika	15 (6.5%)	14 (6.0%)	29 (6.2%)
Süd-Ost-Asien	5 (2.2%)	3 (1.3%)	8 (1.7%)
Ehem. UDSSR	0	3 (1.3%)	3 (0.6%)
Andere	5 (2.2%)	6 (2.6%)	11 (2.4%)
In-Krankenhaus-Mortalität			
Ja	20 (8.7%)	14 (6.0%)	34 (7.3%)
Nein	211 (91.3%)	220 (94.0%)	432 (92.7%)
Alter			
<50. LJ	158 (68.4%)	135 (58.2%)	293 (63.3%)
≥50. LJ	73 (31.6%)	97 (41.8%)	170 (36.7%)
Raucherstatus			
Nichtraucher	60 (26.0%)	43 (18.4%)	103 (22.2%)
Raucher	120 (51.9%)	110 (47.0%)	230 (49.5%)
Ex-Raucher	15 (6.5%)	12 (5.1%)	27 (5.8%)
Unbekannt	36 (15.6%)	69 (29.5%)	105 (22.6%)
C2-Abusus			
Ja	28 (12.1%)	29 (12.4%)	57 (12.3%)
Nein oder unbekannt	203 (87.9%)	205 (87.6%)	408 (87.7%)
Durchschnittlicher BMI	22.19	22.52	22.35
BMI Männer	22.26	22.31	22.34
BMI Frauen	21.88	23.02	22.41

**MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, HET: Heterosexueller Transmissionsmodus oder Herkunft aus einem Endemiegebiet, IVD: Intravenöser-Drogenkonsum, LJ: Lebensjahr, BMI: *Body mass index***

Über die Zeiträume von 2005-2006 auf 2014-2016 sind die jährlichen Patientenzahlen um ein Drittel zurückgegangen. So hatten wir 2005-2006 durchschnittlich 170 Aufnahmen und 116 Patienten pro Jahr, 2014-2016 waren es 117 Aufnahmen bei 78 Patienten jährlich.

Diese Abnahme zeigte sich insgesamt, jedoch war bei nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen die Reduktion größer. In der Gruppe der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe sanken die Zahlen von 126 Fälle bei 73 Patienten pro Jahr auf 62 Fälle bei 44 Patienten jährlich. In der Patientengruppe mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen fielen die Zahlen von 73 Fällen bei 39 Patienten jährlich auf 53 Fälle bei 31 Patienten pro Jahr. Der Verlauf anhand „neuer Behandlungsanlässe“ lässt sich **Abb. 7: „(..) relative Zunahme von AIDS“** entnehmen (AIDS: 47/Jahr → 37.3/Jahr, non-AIDS 94/Jahr → 51.3/Jahr).



**Abb. 7: Abnahme der jährlichen neuen Behandlungsanlässe – relative Zunahme von AIDS**

Diese Dynamik führt zu einem stärkeren Abfall der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe (60.0% → 53.1%  $p < 0.01$ ). Relativ nahmen die AIDS definierenden Behandlungsanlässe zu (34.7 → 44.9%,  $p < 0.01$ ), und machten 2014-2016 knapp die Hälfte aller Fälle aus. Die verbliebenen 2% der Aufnahmen waren CDC A und B assoziiert, oder es ließ sich kein eindeutiger Behandlungsanlass feststellen.

Aufgeschlüsselt nach Transmissionsmodus sahen wir folgenden Verlauf: den höchsten Anteil nicht-AIDS definierender Behandlungsanlässe hatten Patienten mit IVD-Transmissionsmodus (71.7% vs. 54.0% Rest,  $p < 0.07$ ). Patienten mit unbekanntem Transmissionsmodus (49.1% vs. 37.7% Rest,  $p = 0.05$ ) und Patienten mit HET-Transmissionsmodus (49.5% vs. 35.5% Rest,  $p < 0.01$ ) hatten den höchsten Anteil AIDS definierender Behandlungsanlässe. In allen Transmissionsgruppen kam es zu einem Abfall der Fälle pro Jahr, hierbei fiel in allen Gruppen der Anteil nicht-AIDS definierender Anlässe stärker ab als der AIDS definierender Behandlungsanlässe. Insbesondere betroffen ist die Gruppe der MSM, bei der sich eine drastische Reduzierung der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe bei weiterhin hoher AIDS Fallzahl zeigt. Die durchschnittlichen jährlichen Fallzahlen lassen sich **Tabelle 5: „Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Transmissionsmodus und Behandlungsanlass“** entnehmen, die Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil von AIDS bzw. nicht-AIDS definierender Behandlungsanlässe in den jeweiligen Transmissionsgruppen zum Beobachtungszeitraum. Fehlende Prozente ergeben sich aus CDC A und B Diagnosen oder Behandlungsanlässen, die sich nicht näher zuordnen ließen. Analog dazu zeigt **Tabelle 6** den Verlauf nach Patientengeschlecht, **Tabelle 7** nach Patientenalter.

**Tabelle 5: Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Transmissionsmodus und Behandlungsanlass**

		2005-2006		2014-2016	
Unbekannt	AIDS	17	56.7%	5.7	40.5%
Unbekannt	Non-AIDS	12	40.0%	8.3	59.5%
MSM	AIDS	25.5	27.4%	20.3	46.9%
MSM	Non-AIDS	60.5	65.1%	22	50.8%
HET	AIDS	25.5	45.1%	18.3	54.5%
HET	Non-AIDS	28.5	59.4%	14.3	42.6%
IVD	AIDS	4.5	16.1%	8.3	35.2%
IVD	Non-AIDS	23	82.1%	15	63.4%
Blutprodukte	AIDS	0	0%	0.3	10.0%
Blutprodukte	Non-AIDS	1.5	100%	3	90.0%

**MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, HET: Heterosexueller Transmissionsmodus oder Herkunft aus einem Endemiegebiet, IVD: Intravenöser-Drogenkonsum**

**Tabelle 6: Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Geschlecht und Behandlungsanlass**

		2005-2006		2014-2016	
Frauen	AIDS	18.5	42.5%	11.6	46.7%
Frauen	Non-AIDS	22.5	51.7%	13	52.0%
Männer	AIDS	54	32.7%	41.3	44.4%
Männer	Non-AIDS	102.5	62.1%	49.6	53.4%

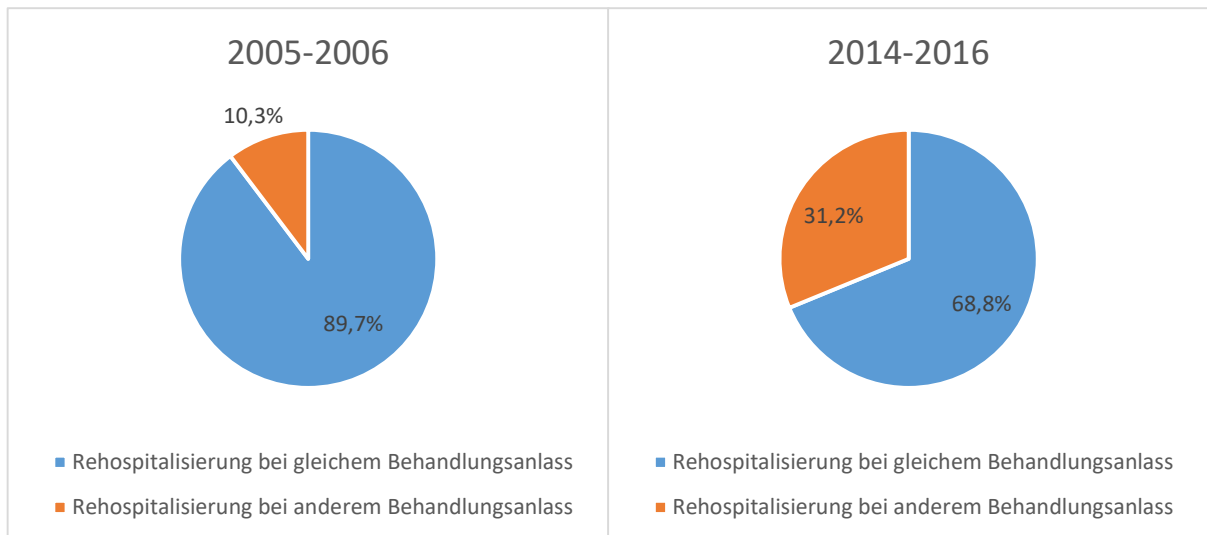
**Tabelle 7: Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Alter**

		2005-2006		2014-2016	
< 50. LJ	AIDS	57	41.5%	33.7	50.2%
< 50. LJ	Non-AIDS	74.5	54.2%	31.7	47.3%
≥ 50. LJ	AIDS	15.5	21.7%	19.3	38.4%
≥ 50. LJ	Non-AIDS	51	71.3%	45.5	60.3%

**LJ: Lebensjahr**

Neben der Anzahl der stationären Behandlungen nehmen auch die Rehospitalisierungen ab: 2005-2006 waren 28.7% der Fälle Rehospitalisierungen bei gleichem Behandlungsanlass, 2014-2016 war dies in 22.7% der Fälle so ( $p=0.04$ ).

Insgesamt wurden 307 Fälle von Patienten generiert, die mehr als einmal in den Beobachtungszeiträumen behandelt wurden. Der Anteil von Patienten, die mehr als einmal stationär behandelt wurden ist in etwa gleichgeblieben (30.7% → 29.1%). 2005-2006 war ca. jede zehnte Wiederaufnahme wegen eines anderen Behandlungsanlass, 2014-2016 betraf dies jede dritte Rehospitalisierung (10.3% → 31.2%; s. **Abb. 8: „Rehospitalisierungen 2005-2006 und 2014-2016: Zunahme anderer Behandlungsanlässe“**).



**Abb. 8: Rehospitalisierungen 2005-2006 und 2014-2016: Zunahme anderer Behandlungsanlässe**

Die Anzahl der HIV-Erstdiagnosen ist mit 18.5 pro Jahr 2005-2006 (37 Fälle, 8.9%) und 19.3 pro Jahr 2014-2016 (59 Fälle, 16.7%) ebenfalls annähernd gleichgeblieben, wobei die Relevanz bezogen auf die Fallzahlen zugenommen hat ( $p < 0.01$ ).

### 3.2 Immunstatus

Der Immunstatus wurde mithilfe der Viruslast und CD4+-Zellzahlen abgebildet. Bezogen wurden diese Parameter auf alle neuen Behandlungsanlässe. Als Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze galten Werte ab  $\leq 50$  Kopien/mL

Innerhalb der letzten zehn Jahre sahen wir eine signifikante Zunahme der Patienten, die mit einer nicht detektierbaren Viruslast aufgenommen wurden. Konsekutiv kam es zu einer Abnahme der Patienten mit Viruslasten von  $> 200$  Kopien/mL und der Patienten mit Viruslasten von 51-200 Kopien/mL.

Betrachtet man Fälle mit ART vor stationärer Behandlung, stieg ebenfalls der Anteil supprimierter Viruslast deutlich an (44.9%  $\rightarrow$  62.5%,  $p < 0.01$ , siehe **Tabelle 8: „Viruslastverteilung in der Studienpopulation“**).

**Tabelle 8: Viruslastverteilungen in der Studienpopulation**

	2005-2006	2014-2016	total	p
Viruslast in allen Fällen mit neuem Behandlungsanlass				
Unterhalb der Nachweisgrenze	29.1%	42.1%	35.5%	<0.01
51-200 Kopien/mL	11.2%	7.5%	9.4%	
> 200 Kopien/mL	59.6%	50.4%	55.1%	
Viruslast in allen Fällen mit ART vor Hospitalisierung				
Unterhalb der Nachweisgrenze	44.9%	62.5%	53.8%	<0.01
51-200 Kopien/mL	15.4%	10.6%	13%	
> 200 Kopien/mL	39.7%	26.9%	33.2%	

Für alle Transmissionsmodi sahen wir eine deskriptive Zunahme der supprimierten Viruslast ( $\leq 50$  Kopien/mL) und eine Abnahme der hohen Viruslasten ( $>200$  Kopien/mL). Dennoch blieb die Prävalenz einer nicht-supprimierten Viruslast insgesamt hoch, mit knapp jedem zweiten neuen Behandlungsanlass betroffen. Der höchste Anteil waren Patienten aus Endemiegebieten (s. **Tabelle 9: „Transmissionsmodus-bezogene Viruslast“**).

**Tabelle 9: Transmissionsmodus-bezogene Viruslast**

Transmissionsmodus	2005-2006				2014-2016			
	VLnd	50-200/mL	>200/mL	N	VLnd	50-200/mL	>200/mL	N
Fehlende Angabe	33.3%	10.0%	56.7%	30	41.9%	9.7%	48.4%	31
MSM	29.5%	10.7%	59.8%	112	42.2%	8.8%	49.0%	102
HET	29.7%	12.2%	58.1%	74	34.8%	4.3%	60.9%	69
IVD	23.3%	11.6%	65.1%	43	48.8%	4.7%	46.5%	43

**MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, HET: Heterosexueller Transmissionsmodus oder Herkunft aus einem Endemiegebiet, IVD: Intravenöser-Drogenkonsum, VLnd: Viruslast nicht detektierbar**

Bei vortherapierten Patienten sahen wir einen Anstieg der CD4+-Zellzahlen ( $266/\mu\text{L} \rightarrow 337/\mu\text{L}$ ,  $p=0.04$ , s. Tabelle 10). Hierbei stieg die Zahl insbesondere bei vortherapierten Patienten mit nicht-AIDS definierendem Behandlungsanlass deutlich an ( $281/\mu\text{L} \rightarrow 455/\mu\text{L}$ ,  $p<0.01$ ). Bezogen auf alle Patienten zeigte sich Vortherapie-unabhängig keine nennenswerte Änderung der CD4+-Zellzahlen ( $245/\mu\text{L} \rightarrow 268/\mu\text{L}$ ,  $p=0.97$ ). Die durchschnittlichen CD4+-Zellzahlen lassen sich **Tabelle 10: „CD4+-Zellzahlen in der Studienpopulation“** entnehmen.

**Tabelle 10: CD4+-Zellzahlen in der Studienpopulation (bei neuem Behandlungsanlass)**

	2005-2006	2014-2016
CD4+-Zellzahlen in allen Fällen mit neuem Behandlungsanlass		
Alle Patienten	245/ $\mu\text{L}$ (SD 254/ $\mu\text{L}$ )	268/ $\mu\text{L}$ (SD 307/ $\mu\text{L}$ )
nAB	284/ $\mu\text{L}$ (SD 246/ $\mu\text{L}$ )	412/ $\mu\text{L}$ (SD 339/ $\mu\text{L}$ )
CD4+-Zellzahlen in allen Fällen mit ART vor stationärer Behandlung		
Alle Patienten	266/ $\mu\text{L}$ (SD 257/ $\mu\text{L}$ )	337/ $\mu\text{L}$ (SD 333/ $\mu\text{L}$ )
nAB	281/ $\mu\text{L}$ (SD 233/ $\mu\text{L}$ )	455/ $\mu\text{L}$ (SD 348/ $\mu\text{L}$ )

**nAB: nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe, SD: Standardabweichung**

Die Anzahl der CD4+-Zellzahlen korrelierte negativ mit der Krankenhausverweildauer ( $r=-.27$ ,  $p<0.01$ ).

Bis auf Patienten mit IVD-Transmissionsmodus sahen wir bei allen Transmissionsmodi einen Anstieg der durchschnittlichen CD4+-Zellzahlen, wobei Patienten mit heterosexuellem Transmissionsmodus 2014-2016 den durchschnittlich niedrigsten CD4+-Wert hatten. Niedrige CD4+-Zellzahlen hatten auch Patienten mit einem unbekanntem Transmissionsmodus (s. **Tabelle 11: „Transmissionsmodus-bezogene CD4+-Zellzahlen“**).

**Tabelle 11: Transmissionsmodus-bezogene CD4+-Zellzahlen (bei neuem Behandlungsanlass)**

Transmissionsmodus	2005-2006	N (2005-2006)	2014-2016	N (2014-2016)
Fehlende Angabe	235/ $\mu$ L (SD 213/ $\mu$ L)	34	250/ $\mu$ L (SD 280/ $\mu$ L)	33
MSM	260/ $\mu$ L (SD 266/ $\mu$ L)	113	307/ $\mu$ L (SD 359/ $\mu$ L)	104
HET	174/ $\mu$ L (SD 179/ $\mu$ L)	80	223/ $\mu$ L (SD 296/ $\mu$ L)	68
IVD	339/ $\mu$ L (SD 331/ $\mu$ L)	45	267/ $\mu$ L (SD 208/ $\mu$ L)	44

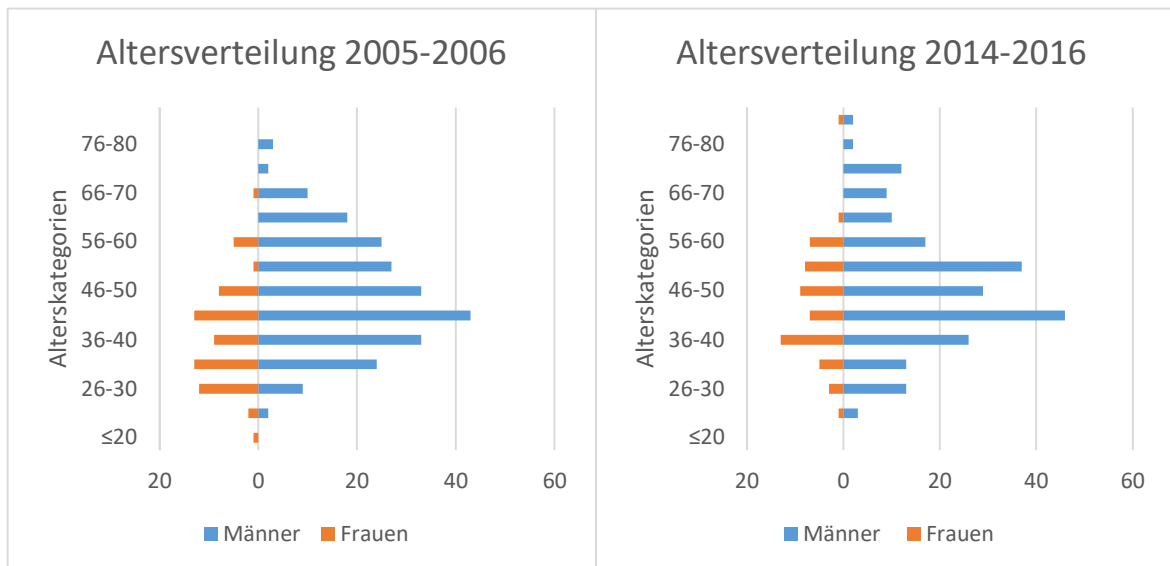
MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, HET: Heterosexueller Transmissionsmodus oder Herkunft aus einem Endemiegebiet, IVD: Intravenöser-Drogenkonsum, SD: Standardabweichung

### 3.3 Altersstruktur

Die Analyse des Durchschnittsalters wurde auf die einzelnen Patienten bezogen.

Das durchschnittliche Alter aller Patienten lag bei 46 Jahren und ist über den Beobachtungszeitraum signifikant von 45 Jahren (SD 11) in 2005-2006 auf 48 Jahre (SD 12) in 2014-2016 angestiegen ( $p=0.02$ ).

Insgesamt waren 165 (37%) Patienten 50 Jahre und älter. Der Anteil dieser Patienten hat über den Beobachtungszeitraum zugenommen (32%  $\rightarrow$  42%,  $p=0.02$ ). Betrachtet man die Dynamik in der Gruppe der >40-Jährigen ist der Unterschied nicht signifikant (67.1%  $\rightarrow$  73.3%,  $p=0.15$ ). Das durchschnittliche Alter in Alterskategorien lässt sich **Abb. 9: „(...) Alterspyramiden nach Geschlecht“** entnehmen.



**Abb. 9: 5-Jahres Alterskategorien: Alterspyramiden nach Geschlecht**

Insbesondere betroffen vom Anstieg des Durchschnittsalters waren weibliche Patienten und Patienten mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen. Bei Frauen ließ sich ein Anstieg der über 50-jährigen Patientinnen von 11.8% auf 33.3% verzeichnen ( $p<0.01$ ), bei Patienten mit nicht-AIDS definierendem Behandlungsanlass stieg auch der Anteil der älteren Patienten auf etwas mehr als die Hälfte an (39.4%  $\rightarrow$  51.3%,  $p=0.03$ ). Bei männlichen Patienten war, ungeachtet des Behandlungsanlasses, der Zuwachs nicht signifikant (37,2%  $\rightarrow$  43,7%,  $p=0.21$ , siehe **Abb. 10: „Anteil**

der Patienten  $\geq 50$ . Lebensjahrs, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Erhebungsjahr“). So schrumpfte auch der Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten von acht auf vier Jahre. Trotzdem blieben Männer 2014-2016 weiterhin die ältere Patientengruppe (Männer: 48 Jahre SD 13 Frauen: 44 Jahre SD 10 in 2014-2016,  $p=0.04$ ).

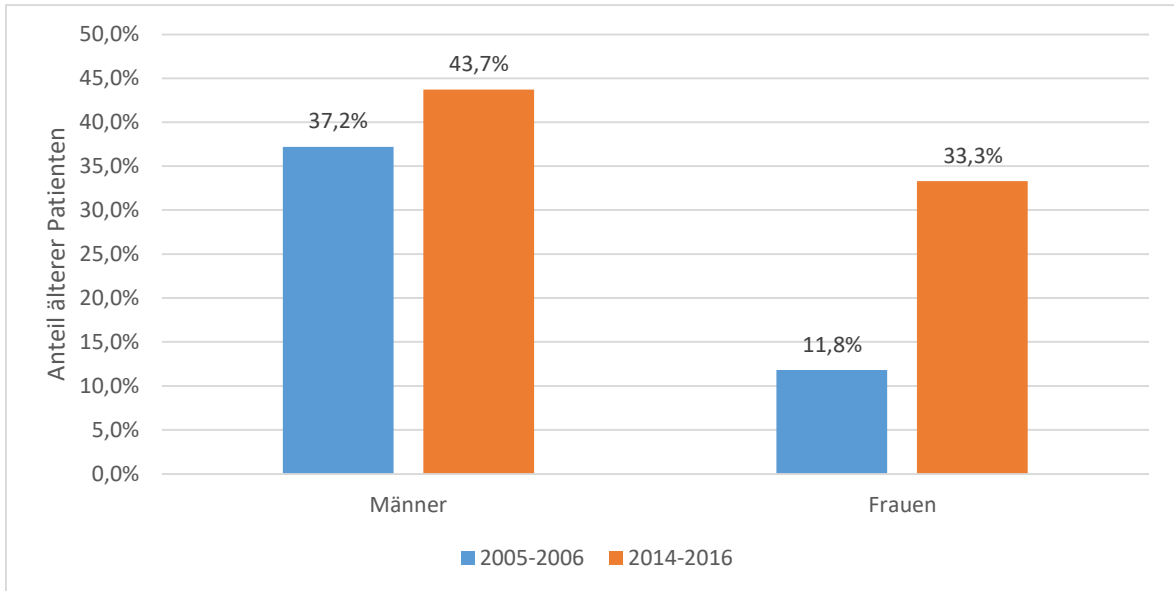


Abb. 10: Anteil der Patienten  $\geq 50$ . Lebensjahr, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Erhebungsjahr

Bei ART-Vortherapie hatten ältere Patienten ( $\geq 50$  Jahre) häufiger einen nicht- AIDS definierenden Behandlungsanlass, häufiger eine supprimierte Viruslast und eine höhere CD4+-Zellzahl als jüngere Patienten (siehe **Tabelle 12: „immunologische Marker bei vortherapierten Patienten nach Patientenalter“**).

**Tabelle 12: Immunologische Marker bei vortherapierten Fällen nach Patientenalter**

	<50 Jahre	$\geq 50$ Jahre	p
nAB	63.7%	81.4%	<0.01
Supprimierte Viruslast	38.1%	73.4%	<0.01
CD4+-Zellzahlen	260	352	<0.01

nAB: nicht-AIDS definierender Behandlungsanlass

Ungeachtet der Vortherapie zeigte sich allerdings auch bei älteren Patienten eine relative Zunahme von AIDS-definierenden Behandlungsanlässen pro Jahr. Die Fälle von AIDS zeigten einen kleinen Anstieg von 15.5 Fälle/Jahr 2005-2006 (10 Behandlungsanlässe/Jahr) auf 19.3 Fälle/Jahr (11.3 Behandlungsanlässe/Jahr) 2014-2016, wobei die gesamten Fälle pro Jahr von 51 (37 Behandlungsanlässe) auf 30.3 (26 Behandlungsanlässe) sanken. Dies führte, wie auch bei dem Gesamtkollektiv, zu einer relativen Zunahme der AIDS definierenden Behandlungsanlässe (20.4%  $\rightarrow$  29.8%,  $p=0.14$ ) und nach Fallzahl (21.7%  $\rightarrow$  38.4%,  $p<0.01$ ).

Bei jüngeren Patienten (< 50. LJ) sank, ungeachtet einer Vortherapie, die Zahl AIDS definierender Behandlungsanlässe von 36 auf 26 pro Jahr. Die Zahl nicht-AIDS definierender Behandlungsanlässe fiel allerdings stärker ab von 57 pro Jahr auf 25 pro Jahr, sodass AIDS definierende Behandlungsanlässe relativ anstiegen (39.4%  $\rightarrow$  51.6%,  $p=0.03$ ). Diese Daten lassen sich **Abb. 11: „AIDS- und Nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe pro Jahr, nach Alter“** entnehmen.



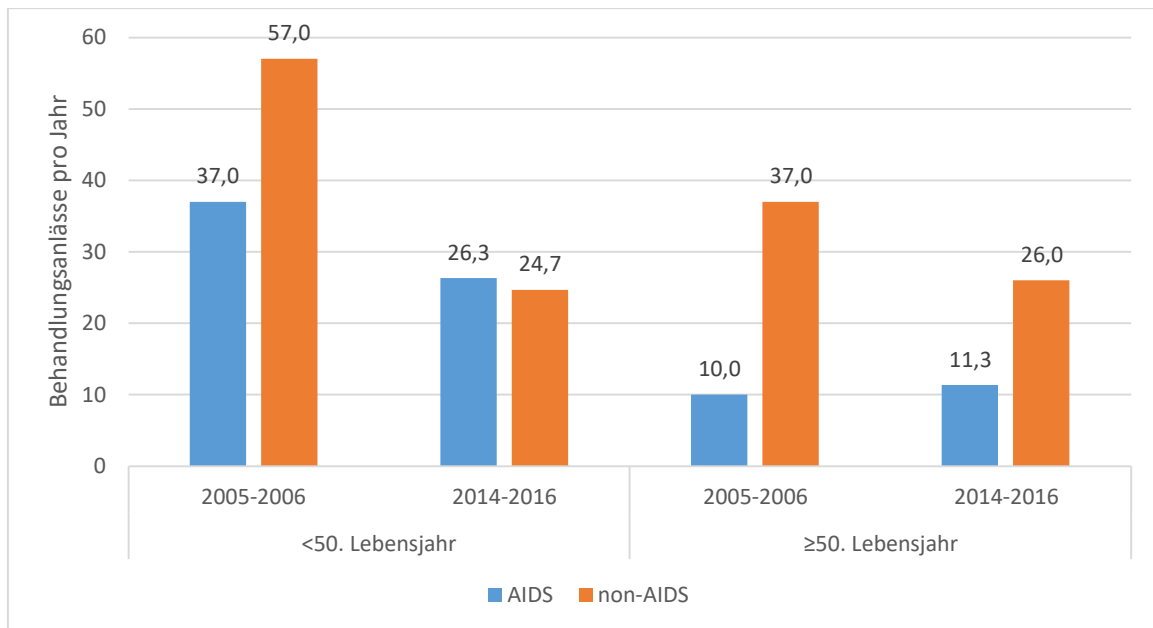


Abb. 11: AIDS- und Nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe pro Jahr, nach Alter

Ebenso verhielt es sich mit der Zahl der HIV-Erstdiagnosen. Die relative Zunahme der HIV-Erstdiagnosen war bei kleiner Fallzahl bei älteren Patienten nicht signifikant (3 Fälle pro Jahr → 4.3 Fälle pro Jahr, 4.2% → 8.6%,  $p=0.31$ ). Bei jüngeren Patienten zeigte sich ein stabiler Verlauf der HIV-Erstdiagnosen (15.5 Fälle/Jahr → 15 Fälle/Jahr). Bezogen auf die gesunkenen Fallzahlen gewinnen so die HIV-Erstdiagnosen in diesem Patientenkollektiv an Relevanz (11.3% → 22.4%,  $p<0.01$ ).

Die Krankenhausverweildauer bei Patienten oberhalb des 50. Lebensjahrs betrug in der gesamten Studienpopulation durchschnittlich 13 Tage, wohingegen jüngere Patienten etwa 18 Tage stationär behandelt wurden (12.8 SD 13.1 vs. 17.8 SD 22.5,  $p<0.01$ ). Dabei blieb die Krankenhausverweildauer der über 50-jährigen Patienten im Beobachtungszeitraum stabil bei 13 Tagen (12.9 SD 14.2 vs. 12.6 SD 12,  $p=0.3$ ), während die der jüngeren Patienten von durchschnittlich 16 Tagen auf 21 Tage weiter zugenommen hat (15.6 SD 18.5 vs. 20.7 SD 27.8,  $p=0.04$ ). Dass jüngere Patienten länger stationär behandelt wurden als ältere Patienten, ließ sich sogar innerhalb der Gruppe der AIDS-definierenden Behandlungsanlässe nachweisen (23.4 SD 25.8 vs. 14.5 SD 12.5,  $p<0.01$ ). Innerhalb der Gruppe der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe zeigte sich kein altersabhängiger Unterschied in der Behandlungsdauer (<50 LJ 12.6 SD 17.5 vs. 11.9 SD 12.8,  $p=0.23$ ).

