

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven Meuth

**Systemische und Neuro-Effizienz antiretroviraler
Kombinationstherapien (cART) im Vergleich zur HAART-Ära**

Dissertation

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

vorgelegt von
Melanie Dickhoff
2022

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

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachterin: PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob

Zusammenfassung

Die Therapie der HIV-Infektion wurde durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) im Jahr 1996 immer effektiver. Nach der Entwicklung der Medikamentenklasse der Integrasehemmer im Jahr 2007 wurde die antiretrovirale Therapie nachfolgend als cART (*combined antiretroviral therapy*) bezeichnet. Im zeitlichen Verlauf gelang es immer häufiger, die Viruslast von HIV-Patienten unter die Nachweisgrenze zu senken. Dennoch kam es bei vielen dieser Patienten zur Entwicklung von HIV-assoziierten neurokognitiven Defiziten (HAND). Vor allem die Inzidenz und Prävalenz milder oder asymptomatischer Formen von HAND nahmen zu (ANI = *asymptomatic neurocognitive impairment* und MND = *mild neurocognitive disorder*) (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Die Gründe für das Auftreten der kognitiven Defizite trotz systemisch erfolgreicher Therapie werden in der Literatur kontrovers diskutiert und sind bisher nicht abschließend geklärt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob eine erfolgreiche Suppression der Plasmaviruslast eine gute Therapie der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung bedeutet. Dazu wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 4883 HIV-Patienten aus der Neuro-AIDS-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf analysiert. Es erfolgte eine Betrachtung der verschiedenen Therapiezeiträume (1996-2007: HAART, 2007-2015: cART und 2015-2019: cART + früher Therapiebeginn unabhängig von systemischen Surrogatmarkern nach den Ergebnissen der START-Studie). Es wurden gängige Medikamentenkombinationen hinsichtlich der Wirkung auf die Neurokognition verglichen. Fünf neuropsychologische Tests wurden nach den Vorgaben der seit 2007 gültigen Frascati Kriterien zur Klassifikation der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen ausgewertet und die Ergebnisse anschließend mit der erfolgreichen Suppression der Plasmaviruslast korreliert.

Es konnte gezeigt werden, dass die Suppression der Plasmaviruslast immer effektiver wurde. Insbesondere im letzten Betrachtungszeitraum der cART mit frühem Therapiebeginn waren die Patienten signifikant häufiger erfolgreich supprimiert. Parallel dazu besserten sich die neuropsychologischen Testergebnisse über die Dauer der erfolgreichen Suppression, wobei dies nicht signifikant mit der erfolgreichen Suppression der Plasmaviruslast korrelierte. Es zeigte sich ein positiver Effekt des frühen Therapiebeginns. Patienten, die einen Integrasehemmer einnahmen, waren signifikant länger kognitiv unbeeinträchtigt, wenn sie diese Therapie früh nach dem Erkrankungsbeginn erhielten.

Zusammenfassend ist eine dauerhafte Suppression der Plasmaviruslast unter die Nachweisgrenze nicht mit einem Benefit für die Neurokognition assoziiert. Die frühe systemisch erfolgreiche Therapie scheint hingegen entscheidend für die Entwicklung und den Verlauf von HAND zu sein. Hier sind insbesondere die Integrasehemmer von Bedeutung, die eine rasche Reduktion der Viruslast bewirken und aktuell als Therapie der Wahl in den Leitlinien aufgeführt sind. Es sind weitere prospektive Studien erforderlich, um den Effekt der einzelnen Medikamentenklassen und des frühen Therapiebeginns auf die Neurokognition zu überprüfen.

Abstract

Therapy of HIV infection became more effective since the introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996. After the development of integrase inhibitors in 2007, antiretroviral therapy was subsequently named cART (combined antiretroviral therapy). During the following years physicians were able to suppress the viral load of HIV infected people below the detection level. Still many of these patients develop cognitive deficits (HIV-associated neurocognitive disorder = HAND). Notably, incidence and prevalence of mild or asymptomatic manifestations of HAND increased (ANI = asymptomatic neurocognitive impairment und MND = mild neurocognitive disorder) (Hoffmann und Rockstroh, 2014). The reasons for the occurrence of cognitive impairment despite a successful systemic therapy are controversially discussed in literature and are not clarified yet.

This thesis aims answering the question whether a successful suppression of plasma viral load is a good treatment of HIV-associated neurocognitive disorder. Data from a total of 4883 HIV patients from the Neuro-HIV Unit of the university hospital in Duesseldorf were analyzed retrospectively. Therefore, different periods of antiretroviral therapy were analyzed (1996-2007: HAART, 2007-2015: cART and 2015-2019: cART + early start of therapy according to the results of the START study). Common drug combinations were compared with respect to their effects on cognition. Five neuropsychological tests according to the Frascati criteria for classification of HIV-associated neurocognitive disorder (valid since 2007) were evaluated; furthermore the results were correlated with the successful suppression of plasma viral load.

The results show that suppression of plasma viral load became more effective over time. Especially during the last period with an early start of therapy suppression of viral load was significantly better. At the same time, neuropsychological test results improved over the duration of the successful suppression. There was a positive effect of the early start of therapy. Patients who took an integrase inhibitor were significantly longer cognitively unimpaired in case they received this therapy early after getting infected.

In summary, permanent suppression of plasma viral load below the detection level is not associated with a benefit for neurocognition. Early systemically successful therapy, however, seems to be deciding for the development and course of HAND. The integrase inhibitors, which cause a rapid viral load suppression and are currently listed as the therapy of choice in the European guidelines, are particularly important in this case. Further prospective studies are required to examine the effect of the individual drug classes and the early start of therapy on neurocognition.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ANI	<i>asymptomatic neurocognitive impairment</i>
ART	antiretrovirale Therapie
cART	<i>combined antiretroviral therapy</i>
CCL8	<i>CC-chemokine ligand 8</i>
CDC	<i>Center of Disease Control</i>
CPE	<i>CNS penetration effectiveness-Score</i>
CSF	<i>cerebrospinal fluid</i>
CT	Kontraktionszeit
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HAD	<i>HIV-associated dementia</i>
HAND	<i>HIV-associated neurocognitive disorder</i>
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (<i>integrase strand transfer inhibitors</i>)
MCMD	<i>minor cognitive/motor disorder</i>
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
MND	<i