#### Body mass index

Der durchschnittliche *body mass index* (BMI) lag bei 22.4 (SD 2.7). Durchschnittlich und auch bezogen auf verschiedene BMI Kategorien (Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht) lassen sich über den Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede feststellen ( $p>0.05$ ), s. **Tabelle 13: „BMI-Kategorien über die Zeit“**. Bei Patienten mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen ließ sich häufiger ein adipöser, bei Patienten mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen häufiger untergewichtiger (<18.5kg/M<sup>2</sup>) BMI beschreiben, ohne statistische Signifikanz ( $p>0.05$ , s. **Tabelle 14: „BMI-Kategorien bei Patienten mit AIDS- und nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen“**). In **Abb. 12** sind die BMI-Kategorien detaillierter ausgearbeitet.

Bei 10.2% der Patienten ließ sich kein BMI ermitteln, diese Patienten wurden in die Auswertung nicht einbezogen.

**Tabelle 13: BMI-Kategorien über die Zeit**

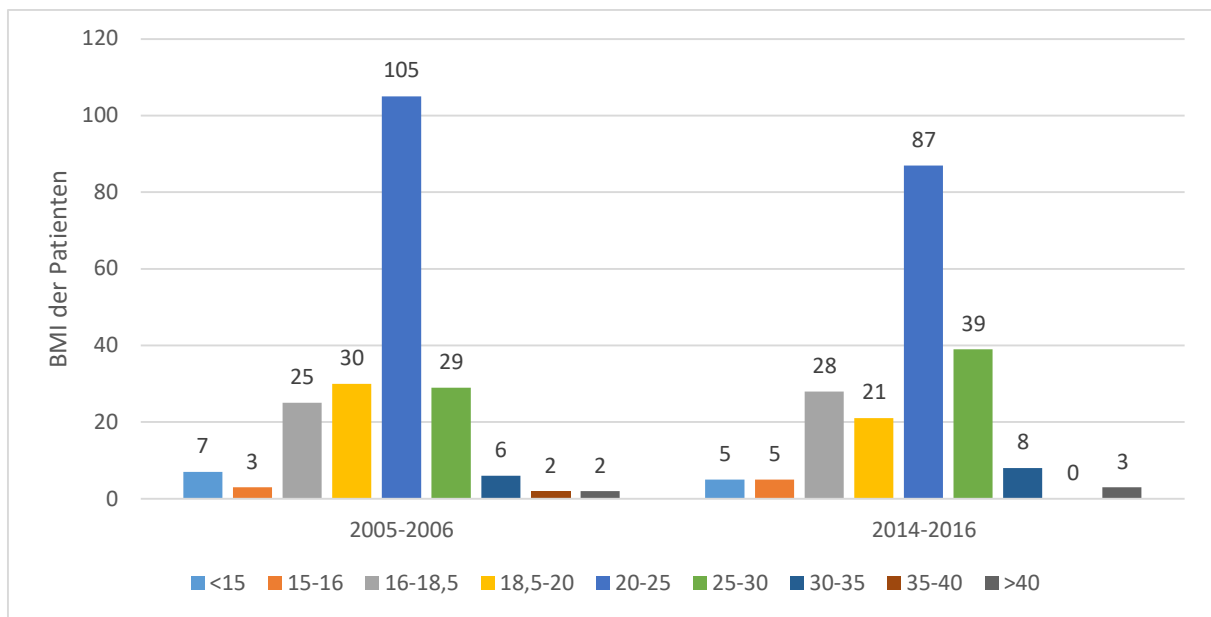
	2005-2006	2014-2016	Gesamt
BMI <18.5	15.2%	16.2%	15.7%
BMI 18.5-25	68.0%	62.4%	65.2%
BMI >25	16.9%	21.4%	19.1%

**BMI: Body mass index**

**Tabelle 14: BMI-Kategorien bei Patienten mit AIDS- und nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen**

	AIDS	Non-AIDS
BMI <18.5	20.8%	12.6%
BMI 18.5- 25	63.9%	65.8%
BMI >25	15.3%	21.6%

**BMI: Body mass index**



**Abb. 12: BMI Kategorien in kg/M², Kategorien: <15 sehr schweres Untergewicht, 15-16 schweres Untergewicht, 16-18,5: Untergewicht, 18,5-20: schlankes Normalgewicht, 20-25: Normalgewicht, 25-30: Übergewicht, 30-35: Adipositas Grad I, 35-40 Adipositas Grad II, >40: Adipositas Grad III und höher**

Der BMI bei Fällen mit ART-Vortherapie und Therapie-naiven Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied (23.1kg/m² mit Vortherapie vs. Therapie-naiv 22.0kg/m², p=0.12).

### 3.4 ART (Antiretrovirale Therapie)

Erfasst wurde, ob vor Aufnahme eine ART verschrieben wurde, ob es einen Wechsel in der ART während des stationären Aufenthalts gab und welche ART bei Entlassung verschrieben wurde. Einzelsubstanzen und Kombinationspräparate wurden getrennt erfasst. Ein Wechsel der ART-Therapieschemas war häufig und kam in 12% der Fälle vor. Die folgende Auswertung ist auf alle

Fälle bezogen. Ausgenommen sind Todesfälle bei der Fragestellung der Entlassmedikation, daher kommen unterschiedliche Bezugsgrößen bei der Auswertung von ART bei Aufnahme und bei Entlassung zustande (Vergleich Tabelle 15, 16, 17).

Die ART-Verschreibung vor stationärer Behandlung ist in Fällen vorbekannter HIV-Infektion angestiegen (74.5% → 83.6%, p=0.03, siehe **Tabelle 15: „ART vor stationärer Behandlung, unter Ausschluss von HIV-Erstdiagnosen und nach Entlassung“**). Ebenso ist die Rate an ART-Verschreibungen bei Entlassung stark angestiegen (77.4% → 94.4%, p<0.01). Im Gegenzug sind Fälle von verzögerter ART-Einleitung, also Fälle, in denen bei Therapie-naiven Patienten keine ART initiiert wurde, deutlich seltener geworden (62.2% (69/111) → 14.3% (14/98), p<0.01, siehe **Tabelle 16: „ART-Initiierung in Fällen ohne Vortherapie verglichen mit verzögerter ART-Einleitung“**). Fälle mit verzögerter ART-Einleitung waren mehrheitlich nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe (68% vs. andere 32% (AIDS, CDC A und CDC B), p<0.01).

Die durchschnittliche CD4+-Zellzahl bei ART-Herausverzögerung war 2014-2016 deutlich höher als 2005-2006 (495 CD4+-Zellen/μL SD 256 2014-2016 vs. 256 CD4+-Zellen/μL SD 285 2005-2006, p<0.01). Lediglich in drei Fällen wurde ART 2014-2016 bei CD4+-Zellzahlen unter 350/μL nicht initiiert (siehe **Tabelle 17: „CD4+-Zellzahlen nach Kategorien bei verzögerter ART-Einleitung“**).

Dies betraf zwei Fälle im Rahmen der Therapie einer pulmonalen Tuberkulose und einen Fall mit ungenügender Therapieadhärenz. 2014-2016 wurde außerdem in einem Fall eine präexistierende ART während des stationären Aufenthalts bei Unverträglichkeit und gutem Immunstatus abgesetzt. Die CD4+-Zellzahlen bei ART-Herausverzögerung lassen sich **Abb. 13: „CD4+-Zellzahlen bei verzögerter ART-Einleitung“** entnehmen.

In vier Fällen aus 2005-2006, in denen keine Art initiiert wurde, konnte den Daten keine aktuelle CD4+-Zellzahl entnommen werden.

**Tabelle 15: ART vor stationärer Behandlung, unter Ausschluss von HIV-Erstdiagnosen und nach Entlassung, zu beachten sind die unterschiedlichen Bezugsgrößen**

	2005-2006	2014-2016	Total	P
PRÄ gesamt	67.7% (283/418)	69.8% (247/354)	68.7% (530/772)	0.88
PRÄ HIV-bekannt	74.5% (281/377)	83.6% (245/293)	78.5% (526/670)	0.03
POST	77.4% (308/398)	94.4% (321/340)	85.2% (629/738)	<0.01

PRÄ gesamt: ART vor stationärer Behandlung; PRÄ HIV-bekannt: Ausschluss von HIV-Erstdiagnosen; nach Entlassung: POST

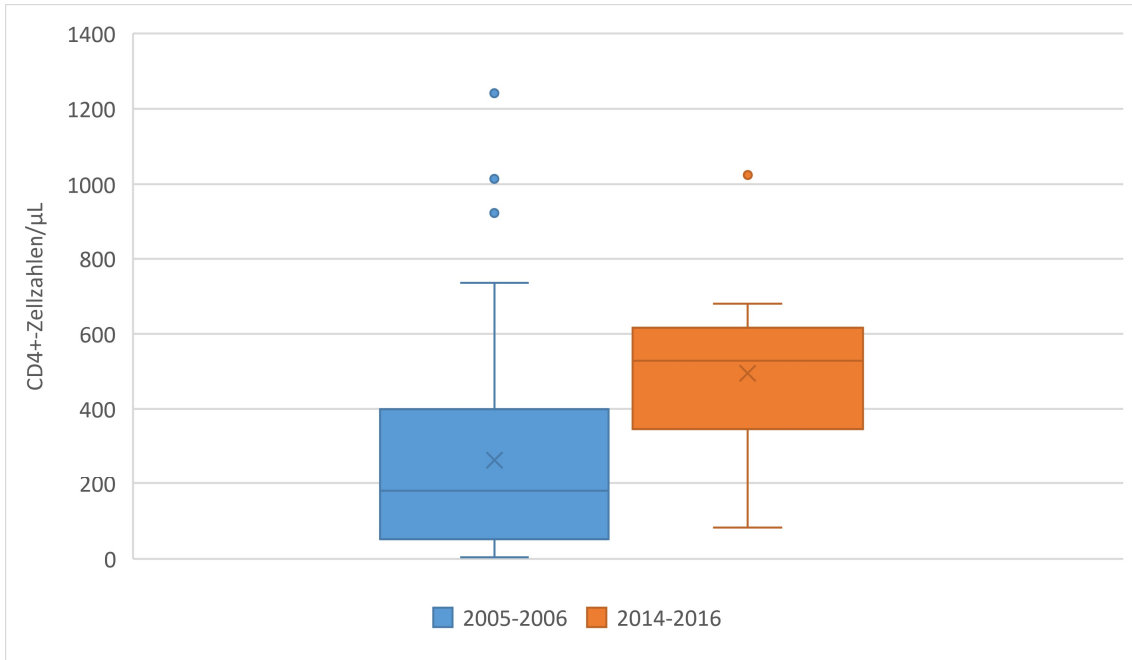
**Tabelle 16: ART-Initiierung in Fällen ohne Vortherapie verglichen mit verzögerter ART-Einleitung**

	2005-2006	2014-2016	Total	P
ART Initiierung	36.9% (41/111)	82.7% (81/98)	58.4% (122/209)	<0.01
ART Herausverzögerung	62.2% (69/111)	14.3% (14/98)	39.7% (83/209)	

ART: Anti-Retrovirale Therapie

**Tabelle 17: CD4+-Zellzahlen nach Kategorien bei verzögerter ART-Einleitung**

	2005-2006	2014-2016	Total	P
<350 CD4+/ $\mu$ L	69.2% (45/65)	21.4% (3/14)	60.7% (48/79)	<0.01
$\geq$ 350 CD4+/ $\mu$ L	30.8% (20/65)	78.6% (11/14)	39.3% (31/79)	



**Abb. 13: CD4+-Zellzahlen bei verzögerter ART-Einleitung**

### 3.4.1 ART Substanzen

Die folgende Datenauswertung bezieht sich auf alle Fälle mit ART nach Entlassung. Die Zusammensetzung ART-Schema vor stationärer Behandlung konnten wir nur in ca. einem Drittel der Fälle zuverlässig erfassen, daher verzichteten wir hier auf eine Auswertung.

Die täglich einzunehmende ART-Tablettenzahl hat im Mittelwert von 6.4 auf 3.1 Tabletten abgenommen (Median 6  $\rightarrow$  2,  $p < 0.01$ , siehe **Abb. 14: „ART Tabletten pro Tag“**).

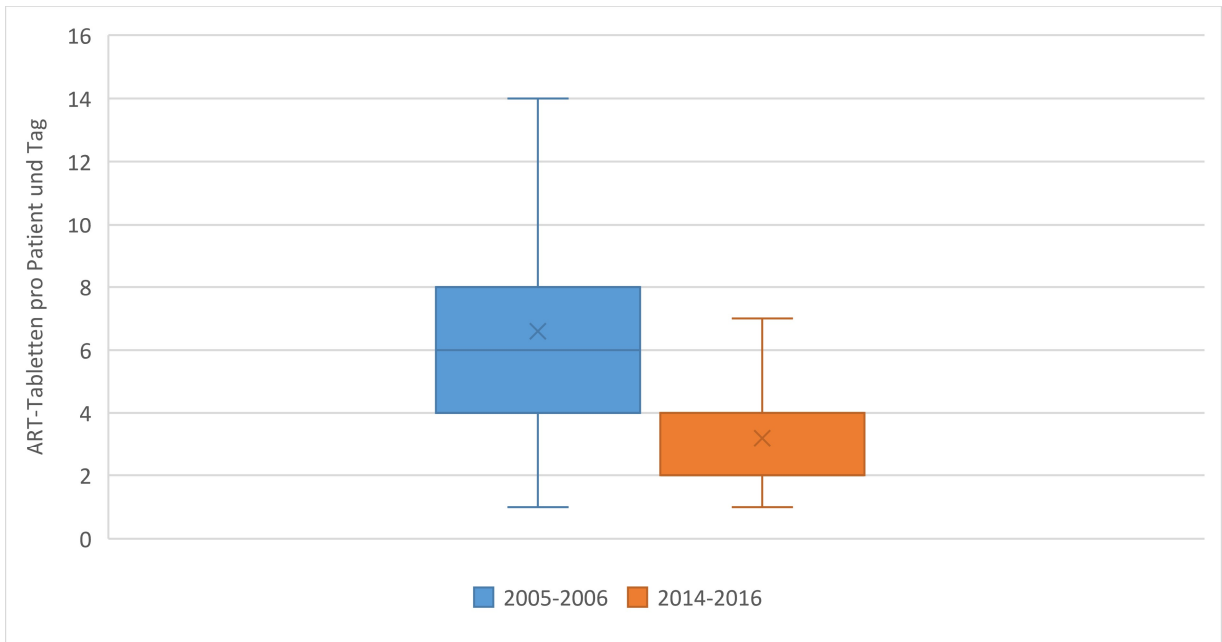


Abb. 14: ART Tabletten pro Tag

Bleibendes Rückgrat beinahe jeder ART bleiben NRTIs. Einen Wechsel können wir in der Verschreibungshäufigkeit von PIs und INTRIs sehen. Während INTRIs 2014-2016 in 65.7% der Fälle Teile der ART bilden, nimmt der Anteil der PIs ab und liegt 2014-2016 nur noch bei 36.1% ( $p < 0.01$ ). NRTIs erfuhren keine nennenswerte Veränderung, NNRTIs allenfalls eine geringfügige. Entry-Inhibitoren wurden 2014-2016 in 5.9% der Fälle verschrieben. Für eine Aufschlüsselung aller bei Entlassung verschriebener ART Substanzen siehe **Abb. 15: „ART Verschreibungshäufigkeiten aufgeteilt nach Beobachtungszeitraum (...)“**.

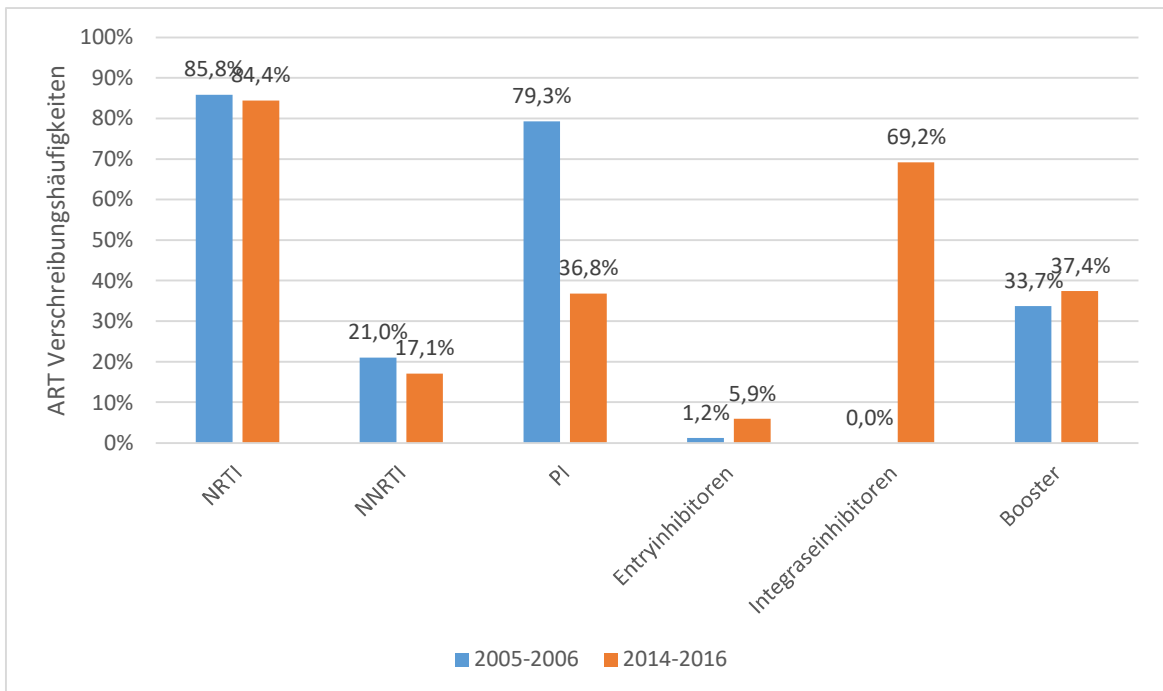
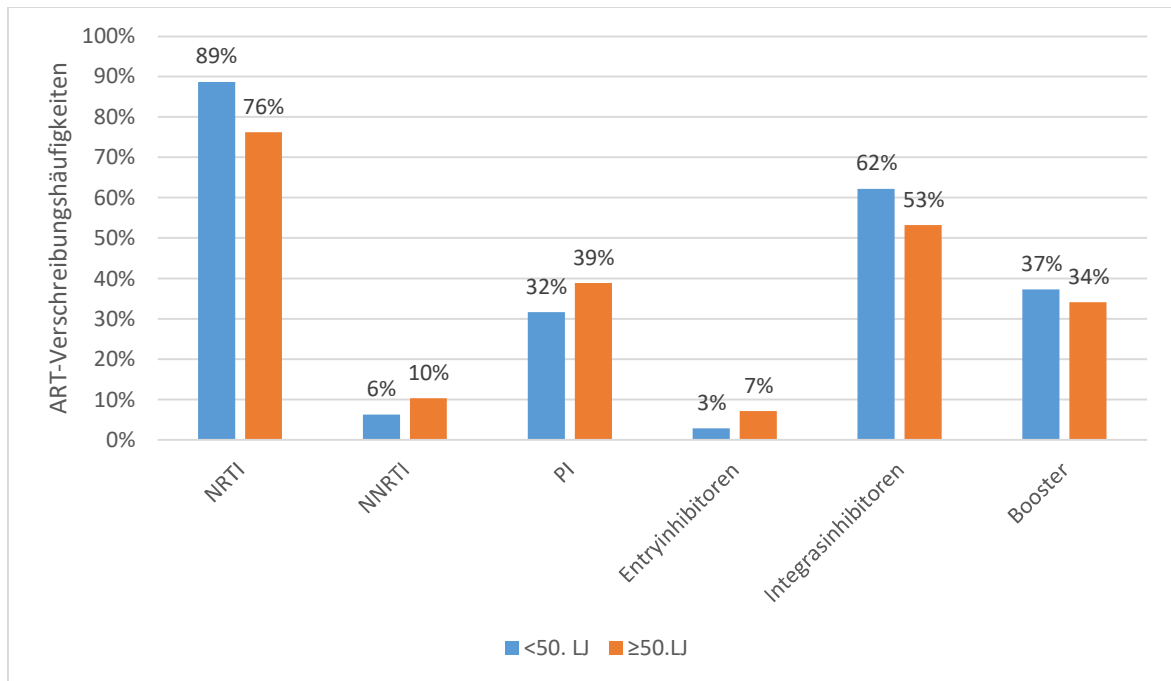


Abb. 15: ART Verschreibungshäufigkeiten aufgeteilt nach Beobachtungszeitraum, Kombinationspräparate wurden den entsprechenden Wirkstoffkategorien hinzugerechnet

Wir haben außerdem gesondert die Verschreibungshäufigkeiten der verschiedenen ART-Klassen bezogen auf das Alter der Patienten untersucht. Die Verschreibungshäufigkeiten nach Alter für 2014-2016 lassen sich **Abb. 16** entnehmen. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen (<50. LJ und ≥50. LJ) ließen sich nicht feststellen.



**Abb. 16: Verschreibungshäufigkeiten nach Alter 2014-2016**

Bei Fällen von Polypharmazie (≥5 nicht-ART Substanzen/Tag) sehen wir im Vergleich zur restlichen Studienpopulation eine häufigere Verschreibung von NNRTIs (27% vs. 11%,  $p < 0.01$ ), bei anderen Wirkstoffklassen zeigt sich kein relevanter Unterschied.

Bei bestimmten Kombinationspräparaten sahen wir eine Abnahme der Verschreibungshäufigkeit, die auf den Rückgang des Einsatzes von Thymidinanaloga wie AZT wegen ihrer Langzeit-Toxizität (insbesondere Lipoatrophie) und den vermehrten Einsatz von Single-Tablet-Regimes (STR) zurückzuführen ist. (siehe **Tabelle 18: „Verschreibungshäufigkeiten Zweifach-NRTI-Fixkombinationen 2014-2016“**).

**Tabelle 18: Verschreibungshäufigkeiten Zweifach-NRTI-Fixkombinationen 2014-2016**

	2005-2006	2014-2016	p
Combivir	10%	1%	<0.01
Kivexa	9,5%	3,5%	0.04

### 3.4.2 Akute Nebenwirkungen und Wechselwirkungen unter ART und Komedikation

Insgesamt haben wir in 35 von 772 Fällen akute Nebenwirkungen, Organschädigungen oder Intoxikationen mit Medikamenten erhoben. Diese waren ART (n=16), Antibiotika (n=7), Antidepressiva (n=2), Antiepileptika (n=1), Diuretika (n=1) und Kombinationen mehrerer Medikamente (n=8). Im letzten Fall lagen unspezifische Arzneimittelnebenwirkungen vor

(Erhöhung der Leberwerte, Retentionsparameter) die sich nicht auf ein bestimmtes Medikament zurückführen ließen. Medikamentenassoziierte Nebenwirkungen, Organschädigungen oder Intoxikationen waren nicht mit einem höheren Alter oder Polypharmazie assoziiert.

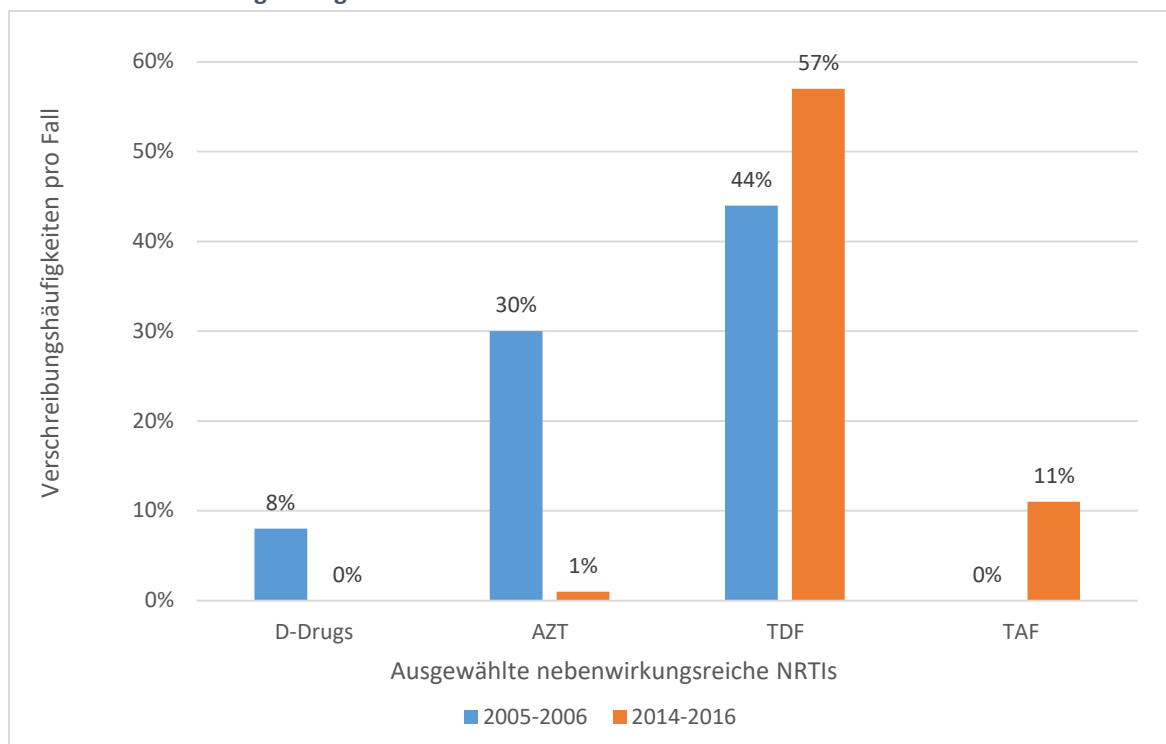
Fälle von akuten Nebenwirkungen durch ART ließen sich um zwei Drittel reduzieren von 12 in 2005-2006 auf 4 in 2014-2016 ( $p=0.045$ ). Dabei ließen sich drei Fälle auf TDF zurückführen (akutes Nierenversagen in Kombination mit Amphotericin B, postrenales Nierenversagen bei Nierenkonkrementen, akutes Nierenversagen bei chronischer Nierenschädigung), drei Fälle auf AZT (Anämien), einer auf D4T (Polyneuropathie), einer auf Abacavir (Abacavir-Hypersensitivität) und ein Exanthem bei Nevirapin. Die anderen Fälle von Nebenwirkungen und Organschädigungen durch ART ließen sich trotz sorgfältiger Recherche in unseren Daten keiner bestimmten ART-Substanz zuordnen.

Die Substanzen AZT, sogenannte *D-Drugs* (D4T, DDI) sowie die Tenofovir-Prodrugs TAF und TDF haben wir hier aufgrund ihres spezifischen Nebenwirkungsprofils näher beleuchtet.

*D-Drugs* (D4T, DDI) wurden 2005-2006 noch in 8%, 2014-2016 gar nicht mehr verschrieben. Der Einsatz AZT-haltiger Schemata reduzierte sich von 30% im ersten Beobachtungszeitraum auf 1% (4 Fälle) in den Beobachtungsjahren 2014-2016.

Tenofovir-Prodrugs (TDF und TAF) wurden insgesamt in 56% der Fälle verschrieben, wobei die Zahl der Verschreibungen über die Zeit weiter zunimmt. Mit der Einführung von TAF 2016 wurde es in diesem Jahr in 32.5% aller Schemata bei Entlassung verschrieben während TDF-haltige Schemata von einem vormaligen Anteil von 44% auf 35% abnehmen ( $p=0.08$ ). Die Entwicklungen bezogen auf die beiden Beobachtungszeiträume lassen sich **Abb. 17: „Verschreibungshäufigkeiten NRTI“** entnehmen.

**Abb. 17: Verschreibungshäufigkeiten NRTI**



Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde TDF seltener verschrieben als Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz (9% TDF-Verschreibungshäufigkeit bei chronischer Niereninsuffizienz vs. 45% bei Fällen ohne chronische Niereninsuffizienz,  $p < 0.01$ ). Bei TAF war dieser Unterschied nicht signifikant (13% TAF Verschreibungshäufigkeit bei chronischer Niereninsuffizienz vs. 35%,  $p = 0.09$ ).

Die Prävalenz des Lipodystrophiesyndroms konnte um mehr als die Hälfte reduziert werden: 2005-2006 hatten 25 Patienten (ca. 11%) ein dokumentiertes Lipodystrophiesyndrom und 2014-2016 neun Patienten (ca. 4%,  $p < 0.01$ ).

*Single-tablet Regimen* machen 2014-2016 16.5% aller ART aus (53 Fälle). 2005-2006 gab es nur einen Fall mit einem *single-tablet Regimen* (Studienpatient). Über den Beobachtungszeitraum nimmt der Anteil von Kombinationspräparaten zu (54% → 63%,  $p = 0.04$ ).

### 3.5 Mortalität und Intensivmedizin

Von 448 erfassten Patienten sind 34 (7.6%) während ihres stationären Aufenthaltes verstorben. Hierbei verzeichneten wir eine sinkende Tendenz von 20 Todesfällen in 2005-2006 auf 14 Todesfälle in 2014-2016. Das entspricht einer Abnahme der mittleren Todesfallzahl von 10 pro Jahr in 2005-2006 auf 4.7 pro Jahr in 2014-2016. Bezogen auf die Patientenzahlen ließ sich kein relevanter Unterschied feststellen: 8.7% der Patienten verstarben 2005-2006, 2014-2016 waren es 6% ( $p = 0.16$ ).

Patienten mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen hatten eine signifikant geringere in-Krankenhaus-Mortalität als Patienten mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen (4.5% (12 Patienten) vs. 13% (22 Patienten),  $p = 0.01$ ). Bei verstorbenen Patienten zeigte sich keine Prädominanz bestimmter Transmissionsmodi oder eines Geschlechtes.

Die wichtigste Todesursache des nicht-AIDS definierenden Formenkreises war die Leberzirrhose mit 6 Fällen, nicht-AIDS definierende Malignome waren für zwei Todesfälle verantwortlich (Plasmozytom, neutropene Sepsis nach Chemotherapie; M. Hodgkin, pneumogene Sepsis bei Panzytopenie bei Chemotherapie). In zwei Fällen bestand eine fragliche Assoziation zu malignen Grunderkrankungen. Hiervon beinhaltet ein Fall eine pneumogene Sepsis bei Zustand nach Ösophaguskarzinom. Im anderen Fall fand man bei der Obduktion neben der bekannten Leberzirrhose noch ein *Cancer of unknown primary* des Abdomens, zudem war eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz bekannt. Ein Todesfall wurde mit einer fortgeschrittenen COPD in Verbindung gebracht, einer mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. In beiden Fällen verstarben die Patienten an einer Pneumonie.

Die Mortalität zeigte zwar keinen relevanten Abfall, eine sinkende Tendenz konnten wir jedoch für beide Behandlungsgruppen konstatieren: für Patienten mit nicht-AIDS definierendem Behandlungsanlass sank die in-Krankenhaus Mortalität von 4.8% auf 3.8% ( $p = 0.45$ ) für Patienten mit AIDS definierendem Behandlungsanlass sank die Mortalität von 16.9% auf 9.6% ( $p = 0.12$ ). Bezüglich der Häufigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung unterschieden sich AIDS und nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe nicht signifikant (4.6% nAB vs. 7.2% AB,  $p = 0.24$ ).

Bei Fällen von intensivmedizinischer Behandlung lag die in-Krankenhaus Mortalität bei 37%. Während die Mortalität intensivmedizinischer Fälle keine Veränderung zeigte, sahen wir eine



Zunahme von Verlegungen auf die Intensivstation (15 → 28 Fälle,  $p < 0.01$ ), dies entspricht einer Steigerung von 7.5 Fällen/Jahr auf 8.6 Fälle pro Jahr. Betroffen waren AIDS und nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe gleichermaßen. Pneumonien (CAP & HAP) waren mit einer häufigen intensivmedizinischen Behandlung assoziiert (s.u.: **Pneumonien**) Die Fälle intensivmedizinischer Behandlung aufgeschlüsselt nach Behandlungsanlass lassen sich **Tabelle 19** entnehmen.

**Tabelle 19: Intensivmedizinische Behandlung bezogen auf Fallzahlen**

	2005-2006	2014-2016	P
Gesamt	15/418 (3.6%)	28/418 (7.9%)	<0.01
nAB	7/251 (2.8%)	13/188 (6.9%)	<0.01
AB	7/145 (4.8%)	15/159 (9.4%)	0.25
CDC A und CDC B	1/22 (4.5%)	0	k.A.

**nAB: nicht AIDS definierender Behandlungsanlass, AB: AIDS definierender Behandlungsanlass, k.A.: keine Angabe**

Patienten, die während der stationären Behandlung verstorben sind, hatten mit 50 Jahren ein höheres Durchschnittsalter als die nicht-verstorbenen Patienten mit 46 Jahren ( $p = 0.03$ ).

### 3.6 Nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe

Als Behandlungsanlass definiert waren Erkrankungen, die als Hauptgrund zur stationären Aufnahme führten. Im Folgenden ausgewertet werden nur „neue Behandlungsanlässe“, also Erkrankungen, die in den drei vorangegangenen Monaten nicht schon einmal zu einer stationären Aufnahme geführt hatten.

Die häufigsten nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe waren ambulant erworbene Pneumonien ( $n = 44$  und fünf Fälle eines unbestätigten Verdachtes), nicht-AIDS definierende Malignome ( $n = 56$  und sieben Fälle eines unbestätigten Verdachtes), Gastroenteritiden ( $n = 19$ ) und kardiovaskuläre Erkrankungen ( $n = 10$ ). Letztere waren auch wichtige Komorbiditäten.

Insgesamt verzeichneten wir bei den 439 Fällen mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen (251 in 2005-2006, 188 in 2014-2016) 57 verschiedene Erkrankungen. Hierbei reicht das Krankheitsspektrum sehr weit über Infektionskrankheiten wie Lues ( $n = 15$ ), nicht-AIDS definierende Herpes-Infektionen ( $n = 2$ ), Intoxikationen/Überdosierungen mit Medikamenten ( $n = 35$ ), psychische Erkrankungen ( $n = 18$ ), Frakturen ( $n = 2$ ) und Osteomyelitiden ( $n = 2$ ), Wundheilungsstörungen und Abszessen ( $n = 5$ ), Krampfanfälle ( $n = 6$ ) bis zu Allgemeinsymptomen, welche nicht die Kriterien einer AIDS definierenden Diagnose erfüllten wie Allgemeinzustand-Verschlechterung ( $n = 7$ ).

Auf die beiden häufigsten nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe – Pneumonien und nicht-AIDS definierende Malignome wird in den folgenden zwei Kapiteln eingegangen.

#### 3.6.1 Pneumonien

Bei der Datenerhebung wurden diejenigen Fälle als ambulant erworbene Pneumonie gewertet, bei denen die Diagnose Pneumonie spätestens am zweiten Tag nach Hospitalisierung gestellt wurde. Pneumonien wurden in allen Fällen als Behandlungsanlass gewertet. In 6 Fällen konnten die

Kriterien von AIDS-definierenden (rezidivierenden bakteriellen) Pneumonien erfüllt werden, im Folgenden beziehe ich mich auf die Fälle ohne AIDS definierende Diagnose.

Bei der ambulant erworbenen Pneumonie ist ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (14 → 30,  $p < 0.01$ , pro Jahr 7 → 10 Fälle; siehe **Tabelle 20**). Dies entspricht 7 Fällen/Jahr 2005-2006 und 10 Fällen/Jahr 2014-2016. Der Unterschied ist auch beim Vergleich von 2005-2006 mit einem zwei Jahres Zeitraum von 2015-2016 signifikant (14 → 24,  $p = 0.04$ ).

Insgesamt gab es 64 stationäre Aufnahmen mit dem Behandlungsanlass Pneumonie. In fünf Fällen konnte sich die Verdachtsdiagnose nicht bestätigen, 12 Fälle waren nosokomiale Pneumonien. Zudem gab es drei Fälle, bei denen sich anhand unserer Daten nicht eindeutig feststellen ließ, ob es sich um eine ambulant erworbene (CAP) oder nosokomiale Pneumonie (HAP) handelte. Die Fälle bestätigter Pneumonien (also keine unbestätigten Verdachtsdiagnosen) lassen sich **Tabelle 20: „Pneumonien bezogen auf die Anzahl aller neuer Behandlungsanlässe“** entnehmen.

**Tabelle 20: Pneumonien bezogen auf die Anzahl aller neuen Behandlungsanlässe**

Pneumonien	2005-2006	2014-2016	P
CAP	14 (5%)	30 (11%)	<0.01
CAP inkl. Fälle fraglicher CAP	16 (6%)	31 (11%)	<0.01
HAP	4 (1%)	8 (3%)	0.19

CAP=*community acquired pneumonia* (ambulant erworbene Pneumonie) HAP= *hospital acquired pneumonia* (nosokomiale Pneumonie)

Eine CAP erhöhte das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung im Vergleich mit anderen Behandlungsanlässen um das drei-fache (OR 2.9, 95% KI: 1.2, 6.9). Etwa jeder siebte Fall einer CAP war im Laufe der stationären Behandlung mit einer intensivmedizinischen Therapie assoziiert, signifikant häufiger als andere Behandlungsanlässe (13.7% bei CAP vs. 5% Rest,  $p = 0.02$ ). Bei der in-Krankenhaus Mortalität zeigt sich im Vergleich mit anderen Behandlungsanlässen kein signifikanter Unterschied.

Während 2005-2006 eine von 15 (6.7%) intensivmedizinischen Verlegungen Pneumonie- assoziiert war, war dies 2014-2016 bei 7 von 28 (25%) intensivmedizinischen Verlegungen so (6.7% → 25%,  $p = 0.13$ ). Dies beinhaltet CAP, HAP und AIDS-assoziierte Fälle bakterieller Pneumonien.

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer bei CAP unterscheidet sich nicht von der anderer Behandlungsanlässe (CAP 14 Tage SD 15 Tage vs. andere 16 Tage SD 20 Tage,  $p = 0.06$ ). In den sieben Fällen intensivmedizinischer Behandlung bei CAP lag die Krankenhausverweildauer bei 20 Tagen (SD 16 Tage).

#### Pneumonien - Risikofaktoren

Die CAP-assoziierten Risikofaktoren waren: IVD Transmissionsmodus, Raucher und ex-Raucher Status, COPD als Komorbidität, Alkoholabusus (s. **Tabelle 21**).

Ein hohes Alter oder eine niedrige CD4+-Zellzahl stellten kein signifikantes Risiko für eine CAP dar. In der Gruppe der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen hatten CAP-Fälle eine

durchschnittliche CD4+-Zellzahl von 344/ $\mu$ L verglichen mit 340/ $\mu$ L ohne CAP (Mittlerer Rang Pneumonie 200.8 vs. 208.5,  $p=0.70$ ).

Die Transmissionsmodi bei CAP waren MSM (13 Patienten, 7.0% der Gruppe), HET (9 Patienten, 9.0% der Gruppe), IVD (17 Patienten, 18.7% der Gruppe), Blutprodukte (2 Patienten, 33.3% der Gruppe) und unbekannter Transmissionsmodus (3 Patienten, 6.1% der Gruppe). 30 Patienten waren Männer (8.5% der Gruppe), 14 Patienten Frauen (15.1% der Gruppe). Weibliches Geschlecht war kein signifikanter Risikofaktor für CAP (s. **Tabelle 21**). Auch ein höheres Patientenalter ließ sich nicht als Risiko identifizieren: 25 Patienten waren <50.LJ (8.9% der Gruppe), 19 Patienten waren  $\geq$ 50. LJ (11.5% der Gruppe,  $p=0.40$ ).

Die ermittelten Risikofaktoren und das zurechenbare Risiko lassen sich **Tabelle 21: „Risikofaktoren für CAP“** entnehmen.

**Tabelle 21: Risikofaktoren für CAP**

	Odds ratio	95% KI	95% KI
IVD Transmissionmodus	3.2	1.7	6.1
(Ex-)Raucher vs. Nichtraucher	8.4	2.0	35.7
Alkoholabusus	2.5	1.3	5.0
COPD	2.3	1.1	5.2
Weibliches Geschlecht	1.7	0.9	3.2

95% KI: 95% Konfidenzintervall, COPD: *chronic obstructive lung disease*

Die durchschnittliche HIV-Diagnosedauer bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie war mit 10 Jahren länger als bei der Vergleichsgruppe mit 7 Jahren ( $p=0.02$ ).

In 13 Fällen (29.5% der CAP Fälle) konnten wir einen Erregernachweis dokumentieren. Die Erreger der CAP zeigen ein breites Spektrum von Streptokokkus pneumoniae (n=5), atypischen Mykobakterien (n=4), Mycoplasmen (n=1), Coronavirus (n=1), Klebsiella pneumoniae (n=1) und Legionellen (n=1). Zudem ließen sich weitere Keime isolieren, welche möglicherweise im Zusammenhang mit der CAP standen, wie der Nachweis von Staphylokokkus aureus in Blutkulturen von drei IVD-Patienten, und der Nachweis von Arcanobacterium haemolyticum im Sputum. Fraglich ist auch der Nachweis von Pseudomonas Spezies im Sputum zu sehen.

Es fielen 86% aller CAP-Fälle in die Monate September bis April, während 14% in den Monaten Mai bis August auftraten ( $p<0.01$ ). Wegen der ungleich großen Beobachtungszeiträumen lässt sich der Effekt wie folgt verdeutlichen: dies entspricht 1.1 Fällen/Monat von September bis April und 0.4 Fällen/Monat von Mai bis August über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Die Fallzahlen von gesicherter CAPs im Jahresverlauf lassen sich **Abb. 18: „Ambulant erworbene Pneumonien nach Monat der stationären Aufnahme“** entnehmen.

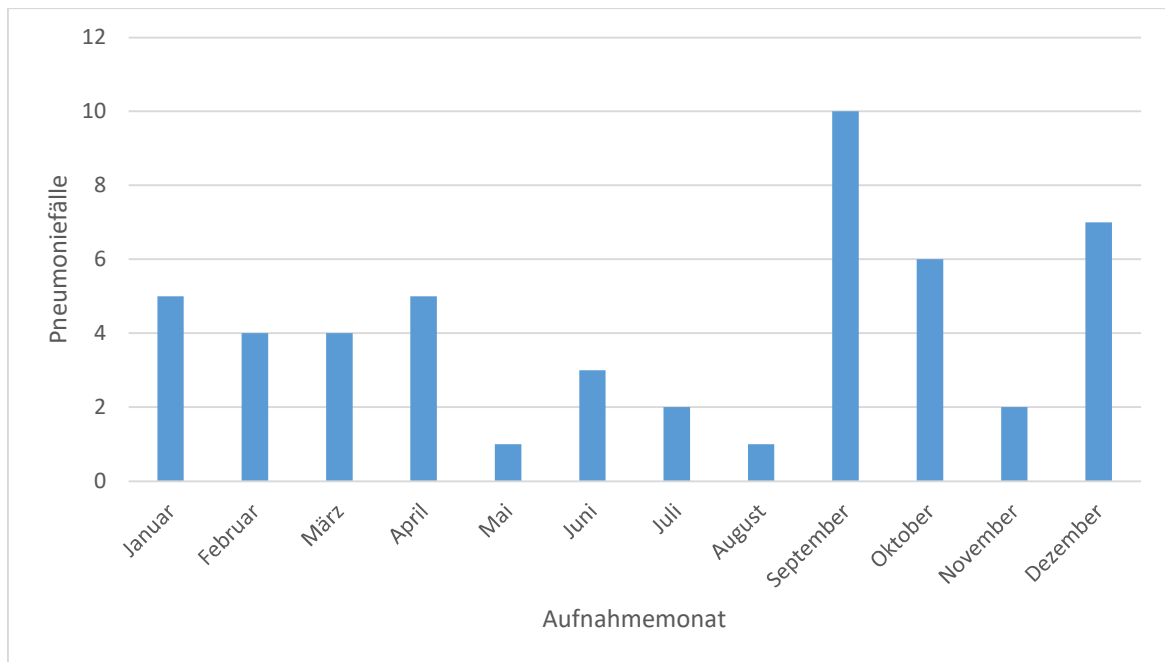


Abb. 18: Ambulant erworbene Pneumonien nach Monat der stationären Aufnahme

### 3.6.2 Nicht-AIDS definierende Malignome

Den häufigsten nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlass stellten nicht-AIDS definierende Malignome, mit 8.2% aller Fälle, absolut in 56 Fällen, zuzüglich 7 Fällen eines unbestätigten Verdachtes, dar. Zudem gab es 25 Fälle, bei denen das nicht-AIDS definierende Malignom nicht als Behandlungsanlass kodiert wurde (davon 7 Fälle mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen, 18 Fälle mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen). Die 81 Fälle (56 bestätigte Behandlungsanlässe, 25 Fälle in denen das Malignom zusätzlich vorlag) wurden von 34 Patienten generiert (14 → 20; entsprechend 7/Jahr 2005-2006 und 6.7/Jahr 2014-2016). Hiervor hatten 3 Patienten eine AIDS-definierende Diagnose (1 Analkarzinom, 1 kleinzelliges Bronchiakarzinom, 1 Hodgkin-Lymphom).

Die folgende Evaluation bezieht sich auf die bestätigten Malignomfälle als Behandlungsanlass. Andernfalls wird dies gesondert genannt.

Die Zahl der von nicht-AIDS definierenden Malignomen betroffenen Patienten zeigte über den Beobachtungszeitraum mit 13 Patienten in 2005-2006 und 18 in 2014-2016 keine signifikante Veränderung ( $p=0.36$ ). Pro Jahr wurden durchschnittlich 6 Patienten mit einem nicht-AIDS definierenden Malignom stationär behandelt. Eine signifikante Abnahme verzeichneten die Rehospitalisierungen: während 2005-2006 noch 74.4% (29/39) der Malignom-assoziierten Hospitalisierungen eine Wiederaufnahme waren, war dies in 2014-2016 in 29.4% (5/17) der Fälle so ( $p<0.01$ ). Die Wiederaufnahmen bezogen sich allerdings 2005-2006 wie 2014-2016 auf eine geringe Patientenzahl, 5/13 Patienten in 2005-2006 und 3/18 Patienten in 2014-2016.

Es gab 2 stationäre Todesfälle, die am ehesten mit nicht-AIDS definierenden Malignomen assoziiert waren. Daneben gab es zwei Fälle, bei denen fraglich ein Zusammenhang bestand, eine direkte Kausalität allerdings aufgrund der Multimorbidität der Patienten nicht sicher angenommen werden konnte.

Nicht-AIDS definierende Malignome (inklusive der unbestätigten Verdachtsdiagnosen) waren mit einem höheren Durchschnittsalter assoziiert (53 SD 11 vs. 46 SD 12,  $p < 0.01$ ), jeder zweite Patient mit einem nicht-AIDS definierenden Malignom war 50 Jahr und älter. Eine Assoziation zu einer bestimmten CD4+-Zellzahl innerhalb der Gruppe der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe zeigte sich nicht (mittlerer Rang Malignom 203.6 vs. 202.3 ohne Malignom,  $p = 0.94$ ). Ein niedriger oder hoher BMI kamen nicht gehäuft vor, eine Assoziation zu Nikotinabusus ließ sich nicht feststellen.

Die Entitäten der bestätigten Fälle der Malignome waren (zuzüglich der Patienten mit einer AIDS definierenden Aufnahme-diagnose): Morbus Hodgkin ( $n = 7$ ), Analkarzinom ( $n = 4$ ), Bronchialkarzinom ( $n = 5$ ), Hepatozelluläres Karzinom ( $n = 2$ ), Cholangiozelluläres Karzinom ( $n = 1$ ), Plasmozytom ( $n = 2$ ), Akute lymphatische Leukämie ( $n = 2$ ; davon eine Prä-B-Zell akute lymphatische Leukämie und eine T-Zell akute lymphatische Leukämie), Akute myeloische Leukämie ( $n = 1$ ), Kolorektales Karzinom ( $n = 2$ , davon ein Appendix Ca), Plattenepithelkarzinom des Penis ( $n = 1$ ), Plattenepithelkarzinom des Skrotums ( $n = 1$ ), Pankreas Karzinom ( $n = 1$ ), Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs ( $n = 1$ ), Hypopharynxkarzinom ( $n = 1$ ), Mundbodenkarzinom ( $n = 1$ ), Urothelkarzinom ( $n = 1$ ) und *cancer of unknown primary* Adenokarzinom des Abdomens ( $n = 1$ ).

Von uns notierte Malignom-Diagnosen in der Vorgeschichte der Patienten wollen wir zur Vollständigkeit hier ebenfalls auflisten: Ösophaguskarzinom ( $n = 1$ ), Rektumkarzinom ( $n = 3$ ), Analkarzinom ( $n = 2$ ), Blasenkarzinom ( $n = 1$ ), Hodenkarzinom ( $n = 1$ ), Hodgkin-Lymphom ( $n = 3$ ), Magenkarzinom ( $n = 1$ ), Malignes Melanom ( $n = 1$ ), Mammakarzinom ( $n = 1$ ), Oropharynx Karzinom ( $n = 2$ ), Portio Karzinom ( $n = 19$ ), Prostata Karzinom ( $n = 1$ ), Plattenepithelkarzinom der Haut ( $n = 1$ ).

Drei Patienten wurden wegen zwei verschiedener Malignome behandelt. Ein Patient hatte ein Hypopharynx-Karzinom und ein Adenokarzinom der Lunge, ein anderer Patient hatte ein Analkarzinom und ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, ein dritter Patient hatte ein HCC und anschließend ein kolorektales Karzinom.

### 3.7 Komorbiditäten

Im Folgenden werden Komorbiditäten als relevante Begleiterkrankungen besprochen. Komorbiditäten waren Erkrankungen aus dem nicht-AIDS definierenden Formenkreis. Untersucht haben wir einzelne Diagnosen, wie z.B. die koronare Herzerkrankung, und auch Diagnosegruppen wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Zahl der Komorbiditäten hat im Mittel von 2.5 (SD 1.8) auf 3.9 (SD 2.3) (Median 2 → 3) über die Beobachtungszeit zugenommen (Mittlerer Rang 219.3 → 246.5,  $p = 0.03$ ).

Aufgeteilt nach Behandlungsanlässen sehen wir ebenfalls einen Zuwachs an nicht-AIDS definierenden Komorbiditäten (s. **Tabelle 22: „Anzahl der Komorbiditäten nach Behandlungsanlässen (...)“**).

**Tabelle 22: Anzahl der Komorbiditäten nach Behandlungsanlässen, Mittelwert inklusive Standardabweichung (und Median)**

	2005-2006	2014-2016	P
AIDS	1.6 SD 1.4 (1)	2.2 SD 1.8 (2)	0.02
Non-AIDS	3.0 SD 1.7 (3)	3.7 SD 2.4 (3)	0.03

SD: Standardabweichung

Komorbiditäten kamen gehäuft bei älteren Patienten  $\geq 50$ . LJ vor, diese hatten durchschnittlich 3.5 Komorbiditäten (SD 2.2; Median 3). Jüngere Patienten hatten im Mittel 2.3 Komorbiditäten (SD 1.8; Median 2; Mittlerer Rang  $< 50$ . LJ 194.7 vs. 272.7  $\geq 50$ . LJ,  $p < 0.01$ ), s. **Tabelle 23**.

**Tabelle 23: Mittelwert (und Median) von nicht AIDS definierenden Komorbiditäten bezogen auf alle Fälle**

	<50 years	$\geq 50$ years	p
Alle Patienten	2.4 SD 1.9 (2)	3.4 SD 2.2 (3)	$< 0.01$
nAB	3.0 SD 1.9 (3)	3.9 SD 2.2 (4)	$< 0.01$
AB	1.7 SD 1.6 (1)	2.4 SD 1.7 (2)	0.02

nAB: nicht AIDS definierender Behandlungsanlass, AB: AIDS definierender Behandlungsanlass, SD: Standardabweichung

Neben einer Korrelation mit der Hospitalisierungsanzahl (Spearman  $r = .23$ ,  $p < 0.01$ ), korrelierten Komorbiditäten mit der Komedikationsanzahl (Spearman  $r = .29$ ,  $p < 0.01$ ). Die fallbezogenen Prävalenzen häufiger Komorbiditäten waren: HBV-Infektion: 4.5%, HCV-Infektion: 13.8%, COPD: 8.5%, chronische Niereninsuffizienz: 8.3%, kardiovaskuläre Erkrankungen: 11.6% und psychische Erkrankungen: 30.8%.

### 3.7.1 Leberzirrhose und Hepatitiden

Die Leberzirrhose war unter den nicht-AIDS definierenden Erkrankungen die häufigste Ursache für In-Krankenhaus Mortalität. In 19 Fällen wurde Leberzirrhose als Behandlungsanlass kodiert, in 18 Fällen war sie Komorbidität bei einem anderen Behandlungsanlass.

Die patientenbezogene Prävalenz von Leberzirrhose lag mit 25/448 Patienten bei 5.6%. Von 25 Patienten verstarben 6 (24%) während der stationären Behandlung. Die Diagnose einer Leberzirrhose ging somit mit einem 4.4-fach erhöhten Risiko für in-Krankenhaus Mortalität einher (95% KI: 1.6, 12.0). Patienten mit der Todesursache einer Leberzirrhose verstarben mit einem durchschnittlichen Alter von 50 Jahren (SD 9). Das Durchschnittsalter der nicht verstorbenen Patienten mit einer Leberzirrhose lag bei 46 Jahren (SD 9).

Patienten mit Leberzirrhose wurden signifikant häufiger stationär behandelt als andere Patienten: hier lag die durchschnittliche Anzahl der stationären Behandlungen bei 2.6 (SD 1.6) Aufnahmen pro Patienten, bei den restlichen Patienten bei 1.7 (SD 1.6,  $p < 0.01$ ). Die Krankenhausverweildauer unterschied sich nicht (15 Tage bei Leberzirrhose vs. 16 Tage bei der Vergleichsgruppe,  $p = 0.75$ ).

Die Transmissionsgruppen mit der höchsten Prävalenz der Leberzirrhose war der IVD-Transmissionsmodus mit 9 betroffenen Patienten (13.8% der Gruppe) und der MSM-Transmissionsmodus mit 10 betroffenen Patienten (5.5% der Gruppe). Andere Gruppen waren:

HET-Transmissionsmodus mit 4 (3.1%), Blutprodukt- Transmissionsmodus mit einem betroffenen Patienten (14.3%) und einem Patienten ohne dokumentierten Transmissionsmodus (1.6%).

Als Risikofaktoren konnten wir eine chronische HBV-Infektion (9-faches Risiko), eine chronische HCV-Infektion (14-faches Risiko), Alkoholabusus (3-faches Risiko) und ein Patientenalter  $\geq 50$ . LJ (2-faches Risiko) ermitteln (siehe **Tabelle 24**). Die Prävalenz für die oben genannten Risikofaktoren lag bei 4.5% für die chronische HBV-Infektion, bei 13.8% für die chronische HCV-Infektion und bei 12.1% für Alkoholabusus.

Patienten mit Leberzirrhose hatten außerdem eine länger bekannte HIV-Infektion als andere Patienten (13.6 Jahre vs. 7.5 Jahre Diagnosedauer,  $p < 0.01$ ). Dies zeigte sich auch unabhängig vom Alter der Patienten: unter Kontrolle des Patientenalters ergab sich eine positive Korrelation der Inzidenz von Leberzirrhose mit der Dauer der bekannten HIV-Infektion (Spearman  $r = .16$ ,  $p = 0.01$ ).

**Tabelle 24: Risikofaktoren für eine Leberzirrhose**

	Odds ratio	95% KI	95% KI
Chronische Hepatitis B	9.2	3.2	26.6
Chronische Hepatitis C*	14.5	6.0	34.5
Alkoholabusus	3.1	1.2	7.8
Alter $\geq 50$ . Lebensjahr	2.3	1.0	5.1

\*ausgeheilte und aktuelle chronische Hepatitis C, 95% KI: Konfidenzintervall

#### Hepatitis B

Die Prävalenz für eine chronische HBV-Infektion lag bei 4.5% (20 Patienten), 16.1% der Patienten (72 Patienten) hatten eine ausgeheilte HBV Infektion. Die Verteilung von chronischer und ausgeheilte HBV Infektion lässt sich **Tabelle 25** entnehmen.

**Tabelle 25: Chronische und ausgeheilte Hepatitis B Infektion nach Transmissionsmodus**

	MSM	HET	IVD	Unbekannt	Blutprodukte
Chronische Hepatitis B	8 (4.4%)	4 (3.1%)	7 (10.8%)	1 (1.6%)	0
ausgeheilte Hepatitis B	33 (18.2%)	17 (13.0%)	17 (26.2%)	4 (6.3%)	1 (14.3%)

MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, HET: Heterosexueller Transmissionsmodus oder Herkunft aus einem Endemiegebiet, IVD: Intravenöser-Drogenkonsum

Hiermit hatten IVD-Patienten den höchsten Anteil für HBV-Infektionen insgesamt, jeder dritte IVD Patient hatte eine chronische oder ausgeheilte HBV-Infektion ( $n = 23$ , 35.4% vs. 17.5% restliche Patienten,  $p < 0.05$ ), gefolgt von MSM mit 22.1% ( $n = 40$ ), HET mit 16.0% ( $n = 21$ ), fehlende Angabe 7,8% ( $n = 5$ ), Blutprodukte mit einem betroffenen Patienten (14.3%).

Bei gleich hoher Prävalenz von HBV-Infektionen insgesamt (abgelaufene Infektionen und chronische Infektionen 20.0% bei männlichen Patienten vs. 20.4% bei Patientinnen,  $p = 0.51$ ) war der Anteil chronischer HBV-Infektionen bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern. 7 Patientinnen hatten eine chronische HBV-Infektion (7.5% der Gruppe der weiblichen Patienten),

verglichen mit 13 männlich Patienten (3.7%,  $p=0.09$ ). Eine ausgeheilte HBV-Infektion lag bei 12 Patientinnen vor (12.9% der Gruppe), bei Männern bei 60 Patienten (16.9% der Gruppe,  $p=0.35$ ).

Bezogen auf die chronische HBV Infektion verhielt sich die Verteilung wie folgt: 10.8% der IVD-Patienten ( $n=7$ ), 4.4% der MSM-Patienten ( $n=8$ ), 3.1% der HET-Patienten ( $n=4$ ), 1 Patient mit fehlendem Transmissionsmodus (1.6%).

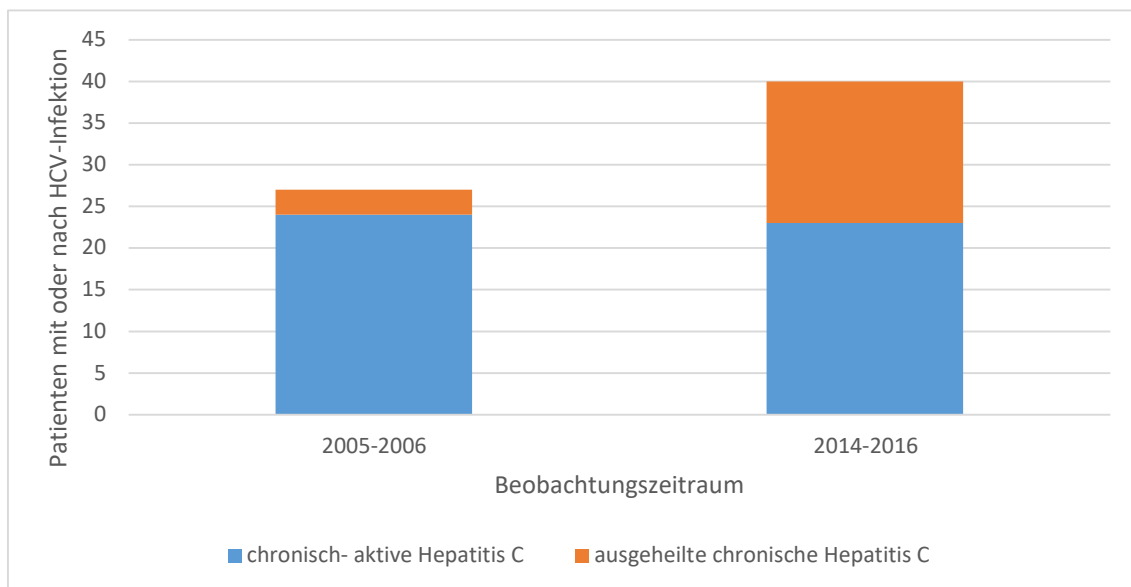
15 Patienten mit chronischer HBV-Infektion hatten die deutsche Staatsbürgerschaft (4.0% der Gruppe der deutschen Patienten), 5 Patienten eine andere Nationalität (Spanien, Italien, Nigeria, Togo, Ghana; das entspricht 7.1% der Patienten mit ausländischer Staatsbürgerschaft). Eine ausgeheilte HBV-Infektion lag bei 15.1% der deutschen Patienten vor (57 Patienten) und bei 21.4% der Patienten mit anderer Nationalität (15 Patienten). Somit hatten von allen Patienten mit einer chronischen oder ausgeheilten HBV-Infektion zu 21.5% eine ausländische und zu 78.5% die deutsche Staatsbürgerschaft.

Die HBV-Infektion war in zwei Fällen Behandlungsanlass (bei zuvor unbekannter HIV-Infektion).

### Hepatitis C

Die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in der gesamten Kohorte war 10.5% (9.3% → 11.9%,  $p=0.29$ ).

Über den Beobachtungszeitraum ließ sich ein Anstieg der Patienten mit ausgeheilter HCV-Infektion verzeichnen (3 Patienten → 17 Patienten in 2014-2016,  $p<0.01$ , s **Abb. 19: „Patienten mit chronischer Hepatitis C- Infektion“**).



**Abb. 19: Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion**

Gleichzeitig nahm die Gesamtzahl der Patienten mit einer chronisch-aktiven HCV-Infektion nicht ab (24 in 2005-2006 und 23 in 2014-2016). Eine chronische HCV-Infektion war nicht mit einer vermehrten Rehospitalisierungsrate assoziiert.



Die Zahlen chronischer und ausgeheilte HCV-Infektionen nach Transmissionsweg lassen sich den **Tabellen 26- 28** entnehmen.

**Tabelle 26: Chronische und ausgeheilte Hepatitis C Infektion nach Transmissionsmodus**

	MSM	HET	IVD	Unbekannt	Blutprodukte
Chronische Hepatitis C	5 (2.8%)	2 (1.5%)	30 (46.2%)	4 (6.3%)	1 (14.3%)
Ausgeheilte Hepatitis C	2 (1.1%)	0	16 (24.6%)	1 (1.6%)	1 (14.3%)

**Tabelle 27: Chronische und ausgeheilte Hepatitis C 2005-2006**

	MSM	HET	IVD	Unbekannt	Blutprodukte
Chronische Hepatitis C	1 (1.0%)	0	21 (60.0%)	2 (6.5%)	0
Ausgeheilte Hepatitis C	1 (1.0%)	0	2 (5.7%)	0	0

**Tabelle 28: Chronische und ausgeheilte Hepatitis C 2014-2016**

	MSM	HET	IVD	Unbekannt	Blutprodukte
Chronische Hepatitis C	4 (4.3%)	2 (3.1%)	14 (36.8%)	2 (6.1%)	1 (16.7%)
Ausgeheilte Hepatitis C	1 (1.1%)	0	14 (36.8%)	1 (3.0%)	1 (16.7%)

**MSM: Männer, die Sex mit Männern haben, HET: Heterosexueller Transmissionsmodus oder Herkunft aus einem Endemiegebiet, IVD: Intravenöser-Drogenkonsum**

Eine Re-Infektion mit HCV nach erfolgreicher Ausheilung ließ sich unseren Daten nicht entnehmen. In drei Fällen war eine chronische HCV Infektion Behandlungsanlass (1 → 2), hiervon lag in 2 Fällen gleichzeitig eine Leberzirrhose vor (beide Fälle 2014-2016).

### 3.7.2 COPD

Es hatten 38 von insgesamt 448 Patienten (8.5%) die Diagnose COPD, mit einer ansteigenden Tendenz über die Beobachtungszeiträume (6.5% → 10.3%,  $p=0.14$ ). In drei von vier Fällen waren ältere Patienten von der Diagnose betroffen (76.3%  $\geq 50$ . LJ vs. 23.7%  $< 50$ . LJ,  $p<0.01$ ).

COPD zeigte sich in allen Transmissionsmodi. Mit 9.9% Prävalenz waren MSM am häufigsten betroffen und mit 6.1% HET am seltensten. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Transmissionsgruppen. Ebenso ließ sich keine Assoziation von COPD zum Geschlecht feststellen.

Als klaren Risikofaktor für die Diagnose COPD konnten wir unseren Daten die positive Raucheranamnese entnehmen. Patienten, die rauchten oder vormals Raucher waren, hatten im Vergleich zu Nichtrauchern ein fast 7-fach erhöhtes Risiko einer COPD (OR: 6.6; 95% KI: 1.5, 28.3).

Patienten mit der Diagnose COPD hatten mit 13.2% einen höheren Ex-Raucheranteil als die restliche Studienpopulation mit 5.1% ( $p=0.04$ ).

Die Diagnose COPD war mit einer höheren CD4+-Zellzahl (352.5/ $\mu$ L SD 242.5 vs. 236.0/ $\mu$ L SD 262.6,  $p<0.01$ ) und einem höheren Patientenalter assoziiert (56.3 SD 8.9 vs. 45.3 SD 11.2,  $p=0.01$ ).

### 3.7.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen (dies beinhaltete die folgenden Diagnosen: Angina pectoris, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit pAVK und koronare Herzkrankheit) waren wichtige Komorbiditäten. Ihre Relevanz als Behandlungsanlass war allerdings bereits 2005-2006 gering, und nahm dazu noch über den Beobachtungszeitraum weiter ab. In den Jahren 2014-2016 gab es insgesamt noch drei Fälle von Patienten, deren Behandlungsanlass eine kardiovaskuläre Diagnose war. Damit nahm ihre Inzidenz als Behandlungsanlass von 3.5 pro Jahr 2005-2006 auf 1 pro Jahr 2014-2016 ab.

Insgesamt hatten 52 von 448 Patienten (11.6%) eine oder mehr kardiovaskuläre Erkrankungen, mit einer steigenden Tendenz: 2005-2006 hatten 9.5% der Patienten mindestens eine CVD, 2014-2016 waren es 14.1% (p=0.13).

In unserer Studie feststellbare Risikofaktoren waren Patientenalter  $\geq 50$ . LJ mit einem 10-fach erhöhten Risiko, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus Typ 2 und eine chronische Niereninsuffizienz (siehe **Tabelle 29: „Ermittelbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen“**). Ein positiver Raucherstatus konnte nicht als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden (OR 2.5; 95% CI: 0.9; 5.0). Auch eine Assoziation zu einer chronischen HCV-Infektion ließ sich nicht feststellen.

**Tabelle 29: Ermitteltbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen**

	Odds ratio	95% KI	95% KI
Alter $\geq 50$ . LJ	10.3	4.8	21.9
Männliches Geschlecht	2.7	1.0	7.0
Diabetes mellitus Typ 2	4.9	2.1	11.1
Chronische Niereninsuffizienz	4.5	2.1	9.5

**95% KI: 95% Konfidenzintervall**

Patienten mit HET-Transmissionsmodus hatten seltener als andere Patientengruppen eine kardiovaskuläre Erkrankung (Prävalenz von 6.9% vs. 17.3%, p=0.04).

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nahmen mit 5 (Median 5, Mittelwert 4.8 SD 2.7) verschiedenen non-ART Medikamenten mehr Komedikation ein als andere Patienten mit 3 Substanzen (Median 3, Mittelwert 2.6 SD 2.0; Mittlerer Rang 367.0 non-CVD vs. 559.6 CVD, p<0.01). Sie waren häufiger polymediziert (5 oder mehr Komedikations-Substanzen) als Patienten ohne die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung (58% vs. 21% p<0.01). Außerdem wurden sie häufiger stationär behandelt: 3 stationäre Behandlungen (Median 3, Mittelwert 2.3 SD 2.1) vs. 2 stationäre Behandlungen ohne CVD (Median 2, Mittelwert 1.6 SD 1,5; Mittlerer Rang 381.1 non-CVD vs. Mittlerer Rang 434.3 CVD, p=0.04). Die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität war mit 9.8 Tagen kürzer als bei anderen Patienten mit 16.7 Tagen (p<0.01).

Häufig verschriebene Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen oder deren Risikofaktoren waren Antihypertonika, Fettsenker und Thrombozytenaggregationshemmer. Diese Medikamente wurden älteren HIV-Patienten häufiger verschrieben als jüngeren. Die

altersspezifische Prävalenz dieser am häufigsten eingesetzten kardiovaskulären Medikamente lässt sich **Tabelle 30** entnehmen.

**Tabelle 30: Altersspezifische Einnahme von CVD-assoziiierter Komedikation**

	<50. LJ	≥50. LJ	Gesamt
Antihypertensive Therapie	13.4%	40.5%	23.8%
Fettsenker	2.3%	19.7%	8.9%
Thrombozytenaggregationshemmer	1.9%	18.3%	8.2%

LJ= Lebensjahr

In der Literatur vorbeschriebene Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen sind unter anderem Hypercholesterinämie, Lipodystrophie, arterielle Hypertonie, ein erhöhter BMI und ein Diabetes mellitus Typ 2. Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen dieser Risikodiagnosen lassen sich **Tabelle 31** und **Tabelle 32** entnehmen.

**Tabelle 31: Prävalenz metabolischer Risikofaktoren nach Alter**

	Alter <50. LJ	Alter ≥50. LJ	Gesamt
Hypercholesterinämie	8.9%	23%	14.1%
Lipodystrophie	3.2%	13.3%	7.0%
Arterielle Hypertonie	8.2%	31.5%	16.6%
BMI ≥30	6.2%	4.1%	5.4%
Diabetes mellitus Typ 2	3.6%	10.3%	6.1%

**Tabelle 32: Metabolische Risikofaktoren bei Männern und Frauen**

	Männliche Patienten	Weibliche Patienten	Gesamt
Hypercholesterinämie	14.9%	10.8%	14.1%
Lipodystrophie	7%	6.5%	6.9%
Arterielle Hypertonie	17.7%	12.9%	16.7%
BMI ≥30	5.1%	6.6%	5.4%
Diabetes mellitus Typ 2	7.0%	2.2%	6.0%

BMI= *body mass index*

### 3.7.4 Diabetes mellitus Typ 2

Insgesamt hatten 27 von 448 Patienten einen Diabetes mellitus Typ 2 (6%). Patienten ≥50. LJ zeigten mit 10.3% eine höhere Prävalenz als jüngere Patienten mit 3.6% ( $p < 0.01$ ). Ältere Patienten werden häufiger mit oralen Antidiabetika behandelt (Vergleich **Tabelle 35**).

### 3.7.5 Chronische und akute Niereninsuffizienz

Die Prävalenz chronischer Niereninsuffizienz nahm über die Zeit von 4.6% in 2005-2006 auf 11.6% in 2014-2016 ( $p < 0.01$ ) zu. Patienten mit IVD-Transmissionsmodus hatten die höchste Prävalenz mit 16.9%, gefolgt von 8.4% HET-Transmissionsmodus und 5.5% MSM-Transmissionsmodus.

Eine chronische Niereninsuffizienz war mit einer höheren Komedikationsanzahl assoziiert (Median 4 vs. Median 3 Substanzen, Mittelwert 3.8 SD 2.8 vs. 2.7 SD 2.1; Mittlerer Rang 468.7 vs. 380.4,

p<0.01) und einem höheren durchschnittlichen Alter (52 Jahre SD 13 vs. 46 Jahre SD 12, p<0.01). Das Signifikanzniveau wurde für Patienten  $\geq 50$ . LJ allerdings im Vergleich zu Patienten <50. LJ nicht erreicht: hier sahen wir eine Prävalenz von 11.5% verglichen mit 6.4% bei jüngeren Patienten (p=0.06).

Die Inzidenz akuter Niereninsuffizienz stieg an: während 2005-2006 in 2.4% der Fälle eine akute Niereninsuffizienz bei Hospitalisierung vorlag, war dies 2014-2016 in 9% der Fälle so (10  $\rightarrow$  32 p<0.01). Das entspricht einer Fallzunahme von 5 pro Jahr 2005-2006 auf 10 pro Jahr 2014-2016.

Dabei handelte es sich in einem Drittel der Fälle um akut auf chronisches Nierenversagen (13/42). Insbesondere betroffen vom akuten Nierenversagen waren ältere Patienten. Während 2005-2006 noch 5 jüngere und 5 ältere Patienten betroffen waren, war 2014-2016 die Verteilung zu Ungunsten der älteren Patienten hin verschoben (<50. LJ 12/201= 6% vs.  $\geq 50$ . LJ 20/151=13.2%, p=0.02). Insgesamt machten Patienten  $\geq 50$ . LJ 60% der Fälle von akutem Nierenversagen aus. Sie hatten hierfür ein 2.5-fach erhöhtes Risiko verglichen mit jüngeren Patienten (OR 2.5, 95% KI: 1.3, 4.7).

Die Krankenhausverweildauer bei akutem Nierenversagen war mit 22.5 Tagen (SD 18.1) länger als wenn kein akutes Nierenversagen vorlag mit 15.5 Tagen (SD 19.6, p<0.01). Eine Assoziation zu niedrigen CD4+-Zellzahlen ließ sich nicht feststellen (278/ $\mu$ L SD 226 akutes Nierenversagen vs. 246/ $\mu$ L SD 265, p=0.16). In einem von drei Fällen war die akute Niereninsuffizienz der Patienten von uns als Behandlungsanlass kodiert worden.

### 3.7.6 HIV und andere sexuell übertragbare Erkrankungen

Die häufigste sexuell übertragbare Erkrankung war Lues. Zählte man alle Patienten mit aktuellen Diagnosen und Zustand nach Diagnosen zusammen hatten 14.3% (65/448) der Patienten eine oder mehrere Lues Infektionen. Über den Beobachtungszeitraum hat Lues in der Relevanz als Behandlungsanlass stark abgenommen (n=14  $\rightarrow$  n=1, p=0.01). Gleich blieb allerdings der Fallanteil, bei dem während der stationären Behandlung eine Lues Infektion bestand (5.7%  $\rightarrow$  4.8%, p=0.56).

Alle 41 Fälle einer aktuellen Lues Infektion wurden von männlichen Patienten generiert. MSM hatten ein vierfach erhöhtes Risiko für eine Lues Infektion als andere Transmissionsgruppen (OR: 4.2, 05% CI: 1.9, 9.2). Die Verteilung innerhalb der Transmissionsgruppen ist wie folgt: n=30 MSM, n=8 fehlender Transmissionsmodus, n=2 HET, n=1 IVD.

Die Prävalenz einer aktiven Lues Infektion unterscheidet sich bei älteren (>50 LJ) und jüngeren Patienten nicht signifikant (30/476 Fälle= 6.3% vs. 11/294 Fälle= 3.7%, p=0.13).

### 3.7.7 Psychische Erkrankungen

Als psychische Erkrankungen waren in unserer Studie definiert: Depression, Angststörungen, Psychosen, organisches Psycho-Syndrom, Persönlichkeitsstörungen, Demenz, Schizophrenie, Suchterkrankungen wie Alkoholismus oder Opiatabusus, und Symptome psychischer Erkrankungen wie Schlafstörungen. Von einer psychischen Komorbidität war etwa ein Drittel der Patienten betroffen (siehe **Tabelle 33**).

134 von 448 Patienten hatten mindestens eine psychische Erkrankung, häufig hatten Patienten mehr als eine psychische Erkrankung. Von allen Patienten gab es 54 dokumentierte Fälle mit Alkoholabusus, 45 mit Depression und Angststörungen, 41 Patienten mit Opiatabusus oder als Teilnehmer eines Methadonprogrammes, 11 Patienten mit organischem Psychosyndrom, 4 mit Demenz, 4 mit Schizophrenie, 3 mit Persönlichkeitsstörungen, 3 mit Psychose, 3 mit Schlafstörungen und 2 mit sonstigen psychischen Symptomen.

Als Behandlungsanlass haben wir 2005-2006 5 Fälle kodiert, 2 pro Jahr. 2014-2016 wurde 1 stationäre Aufnahme mit einer psychischen Erkrankung begründet, 0.3 Fälle pro Jahr.

Über den Beobachtungszeitraum verzeichneten wir eine deskriptive Zunahme der Prävalenz psychischer Komorbiditäten inklusive Suchterkrankungen (27.7% → 35.5 %, p=0.07, siehe **Tabelle 33: „Prävalenz-Veränderungen von psychischen Erkrankungen“**). Diese Zunahme ist signifikant bei Patienten mit nicht AIDS definierenden Behandlungsanlässen. Einen Abfall sehen wir in keiner Patientengruppe.

**Tabelle 33: Prävalenz-Veränderungen von psychischen Erkrankungen**

	2005-2006	2014-2016	Insgesamt	p
Gesamtkollektiv	27.7%	35.5%	30.8%	0.07
nAB	31.7%	44.4%	36.4%	0.03
AB	22.1%	22.3%	22.5%	0.90

**AB: AIDS definierender Behandlungsanlass, nAB: nicht-AIDS definierender Behandlungsanlass**

Unter Ausschluss von Suchterkrankungen zeigte sich eine Zunahme der psychischen Erkrankungslast von 13.0% betroffenen Patienten auf 20.5% (p=0.03).

Psychische Diagnosen waren nicht mit erniedrigten CD4+-Zellzahlen oder hoher Viruslast assoziiert. Patienten mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen hatten mit 36.4% eine deskriptiv höhere Prävalenz von psychischen Diagnosen als Patienten mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen (22.2%, p=0.09). Unter Ausschluss von Suchterkrankungen zeigte sich die Verteilung insgesamt geringer (18.6% nAB vs. 14.8% AB, p=0.31).

Psychische Erkrankungen (exklusive Suchterkrankungen) waren mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert. Patienten blieben im Schnitt 15.1 Tage (SD 18.63) ohne psychische Erkrankung verglichen mit 20.2 Tagen (SD 24.0) bei psychischer Erkrankung (p=0.01).

Dieser Unterschied zeigte sich bei insbesondere nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen (15.8 Tage SD 22.8 mit psychischer Erkrankung vs. 11.7 Tage SD 13.7, p<0.01). Bei Patienten mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen war gesondert kein Unterschied nachweisbar (26.4 Tage SD 23.6 mit psychischer Erkrankung vs. 19.9 Tage, SD 22.9, p=0.26).

Eine der häufigsten psychischen Diagnosen waren Depressionen und Angststörungen. Die Zahl der Patienten mit den Diagnosen Depression und Angststörungen ist von 8.2% (19 Patienten) in 2005-2006 auf 14.1% (33 Patienten) in 2014-2016 angestiegen (p=0.04, Fallzahlen: 6.9% → 11.9%, p=0.02). Ebenso ist die Zahl der Patienten, bei denen Antidepressiva verabreicht wurden, von 9.1% auf 13.6% (p=0.04) angestiegen.

Interessanterweise gab es hier eine deutliche Diskrepanz: 52.1% der Fälle (37) mit der Diagnose Depression und Angststörungen haben keine antidepressive Medikation erhalten, 45.1% (32 Fälle) erhielten ein Antidepressivum und 2.8% (2 Fälle) zwei Wirkstoffe. Auf der anderen Seite gab es 52 Fälle, wo ein Antidepressivum verschrieben war, ohne dass die Diagnose in der Diagnosenliste geführt wurde.

Weitere Analysen der Komedikation lassen sich unten entnehmen.

### 3.8 Komedikation

Die Analyse der Komedikation (nicht-ART Medikamente) wurde auf die Fallzahlen bezogen. Polypharmazie ist definiert als eine Entlassmedikation, in der fünf oder mehr nicht-ART Medikamente verschrieben wurden.

Eine Aufschlüsselung der Komedikation pro Fall lässt sich **Tabelle 34** entnehmen.

**Tabelle 34: Komedikation bei Entlassung bezogen auf die Fallzahlen**

	2005-2006	2014-2016
Protonenpumpeninhibitoren	206 49.3%	219 61.9%
Antibiotika	236 56.5%	176 50.6%
Antimykotika	82 19.6%	99 28.0%
Virostatika	36 8.6%	68 19.2%
Antipsychotika	32 7.7%	26 7.3%
Antidepressiva	38 9.1%	48 13.6%
Antiepileptika	43 10.3%	48 13.6%
Benzodiazepine	19 4.5%	21 5.9%
ACE-Hemmer	39 9.3%	35 8.4%
Beta-Blocker	47 11%	52 14.7%
Kalziumkanalantagonisten	27 6.5%	27 7.6%
Diuretika	40 9.6%	48 13.6%
Digitalis	7 1.7%	1 0.3%

Antikoagulantien inkl. Heparine	31 7.4%	41 11.6%
Thrombozytenaggregationshemmer	32 7.7%	31 8.8%
Hiervon Doppelantikoagulation	8 1.4%	4 1.1%
NSAR	10 2.4%	29 8.2%
Opiate	27 6.5%	29 8.2%
Bronchodilatoren	38 9.1%	28 7.9%
Glukokortikoide	56 13.4%	41 11.6%
Insulin	15 3.6%	10 2.8%
Orale Antidiabetika	6 1.4%	6 1.7%
Lactulose	9 2.1%	9 2.5%
Vitamin D	18 4.3%	23 6.5%
Folsäure	6 1.4%	20 5.6%

**NSAR: nicht steroidale Antirheumatika**

Die die mittlere Komedikation stieg von 2.9 2005-2006 auf 3.4 Substanzen pro Tag 2014-2016 an (Mittlerer Rang 361 vs. 416,  $p=0.01$ ). Der durchschnittliche Anstieg lässt sich **Abb. 20: „Komedikation über den Beobachtungszeitraum“** entnehmen.

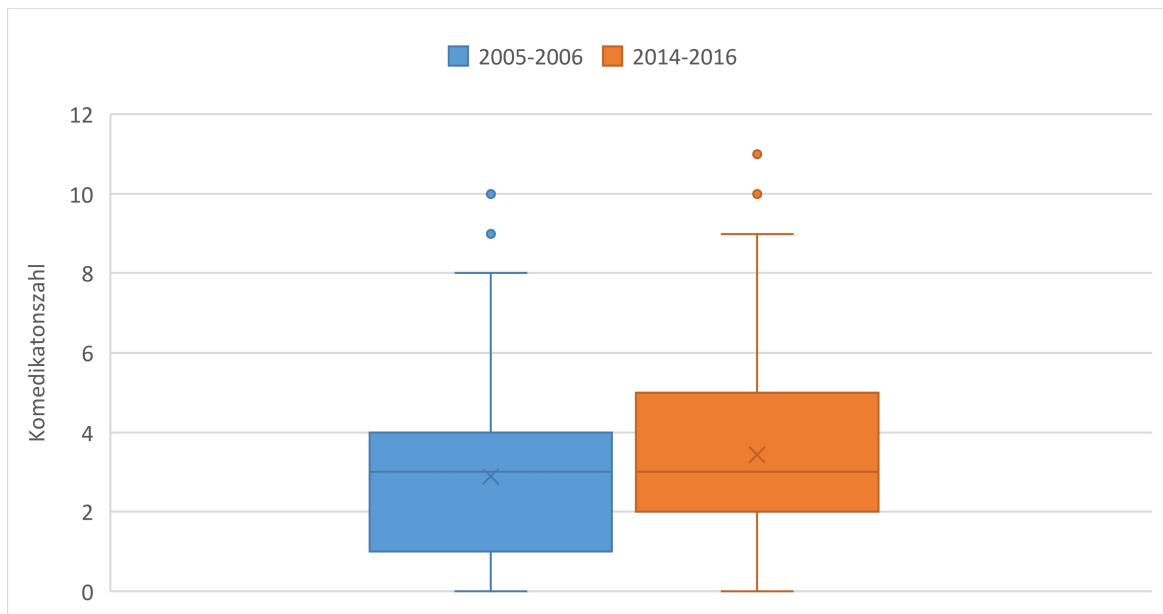


Abb. 20: Komedikation über den Beobachtungszeitraum

Pro Fall wurden im Schnitt drei (3.2) verschiedene Komedikamente pro Tag verschrieben. Dabei nahmen jüngere Patienten (<50. LJ) durchschnittlich 2.4 verschiedene Präparate ein, während ältere (≥50. LJ) im Mittel 3.6 Komedikamente pro Tag einnahmen (Mittlerer Rang 256 vs. 330,  $p < 0.01$ ). Das Alter der Patienten korrelierte positiv mit der Anzahl der Komedikation, die ein Patient pro Tag einnahm (Spearman  $r = .21$ ,  $p < 0.01$ ).

Die höchste durchschnittliche Komedikationsanzahl hatten, mit 4.1 verschiedenen Substanzklassen täglich, ältere Männer (≥50. LJ), die wegen eines nicht- AIDS definierenden Behandlungsanlasses hospitalisiert wurden. Geschlecht und Behandlungsanlass für sich (AB vs. nAB) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Komedikationsanzahl, allerdings gab es einen geschlechtsabhängigen Altersunterschied. Polypharmazie ist damit bei Männern ≥50. LJ doppelt so hoch wie bei jüngeren männlichen Patienten (37% vs. 15%,  $p < 0.01$ ). Bei Frauen lässt sich dieser Zusammenhang nicht darstellen (32% für Frauen ≥50. LJ vs. 22% für Frauen <50. LJ.,  $p = 0.40$ ). Ungeachtet des Alters haben männliche und weibliche Patienten einen gleichen Anteil an Polypharmazie (25.7% der Männer, 24.4% der Frauen).

Medikamente, die häufiger jüngeren Patienten verschrieben wurden waren Antibiotika, bei älteren (≥50. LJ) Patienten sehen wir eine häufigere Verschreibung von Herz-Kreislauf-Medikamenten (z.B. ACE-Hemmer, Beta-Blocker etc., s. **Tabelle 35: „Komedikation nach Alter“**).

Tabelle 35: Komedikation nach Alter

	<50. LJ	≥50. LJ
Protonenpumpeninhibitoren	243 (51.1%)	182 (61.9%)
Antibiotika	295 (62.0%)	113 (38.4%)
Antimykotika	129 (27.1%)	50 (17.0%)
Virostatika	69	35



	(14.5%)	(11.9%)
Antipsychotika	33 (6.9%)	25 (8.5%)
Antidepressiva	58 (12.2%)	28 (9.5%)
Antiepileptika	49 (10.3%)	42 (14.3%)
Benzodiazepine	29 (6.1%)	11 (3.7%)
ACE-Hemmer	17 (3.6%)	57 (19.4%)
Beta-Blocker	33 (6.9%)	66 (22.4%)
Kalziumkanalantagonisten	12 (2.5%)	42 (14.3%)
Diuretika	30 (6.3%)	58 (19.7%)
Digitalis	4 (0.8%)	4 (1.4%)
Antikoagulantien inkl. Heparine	43 (9.0%)	39 (13.3%)
Thrombozytenaggregationshemmer	9 (1.8%)	55 (18.7%)
Statine und Fibrate	9 (1.8%)	58 (19.7%)
NSAR	22 (4.6%)	17 (5.8%)
Opiate	19 (4.0%)	37 (12.6%)
Bronchodilatoren	24 (5.0%)	42 (14.3%)
Glukokortikoide	52 (10.9%)	45 (15.3%)
Insulin	15 (3.2%)	10 (3.4%)
Orale Antidiabetika	1 (0.2%)	11 (3.7%)
Lactulose	9 (1.8%)	0
Vitamin D	3 (0.8%)	15 (5.1%)
Folsäure	18 (3.8%)	8 (2.7%)

NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

Polymedikation hat deutlich zugenommen. Während 2005-2006 jeder fünfte Fall (20.6%) polymediziert war, war dies 2014-2016 bei fast jedem dritten Fall (29.7%,  $p=0.01$ ) so. Dieser Zusammenhang zeigte sich insbesondere bei den männlichen Patienten (19.1%  $\rightarrow$  31.5%,  $p<0.01$ ), bei den Frauen zeigte sich ein gleichbleibender Wert (25.3%  $\rightarrow$  22.7%,  $p=0.70$ ). Nach Alter aufgeteilt war der Anstieg weder für jüngere Patienten ( $<50$ . LJ 14.5%  $\rightarrow$  21.4%,  $p=0.052$ ), noch für ältere Patienten ( $\geq 50$ . LJ 32.2%  $\rightarrow$  40.4%,  $p=0.15$ ) signifikant. Bezogen auf jeden neuen Behandlungsanlass stieg die Prävalenz von Polymedikation insgesamt von 23.3% auf 33.2% ( $p<0.01$ ).

Polymedizierte Patienten wurden mit 2.1 Aufnahmen pro Patienten häufiger stationär behandelt als andere Patienten mit 1.6 Aufnahmen (Mittlerer Rang 216.8 vs. 252.4,  $p<0.01$ ). Polymedikation war mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert (18.6 Tage SD 24.5 vs. 14.9 Tage SD 17.6,  $p=0.01$ ).

Der Anteil der Patienten mit supprimierter Viruslast ist bei polymedizierten Fällen mit 52.0% höher als in der restlichen Kohorte mit 38.8% ( $p<0.01$ ). Ein Zusammenhang von Polypharmazie und CD4+-Zellzahlen ließ sich nicht zeigen, AIDS und nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe hatten einen gleich hohen Anteil an Polypharmazie (non-AIDS 78/264=22.8% vs. AIDS 47/159=22.8%,  $p=1.00$ ) mit einem stabilen Verlauf über die Zeit (non-AIDS: 21.3%  $\rightarrow$  24.7%,  $p=0.46$ ; AIDS: 18.1%  $\rightarrow$  26.8%,  $p=0.14$ ).

Einen Zusammenhang zwischen Polymedikation und Verschreibung von *single-tablet Regimen* konnten wir nicht nachweisen.

Während sich Nebenwirkungen durch ART stark reduzieren ließen (12  $\rightarrow$  4, s.o.), zeigte sich bei Nebenwirkungen durch Komedikation ein stabiler Verlauf (9  $\rightarrow$  10 Fälle,  $p=0.83$ ) bei insgesamt kleinen Fallzahlen.

### 3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf der Infektionsstation der Universitätsklinik Düsseldorf sind in den letzten zehn Jahren die jährlichen HIV-Patientenzahlen stark zurückgegangen, bei stärkerem Abfall der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe als der AIDS definierenden Behandlungsanlässe.

Bei allen Patienten stiegen die Komorbiditätenanzahl und das Durchschnittsalter.

Bei Patienten mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen sahen wir höhere CD4+-Zellzahlen als vor 10 Jahren und einen höheren Anteil supprimierter Viruslast.

Wir sahen einen deutlichen Zuwachs an ART-Verschreibungen, bereits bei Aufnahme (HIV bekannt: 74.5%  $\rightarrow$  83.6%,  $p=0.03$ ) sowie bei Entlassung (77.4%  $\rightarrow$  94.4%,  $p<0.01$ ).

Insgesamt gab es weniger schwerwiegende Nebenwirkungen unter antiretroviraler Therapie, bei individuell gesunkener Tablettenzahl pro Tag (Mittelwert 6.4  $\rightarrow$  3.1,  $p<0.01$ ).

Die Mortalität von HIV-Patienten auf der Infektionsstation der Universitätsklinik hat deskriptiv abgenommen, bei einer Zunahme der intensivmedizinischen Versorgung. Patienten mit AIDS definierenden Erkrankungen hatten eine höhere Mortalität als Patienten ohne AIDS definierende

Erkrankungen. Häufigste Todesursache der nicht-AIDS definierenden Erkrankungen war die Leberzirrhose.

Ambulant erworbene Pneumonien sind als wichtigster nicht-AIDS definierender Behandlungsanlass häufiger geworden und zeigten eine Assoziation zu vermehrter intensivmedizinischer Therapie, nicht aber zu einer erhöhten Mortalität.

Die HIV-Patienten der Infektionsstation der Universitätsklinik Düsseldorf zeigten eine hohe Prävalenz von Suchterkrankungen wie Nikotinabusus, Alkoholkonsum und Konsum illegaler Drogen. Diese Suchterkrankungen können mit bestimmten Komorbiditäten wie ambulant erworbener Pneumonien und Leberzirrhose in Verbindung gebracht werden.

Wichtige Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen, die chronische Niereninsuffizienz, COPD und psychische Erkrankungen. Eine hohe Komorbiditätenanzahl war assoziiert mit einer vermehrten Einnahme von Komedikation. Bei einigen Komorbiditäten zeigte sich eine längere Krankenhausverweildauer oder höhere Anzahl von Hospitalisierungen. Psychische Erkrankungen waren häufig, mit knapp einem Drittel betroffener Patienten. Die Erfassung und Therapie von psychischen Erkrankungen scheinen bei der stationären HIV-Medizin als traditionell internistisch-somatischer Ansatz bisher einen kleineren Stellenwert zu haben. Knapp zwei Drittel aller Fälle mit antidepressiver Medikation hatte keine in der Diagnosenliste aufgeführte Diagnose einer Depression.

Polymedikation spielt ebenfalls eine wachsende Rolle und war assoziiert mit einer längeren Krankenhausverweildauer und häufigeren stationären Behandlungen.

Ältere Patienten ( $\geq 50$ . LJ) stellten eine wachsende Gruppe in der stationären Therapie dar. Sie hatten seltener AIDS definierende Erkrankungen, einen besseren Immunstatus und häufiger eine supprimierte Viruslast als jüngere Patienten. Ältere Patienten hatten häufiger Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, COPD, Leberzirrhose oder akute Niereninsuffizienz und nahmen mehr Komedikation ein. Außerdem war ihre Rehospitalisierungsrate höher. Frauen machten einen wachsenden Anteil dieser Patientengruppe aus.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einleitung

Die HIV-Medizin hat sich seit den 80er Jahren stark gewandelt. Ein Meilenstein war die Entwicklung der Kombinations-ART [32], allerdings konnten anfängliche große Probleme wie Toxizität und Resistenzentwicklung erst über die Zeit effektiv vermieden werden. Entwicklungen der jüngeren Vergangenheit sind die Etablierung von Single-Tablet Regimen und die Zulassung von ART als Präexpositionsprophylaxe. In unserer Studie sahen wir Dank der Verbesserung der ART eine deutliche Zunahme von supprimierter Viruslast und stabilere CD4+-Zellzahlen.

Große Erfolge in der HIV-Medizin sind auch das gestiegene Durchschnittsalter der HIV-Patienten, der gewachsene Stellenwert der ambulanten Behandlung und die zunehmende Kompetenzverlagerung in andere medizinische Fachbereiche. Sorgen bereitet der weiterhin hohe Anteil von AIDS in der spezialisierten stationären HIV-Medizin.

Zudem gibt es weitere Faktoren, die einen komplexen Einfluss auf die Zusammensetzung der HIV-positiven Bevölkerung und ihre Komorbiditäten ausüben. Zuwanderung und Abwanderung und schließlich auch neue Präventionsmaßnahmen (wie die seit Kurzem in Deutschland zugelassene Präexpositionsprophylaxe) seien hier als Beispiel aufgeführt. Hinzu kommen gesundheitspolitische und -ökonomische Entscheidungen. Beispielhaft sei hier das 2004 eingeführte DRG-System genannt, die Wirtschaftlichkeit des Gesundheitssystems und die zunehmende Privatisierung ehemals öffentlicher Gesundheitseinrichtungen.

Ziel dieser Studie war die Darstellung der aktuellen Situation in der stationären HIV-Medizin anhand der Infektionsstation der Universitätsklinik Düsseldorf mit speziellem Fokus auf Komorbiditäten, Altersstruktur und der medikamentösen Therapie. Magdalena Furtak hat sich in einer getrennten Arbeit mit den speziellen Herausforderungen der *late presentation* und Patienten mit AIDS definierenden Aufnahmediagnosen auseinandergesetzt. Sie trägt den Titel „Veränderungen der universitären HIV-Medizin: Charakteristika von Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen, ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel.“

Beide Arbeiten sollen beispielhaft die Situation der stationären HIV-Medizin in Deutschland beleuchten und dabei die Entwicklungen der letzten 10 Jahre hervorheben. Rückschlüsse auf die Gesamtheit der HIV-Patienten in Deutschland sollen allenfalls nur vorsichtig gezogen werden. Wichtiger ist das Aufzeigen von Veränderungen und Trends der HIV-Medizin in Deutschland.

#### Einflussfaktoren und Bias

Im Folgenden analysieren wir die wichtigsten Einflussfaktoren unserer Studie, und unseren Umgang mit den daraus entstehenden Problemen. Punkte möglicher Beeinflussung der Studie sind:

1. Die verschiedenen großen Beobachtungszeiträume mit zwei Jahren 2005-2006 und drei Jahren 2014-2016.
2. Die exklusive Beobachtung von Patienten, die auf der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden.

3. Lückenhafte Informationen, wie sie üblicherweise bei retrospektiver Datenerfassung entstehen. Bei unserer Studie betraf das z.B. den Raucherstatus, BMI oder bestimmte Komorbiditäten.
4. Mehrfache Hospitalisierungen der gleichen Patienten.
5. Das Zusammenfassen verschiedener Komorbiditäten in gepoolte Diagnosegruppen wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder psychischen Komorbiditäten.
6. Die geringe klinische Expertise der Datenerfasserinnen (Magdalena Furtak und Nora Schlecht). Zum Zeitpunkt des Studiendesigns und der Datenerfassung (Februar 2016 bis August 2017) befanden wir uns im 7. – 10. Fachsemester.

Diese Probleme wurden folgendermaßen angegangen:

1. Die Erfassung zwei verschieden großer Beobachtungszeiträume wurde akzeptiert um annähernd gleich große Vergleichsgruppen zu haben (Patientenzahlen: 231 in 2005-2006, 234 in 2014-2016).
2. Ziel der Studie war ein Bild der klinisch spezialisierten HIV-Medizin zu erstellen. Der Bezug zur Gesamtheit der HIV-positiven Bevölkerung in Deutschland muss kritisch diskutiert werden.
3. Bei einem geringen Anteil fehlender Daten wurden diese aus der Auswertung ausgeschlossen (10.2% der Fälle haben einen unbekanntem BMI Status, diese Patienten wurden in die Auswertung nicht einbezogen). Bei einem großen Anteil fehlender Daten haben wir auf eine Auswertung verzichtet (z.B.: erfasst aber nicht ausgewertet haben wir die ART Schemata vor stationärer Behandlung, da sich nur in ca. einem Drittel der Fälle hier eine sichere Aussage treffen ließ).
4. Die Auswertung der Daten wurde entsprechend der Eigenschaft des analysierten Wertes angepasst: z.B. wurden stabile Daten wie Alter und chronische Erkrankungen (z.B. COPD) so ausgewertet, dass jeder Patient nur einmal gezählt wurde. Wechselhafte Werte, wie z.B. die Krankenhausverweildauer, wurden pro Fall ausgewertet. Die jeweilige Bezugsgröße ist dem Ergebnisteil zu entnehmen.  
Bei einigen Daten lässt sich diskutieren, welcher statistische Wert aussagekräftiger ist. Wir haben daher manchmal mehrere Werte für eine Fragestellung berechnet.
5. Bei der Zusammenfassung bestimmter Komorbiditäten haben wir uns an anderen Studien orientiert.
6. Regelmäßig wurde Rücksprache gehalten mit den Betreuern der Studie, Dr. Jensen und Prof. Dr. Häussinger sowie im späteren Verlauf PD Dr. Feldt. Außerdem wurden die Studien auf zwei Fachkongressen, dem DÖAK (Deutsch- Österreichischen AIDS Kongress) 2017 in Salzburg und den „Münchener AIDS und Hepatitis Tagen“ in März 2018 in Berlin vorgestellt und die Ergebnisse im wissenschaftlichen Diskurs erörtert.

Ein kleineres, von uns antizipiertes Problem waren beispielsweise die Diskrepanz von biologischem (englisch: *Sex*) und psychosozialen (englisch: *Gender*) Geschlecht. Wir gehen davon aus, dass in der Regel das biologische Geschlecht der Patienten den Daten zu entnehmen war. Eine Diskrepanz zwischen Transmissionsmodus und Geschlecht (z.B. MSM bei einer Patientin) ergab sich jedenfalls in unseren Daten nicht.

## Kohorte im epidemiologischen Kontext

Ein Vergleich der deutschlandweiten HIV-epidemiologischen Daten für das Jahr 2016 des RKI und unseren erhobenen Daten der Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf, gemittelt über die Jahre 2005, 2006, 2014, 2015 und 2016 ist **Tabelle 36** zu entnehmen.

Das RKI hat keine genaueren Angaben zum Patientenalter und älteren HIV-Patienten (Alter  $\geq 50$ . Lebensjahr) veröffentlicht, sodass hier Bezugsgrößen fehlen. Anhand der Grafik des RKI (**Abb. 6**) schätzen wir, dass unsere Studiengruppe etwas älter ist als der deutschlandweite Durchschnitt.

Im unteren Teil von **Tabelle 36** haben wir die Herkunft (nach RKI) mit der von uns ermittelten Nationalität verglichen. Auffällig ist, dass in den Daten des RKI die Zahl der Patienten mit HET Transmissionsmodus und der Patienten mit ausländischer Herkunft annähernd ähnlich ist. Da viele HIV-Patienten mit ausländischer Staatsangehörigkeit aus Hochprävalenzländern mit prädominant heterosexueller Übertragung (wie Afrika und Asien) stammen, ist eine gewisse Korrelation des Anteils der Gruppen in den RKI-Daten plausibel, zeigt sich in unserer Kohorte aber nicht in entsprechender Weise. Patienten mit HET Transmissionsmodus sind in unserer Kohorte deutlich häufiger als Patienten mit einer ausländischen Nationalität (2014-2016: 40% HET Transmissionsmodus vs. Ausländische Nationalität: 15%). Inwieweit hier lokale Besonderheiten in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Unterschiede in Art und Zeitpunkt der Erfassung der Nationalität eine Rolle spielen, kann nicht sicher beurteilt werden.

**Tabelle 36: Vergleich der Daten des RKI aus den Studienjahren mit unserer Studienpopulation, k.A. = keine Angaben [28, 29]**

	Deutschland RKI 2006	Infektionsstation –2005-2006	Deutschland RKI 2016	Infektionsstation- 2014-2016
Männer	84%	78%	81%	82%
Frauen	16%	22%	19%	18%
MSM	62%	42%	63%	40%
HET	15%	29%	13%	28%
IVD	12%	15%	9%	16%
Blutprodukte	1%	0.4%	0.5%	3%
Herkunft (RKI) Nationalität (unsere Studie)				
Inland	87%	84%	86%	85%
Europäisches Ausland	Keine Angaben	5%	3%	4%
Asien	k.A.	2%	2%	1%
Afrika	k.A.	7%	7%	6%
Amerika/Ozeanien (RKI) vs. Sonstige (MX)	k.A.	2%	1%	3%
Alter >50	k.A.	32%	k.A.	42%

RKI= Robert-Koch-Institut, MSM= Männer, die Sex mit Männern haben, IVD: Intravenöser Drogenkonsum, HET: heterosexueller Transmissionsmodus, k.A.= keine Angabe

Der Anteil der Patienten, die sich über einen HET-Transmissionsweg angesteckt haben, war in unserer Studie doppelt so hoch wie in der deutschen Gesamtpopulation. Dies gilt für die Beobachtungszeiträume 2005-2006 sowie 2014-2016 gleichermaßen. Erklären lässt sich dieser hohe Anteil über einen durchschnittlich schlechteren Immunstatus: wir sehen bei dieser Gruppe signifikant häufiger einen AIDS definierenden statt einen nicht AIDS definierenden Behandlungsanlass und eine niedrigere CD4+-Zellzahl als in anderen Gruppen. Dies hängt damit zusammen, dass ohne Vorliegen typischer Risikofaktoren in dieser Gruppe (also kein MSM, kein IVD, kein Hochprävalenzland) ein HIV-Test selbst bei klinischen Auffälligkeiten oft verzögert erfolgt und somit die Diagnose erst spät gestellt wird und bereits eingetretene Komplikationen dann gehäuft stationäre Aufenthalte zur Folge haben [145].

Eine Zunahme der stationären Behandlung der HET-Patienten, beispielsweise bedingt durch eine vermehrte Immigration von Menschen aus Endemiegebieten in den letzten zehn Jahren, konnten wir im Beobachtungszeitraum nicht feststellen. Auch Daten des RKI der Jahre 2006 bis 2016 lassen nicht auf eine Zunahme von HIV-Patienten durch Migration schließen [28, 29].

Patienten mit einem IVD Transmissionsmodus haben bei uns ebenfalls einen höheren Anteil als deutschlandweit. Hier scheinen die vermehrten stationären Aufnahmen bedingt zu sein durch eine Multimorbidität beziehungsweise Komplikationen des i.v. Drogenkonsums. Wir sehen mehr nicht AIDS definierende Behandlungsanlässe und höhere CD4+-Zellzahlen als in anderen Gruppen.

MSM sind in unserer Studie verglichen mit den Daten des RKI weniger vertreten (40% vs. 63% RKI). Weitere Patienten mit MSM-Transmissionsmodus dürften in der Gruppe der Patienten mit unbekanntem Transmissionsmodus (16.5%) verdeckt sein, zumindest legt ein Männeranteil von 95% in dieser Gruppe einen solchen Transmissionsmodus nahe. Ob die nicht-Erfassung von MSM-Transmissionsmodus als Zeichen der weiterhin bestehen Stigmatisierung gedeutet werden kann, ist zu diskutieren. Auffällig ist jedoch der durchschnittlich schlechtere Immunstatus bei Patienten mit unbekanntem Transmissionsmodus. Diese Patientengruppe hatte niedrigere CD4+-Zellzahlen und häufiger AIDS-definierende Behandlungsanlässe als andere Transmissionsgruppen. Hier ist ein aktives Verneinen oder Verdrängen eventuell vorhandenen persönlichen Risikoverhaltens als Hürde für eine frühe Diagnosestellung zu vermuten.

Auf der anderen Seite sahen wir für die Patientinnen eine deutlich verbesserte Situation. Der Anteil der Frauen, der in der klinisch stationären HIV-Medizin zunächst höher als der Gesamtanteil in Deutschland lag, hat deutlich abgenommen und ist im Beobachtungszeitraum 2014-2016 in etwa so hoch wie deutschlandweit. Zudem verzeichnete diese Patientengruppe ein gestiegenes Durchschnittsalter (s. z.B. **Abb. 9**) und eine Abnahme von AIDS definierenden Behandlungsanlässen.

#### 4.2 Kohortengröße und Kompetenzverlagerung in ambulante Bereiche

Die deutlich sinkenden Patientenzahlen waren für uns Anlass zwei verschieden große Beobachtungszeiträume zu wählen. Verantwortlich für die sinkenden Patientenzahlen sehen wir eine durchschnittlich bessere gesundheitliche Situation bei HIV-Patienten bedingt durch eine verbesserte ART, die zunehmende Verlagerung in ambulante Bereichen und eine zunehmende Spezialisierung in der stationären HIV-Medizin auf Fälle mit hoher Krankheitslast, sichtbar u.a. an

dem Anstieg an intensivmedizinischer Behandlung (s. **Tabelle 19**) und dem prozentualen Anstieg AIDS definierender Behandlungsanlässe und HIV-Erstdiagnosen.

Die Abnahme von Rehospitalisierungen bei gleichem Behandlungsanlass (28.7% → 22.7%,  $p=0.04$ ) ist ein Beispiel, an dem sich die zunehmende Verlagerung in den ambulanten Bereich und in andere stationäre Fachbereiche bemerkbar macht. Während lange Zeit die HIV-Diagnose unabhängig vom Behandlungsanlass eine Aufnahme auf die Infektionsstation zur Folge hatte, werden jetzt vermehrt HIV-positive Patienten analog zu HIV-negativen Patienten abhängig von Ihrem aktuellen Behandlungsanlass den Fachdisziplinen zugeordnet und entsprechend betreut. Dies kann auch als Entstigmatisierung der HIV-Erkrankung im stationären Umfeld interpretiert werden, lässt sich anhand der erhobenen Daten aber nicht sicher nachweisen. Besonders genannt seien in diesem Kontext nicht-AIDS definierende Malignome, bei denen sich diese Veränderung in unserer Studie besonders bemerkbar macht, und kardiovaskuläre Erkrankungen, die 2005-2006 mit drei Fällen pro Jahr bereits sehr selten Behandlungsanlässe waren, in ihrer Inzidenz als Komorbidität allerdings 2014-2016 nochmal deutlich zugenommen haben. Dass 2014-2016 es sich immer noch bei einem Fünftel der stationären Behandlungen um Wiederaufnahmen bei gleichem Behandlungsanlass gehalten hat, unterstreicht die Chronizität vieler HIV-assoziiertes Erkrankungen.

Konsekutiv gab es bei Abnahme der Wiederaufnahmen bei gleichem Behandlungsanlass eine Zunahme der Wiederaufnahmen bei neuem Behandlungsanlass und die Zahl der Patienten, die mehr als einmal in einem Beobachtungszeitraum behandelt wurden ist mit knapp 30% stabil geblieben. Multimorbidität, *Frailty* aber auch gesundheitsökonomische Überlegungen bieten hier Erklärungsansätze.

Eine Etablierung von ambulanten Behandlungsoptionen und eine Verlagerung von Fachkompetenzen in andere Fachbereiche wird durch eine verbesserte Immunsituation der HIV-Patienten in Deutschland erst möglich. Gleichzeitig kann eine solche Kompetenzverlagerung wirtschaftliche Vorteile bedeuten. Diese sollten allerdings nicht allein ausschlaggebend dafür sein, ob ein Patient ambulant oder stationär behandelt wird.

### 4.3 Mortalität

In unserer Studienpopulation stellte AIDS, wie auch in der D:A:D Kohorte von 1999-2011 [62], die Haupttodesursache dar.

Die in-Krankenhaus Mortalität unserer Studienpopulation war mit 8.7% für den Zeitraum 2005-2006 und 6% für den Zeitraum 2014-2016 um einiges höher als die Mortalität des RKIs mit 1.1% (2006) und 0.5% (2016). [28, 29] Auch die Mortalität nicht-AIDS definierender Behandlungsanlässe ist mit 4.5% (4.8% → 3.8%,  $p=0.45$ ) deutlich höher als die des RKI. Dies sehen wir als Ausdruck der hohen Krankheitslast der spezialisierten stationären HIV-Medizin.

Der sich abzeichnende Rückgang der Todesfälle stimmt optimistisch, insbesondere wenn man die sinkenden Patientenzahlen mit einberechnet (10 Todesfälle pro Jahr → 4.7). Dies deckt sich auch mit den Daten des RKI und der D:A:D Studie, die ebenfalls eine sinkende Mortalität für HIV-Patienten verzeichnen [28, 29, 62].



Die häufigste Todesursache der nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässe war die Leberzirrhose mit 6 Todesfällen, gefolgt von Malignom-assoziiierter Mortalität mit zwei sicheren und zwei fraglichen Fällen. Dies sind auch die Haupttodesursachen aus dem nicht-AIDS definierenden Formenkreis der D:A:D Kohorte der Jahre 1999-2011 [62].

Abzuwarten bleibt, inwieweit die Therapie der chronischen HCV-Infektion einen Einfluss auf die damit assoziierte Morbidität und Mortalität ausüben wird.

Auffällig bei der Analyse unserer Daten war außerdem, dass die verstorbenen Patienten mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen häufig mehr als eine gravierende, potenziell lebensbedrohliche Diagnose hatten. Als Beispiel seien hier die zwei Patienten genannt, bei denen die Todesursache nur fraglich mit einer malignen Grunderkrankung zusammenhängt, da noch weitere Diagnosen bestehen. Die Multimorbidität und die Komplexität dieser Patientenfälle scheinen uns Herausforderungen der stationären HIV-Medizin der Zukunft zu sein.

Eine an Relevanz scheinbar verlierende Aufgabe scheint die begleitende Therapie von Patienten mit nicht-AIDS definierenden Malignomen zu sein. Dies lässt die sinkende Zahl an Wiederaufnahmen vermuten.

Bei vergleichsweise geringer Fallzahl ließ sich eine Assoziation von Todesfällen und Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkoholabusus, wie in zahlreichen Studien [61, 89, 92] nicht durchführen. Auf die Prävalenz dieser Risikofaktoren gehen wir weiter unten ein.

#### 4.4 Intensivmedizinische Therapie

Wir verzeichneten im Beobachtungszeitraum eine Zunahme der Intensivaufenthalte bei allen Fällen ( $p < 0.01$ ), insbesondere auch bei nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen ( $p < 0.01$ ). Zudem sahen wir eine Verschlechterung des Immunstatus bei Patienten mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen, die Magdalena Furtak in ihrer Arbeit „Veränderungen der universitären HIV Medizin: Charakteristika von Patienten mit Aids-definierenden Erkrankungen, ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel“ erläutert.

Dies sehen wir, wie bereits erwähnt, als Evidenz für eine zunehmende Spezialisierung auf schwer kranke Patienten in der klinischen HIV-Medizin. Zudem könnte sie ein weiterer Hinweis auf die *Frailty* der alternden HIV-Patienten sein.

#### 4.5 Immunstatus und antiretrovirale Medikation

Nachdem gravierende Nebenwirkungen durch die ART bekannt wurden [36, 38, 40, 41], wurde die ART Initiierung Anfang der 2000 Jahre bei klinisch unauffälligen Patienten ab einer CD4+-Zellzahl von  $350/\mu\text{L}$  oder niedriger empfohlen [38]. Dies spiegelte sich in unseren Ergebnissen wider: 2005-2006 wurde ART nur in 74% der Fälle vor Hospitalisierung bei vorbekanntem HIV-Status und in 77% der Fälle nach Hospitalisierung verschrieben. Ergebnisse, die in den folgenden Jahren unter anderem die START und SMART Studien brachten [42, 43], führten zu einem Wechsel in den Leitlinien: mittlerweile soll jeder HIV-Patient ungeachtet seines Immunstatus eine ART beginnen und möglichst unterbrechungsfrei fortführen [44].

Dieser Paradigmenwechsel scheint sich in unseren Daten widerzuspiegeln: ART wird 2014-2016 nach stationärer Behandlung lediglich 5% der Patienten nicht verschrieben, und die Patienten, bei denen eine ART-Verschreibung nicht erfolgte (14 Patienten) hatten entweder hohe CD4+-Zellzahlen ( $\geq 350/\mu\text{L}$ , durchschnittlich  $495/\mu\text{L}$ ) oder eine medizinische Indikation zur verzögerten ART-Einleitung. Und auch im ambulanten Bereich wurde ART häufiger initiiert – bei vorbekannter HIV-Infektion wurde 2014-2016 85% aller Patienten eine ART vor stationärer Behandlung verschrieben – 2005-2006 war dies erst bei 75% der Fall.

Ein weiterer Benefit für die Patienten ist die erleichterte Handhabung der ART mit einer geringeren Tablettenzahl pro Tag (Median von zwei Tabletten pro Tag). Die Gefahr der Polymedikation, die mit einer schlechten Therapieadhärenz [72] assoziiert ist, wird damit reduziert.

ART- gravierende Nebenwirkungen reduzieren sich, wird ART auch besser vertragen?

Die stationären Behandlungen aufgrund von toxischen ART Nebenwirkungen ließen sich von 12 Fällen 2005-2006 auf 4 Fälle 2014-2016 reduzieren. Auch wurden *D-Drugs* (D4T und DDI) und AZT, die in Studien mit schwerwiegenden toxischen Nebenwirkungen assoziiert wurden, in 2014-2016 so gut wie nicht mehr verschrieben.

TAF ist seit Anfang 2016 zugelassen und wurde in unserer Studienpopulation im Jahr 2016 schon bei 32.5% aller verschriebener Schemata angewendet. Zusammenhängen mag dies mit den guten virologischen Ergebnissen von Tenofovir einerseits [46], und der geringeren ossären und renalen Nebenwirkungen [47, 48] bei höherer Resistenzbarriere von TAF verglichen mit TDF andererseits [49]. TDF wird weiterhin häufig eingesetzt, nimmt aber nach der Einführung von TAF in seiner Verschreibungshäufigkeit ab. In den Jahren vor 2016 kommt es in 44% aller Schemata vor, 2016 waren es 35% ( $p=0.08$ ).

Akute Nebenwirkungen unter TDF gab es in unserer Studie in drei Fällen (akutes Nierenversagen in Kombination mit NSAR und Amphotericin B, ein Fall von postrenalem Nierenversagen bei Nierenkonkrementen und ein Fall ohne weitere Angaben). Wir konnten außerdem zeigen, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz seltener TDF verschrieben wurde als anderen Patienten. Über die ossären Nebenwirkungen können wir in unserer Studie keine Aussage treffen.

Es gibt weitere Hinweise, dass aktuell deutlich besser verträgliche ART eingesetzt wird als noch vor zehn Jahren:

PIs, die insgesamt über ihre Hemmung des Cytochrom p450- Systems ein großes Interaktionspotential aufweisen und außerdem an der Entstehung des Lipodystrophie-Syndroms beteiligt sind [36], haben in ihrer Verschreibungshäufigkeit stark abgenommen (79%  $\rightarrow$  37%,  $p<0.01$ ). Das Lipodystrophie-Syndrom hat sich in seiner Prävalenz mehr als halbiert und kommt im Zeitraum 2014-2016 nur noch in knapp 4% der Patienten vor. Insgesamt zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Lipodystrophie bei PI-basierten Regimen (OR: 3.5, 95% KI: 2.0; 6.4). Dieser Zusammenhang war 2014-2016 nicht mehr signifikant.

Mit der Einführung der Integraseinhibitoren ist 2007 eine ganze ART-Substanzklasse auf den Markt gekommen, die überwiegend nicht über das Cytochrom p450-System abgebaut wird und damit ein geringeres Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten aufweist. Integraseinhibitoren

werden in den Jahren 2014-2016 in 60% aller Schemata eingesetzt. Ein weiterer Vorteil der Integraseinhibitoren ist, dass sie in der Regel eine geringe Tablettenlast pro Tag für die Patienten bedeuten.

Eine dänische Studie zeigte, dass nach der Markteinführung generischer ART-Regime die Tablettenzahl pro Tag für einige Patienten anstieg. [146] Das können wir in unserer Studie nicht zeigen.

#### Immunstatus – deutliche Besserung

In unserer Studie ließ sich eine durchschnittlich gebesserte Immunsituation der Patienten zeigen, dies zeigte sich in einem Anstieg der supprimierten Viruslast und der CD4+-Zellzahlen. Einzig in der Patientengruppe mit AIDS definierenden Behandlungen sehen wir einen Abfall, wie sich den Daten von Magdalena Furtaks Arbeit „Veränderungen der universitären HIV Medizin: Charakteristika von Patienten mit Aids-definierenden Erkrankungen, ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel“ entnehmen lässt.

Analog zu einem erhöhten Anteil der supprimierten Viruslast (vortherafierte Patienten: 44.9% → 62.5%,  $p < 0.01$ ), sahen wir einen sinkenden Anteil von gering erhöhter ( $\leq 200$  Kopien/mL, 15.4% → 10.6%,  $p < 0.01$ ) und deutlich erhöhter ( $> 200$  Kopien/mL 39.7% → 26.9%,  $p < 0.01$ ) Viruslast.

Der Wert von 200 Kopien/mL ist in Anlehnung an so genannte *Blips* oder *low level viremia* gewählt, obwohl eine klare Unterscheidung der beiden Begriffe in unserer Studie nicht möglich war, da hierfür konsekutive Viruslastmessungen erforderlich sind, die meist jedoch nicht vorlagen. Vorübergehende, einmalige VL-Erhöhungen (*Blips*) sind in der Regel nur bis  $< 200$  Kopien/mL zu finden [58]. Länger anhaltende VL-Erhöhungen (*low level viremia*) wurden in einer spanischen Studie ab  $> 200$  Kopien/mL mit einem stark erhöhten Risiko für ein späteres virologisches Versagen assoziiert [147], wir entschieden uns daher für diesen Wert. Allerdings konnten größer angelegte Studien deutlich sensitivere Werte bei niedrigeren VL-Werten nachweisen.

Signifikant gestiegene CD4+-Zellzahlen ließen sich bei allen Patienten mit Vortherafi und bei Patienten mit einem nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlass nachweisen.

Diese Entwicklung kann als großer Erfolg der HIV-Medizin gefeiert werden. Wir sehen dies darüber hinaus als Grund, warum die Patientenzahl in der stationären HIV-Medizin abnimmt: Ein schlechter Immunstatus trotz Diagnose der bestehenden HIV-Infektion, ART-assoziierte Probleme und Therapieversagen scheinen eine kleinere Rolle in der stationären HIV-Medizin zu spielen als noch vor 10 Jahren. Weiterhin viele offene Fragen scheinen dagegen in der Früherkennung und Prävention zu bestehen, um *late presentation* zu vermeiden. Die negative Korrelation von CD4+-Zellzahl und Krankenhausverweildauer ist naheliegend, unterstreicht aber auch die Bedeutung der Vermeidung schwerer Immundefekte.

Anhand des BMIs lassen sich auch daraus abzuleitende Folgen auf den Allgemein- und Ernährungszustand der Patienten treffen. War in unserer Studie Untergewicht weiterhin ein großes Thema, ca. jeder 7. Patient war untergewichtig, so nahm der durchschnittliche BMI über die Zeit leicht zu. Übergewichtige Patienten ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/M}^2$ ) wurden häufiger über die Zeit. War 2005-2006 noch jeder 6. Patient betroffen, lag die Zahl 2014-2016 schon bei jedem 5. Patienten. Zuletzt

werden vermehrt Effekte der antiretroviralen Therapie auf die Gewichtszunahme diskutiert, im Besonderen für Tenofovirafenamid (TAF) und die neueren Integraseinhibitoren wie Dolutegravir (DTG) und Bictegravir (BIC) [148].

Unter Beobachtung der verschiedenen Transmissionsgruppen lassen sich, u.a. wegen der kleinen Gruppengröße, keine signifikanten Aussagen treffen. Die ansteigende Tendenz der supprimierten Viruslast und der CD4+-Zellzahlen lässt sich aber auch Transmissionsgruppen-bezogen feststellen, bei weiterhin bestehenden Unterschieden zwischen den einzelnen Patientengruppen. Auffällig ist hier vor allen Dingen der schlechte Immunstatus der Patienten mit HET-Transmissionsmodus, die nicht nur in unserer Studie einen deutlich höheren Anteil der Patienten darstellen als deutschlandweit [28, 29], sondern auch schlechtere CD4+-Zellzahlen sowie eine höhere Viruslast aufweisen als andere Transmissionsgruppen.

#### Die Verbesserung der Situation der Patientinnen

Auf der anderen Seite scheint sich die klinische Situation der Patientinnen deutlich gebessert haben. Ein gestiegenes Durchschnittsalter und sinkende Fallzahlen insbesondere aus dem AIDS-definierenden Formenkreis geben Aufschluss darüber. Außerdem zeigte sich ein durchschnittlich gestiegener BMI der weiblichen Patientengruppe, von 21.9kg/M<sup>2</sup> auf 23.0kg/M<sup>2</sup>, der ebenfalls als positiver Hinweis gewertet werden kann. Diese Verbesserung wird detailliert in Magdalena Furtaks Arbeit „Veränderungen der universitären HIV-Medizin: Charakteristika von Patienten mit Aids-definierenden Erkrankungen, ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel“ aufgearbeitet und ersichtlich.

#### Rückgang der stationären Behandlungen mit gleichem Behandlungsanlass

Zurückgegangen ist die Zahl der Rehospitalisierungen bei gleichem Behandlungsanlass (28.7% → 22.7%, p=0.04), welcher definiert war als eine stationäre Behandlung mit gleicher Aufnahmediagnose innerhalb von 3 Monaten, in Anlehnung an das Quartalsystem. Dieser Trend lässt sich insbesondere bei den nicht-AIDS definierenden Malignomen beobachten (siehe unten).

Gleichgeblieben ist allerdings die Anzahl an Fällen pro Patienten, ungeachtet des Behandlungsanlasses (32% → 33%, p=0.64). Im Rückschluss bedeutet das, dass es mehr Patienten gibt, die mehrmals wegen unterschiedlicher Diagnosen stationär behandelt wurden. 2005-2006 war das noch die Ausnahme gewesen (ca. jede zehnte Wiederaufnahme), 2014-2016 ist jede Dritte Wiederaufnahme wegen eines anderen Behandlungsanlasses erfolgt. Zu diskutieren bleibt, ob dies als Zeichen der zunehmenden Multimorbidität und *Frailty* einiger HIV-Patienten verstanden werden kann oder ein Effekt des DRG-Systems ist. Die Einführung des DRG-Systems erfolgte zwar ein Jahr vor dem ersten Beobachtungszeitraum, jedoch gehen wir davon aus, dass die darauffolgenden Veränderungen in der Patientenversorgung erst mit der Zeit voll ausgewirkt haben.

Die Anzahl an stationären Behandlungen pro Patienten korrelierte positiv mit der Zahl an diagnostizierten Komorbiditäten. Ob dies im Umkehrschluss bedeutet, dass eine hohe Anzahl an Komorbiditäten eine häufigere stationäre Behandlung bedingt, bleibt zu diskutieren. Möglich ist auch eine ausführlichere Anamnese oder eine größere Sammlung an klinischen Daten zu einem Patienten bei mehrfachen stationären Behandlungen.

## 4.6 Altersstruktur im Wandel

Deutschlandweit zeigt sich eine seit den 90er Jahren um das Fünffache gewachsene HIV-positive Population oberhalb des 40. Lebensjahres, sodass im Jahre 2016 knapp zwei Drittel aller HIV-Patienten oberhalb dieser Altersmarke lagen [29].

In unseren Daten sieht man auch einen deutlichen Anstieg des Durchschnittsalters, 2016 liegen 73.3% der behandelten Patienten oberhalb des 40. Lebensjahres. 2005-2006 waren es 67.7%. Insgesamt ist das Durchschnittsalter in unserer Studie von 45 Jahren (SD 11) auf 48 Jahre (SD 12) angestiegen und wohl damit etwas höher als im bundesweiten Durchschnitt.

In unserer Studie haben wir als Grenze für ältere HIV-Patienten das 50. Lebensjahr gewählt, analog zur Definition der *Work Group for the HIV and Aging Consensus Project* der USA [63]. Das Formieren solcher Arbeitsgruppen ist Ausdruck eines wachsenden Bewusstseins für die ältere HIV-Population und ihre spezifischen Herausforderungen.

Ein gestiegenes Durchschnittsalter im Rahmen der spezialisierten stationären HIV-Medizin reflektiert eine Zunahme des Durchschnittsalters in der Gesamtpopulation einerseits, deutet aber auch auf ein Zunehmen altersassoziierter *Komorbiditäten* und damit verbundenen stationären Aufnahmen hin.

Einen besonders starken Anstieg der Patienten  $\geq 50$ . LJ sehen wir bei Patienten mit nicht AIDS-definierenden Behandlungsanlässen (37%  $\rightarrow$  51%,  $p=0.02$ ) und bei Frauen (12%  $\rightarrow$  33%,  $p=0.01$ ). Dies kann für einen Relevanzzuwachs altersassoziierter Erkrankungen in diesen Patientengruppen sprechen.

In der Gruppe der weiblichen Patienten nahm der Anteil an nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen deskriptiv zu (58.1%  $\rightarrow$  64.2%,  $p=0.51$ ). Insgesamt könnte sich hier für HIV-Patientinnen ein Trend abzeichnen. Sowohl höheres Patientenalter als auch weibliches Geschlecht ließen sich in der *Modena HIV Metabolic Clinic Cohort Study* als unabhängige Faktoren für das Entwickeln von Multimorbidität benennen [68].

Ein viel genannter Begriff in diesem Zusammenhang ist *Frailty*. Obgleich dieser Begriff ein häufig diskutiertes Thema in der HIV-Forschung ist, können wir an unseren Daten hierzu keine Aussage machen. Die Erstellung von HIV-spezifischen und alltagstauglichen *Frailty* Kriterien ist bisher nicht geglückt. Es existiert ein umfangreicher Index der *HIV Metabolic Clinic Cohort Study* mit 37 Variablen [68]. Der nicht-HIV spezifische *Frailty Phenotype* nach Fried et al, bestehend aus vier Variablen, scheint im klinischen Alltag besser umsetzbar [68]. Ein *Frailty Score* scheint insbesondere für Prävention im ambulanten Bereich oder für epidemiologische Überlegungen sinnvoll.

Gleichzeitig ist die Gruppe der älteren HIV-Patienten die einzige Patientengruppe, die eine leicht steigende Anzahl an AIDS-definierenden Behandlungsanlässen zeigte. Dies mag an der geringen Fallzahl von AIDS-Fällen 2005-2006 liegen, unterstreicht jedoch die Bedeutung von entsprechenden Therapie- und Präventionsprogrammen auch in höheren Altersgruppen. Relativ verzeichneten ältere Patienten einen Anstieg der AIDS-definierenden Diagnosen (20.4%  $\rightarrow$  29.8%), und auch die absoluten Zahlen scheinen etwas angestiegen sein (15.5 Fälle  $\rightarrow$  19.3 Fälle, 10 Behandlungsanlässe  $\rightarrow$  11.3 Behandlungsanlässe).

HIV-Erstdiagnosen kamen auch in der älteren Patientengruppe vor, wenn auch niedriger als bei der jüngeren Vergleichsgruppe. Kleinere Studien aus der MSM-Szene in London [71] und der älteren Allgemeinbevölkerung in den USA [70] legen eine regelmäßige sexuelle Aktivität in dieser Altersklasse mit einem relevanten Ansteckungsrisiko nahe. Und auch das RKI sieht das gestiegene Durchschnittsalter der deutschen HIV-Population auch als Zeichen für Neuinfektionen in dieser Altersklasse [30]. Ambulante Mediziner sind gefragt, wenn es darum geht, frühe Symptome und Laborauffälligkeiten der HIV-Infektion nicht mit Auswirkungen des normalen Alterns zu verwechseln.

Hinweise auf eine bessere Adhärenz älterer Patienten, wie sie auch in anderen Studien nachweisbar waren [64, 65], zeigten sich auch in unserer Studie. Unter den vortherafierten Patienten hatten ältere HIV-Patienten einen höheren Anteil an supprimierter Viruslast und höhere CD4+-Zellzahlen. Außerdem hatten sie eine kürzere Krankenhausverweildauer als jüngere Patienten, mit einer stabilen Tendenz über die Zeit. Zu beachten ist aber auch die schlechtere Adhärenz älterer HIV-Patienten bei Vorliegen von neurokognitiven Defiziten oder Drogenabusus, welche ebenfalls in einer der beiden Studien nachgewiesen wurde [64, 65].

Problematisch sehen wir bei älteren Patienten die Polypharmazie (s.u.) und die im Vergleich zu jüngeren Patienten etwas höhere Rehospitalisierungsrate (1.6 Aufnahmen <50.LJ vs. 1.9 Aufnahmen (≥50. LJ, p<0.01).

#### 4.7 Komedikation und Polypharmazie

Insgesamt ist die durchschnittliche Komedikationsanzahl von 2.9 Medikamenten auf 3.4 Substanzen angestiegen.

In einer retrospektiven Studie der Universität San Francisco an älteren HIV-Patienten (60 Jahre und älter) wurde das Potential für Arzneiwechselwirkungen von ART und non-ART Medikamenten anhand von Datenbanken analysiert. In den analysierten Problemfällen lagen zu zwei Drittel potenzielle Wechselwirkungen für ART mit Non-ART Medikamenten vor, in einem Drittel der Fälle zeigten zwei non-ART Medikamente miteinander Interaktionspotential [76]. Potenzielle Wechselwirkungen ließen sich in unserer Studie nicht feststellen, wohl aber, dass Nebenwirkungen bei Komedikation häufig waren. Bei denen von uns festgestellten 35 Fällen akuter Medikament-Nebenwirkungen waren 16 Fälle ART- und 19 Fälle Komedikation-assoziiert. Die Tatsache, dass ART-Nebenwirkungen drastisch von 12 auf 4 Fälle reduziert werden konnten, wohingegen Nebenwirkungen und Intoxikationen durch non-ART Medikamente gleich geblieben sind unterstreicht das bestehende Risiko durch Komedikation.

Die Studie auf San Francisco weist auch noch darauf hin, dass etwa ein Drittel der eingenommenen Medikation der untersuchten HIV-Patienten (>60. LJ) aus Nahrungsergänzungsmitteln und Vitaminpräparaten bestand [76]. Darüber können wir in unserer Studie keine Aussage treffen, da eine solche Komedikation nicht den Arztbriefen zu entnehmen war. Die Vermutung liegt nahe, dass Nahrungsergänzungsmittel und Vitaminpräparate bei der Erfassung der Komedikation nicht berücksichtigt wurden. Auf der anderen Seite scheinen Konsequenzen eines Nicht-Erfassens bei unwahrscheinlichen Wechselwirkungen gering. Zudem könnte die Einnahme von Vitaminpräparaten und Nahrungsergänzungsmitteln, bedingt durch kulturelle Unterschiede, in

unserer Studienpopulation deutlich niedriger liegen als in San Francisco. Andere Studien deuten darauf hin, dass ergänzende Medikation durchaus auch ein Thema in unserem soziokulturellen Raum ist. In Analysen der Swiss Cohort Study waren Hormonpräparate in 6% der Fälle Teil der Komedikation älterer HIV-Patienten und in 3% bei jüngeren Patienten (<50. LJ) [74].

Vor diesem Hintergrund sollte, insbesondere bei älteren Patienten mit anfälligen Organfunktionen, vermehrt auch auf solche Präparate geachtet werden.

### Polypharmazie

Polypharmazie wurde analog zum wissenschaftlichen Konsens bei 5 verschiedenen Substanzklassen pro Tag oder mehr festgelegt [73]. ART wurde hierbei nicht berücksichtigt.

Polypharmazie war bei älteren männlichen Patienten und mehr als doppelt so hoch wie bei jüngeren männlichen Patienten (37% vs. 15%,  $p < 0.01$ ). Bei Frauen lässt sich dieser Zusammenhang nicht darstellen. Ein Grund dafür mag in der kleinen Gruppengröße weiblicher Patienten liegen, ein anderer darin, dass auch bei den jüngeren Patientinnen der Anteil von Polypharmazie recht hoch lag (32% für Frauen  $\geq 50$ . LJ. vs. 22% für Frauen  $< 50$ . LJ,  $p = 0.40$ ).

Daten der Swiss Cohort Study von 2011 lagen hier deutlich niedriger als in unserer Studie: hier lag bei 5.2% der Patienten zwischen 50-64 Jahren und bei 14% Patienten  $\geq 65$ . LJ eine Komedikation mit 4 oder mehr Substanzklassen vor [75]. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die erhöhte Krankheitslast älterer sowie jüngerer Patienten im spezialisierten stationären Setting zu erklären.

Die von älteren Patienten am häufigsten eingenommenen Komedikamente waren Protonenpumpeninhibitoren, Lipidsenker, Antihypertonika, Thrombozytenaggregationshemmer, Bronchodilatoren. Von jüngeren Patienten wurden Antibiotika, Antimykotika und Virostatika (nicht-ART) häufiger eingenommen.

Dies deckt sich mit Daten der Swiss Cohort Study, bei denen kardiovaskuläre Medikamente bei HIV-Patienten ebenfalls deutlich häufiger älteren als jüngeren Patienten verschrieben wurden [74].

Eine seltenere Verschreibung von *single-tablet Regimen* oder Kombinationspräparaten bei polymedizierten Patienten wie in einer Veröffentlichung der Modena HIV *Metabolic Clinic Cohort Study* von 2017 [77] konnten wir nicht finden. Allerdings sahen wir eine häufigere Verschreibung NNRTI-basierter Regime, was anhand des Abbaus über das Cytochrom p450 Enzymsystem gerade bei Patienten mit viel Komedikation ein großes Interaktionsrisiko birgt.

Polypharmazie kam bei AIDS und non-AIDS Behandlungsanlässen ähnlich häufig vor. Die fehlende Assoziation zu CD4+-Zellzahlen unterstreicht den multifaktoriellen Hintergrund für eine Polymedikation bei HIV-Patienten: Antibiotika und Virostatika waren ebenso relevant wie kardiovaskuläre Medikamente.

Polypharmazie war in unseren Ergebnissen mit einer häufigeren Hospitalisierung und einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert. Interessant hierbei ist, dass die Patientengruppe  $\geq 50$ . LJ, die am meisten von Polypharmazie betroffen ist, per se mit einer kürzeren

Krankenhausverweildauer assoziiert war. Dies spricht für einen komplexeren Krankheitsverlauf und eine größere Erkrankungsschwere bei polypharmazierten Patienten.

Außerdem hatten Fälle von Polypharmazie häufiger eine supprimierte Viruslast. Hier zumindest widersprechen unsere Ergebnisse der Theorie, dass Polypharmazie mit Adhärenzproblemen assoziiert sein kann [72]. Ein Einflussfaktor kann in der Altersstruktur liegen. In der Literatur, wie auch bei unseren Ergebnissen, haben ältere Patienten eine bessere Adhärenz als jüngere [64, 65].

Trotzdem bleibt die Polypharmazie für ältere Patienten problematisch, wegen der höheren Prävalenz von Wechselwirkungen [74] und der assoziierten Organtoxizität bei altersbedingt reduzierter Organfunktion. Die Auswirkungen von Polypharmazie bezogen auf alternde HIV-Patienten sind bis jetzt schlecht untersucht und stellen eine der zukünftigen Herausforderungen der Therapie dar [73].

#### 4.8 Komorbiditäten und Risikofaktoren in der HIV-Bevölkerung

In unserer Studie konnten wir eine Zunahme der durchschnittlichen Komorbiditätenanzahl über den Beobachtungsraum zeigen, sowie einen höheren Anteil von Komorbiditäten bei älteren HIV-Patienten.

Die schwach positive Korrelation von Komorbiditäten und Anzahl der Aufnahmen suggeriert, dass die Zahl an Komorbiditäten eine gewisse Einflussgröße in der stationären HIV-Medizin darstellt.

Die gestiegene Zahl an Komorbiditäten lässt aber auch einen vorsichtigen Rückschluss auf die Gesamtheit der in Deutschland lebenden HIV-Patienten zu: sie repräsentiert die zunehmende Komorbiditätenlast einer alternden HIV-Population. Aber auch in der Gruppe der Patienten mit AIDS definierenden Diagnosen sind Komorbiditäten zu beachten.

Komorbiditäten beeinflussen maßgeblich Morbidität und Mortalität von Menschen, die mit HIV und AIDS leben. In unserer Studie haben wir folgende Komorbiditäten und Risikofaktoren gesondert untersucht:

1. Pulmonale Probleme: ambulant erworbene Pneumonien, COPD und Raucheranamnese
2. Hepatitis und Leberzirrhose
3. Nicht-AIDS definierende Malignome
4. Kardiovaskuläre Erkrankungen
5. Psychische Komorbiditäten

##### 4.8.1 Pulmonale Erkrankungen

Der häufigste nicht-AIDS definierende Behandlungsanlass war nach Malignomen die ambulant erworbene Pneumonie (CAP), die außerdem eine Verdoppelung der Inzidenz zeigte ( $n=14 \rightarrow n=30$ ,  $p<0.01$ ). Dieser Unterschied ist auch im Vergleich mit einem zwei-Jahres Zeitraum trotz sinkender Patientenzahlen signifikant ( $n=14$  in 2005-2006  $\rightarrow n=24$  in 2015-2016,  $p=0.04$ ). Wir gehen also von einem absoluten Anstieg der ambulant erworbenen Pneumonien in unserer Studienpopulation aus.



Die Erklärung hierfür scheint schwierig. Studien zum Ende des letzten Jahrtausends zeigten eine klare Assoziation zwischen Immunstatus [78, 79, 82], ART Einnahme [78, 82] und Pneumonien. Auch ein negativer Prädiktor bei positiver Raucheranamnese ließ sich feststellen. Schützende Impfungen sind in durch die STIKO empfohlen [85]. Allerdings scheinen auch andere Faktoren als der Immunstatus eine Rolle zu spielen, in der HERS Studie an weiblichen Patienten traten immerhin 24% der Pneumonien bei einer CD4+-Zellzahl von >500/ $\mu$ L auf [78].

Auch in unserer Studienpopulation ließ sich keine Assoziation zwischen CD4+-Zellzahlen und der aktuellen Diagnose einer Pneumonie feststellen. Patienten mit einer CAP hatten eine längere HIV-Diagnose als Patienten ohne CAP.

Eine CAP ist eine schwerwiegende Diagnose und erhöhte das Risiko einer intensivmedizinischen Behandlung im Vergleich zu den restlichen Fällen um das Dreifache. Auch scheint die Krankheitsschwere bei Pneumonien zugenommen zu haben, 2014-2016 waren sie mit 25% (7/28) der intensivmedizinischen Verlegungen assoziiert. 2005-2006 war eine von 15 intensivmedizinischen Behandlungen (6.7%) Pneumonie-assoziiert (CAP, HAP, AIDS-Fälle) gewesen. Höheres Alter per se war nicht mit einer höheren Inzidenz von CAP assoziiert.

Wie in der Literatur vorbeschrieben, war auch in unsere Studie eine positive Raucheranamnese mit einer erhöhten Inzidenz von Pneumonien assoziiert (OR 7.3) [78, 79, 83], und auch Patienten mit einer COPD hatten ein erhöhtes Pneumonie-Risiko (OR 3.0). Weitere Risikofaktoren waren IVD-Transmission und Alkoholabusus. Weibliches Geschlecht scheint auch ein Risikofaktor zu sein, allerdings wird das Signifikanzniveau bei kleiner weiblicher Patientengruppe nicht erreicht.

Den Impfstatus der Patienten ließ sich retrospektiv nicht ermitteln.

Einen Erregernachweis konnten wir in 29.5% der Fälle ermitteln, dies entspricht in etwa der Quote der prospektiven HERS Studie mit einem Erregernachweis von 21% [78].

Die nachgewiesenen Erreger in der HERS Studie waren *Streptokokkus pneumoniae* (10%), *Haemophilus influenzae* (4%), *Staphylokokkus aureus* (5%), *Pseudomonas aeruginosa* (1%) und *Klebsiella pneumoniae* (0.5%) [78]. Im Vergleich hierzu zeigt unsere Studie ein buntes Bild: 10% der Pneumonien ließen *Streptokokkus pneumoniae* nachweisen, 10% atypische Mykobakterien, bei den anderen Erregernachweisen handelte es sich um Einzelfälle. Insgesamt benötigten wir wohl eine größere Kohorte, um valide Aussagen bezüglich des Erregerspektrums machen zu können.

Interessant war außerdem, dass 86% der CAP Fälle auf zwei Drittel der Jahreszeit (September-April) entfielen. Dies entspricht der in einer Studie des *Center for disease Control* bestimmten Zeit hoher Inzidenz von Pneumokokken-Pneumonien in den USA [86], schließt jedoch auch andere bakterielle oder virale Pneumonien nicht aus. Die Zunahme der CAP Inzidenz unterstreicht Relevanz von Impfprävention, wie von der STIKO empfohlen [85].

Präventionsmaßnahmen scheinen angesichts dieser Zahlen sinnvoll, nicht nur in Hinblick auf die erhöhte Morbidität und Mortalität. HIV-Patienten scheinen nach Pneumonien ebenfalls eine respiratorische Symptomlast zu entwickeln [84].

Unsere Studie hat folgende Limitationen: die Differenzierung von ambulant erworbener - (CAP) und nosokomialer Pneumonie (HAP) und zwischen AIDS und non-AIDS Pneumonien war retrospektiv nicht immer zweifelsfrei möglich. Anzustreben wäre außerdem ein lückenloser Erregernachweis – auch in Bezug auf Prävention und der antibiotischen Therapie. Prospektive Ansätze böten einen besseren Aufschluss.

Nikotinabusus: Rauchstopp-Programme erscheinen sinnvoll

HIV-Patienten rauchen häufiger als die Allgemeinbevölkerung: Laut Daten der ESA (*Epidemiological survey of substance abuse*) sind von der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands 46.5% Nichtraucher, 24.9% Ex-Raucher und 28.7% Raucher, [90] HIV-spezifische Daten aus Deutschland, Österreich, Schweiz oder der internationalen D:A:D gehen wir von einer Prävalenz von aktiven Rauchern von 44-49% aus [88, 89]. In unserer Studie ließen sich ähnliche Daten feststellen: 22.% der Patienten waren Nicht-Raucher, 49.5% aktuelle Raucher, 5.8% hatten mit dem Rauchen aufgehört und 22.6% hatten einen unbekanntes Raucherstatus. Über die Zeit ließ sich diesbezüglich keine relevante Dynamik feststellen.

Angesichts des hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos stellen Rauchstopp-Programme insbesondere für HIV-Patienten eine vielversprechende Option dar, Daten einer Deutsch-Österreichischen Studie bieten hier gute Ergebnisse [88]. Mit einem Rauchstopp könnte auch das bei rauchenden HIV-Patienten stark erhöhte Risiko von Erkrankungen wie z.B. Bronchialkarzinomen [61, 89, 91, 92] anderen Malignomen [89] und kardiovaskulären Komorbiditäten [61, 92] verringert werden. Außerdem würde eine assoziierte Wirkungsabschwächung der ART vermieden [93].

COPD- unterdiagnostiziert in unserer Kohorte?

Ein damit zusammenhängender weiterer wichtiger Ansatz ist die Prävention, Diagnostik und Therapie der COPD. Die Prävalenz in unserer Studie deckt sich in etwa mit der Zahl einer französischen Studie von 2017 [97], hier zeigte sich eine Prävalenz von 9%, im Vergleich hierzu zeigte sich in unserer Studie 2014-2016 eine Prävalenz von 10%. Es bestehen jedoch große Unterschiede zwischen beiden Studien. In der französischen Studie Patienten aus dem ambulanten Bereich prospektiv auf COPD untersucht wurden, in unserer Studie liegt eine retrospektive Erfassung der Diagnosen stationärer Patienten vor. Von einer höheren Dunkelziffer ist daher in unserer Studie auszugehen, prospektive Daten aus der spezialisierten stationären HIV-Medizin fehlen hier. COPD war in unserer Studie außerdem mit einem Todesfall assoziiert.

In eben genannter Studie ließen sich als Risiken für eine COPD ließen sich eine positive Raucheranamnese, höheres Alter, eine niedrige CD4+-Zahl ermitteln [97]. Die positive Raucheranamnese und das höhere Patientenalter waren auch Einflussfaktoren für eine COPD in unserer Studie. Allerdings zeigte sich für CD4+-Zellzahlen in unserer Studie ein umgekehrtes Verhältnis: Patienten mit COPD hatten höhere CD4+-Zellzahlen.

Patienten mit COPD hatten außerdem in unserer Studie einen 2.5-mal so hohen Ex-Raucheranteil als die restliche Studienpopulation.

Eine adäquate Prävention, Diagnostik und Therapie einer COPD scheint in Hinblick auf Lebensqualität [98], der erhöhten in-Krankenhaus-Mortalität [149] und einer bei HIV-Patienten

beschleunigten Bildung eines Lungenemphysems [99, 100] eine wichtige Maßnahme. Hiervon würden nicht nur ältere Patienten profitieren (in unserer Studienpopulation sind 75% aller COPD  $\geq 50$ . LJ). Gerade bei jüngeren Patienten könnte eine frühzeitige Intervention die Entwicklung eines Lungenemphysems verlangsamen oder aufhalten.

Beim Abklären respiratorischer Symptome ist eine enge Zusammenarbeit von ambulanter und stationärer HIV-Medizin gefragt.

#### 4.8.2 Hepatitis und Leberzirrhose

Leberzirrhose ist eine häufige Todesursache für HIV-Patienten [61, 62], das sehen wir auch in unserer Studienpopulation. Insgesamt gibt es sechs Fälle von in-Krankenhaus Mortalität wegen Leberzirrhose. In Relation zur Patientenzahl bedeutet das, dass jeder vierte Patient verstarb (24%). Dies ist eine höhere Mortalität als bei AIDS definierenden Diagnosen (13%, vgl. Magdalena Furtak, „Veränderungen der universitären HIV Medizin: Charakteristika von Patienten mit Aids-definierenden Erkrankungen, ihre Behandlungsanlässe und Therapie im Wandel“), bei insgesamt kleiner Gruppengröße.

Wir können eine positive Korrelation von längerer Diagnosedauer auf die Entstehung einer Leberzirrhose, unter Kontrolle des Alters, zeigen. Dies soll exemplarisch die Bedeutung der kumulativen Hepatotoxizität bei langfristiger HIV-Infektion unterstreichen [109]. Die Leberzirrhose kommt bei Patienten mit IVD-Transmission relativ am häufigsten (9 Patienten = 13.8%) und bei Patienten mit MSM-Transmission absolut am häufigsten (10 Patienten = 5.5%) vor.

Die häufigeren Rehospitalisierungen von Patienten mit Leberzirrhose sind ein Hinweis auf die hohe Krankheitslast dieser Patienten und zeigen die Relevanz in der stationären HIV-Medizin auf.

Die hohe Prävalenz innerhalb der Gruppe der IVD und MSM-Patienten deckt sich mit der in der Literatur vorbeschriebenen höheren Inzidenz von viralen Hepatitiden in diesen Transmissionsgruppen [119, 120, 150]. Die chronische HCV-Infektion stellte in unserer Studie den Hauptrisikofaktor für eine Leberzirrhose dar (OR=12). Insgesamt haben 64% aller Patienten mit Leberzirrhose eine chronische oder ausgeheilte, zuvor chronische HCV-Infektion.

Weitere Risikofaktoren in unserer Studie für eine Leberzirrhose sind eine chronische HBV-Infektion, Alkoholabusus, eine länger bekannte HIV-Diagnose und ein Alter  $\geq 50$  LJ.

#### Hepatitis B

Die Prävalenz der HBV-Infektion lag in unserer Studienpopulation bei 4.5% und damit in etwa so hoch wie die für Deutschland vorliegende Prävalenz [114, 116]. Eine chronische HBV-Infektion war kein Behandlungsanlass, eine akute war dies allerdings in zwei Fällen (s.u.).

Von allen Patienten (insgesamt 20.6%) mit einer chronischen oder ausgeheilten HBV-Infektion hatten 78.5% die deutsche Staatsangehörigkeit. Nach Transmissionsmodus hatten 13% der Patienten mit HET Transmissionsmechanismus eine ausgeheilte, 3.1% eine chronische HBV-Infektion.

Insgesamt erscheint Zahl ausgeheilter HBV-Infektionen in unserer Studienpopulation recht niedrig, wurden doch in einer prospektiven Studie in Norddeutschland an HIV-negativen, im Ausland geborenen Testpersonen Zahlen um die 30% entdeckt. Auch die von uns erfassten Zahlen ausgeheilter HBV-Infektionen bei MSM lag etwas niedriger als erwartet [116]. Möglicherweise liegt die entstandene Diskrepanz an einer lückenhaften Erfassung in der Diagnoseliste, wovon insbesondere die Patientengruppe mit HET Transmissionsmodus betroffen zu sein scheint. Zur Evaluierung der hepatischen Krankheitslast scheint eine Überprüfung des Serokonversionsstatus in jedem Fall sinnvoll.

Um das Risiko für schwere Leberkomplikationen zu reduzieren ist eine konsequente HBV- Impfung, wie von der STIKO empfohlen [85], sinnvoll. Eine französische Studie zeigte hier Impfraten von 61.9% [115]. Daten der deutschen *HIV Seroconverter Study* machen außerdem auf die Gefahr der erfolglosen Impfung aufmerksam [116].

Über Impfraten können wir in unserer Studie keine Aussage machen. Allerdings zeigten sich in unserer Studie nur zwei Fälle einer HBV- Erstdiagnose, und zwar bei gleichzeitiger HIV-Erstdiagnose. Dies könnte auf eine gute Betreuung im ambulanten Bereich hinweisend sein.

#### Chronische Hepatitis C Infektion – Steigende Infektionsrate?

Die Therapie chronischer Hepatitis C hat sich durch die Einführung von DAAs (*directly acting antivirals*) 2014 in den letzten Jahren maßgeblich gewandelt. Allerdings bleibt es bei hohen Infektionsraten in Hochrisikogruppen [119-121].

Neue Infektionen können wir mit unserem Studiendesign nicht zeigen, allerdings sehen wir, dass bei ansteigenden Fällen ausgeheilter chronischer HCV-Infektion, die Zahlen aktiver chronischer HCV-Infektionen nicht abfallen (10.4% → 9.8%, p.0.84). Fraglich ist, ob hier noch ein Effekt abzuwarten bleibt oder ob das fehlende Absinken der Fälle trotz steigender Heilungsraten als Zeichen einer zunehmenden Infektions- und Reinfektionsrate zu sehen ist. Gerade in der Gruppe der MSM wurden in Subgruppen hohe Reinfektionsraten gesehen, Patienten mit IVD haben insgesamt eine höhere Prävalenz [119, 120].

Auch in unserer Studie hatten IVD-Patienten die höchste Anzahl an HCV-Koinfektionen. Die steigende Relevanz von HCV-Koinfektionen bei MSM-Patienten ließ sich auch, bei niedrigen Patientenzahlen, in unserer Studie erahnen: 2014-2016 hatten 4 von 82 MSM Patienten (4.3%) eine chronische HCV-Infektion. 2005-2006 war es nur einer von 97 Patienten gewesen (1.0%). Daten der Swiss Cohort Study und der *HIV Seroconverter Study* suggerieren, dass HCV-Infektionen auch in Zukunft eine relevante Rolle für MSM-Patienten spielen werden [116, 118].

Die Tatsache, dass eine chronische HCV-Infektion nicht mit einer vermehrten Rehospitalisierungsrate assoziiert war, überrascht ein wenig. Dies mag der kleinen Gruppengröße einerseits geschuldet sein, andererseits aber auch der Tatsache, dass eine chronische HCV-Infektion jahrelang asymptomatisch verlaufen kann. Nicht zuletzt spielen viele Einflussfaktoren eine Rolle, wenn es um Rehospitalisierungen geht.

Das hepatozelluläre Karzinom, dass bei HIV Infektion schneller aus einer chronischer HCV-Infektion entstehen kann als bei der Allgemeinbevölkerung [104], wurde bei uns nur in einem Fall festgestellt.

Die für die HCV-Infektion vorbeschriebenen Risiken für Einschränkungen der Nierenfunktion oder kardiovaskuläre Diagnosen [124, 125] sind ein wichtiger Hinweis auf die assoziierten Probleme bei Koinfektionen und auf das Risiko der Multimorbidität.

#### Alkoholabusus als Risikofaktor

Ein weiterer wichtiger Präventionspunkt eines chronischen Leberschadens sind Therapieprogramme für chronischen Alkoholismus.

Alkoholabusus kam bei unserer Studie in allen Transmissionsgruppen vor, die höchsten Prävalenzen sind bei Patienten mit IVD (29%) und MSM Transmission (13%). Diese hohe Prävalenz unterstreicht die Relevanz der assoziierten, schwerwiegenden Problematik: Alkoholabusus ist in Studien als individueller Risikofaktor für eine Leberfibrose bei HIV-Patienten identifiziert worden [109]. Außerdem zeigt sich bei HCV-Monoinfizierten eine schnellere Progression der Erkrankung und bei HIV/HCV-Koinfizierten höhere HCV-RNA Level bei Alkoholabusus [109]. Patienten mit Alkoholabusus neigen häufiger zu bakteriellen Pneumonien [78], dies konnten wir auch in unserer Studie zeigen. Auch eine Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen [128], Depressionen und Nikotinabusus ist bekannt [96]. Vor diesem Hintergrund scheint das Anbieten spezieller Therapieprogramme sinnvoll.

In unserer Studienpopulation entsprach die Prävalenz von Alkoholabusus mit 12.1% dem der von dem epidemiologischen Suchtsurvey 2015 für die deutsche Allgemeinbevölkerung geschätzten Prävalenz für risikoreichen Alkoholkonsum mit 15%. Ein risikoreicher Alkoholkonsum wurde in dieser Studie für Männer ab einem Konsum von 60 g Reinalkohol/Tag und für Frauen ab 40g Reinalkohol/Tag festgelegt. Das entspricht etwa 0.7 L Wein/Tag für Männer und 0.5 L Wein/Tag für Frauen [151].

Im Gegensatz dazu wurde Alkoholabusus allerdings in unserer Studie anhand der Eigenangabe der Patienten auf die Frage „Trinken Sie regelmäßig Alkohol“ erfasst. Da die darauffolgende Frage selten ausgefüllt war („Wenn ja, wie viel“), haben wir auf eine Erfassung dieses Parameters verzichtet. Auch war unklar, wie viele Daten fehlen. Die Erfassungsbögen waren in der Regel so ausgefüllt, dass nur auffällige Antworten notiert wurden. Fehlte also ein Eintrag bezüglich des Alkoholkonsums, gingen wir davon aus, es läge keiner vor. Insgesamt scheint eine höhere Prävalenz von gefährlichem Alkoholkonsum in unserer Studiengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung wahrscheinlich.

Eine systematische Erfassung in den Arztbriefen scheint vor dem Hintergrund der Stigmatisierung als problematisch. Zumal dann auch eine systematische Erfassung anderer Lifestyle-assoziierten Risikofaktoren naheläge, wie z.B. die Erfassung des sexuellen Risikoverhaltens. Eine vertrauensvolle Arzt-Patientenbeziehung stellt sich daher als essenziell dar, um die individuellen Risiken optimal einzuschätzen und zu adressieren, im ambulanten wie im stationären Bereich.

#### 4.8.3 Lues

Lues hatte in unserer Studie eine Prävalenz von 14.3%, wobei die Lues als Behandlungsanlass 2014-2016 keine Rolle mehr spielte: waren 2005-2006 14 Fälle, bei denen eine aktive Lues bei Aufnahme

bestand, war dies 2014-2016 insgesamt in 1 Fall so. In unserer Studie waren ausschließlich Männer von Lues betroffen, von denen in den meisten Fällen ein MSM Übertragungsweg bekannt war.

Eine Aussage bezüglich einer tatsächlichen Abnahme der Lues-Infektionen können wir daher mit unserer Studie nicht machen, wird die Behandlung nun vorwiegend durch den ambulanten Sektor übernommen. In unserer Studie scheinen die Prävalenzen jedoch gleichbleibend zu sein.

Eine Lues Infektion kommt bei jüngeren Patienten etwas häufiger vor als bei älteren Patienten, dies ist allerdings nicht signifikant. Analysen bezüglich des Sexverhaltens älterer HIV-Patienten legen nahe, dass Lues und andere sexuell übertragbare Erkrankungen bei älteren Patienten nicht übersehen werden sollten [70, 71].

#### 4.8.4 Nicht-AIDS definierende Malignome

In unserer Studie waren nicht-AIDS definierende Malignome der häufigste Behandlungsanlass aus dem nicht-AIDS definierenden Formenkreis und zudem eine häufige Todesursache. Gleichzeitig nahm die Relevanz etwas ab: wir sahen eine deutliche Abnahme von Wiederaufnahmen bei gleichbleibend hoher Inzidenz.

Mortalität und Inzidenz decken sich mit Daten der D:A:D Kohorte. Nicht-AIDS definierende Malignome waren in der D:A:D Kohorte [62] die häufigste Todesursache aus dem nicht-AIDS definierenden Formenkreis. In unserer Studie ließen sich 2 sichere und 2 fragliche Fälle von in-Krankenhaus Mortalität mit non-AIDS definierenden Malignomen in Verbindung bringen. Die Dunkelziffer liegt womöglich höher da wir bei unserer Studie lediglich Patienten der Infektionsstation untersuchten. Eine Kompetenzverlagerung in andere Fachbereiche, ambulant wie stationär, wurde in unserer Studie anschaulich. Zudem haben die D:A:D Studie und die Swiss Cohort Study keinen Anstieg der nicht-AIDS-definierenden Malignome im Zeitraum von Beginn der 2000er Jahre bis 2010 festgestellt. [102, 103] Diese gleichbleibende Inzidenz konnten wir auch in unserer Studie verzeichnen. Abzuwarten bleibt, ob die Zahl der nicht-AIDS definierenden Malignome weiterhin stagnieren wird, oder, bei weiterhin bestehenden Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alkoholabusus, Koinfektionen und zunehmendem Durchschnittsalter deutschlandweit ansteigen wird.

Es gab ein breites Spektrum der malignen Erkrankungen, das 14 verschiedene Entitäten abbildet. Führend in Diagnosezahl sind allerdings die häufig mit HIV-Infektion assoziierten nicht-AIDS definierenden Malignome Morbus Hodgkin (n=7), das Analkarzinom (n=4) und das Lungenkarzinom (n=5) [101, 102].

Eine Assoziation zu niedrigen CD4+-Zellzahlen wie in der *Veterans Aging Cohort Study* ließ sich in unserer Studie nicht nachweisen [101]. Vielmehr zeigte sich in unserer Studiengruppe eine leicht erhöhte CD 4+-Zellzahl beim Behandlungsanlass „nicht-AIDS definierende Malignome“ im Vergleich zur restlichen Kohorte mit einer insgesamt hohen Spannweite. Dies mag einerseits an dem tendenziell schlechten Immunstatus der Vergleichsgruppe liegen. Andererseits kommen niedrige CD4+-Zellzahlen eher bei bestimmten Krebsarten, wie dem Analkarzinom und dem Hodgkin-Lymphom, und nicht dem Großteil der Malignome, vor [45].

Die weiteren Risikofaktoren für nicht-AIDS definierende Malignome wie Alkoholabusus, HBV- und HCV-Koinfektion, Drogenabusus und ein besonders niedriger oder besonders hoher BMI [62, 105-107], zeigten auch in unserer Studie eine hohe Prävalenz, obgleich sich in unserer Studie kein Risiko nachweisen ließ, bei kleiner Patientenzahl.

In unserer Studie nachvollziehbare Risikofaktoren waren ein höheres Durchschnittsalter und eine Assoziation zum Nikotinabusus, obgleich es sich hierbei wohl eher um einen Effekt in der Datenerfassung handelt. Wir haben die Annahme, dass Patienten mit nicht-AIDS definierenden Malignomen augenscheinlich besser auf ihr Rauchverhalten untersucht werden. Zwar zeigte sich ein höherer Anteil der Raucher (65% vs. 49%), andererseits zeigte sich auch ein niedriger Anteil des unbekanntes Raucherstatus (9% vs. 21%) bei gleich hohem Nichtraucheranteil.

Bei knapp jedem vierten Patienten konnte sich der initiale Verdacht eines Malignoms nicht erhärten, zum Teil handelte es sich hierbei um gutartige Tumore, zum Teil um Präkanzerosen. Bei drei Patienten mit nicht-AIDS definierenden Malignomen hatte im Vorfeld bereits eine andere Malignomentität bestanden. Diese hohe Rate an entdeckten Präkanzerosen und Zweittumoren unterstreicht die Bedeutung Screening- und Vorsorgeuntersuchungen bei HIV-Patienten. Für das Analkarzinom scheint die Proktoskopie am Kosten-effektivsten zu sein [152].

Ein weiteres Augenmerk sollte auf der Erforschung des Interaktionspotentials von ART und Chemotherapeutika liegen, worüber bisher nur vergleichsweise wenig bekannt ist. [108] Auch neue Therapiemöglichkeiten in der Malignomtherapie, wie zielgerichtete Therapien und Immuntherapien (wie z.B. die Immuncheckpointinhibition bei Bronchialkarzinomen, Urothelkarzinomen, dem malignen Melanom etc.) werfen neue Fragen auf.

#### 4.8.5 Kardiovaskuläre Erkrankungen

HIV-Patienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil im Vergleich zur HIV-negativen Allgemeinbevölkerung, welches im Verlauf des Lebens stärker anzusteigen scheint [129, 131]. Als Behandlungsanlass sind kardiovaskuläre Diagnosen in der spezialisierten stationären HIV-Medizin zu vernachlässigen, sie sind aber eine relevante Komorbidität.

In unserer Studie stieg über den Beobachtungszeitraum die Prävalenz deskriptiv an (9.5% 2005-2006 → 14.5% 2014-2016,  $p=0.13$ ). Zusammenhängen mag dies mit dem wachsenden Alter der Studienpopulation, Patienten ab dem 50. Lebensjahr hatten ein 10-fach erhöhtes Risiko einer kardiovaskulären Diagnose im Vergleich mit den jüngeren Patienten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen zur Morbidität der Patienten bei. So wurden in unserer Studie Patienten mit CVD häufiger hospitalisiert und nehmen mehr Komedikation ein. Häufig kommt es zur Polypharmazie. Einheitliche, HIV-spezifische Risikoscores für CVD, wie von Boccara vorgeschlagen, könnten in der Diagnose und Therapie von CVD bei HIV-Patienten zukunftsweisend sein [132].

Aktuell sind in unserer Studie mehr Männer als Frauen betroffen. Dennoch sollten Frauen unter eigenen, geschlechtsspezifischen Aspekten betrachtet werden, da sie durch die HIV-Infektion einen höheren Risikoanstieg für CVD zu verzeichnen scheinen als Männer. Risikofaktoren wie

Hypertension und Hyperlipidämie, Übergewicht und metabolisches Syndrom scheinen durch HIV bei Frauen mehr aufzutreten und schlechter kontrolliert zu sein als bei Männern [133].

In unserer Studie ließ sich für die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie ein gehäuftes Auftreten bei Männern feststellen, Lipodystrophie und ein hoher BMI waren annähernd gleich verteilt. Zu Bedenken ist, dass Frauen insgesamt ein niedrigeres Durchschnittsalter als Männer in unserer Studie hatten. Auffällig ist auch, dass viele Studien bezüglich der kardiovaskulären Risiken Männer vermehrt berücksichtigen, unter anderem berücksichtigte eine große Analyse der D:A:D Studie nur Männer [131].

In der Literatur sind neben metabolischen Faktoren unter anderem die chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, eine chronische HCV-Infektion, Alkoholabusus und Nikotinabusus als Risiken aufgeführt [125, 128, 153]. Diese Risikofaktoren konnten wir in unserer Studie bezogen auf die chronische Niereninsuffizienz und den Diabetes mellitus Typ 2 bestätigen, bei Alkohol- und Nikotinabusus zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang auf. Auf die insgesamt hohe Prävalenz dieser Risikofaktoren gehen wir an anderer Stelle ausführlich ein. Hervorzuheben bleibt die chronische Niereninsuffizienz, welche in ihrer Prävalenz in unserer Studie angestiegen zu sein scheint. Diese Aufstellung bekannter Risikofaktoren soll exemplarisch die komplexe Multimorbidität bei HIV beleuchten, ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

Beim Erfassen und Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren sollte, neben dem Ziel der Prävention von CVD ebenfalls die Gefahr der Polypharmazie beachtet werden, von der in unserer Studienpopulation ca. 60% der CVD-Patienten betroffen sind. Assoziierte Risiken sind neben organotoxischen Effekten und Wechselwirkungsrisiken auch das Risiko mangelhafter Adhärenz [72, 154]. Einen Vergleich zwischen Patienten mit ART und ohne ART und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen haben wir nicht gezogen. Wir sehen vielmehr den positiven Nutzen von ART, insbesondere auf auch Komorbiditäten, durch u.a. Studien wie START und SMART als erwiesen an [42, 43].

#### 4.8.6 Nierenerkrankungen

HIV-Patienten haben eine erhöhte Prädisposition für die akute Niereninsuffizienz und chronische Nierenerkrankungen [19, 155]. Nierenschädigend sind die HIV-Infektion selbst, bestimmte ART-Substanzen, zum Beispiel TDF (s.o.), aber auch Komorbiditäten, wie Erkrankungen der Leber, bedingen eine Nierenschädigung und -Funktionseinschränkung. Es existieren Daten, dass mit ART die Zahl der chronischen und akuten Niereninsuffizienzen zurückgeht. Allerdings bleiben, insbesondere im stationären Setting, akute Niereninsuffizienzen eine wichtige Diagnose [155].

Die akute und chronische Niereninsuffizienzen nehmen bei uns über den Beobachtungszeitraum zu. Hierfür sehen wir folgende Gründe: Unsere Studienpopulation wurde über den Beobachtungszeitraum älter. Ein gehobenes Alter konnte auch in retrospektiven Studien aus China ein als Risikofaktor für eine eingeschränkte GFR gewertet werden [135]. Zudem ist die zunehmende Krankheitslast in der spezialisierten stationären HIV-Medizin zu beachten, Nierenfunktionseinschränkungen sind mit einer gesteigerten Morbidität assoziiert und werden in *frailty* Indizes berücksichtigt [20, 21].



Das absolut angestiegene Risiko einer akuten Niereninsuffizienz in unserer Studie weist auf die besondere Beachtung von Nephrotoxizität bei HIV-Patienten hin. Akutes Nierenversagen war mit einer deutlich längeren stationären Behandlung assoziiert. In einem von drei Fällen wurde die akute Niereninsuffizienz als Behandlungsanlass kodiert, ohne relevante Veränderung über die Zeit. Eine weitere Erklärung für den absoluten Anstieg der akuten Niereninsuffizienz könnte darin liegen, dass akute Niereninsuffizienz in der von uns untersuchten Klinik bereits mehr Beachtung fand als noch vor einigen Jahren, und somit häufiger in der Diagnosenliste notiert wurde. Aufschluss würde eine Analyse der Creatinin-Werte der Patienten geben, diese Daten haben wir allerdings nicht erfasst und ausgewertet.

Chronische und akute Niereninsuffizienz könnte aber auch ein Grund zu sein, warum Patienten mit nicht-AIDS definierenden Erkrankungen, die zunehmend ambulant oder fachfremd behandelt werden, eine Therapie auf einer spezialisierten HIV-Station benötigen. In unserer Studie nahmen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz mehr Medikamente ein, waren durchschnittlich älter und häufiger polymediziert.

#### 4.8.7 HIV und psychische Komorbiditäten

Psychische Komorbiditäten scheinen von entscheidender Rolle in der stationären HIV-Medizin zu sein und lagen knapp in einem Drittel der Fälle vor. Trotz dieser relativ hohen Zahlen gehen bei unseren Daten von einer höheren Dunkelziffer aus. Als Beispiel sei hier die Diskrepanz zwischen Diagnose einer Depression und der antidepressiven Medikation genannt (s. u.).

Die Gründe für die Vernachlässigung psychischer Erkrankungen im spezialisierten stationären Setting könnten folgende sein: bei der Therapie schwer kranker Patienten stehen im stationären Alltag zunächst andere Probleme im Vordergrund, zusätzlich können Sprachprobleme bei nicht-deutschsprachigen Patienten eine psychologische Anamnese erschweren, während einfache somatische Beschwerden noch zu erheben sind. Außerdem fällt die Diagnostik und Therapie psychischer Erkrankungen nicht traditionell in den Kompetenzbereich der internistisch-infektiologischen HIV-Medizin.

Die von uns ausgewerteten Daten sind daher nicht als fehlerfrei zu betrachten, allerdings können sie helfen den großen Stellenwert von psychischen Komorbiditäten in der HIV-Medizin anzuzeigen. Psychische Komorbiditäten kommen in etwa einem Drittel unserer Studienpopulation vor und sind damit eine der wichtigsten Komorbiditäten.

Unbehandelte psychische Komorbiditäten sind mit einem erhöhten Risikoverhalten assoziiert und sind dafür Risikofaktoren für über Blutkontakt übertragbare Krankheiten wie HIV und virale Hepatitiden [137-139]. Gleichzeitig haben andere Studien gezeigt, dass eine therapierte Depression mit höherer ART-Adhärenz assoziiert ist und die Lebensqualität und psychosoziale Funktionen verbessert [83, 141, 142]. Dieses Erkenntnis unterstreicht die Notwendigkeit von Früherkennung und Therapie von psychischen Erkrankungen, zur Prävention und Reduktion der persönlichen Krankheitslast. Sie legt nahe, dass Patienten mit psychischen Komorbiditäten möglicherweise eine schlechtere ART Adhärenz und damit eine schlechtere Immunfunktion haben könnten.

Tatsächlich wurde in unserer Studienpopulation aber bei Patienten mit AIDS definierenden Behandlungsanlässen eine psychische Erkrankung nur halb so häufig diagnostiziert wie Patienten

mit nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen. Dies gilt auch für Depression und Angststörungen. Erschwerend können Sprachbarrieren hinzukommen, die das Erkennen und adäquate Behandeln psychischer Erkrankungen deutlich erschweren. Als Beispiel sei hier der recht große Anteil von Patienten aus Endemiegebieten in der spezialisierten stationären Medizin genannt (in unserer Studie hatten 15% der Patienten nicht die deutsche Staatsbürgerschaft).

Psychische Komorbiditäten waren in unserer Studie mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert. Wichtig sind Diagnose und Therapie von psychischen Komorbiditäten, um das damit verbundene Risikoverhalten zu minimieren, die Lebensqualität und Krankheitslast zu verbessern und zukünftigen Hospitalisierungen vorzubeugen.

Ein weiterer wichtiger Punkt der psychischen Erkrankungen sind Suchterkrankungen, Nikotinabusus und Alkoholabusus sind weiter oben im Text diskutiert. In unserer Studie ließ sich der Konsum anderer Drogen und sexuelles Risikoverhalten nicht abbilden, zumindest die spezifische Betreuung diesbezüglich spielt allerdings in der spezialisierten stationären HIV-Medizin eine untergeordnete Rolle. Zu beachten sind die steigenden Zahlen von ChemSex und assoziiertem Risikoverhalten in der Gruppe der MSM, welche zunehmend an Bedeutung insbesondere in Ballungsräumen gewinnen. Betroffen sind alle Altersklassen [137]. Stimulanzienkonsum konnte mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert werden [126].

#### Depression und Angststörungen

In unserer Studie wurden Depression und Angststörungen zusammen erhoben. Die Erhebung dieser beiden Krankheitsbilder wurde gemeinsam durchgeführt, da bei betroffenen Patienten beide Diagnosen häufig gemeinsam gestellt wurden. Dies macht Vergleiche mit anderen Studien schwierig. Problematisch ist aber ebenfalls die lückenhafte Erfassung dieser Diagnosen in den Arztbriefen, wie sie sich an der Diskrepanz zwischen verschriebenen Antidepressiva und erfasster Diagnose äußert.

In unserer Studienpopulation waren Depressionen und Angststörungen nach Substanzmissbrauch die häufigsten psychischen Komorbiditäten mit einer Prävalenz von 14.1% in 2014-2016. Dies liegt noch weit unterhalb der kumulativen Prävalenz der Swiss HIV Cohort Study mit 28.7% von 2010-2013 [140]. Auch dies legt nahe, dass die Erfassung in unserer Studienpopulation unzureichend war. Die unzureichende Erfassung von Depressionen ist auch Inhalt einiger amerikanischer Untersuchungen [141, 156]. Altersspezifische Daten unterscheiden sich hier: in der Veterans Aging Cohort Study ließ sich eine steigende Depressionsinzidenz mit dem Alter nachweisen, in der Swiss Cohort Study war dies umgekehrt [140, 143]. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz scheinen nötig zu sein.

Bedauerlicherweise können wir nicht mehr über Depression bei HIV-Patienten in unserer Studie aussagen. Ein prospektiver Ansatz mit adäquatem Screening Instrument scheint hier zielführend zu sein, um Diagnosehäufigkeiten zu beziffern und Versorgungsdefizite zu benennen. Interessant wäre eine Untersuchung hinsichtlich ART Adhärenz, aber auch der subjektiven Lebensqualität der Patienten, sowie Alters- und soziokulturell-spezifische Untersuchungen. Der enge Zusammenhang einer bestehenden HIV-Infektion und psychosozialen Faktoren legt HIV-spezifische Präventions-

und Therapiemaßnahmen nahe. In der Diagnose und Therapie psychischer Erkrankungen, wie der Depression, ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit gefragt.

#### Aussicht

Diese Studie hatte das Ziel die aktuelle Situation von HIV-Medizin im klinisch-spezialisierten Setting aufzuzeigen. Insgesamt sehen wir hier Veränderungen, die wir auch deutschlandweit in der HIV-positiven Bevölkerung sehen. HIV-Medizin ist im ambulanten und stationären Bereich längst zur interdisziplinären Medizin geworden. Der Großteil der Patienten hat eine bessere Immunsituation als noch vor 10 Jahren, die Therapieadhärenz scheint bei vielen Patienten gut zu sein.

Das Durchschnittsalter der Patienten ist in den letzten Jahren weiterhin angestiegen. Die Inzidenz von AIDS definierenden Erkrankungen ist insgesamt zurückgegangen, nimmt aber eine relevantere Rolle in der spezialisierten stationären HIV-Medizin ein. Mit dem Durchschnittsalter der Patienten steigt auch die Komorbiditäten- und Komedikationsanzahl für den einzelnen Patienten. Nicht-AIDS definierende Erkrankungen werden zunehmend in anderen Fachbereichen behandelt, schwere Fälle werden allerdings weiterhin in der spezialisierten stationären HIV-Medizin therapiert.

Die Anzahl der Komorbiditäten und Komedikation und ihre gegenseitigen Wechselwirkungen untereinander stellen die HIV-Medizin der Zukunft vor neue Herausforderungen, im Speziellen gilt das für die alternde HIV-Bevölkerung. Ein wichtiger Angriffspunkt in Reduktion von Multimorbidität und assoziierter Mortalität scheinen modifizierbare Risikofaktoren zu sein, wie Nikotinabusus, Alkoholabusus und Infektionskrankheiten wie HCV-Infektionen und Lues.

Einen weiteren wichtigen Punkt stellen psychische Erkrankungen dar, über die wir bedauerlicherweise in unserer Studie wenig aussagen können. Ein Grund dafür könnte sein, dass sie bisher im traditionellen internistischen Setting unserer Station von untergeordneter Relevanz waren. Sprachbarrieren und interkulturelle Unterschiede sind insbesondere bei Patienten aus Endemiegebieten zu beachten.

Weitere interessante Entwicklungen sind aus dem Bereich der Prävention zu erwarten, die Folgen der Zulassung der Präexpositionsprophylaxe 2016 sind noch abzuwarten. Aufsehenerregend sind Berichte von HIV-Heilung, beginnend 2009 [22, 23], wobei es weiterhin bei Fallberichten geblieben ist.

Der Alterungsprozess der HIV-positiven Bevölkerung kann als großer Erfolg gefeiert werden, bedeutet aber auch einen möglichen Anstieg von HIV-Erstdiagnosen und schweren Immundefekten in dieser Altersklasse, dies konnten wir bereits in unserer Studie zeigen. Eine andere Entwicklung könnte sein, dass wir in Zukunft verstärkt auch auf geriatrische Konzepte in der HIV-Medizin setzen müssen. Dies wäre dann ein völlig neuer Ansatz der stationären HIV-Medizin.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

1. <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, J.U.N.P.o.H.A., Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet, 2019. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, archiviert am 29.09.2019.
2. Marcus, J.L., et al., *Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016. **73**(1): p. 39-46.
3. Wandeler, G., L.F. Johnson, and M. Egger, *Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population*. Curr Opin HIV AIDS, 2016. **11**(5): p. 492-500.
4. Faria, N.R., et al., *The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations*. Science, 2014. **346**(6205): p. 56-61.
5. Sharp, P.M. and B.H. Hahn, *Origins of HIV and the AIDS pandemic*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011. **1**(1): p. a006841.
6. Gottlieb, M.S., *Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981*. Am J Public Health, 2006. **96**(6): p. 980-1; discussion 982-3.
7. Durack, D.T., *Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1465-7.
8. Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1425-31.
9. Francioli, P., et al., *[Acquired immunologic deficiency syndrome, opportunistic infections and homosexuality. Presentation of 3 cases studied in Switzerland]*. Schweiz Med Wochenschr, 1982. **112**(47): p. 1682-7.
10. Rozenbaum, W., et al., *Multiple opportunistic infection in a male homosexual in France*. Lancet, 1982. **1**(8271): p. 572-3.
11. Vilaseca, J., et al., *Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual*. Lancet, 1982. **1**(8271): p. 572.
12. Centers for Disease, C., *Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1982. **31**(37): p. 507-8, 513-4.
13. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983. **220**(4599): p. 868-71.
14. Popovic, M., et al., *Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS*. Science, 1984. **224**(4648): p. 497-500.
15. Activities., I.o.M.U.C.f.t.O.o.A., *Confronting AIDS: Update 1988*. . Washington (DC): National Academies Press (US); 1988. Appendix B, CDC Classification System for HIV Infections and Revised Case Definition for AIDS. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218874/>, 1988.
16. Cohen, S.S., *Antiretroviral therapy for AIDS*. N Engl J Med, 1987. **317**(10): p. 629-30.
17. Camsonne, R., *[Pharmacology of d'-azidothymidine, a clinically active antiretroviral agent against AIDS]*. Therapie, 1987. **42**(6): p. 562-3.
18. Cohen, M.S., M. McCauley, and T.R. Gamble, *HIV treatment as prevention and HPTN 052*. Curr Opin HIV AIDS, 2012. **7**(2): p. 99-105.
19. Deeks, S.G., S.R. Lewin, and D.V. Havlir, *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. Lancet, 2013. **382**(9903): p. 1525-33.
20. Justice, A.C., et al., *Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of 'non-HIV' biomarkers*. HIV Med, 2010. **11**(2): p. 143-51.
21. Guaraldi, G., et al., *A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity*. AIDS, 2015. **29**(13): p. 1633-41.

22. Hutter, G., et al., *Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation*. N Engl J Med, 2009. **360**(7): p. 692-8.
23. Allers, K., et al., *Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation*. Blood, 2011. **117**(10): p. 2791-9.
24. Deeks, S.G., et al., *International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016*. Nat Med, 2016. **22**(8): p. 839-50.
25. UNAIDS, *UNAIDS report 2017*  
[http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017\\_data\\_book](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book) 12.04.2018, 2017.
26. Grant, R.M., et al., *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men*. N Engl J Med, 2010. **363**(27): p. 2587-99.
27. McCormack, S., et al., *Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial*. Lancet, 2016. **387**(10013): p. 53-60.
28. Kihel, W.D.s.m., *Epidemiologisches Bulletin Nr. 47/2005*. Robert Koch Institut, 2006.
29. an der Heiden M, M.U., Kollan C, Schmidt D, Voß L, GunsenheimerBartmeyer and B.V. B, *Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2016*. Epid Bull 2017;47:531 – 545, 2017. | DOI **10.17886/EpiBull-2017-066.2**.
30. An der Heiden M, M.U., Kollan C, Schmidt D, Voß L, Gunsenheimer Bartmeyer, *Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2017*. . Epi Bull 2018; 47:509-522, 2018.
31. Antinori, A., et al., *Late presentation of HIV infection: a consensus definition*. HIV Med, 2011. **12**(1): p. 61-4.
32. Gulick, R.M., et al., *Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy*. N Engl J Med, 1997. **337**(11): p. 734-9.
33. Palella, F.J., Jr., et al., *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators*. N Engl J Med, 1998. **338**(13): p. 853-60.
34. Hammer, S.M., et al., *A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less*. New England Journal of Medicine, 1997. **337**(11): p. 725-733.
35. Gulick, R.M., et al., *3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine*. Ann Intern Med, 2000. **133**(1): p. 35-9.
36. Carr, A., et al., *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. AIDS, 1998. **12**(7): p. F51-8.
37. Lucas, G.M., R.E. Chaisson, and R.D. Moore, *Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions*. Ann Intern Med, 1999. **131**(2): p. 81-7.
38. Harrington, M. and C.C. Carpenter, *Hit HIV-1 hard, but only when necessary*. Lancet, 2000. **355**(9221): p. 2147-52.
39. Junghans, C., et al., *Uniform risk of clinical progression despite differences in utilization of highly active antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study*. AIDS, 1999. **13**(18): p. 2547-54.
40. Friis-Moller, N., et al., *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. N Engl J Med, 2003. **349**(21): p. 1993-2003.
41. d'Arminio, A., et al., *Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons*. AIDS, 2004. **18**(13): p. 1811-7.
42. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study, G., et al., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment*. N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.

43. Group, I.S.S., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 795-807.
44. Stellbrink, H.J.e.a., *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 7 v. 29.11.2017*. 2017.
45. Hoffman, C., Rockstroh, J., *HIV 2016/2017*. Medizin Fokus Verlag, 2016. **2016/2017**: p. 63.
46. Sax, P.E., et al., *Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results*. J Infect Dis, 2011. **204**(8): p. 1191-201.
47. Sax, P.E., et al., *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. Lancet, 2015. **385**(9987): p. 2606-15.
48. Pozniak, A., et al., *Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016. **71**(5): p. 530-7.
49. Margot, N.A., et al., *High resistance barrier to tenofovir alafenamide is driven by higher loading of tenofovir diphosphate into target cells compared to tenofovir disoproxil fumarate*. Antiviral Res, 2016. **132**: p. 50-8.
50. Hofmann, C., *Substanzklassen, Medikamentenübersicht; Entry-Inhibitoren*. HIV 2016/2017, 2016: p. 97-101.
51. MacArthur, R.D., et al., *A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial*. Lancet, 2006. **368**(9553): p. 2125-35.
52. Olsen, C.H., et al., *Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen*. AIDS, 2005. **19**(3): p. 319-30.
53. WHO, *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach - Second edition*. ISBN: 978 92 4 154968 4, 2016.
54. Powderly, W.G., et al., *Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy*. AIDS, 1999. **13**(14): p. 1873-80.
55. Raboud, J.M., et al., *Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy*. AIDS, 1998. **12**(13): p. 1619-24.
56. Deeks, S.G., et al., *Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia*. AIDS, 2002. **16**(2): p. 201-7.
57. Grabar, S., et al., *Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy*. Ann Intern Med, 2000. **133**(6): p. 401-10.
58. Nettles, R.E., et al., *Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART*. JAMA, 2005. **293**(7): p. 817-29.
59. Pugliese, P., et al., *An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy*. HIV Med, 2013. **14**(8): p. 509-15.
60. Organisation, W.H., *The top 10 causes of death*. WHO Fact Sheets, 2018.
61. Lewden, C., et al., *Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(1): p. 121-30.
62. Smith, C.J., et al., *Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration*. Lancet, 2014. **384**(9939): p. 241-8.

63. Work Group for, H.I.V. and P. Aging Consensus, *Summary report from the Human Immunodeficiency Virus and Aging Consensus Project: treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus*. J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(5): p. 974-9.
64. Pursuing Later Treatment Options, I.I.P.T.f.t.C.o.O.H.I.V.E.R.E., et al., *Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years*. Arch Intern Med, 2010. **170**(5): p. 410-9.
65. Ettenhofer, M.L., et al., *Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection*. Am J Geriatr Psychiatry, 2009. **17**(4): p. 281-90.
66. Onen, N.F. and E.T. Overton, *A review of premature frailty in HIV-infected persons; another manifestation of HIV-related accelerated aging*. Curr Aging Sci, 2011. **4**(1): p. 33-41.
67. Clegg, A., et al., *Frailty in elderly people*. Lancet, 2013. **381**(9868): p. 752-62.
68. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(3): p. M146-56.
69. Cardoso, S.W., et al., *Aging with HIV: a practical review*. Braz J Infect Dis, 2013. **17**(4): p. 464-79.
70. Lindau, S.T., et al., *A study of sexuality and health among older adults in the United States*. N Engl J Med, 2007. **357**(8): p. 762-74.
71. Elford, J., et al., *Over fifty and living with HIV in London*. Sex Transm Infect, 2008. **84**(6): p. 468-72.
72. Shah, B.M. and E.R. Hajjar, *Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes*. Clin Geriatr Med, 2012. **28**(2): p. 173-86.
73. Edelman, E.J., et al., *The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy*. Drugs Aging, 2013. **30**(8): p. 613-28.
74. Marzolini, C., et al., *Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(9): p. 2107-11.
75. Hasse, B., et al., *Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(11): p. 1130-9.
76. Greene, M., et al., *Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(3): p. 447-53.
77. Guaraldi, G., et al., *Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(2): p. 511-514.
78. Kohli, R., et al., *Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(1): p. 90-8.
79. Hirschtick, R.E., et al., *Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group*. N Engl J Med, 1995. **333**(13): p. 845-51.
80. Sullivan, J.H., et al., *Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 64-7.
81. Heffernan, R.T., et al., *Declining incidence of invasive Streptococcus pneumoniae infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995-2000*. J Infect Dis, 2005. **191**(12): p. 2038-45.
82. Gohil, S.K., et al., *CD8+ T cells and risk for bacterial pneumonia and all-cause mortality among HIV-infected women*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **60**(2): p. 191-8.
83. Burns, D.N., et al., *Cigarette smoking, bacterial pneumonia, and other clinical outcomes in HIV-1 infection. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1996. **13**(4): p. 374-83.

84. Madeddu, G., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era?* Infection, 2013. **41**(2): p. 347-53.
85. (STIKO), S.I., *Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epid Bull 2017;34:333 – 380.* DOI 10.17886/, 2017. **EpiBull-2017-044.1.**
86. Dowell, S.F., et al., *Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease.* Emerg Infect Dis, 2003. **9**(5): p. 573-9.
87. Pacek, L.R., P.T. Harrell, and S.S. Martins, *Cigarette smoking and drug use among a nationally representative sample of HIV-positive individuals.* Am J Addict, 2014. **23**(6): p. 582-90.
88. Degen, O., et al., *Smoking prevalence, readiness to quit and smoking cessation in HIV+ patients in Germany and Austria.* J Int AIDS Soc, 2014. **17**(4 Suppl 3): p. 19729.
89. Shepherd, L., et al., *Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus-infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study.* Clin Infect Dis, 2019. **68**(4): p. 650-657.
90. Piontek, D., Atzendorf, J., Gomes de Matos, E. & Kraus, L., *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2015. . Tabellenband: Tabakkonsum und Hinweise auf klinisch relevanten Tabakkonsum nach Geschlecht und Alter im Jahr 2015.* München: IFT Institut für Therapieforchung., 2016.
91. Kirk, G.D., et al., *HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking.* Clin Infect Dis, 2007. **45**(1): p. 103-10.
92. Helleberg, M., et al., *Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study.* Clin Infect Dis, 2013. **56**(5): p. 727-34.
93. Valerio, L.G., Jr., *Tenth anniversary of Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014. **10**(6): p. 767-8.
94. Furber, A.S., et al., *Is smoking tobacco an independent risk factor for HIV infection and progression to AIDS? A systemic review.* Sex Transm Infect, 2007. **83**(1): p. 41-6.
95. Feldman, J.G., et al., *Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study.* Am J Public Health, 2006. **96**(6): p. 1060-5.
96. Braithwaite, R.S., et al., *Do Alcohol Misuse, Smoking, and Depression Vary Concordantly or Sequentially? A Longitudinal Study of HIV-Infected and Matched Uninfected Veterans in Care.* AIDS Behav, 2016. **20**(3): p. 566-72.
97. Risso, K., et al., *COPD in HIV-Infected Patients: CD4 Cell Count Highly Correlated.* PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0169359.
98. Drummond, M.B., et al., *HIV and COPD: impact of risk behaviors and diseases on quality of life.* Qual Life Res, 2010. **19**(9): p. 1295-302.
99. Diaz, P.T., et al., *Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers.* Ann Intern Med, 2000. **132**(5): p. 369-72.
100. Diaz, P.T., et al., *Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals.* Chest, 2003. **123**(6): p. 1977-82.
101. Bedimo, R.J., et al., *Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(2): p. 203-8.
102. Franceschi, S., et al., *Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study.* Br J Cancer, 2010. **103**(3): p. 416-22.
103. Worm, S.W., et al., *Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study--time trends and predictors of survival: a cohort study.* BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 471.
104. Shiels, M.S., et al., *A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(5): p. 611-22.
105. Monforte, A., et al., *HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies.* AIDS, 2008. **22**(16): p. 2143-53.



106. Sigel, K., et al., *Cancer screening in patients infected with HIV*. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2011. **8**(3): p. 142-52.
107. Achhra, A.C., et al., *Body Mass Index and the Risk of Serious Non-AIDS Events and All-Cause Mortality in Treated HIV-Positive Individuals: D: A: D Cohort Analysis*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2018. **78**(5): p. 579-588.
108. Welz, T., C. Wyen, and M. Hensel, *Drug Interactions in the Treatment of Malignancy in HIV-Infected Patients*. *Oncol Res Treat*, 2017. **40**(3): p. 120-127.
109. Price, J.C. and C.L. Thio, *Liver disease in the HIV-infected individual*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. **8**(12): p. 1002-12.
110. Qurishi, N., et al., *Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection*. *Lancet*, 2003. **362**(9397): p. 1708-13.
111. Mocroft, A., et al., *Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV?* *AIDS*, 2005. **19**(18): p. 2117-25.
112. UNAIDS, *Global AIDS Update*. 2016.
113. Heidrich, B., et al., *High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014. **26**(10): p. 1090-7.
114. Jan-Christian Wasmuth, C.B., Jürgen Kurt Rockstroh, Christian Hoffmann, *HIV und HCV-Koinfektion*. *HIV 2016/2017*, 2016: p. 416.
115. Valour, F., et al., *Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients*. *Vaccine*, 2014. **32**(35): p. 4558-64.
116. Jansen, K., et al., *High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany*. *PLoS One*, 2015. **10**(11): p. e0142515.
117. Platt, L., et al., *Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis*, 2016. **16**(7): p. 797-808.
118. Braun, D.L., et al., *High Number of Potential Transmitters Revealed in a Population-based Systematic Hepatitis C Virus RNA Screening Among Human Immunodeficiency Virus-infected Men Who Have Sex With Men*. *Clin Infect Dis*, 2019. **68**(4): p. 561-568.
119. Hagan, H., et al., *Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men*. *AIDS*, 2015. **29**(17): p. 2335-45.
120. Boesecke, C., et al., *Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected?* *Liver Int*, 2015. **35**(11): p. 2384-91.
121. Midgard, H., et al., *HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection*. *J Hepatol*, 2016. **65**(1 Suppl): p. S33-S45.
122. Graham, C.S., et al., *Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis*. *Clin Infect Dis*, 2001. **33**(4): p. 562-9.
123. Brau, N., et al., *Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study*. *J Hepatol*, 2007. **47**(4): p. 527-37.
124. Fabrizi, F., et al., *Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and meta-analysis*. *J Med Virol*, 2016. **88**(3): p. 487-97.
125. Osibogun, O., et al., *A systematic review of the associations between HIV/HCV coinfection and biomarkers of cardiovascular disease*. *Rev Med Virol*, 2018. **28**(1).
126. Adams, J.W., et al., *Association of Cannabis, Stimulant, and Alcohol use with Mortality Prognosis Among HIV-Infected Men*. *AIDS Behav*, 2018. **22**(4): p. 1341-1351.
127. Duko, B., M. Ayalew, and G. Ayano, *The prevalence of alcohol use disorders among people living with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis*. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 2019. **14**(1): p. 52.

128. Kelso, N.E., D.S. Sheps, and R.L. Cook, *The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review*. Am J Drug Alcohol Abuse, 2015. **41**(6): p. 479-88.
129. Islam, F.M., et al., *Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. HIV Med, 2012. **13**(8): p. 453-68.
130. Bavinger, C., et al., *Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review*. PLoS One, 2013. **8**(3): p. e59551.
131. Petoumenos, K., et al., *Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations*. HIV Med, 2014. **15**(10): p. 595-603.
132. Boccara, F., et al., *HIV and coronary heart disease: time for a better understanding*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(5): p. 511-23.
133. Solomon, D., et al., *Cardiovascular disease in women living with HIV: A narrative review*. Maturitas, 2018. **108**: p. 58-70.
134. Rosenberg, A.Z., et al., *HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(3): p. 150-60.
135. Ding, Y., et al., *Effects of aging, baseline renal function and stage of HIV infection on post-treatment changes in renal function among HIV-infected patients: a retrospective cohort study*. HIV Med, 2019. **20**(9): p. 591-600.
136. Bouatou, Y., et al., *Lipodystrophy Increases the Risk of CKD Development in HIV-Positive Patients in Switzerland: The LIPOKID Study*. Kidney Int Rep, 2018. **3**(5): p. 1089-1099.
137. Pappas, M.K. and P.N. Halkitis, *Sexual risk taking and club drug use across three age cohorts of HIV-positive gay and bisexual men in New York City*. AIDS Care, 2011. **23**(11): p. 1410-6.
138. Halkitis, P.N., et al., *Substance use in the MSM population of New York City during the era of HIV/AIDS*. Subst Use Misuse, 2011. **46**(2-3): p. 264-73.
139. Hughes, E., et al., *Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2016. **3**(1): p. 40-48.
140. Anagnostopoulos, A., et al., *Frequency of and Risk Factors for Depression among Participants in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS)*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140943.
141. Pence, B.W., J.K. O'Donnell, and B.N. Gaynes, *Falling through the cracks: the gaps between depression prevalence, diagnosis, treatment, and response in HIV care*. AIDS, 2012. **26**(5): p. 656-8.
142. Horberg, M.A., et al., *Effects of depression and selective serotonin reuptake inhibitor use on adherence to highly active antiretroviral therapy and on clinical outcomes in HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **47**(3): p. 384-90.
143. Justice, A.C., et al., *Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study*. AIDS, 2004. **18 Suppl 1**: p. S49-59.
144. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS Kenneth G. Castro, M.D.J.W.W., M.D. Laurence Slutsker, M.D., M.P.H. James W. Buehler, M.D. Harold W. Jaffe, M.D. Ruth L. Berkelman, M.D., *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. 1993.
145. Buetikofer, S., et al., *Prevalence and risk factors of late presentation for HIV diagnosis and care in a tertiary referral centre in Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2014. **144**: p. w13961.
146. Engsig, F.N., et al., *Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014. **66**(4): p. 407-13.
147. Navarro, J., et al., *Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment*. Antivir Ther, 2016. **21**(4): p. 345-52.

148. Sax, P.E., et al., *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials*. Clin Infect Dis, 2019.
149. de Miguel-Diez, J., et al., *Trends in Epidemiology of COPD in HIV-Infected Patients in Spain (1997-2012)*. PLoS One, 2016. **11**(11): p. e0166421.
150. Operskalski, E.A. and A. Kovacs, *HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies*. Curr HIV/AIDS Rep, 2011. **8**(1): p. 12-22.
151. Piontek, D., Gomes de Matos, E., Atzendorf, J. & Kraus, L., *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2015*. . Tabellenband: Alkoholkonsum, episodisches Rauschtrinken und Hinweise auf klinisch relevanten Alkoholkonsum nach Geschlecht und Alter im Jahr 2015. München: IFT Institut für Therapieforschung, 2016.
152. Lam, J.M., et al., *Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men*. AIDS, 2011. **25**(5): p. 635-42.
153. Boyd, M.A., et al., *Cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) event rates in HIV-positive persons at high predicted CVD and CKD risk: A prospective analysis of the D:A:D observational study*. PLoS Med, 2017. **14**(11): p. e1002424.
154. Salazar, J.A., I. Poon, and M. Nair, *Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable*. Expert Opin Drug Saf, 2007. **6**(6): p. 695-704.
155. Campos, P., A. Ortiz, and K. Soto, *HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences*. Clin Kidney J, 2016. **9**(6): p. 772-781.
156. Asch, S.M., et al., *Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing?* J Gen Intern Med, 2003. **18**(6): p. 450-60.

## Anhang

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1: Zusammensetzung der Neuinfektionen der Jahre 2006 und 2016 [28, 29]</b> .....	7
<b>Abb. 2: Anzahl HIV-Neuinfektionen (ohne transfusionsassoziierte Infektionen) seit Beginn der HIV-Epidemie 1975-2017 nach Infektionsjahr, 95% KI: 95% Konfidenzintervall [30]</b> .....	8
<b>Abb. 3: Geschätzte Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland nach Transmissionsrisiko und Infektionsjahr (MSM: Men who have sex with men, IVD: intravenöser Drogenkonsum) [30]</b> .....	8
<b>Abb. 4: Entwicklung der HIV-positiven Bevölkerung getrennt nach Geschlechtern</b> .....	9
<b>Abb. 5: Entwicklung der HIV-positiven Bevölkerung getrennt nach Transmissionsmechanismus</b>	9
<b>Abb. 6: Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach Altersgruppen ohne Transfusions-assoziierte und vertikale Infektionen [30]</b> .....	10
<b>Abb. 7: Abnahme der jährlichen neuen Behandlungsanlässe – relative Zunahme von AIDS</b> .....	35
<b>Abb. 8: Rehospitalisierungen 2005-2006 und 2014-2016: Zunahme anderer Behandlungsanlässe</b> .....	37
<b>Abb. 9: 5-Jahres Alterskategorien: Alterspyramiden nach Geschlecht</b> .....	39
<b>Abb. 10: Anteil der Patienten <math>\geq 50</math>. Lebensjahr, aufgeschlüsselt nach Geschlecht und Erhebungsjahr</b> .....	40
<b>Abb. 11: AIDS- und Nicht-AIDS definierende Behandlungsanlässe pro Jahr, nach Alter</b> .....	41
<b>Abb. 12: BMI Kategorien in <math>kg/M^2</math>, Kategorien: <math>&lt;15</math> sehr schweres Untergewicht, 15-16 schweres Untergewicht, 16-18,5: Untergewicht, 18,5-20: schlankes Normalgewicht, 20-25: Normalgewicht, 25-30: Übergewicht, 30-35: Adipositas Grad I, 35-40 Adipositas Grad II, <math>&gt;40</math>: Adipositas Grad III und höher</b> .....	42
<b>Abb. 13: CD4+-Zellzahlen bei verzögerter ART-Einleitung</b> .....	44
<b>Abb. 14: ART Tabletten pro Tag</b> .....	45
<b>Abb. 15: ART Verschreibungshäufigkeiten aufgeteilt nach Beobachtungszeitraum, Kombinationspräparate wurden den entsprechenden Wirkstoffkategorien hinzugerechnet</b> .....	45
<b>Abb. 16: Verschreibungshäufigkeiten nach Alter 2014-2016</b> .....	46
<b>Abb. 17: Verschreibungshäufigkeiten NRTI</b> .....	47
<b>Abb. 18: Ambulant erworbene Pneumonien nach Monat der stationären Aufnahme</b> .....	52
<b>Abb. 19: Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion</b> .....	56
<b>Abb. 20: Komedikation über den Beobachtungszeitraum</b> .....	64

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: geschätzte Daten HIV-infizierter Menschen in Deutschland 2016 [29]</b> .....	6
<b>Tabelle 2: Geschätzte Daten HIV-infizierter Menschen in Deutschland 2006 [29]</b> .....	7
<b>Tabelle 3: Basischarakteristika aller Fälle</b> .....	33
<b>Tabelle 4: Patientenbezogene Charakteristika</b> .....	34
<b>Tabelle 5: Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Transmissionsmodus und Behandlungsanlass</b> .....	36
<b>Tabelle 6: Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Geschlecht und Behandlungsanlass</b> .....	36
<b>Tabelle 7: Abnahme der jährlichen Fallzahlen nach Alter</b> .....	36
<b>Tabelle 8: Viruslastverteilungen in der Studienpopulation</b> .....	37
<b>Tabelle 9: Transmissionsmodus-bezogene Viruslast</b> .....	38
<b>Tabelle 10: CD4+-Zellzahlen in der Studienpopulation (bei neuem Behandlungsanlass)</b> .....	38
<b>Tabelle 11: Transmissionsmodus-bezogene CD4+-Zellzahlen (bei neuem Behandlungsanlass)</b> ..	39
<b>Tabelle 12: Immunologische Marker bei vortherapierten Fällen nach Patientenalter</b> .....	40
<b>Tabelle 13: BMI-Kategorien über die Zeit</b> .....	42
<b>Tabelle 14: BMI-Kategorien bei Patienten mit AIDS- und nicht-AIDS definierenden Behandlungsanlässen</b> .....	42
<b>Tabelle 15: ART vor stationärer Behandlung, unter Ausschluss von HIV-Erstdiagnosen und nach Entlassung, zu beachten sind die unterschiedlichen Bezugsgrößen</b> .....	43
<b>Tabelle 16: ART-Initiierung in Fällen ohne Vortherapie verglichen mit verzögerter ART-Einleitung</b> .....	43
<b>Tabelle 17: CD4+-Zellzahlen nach Kategorien bei verzögerter ART-Einleitung</b> .....	44
<b>Tabelle 18: Verschreibungshäufigkeiten Zweifach-NRTI-Fixkombinationen 2014-2016</b> .....	46
<b>Tabelle 19: Intensivmedizinische Behandlung bezogen auf Fallzahlen</b> .....	49
<b>Tabelle 20: Pneumonien bezogen auf die Anzahl aller neuen Behandlungsanlässe</b> .....	50
<b>Tabelle 21: Risikofaktoren für CAP</b> .....	51
<b>Tabelle 22: Anzahl der Komorbiditäten nach Behandlungsanlässen, Median (und Mittelwert inklusive Standardabweichung)</b> .....	54
<b>Tabelle 23: Median (und Mittelwert) von nicht AIDS definierenden Komorbiditäten bezogen auf alle Fälle</b> .....	54
<b>Tabelle 24: Risikofaktoren für eine Leberzirrhose</b> .....	55
<b>Tabelle 25: Chronische und ausgeheilte Hepatitis B Infektion nach Transmissionsmodus</b> .....	55
<b>Tabelle 26: Chronische und ausgeheilte Hepatitis C Infektion nach Transmissionsmodus</b> .....	57
<b>Tabelle 27: Chronische und ausgeheilte Hepatitis C 2005-2006</b> .....	57
<b>Tabelle 28: Chronische und ausgeheilte Hepatitis C 2014-2016</b> .....	57
<b>Tabelle 29: Ermitteltbare Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen</b> .....	58
<b>Tabelle 30: Altersspezifische Einnahme von CVD-assoziiertes Komedikation</b> .....	59
<b>Tabelle 31: Prävalenz metabolischer Risikofaktoren nach Alter</b> .....	59
<b>Tabelle 32: Metabolische Risikofaktoren bei Männern und Frauen</b> .....	59
<b>Tabelle 33: Prävalenz-Veränderungen von psychischen Erkrankungen</b> .....	61
<b>Tabelle 34: Komedikation bei Entlassung bezogen auf die Fallzahlen</b> .....	62
<b>Tabelle 35: Komedikation nach Alter</b> .....	64
<b>Tabelle 36: Vergleich der Daten des RKI aus den Studienjahren mit unserer Studienpopulation, k.A. = keine Angaben [28, 29]</b> .....	70

## Danksagung

Mein allererster Dank geht an Magdalena, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich mich bei unserem Betreuer Dr. med. Björn Jensen ganz besonders bedanken. Für seine Freundlichkeit, die uns vermittelte Einsicht und die zahlreichen Nachmittage, die er sich Zeit für uns genommen hat.

Die Mitarbeiterinnen der HIV-Ambulanz, insbesondere Cecilie Feind, sollen hier nicht unerwähnt bleiben. Mein Dank gilt auch Prof. Dr. med. Mark Oette, Prof. Dr. med. Dieter Häussinger und meinem Doktorvater PD Dr. med. Torsten Feldt für ihren Rat und ihre Unterstützung.

Zuletzt möchte ich mich bedanken bei allen Kommilitonen, Arbeitskollegen, Mitbewohnern und Freunden, die mich während aller Phasen der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und ertragen haben. Danke für die zahlreichen Korrekturen, das kritische Hinterfragen und die Rücksichtnahme. Danke an Lukas Böhm, Christoph Buten, Alexandra Cramer, Jonas Großmann, Tobias Habermann, Theresa Heitmann, Arne Lemke, Charlotte Lieglein, Fabian Schlecht, Christian Schnitzler, Karla Sprenger, Vera Surall, Kristina Tepen und Sarah Yeldan.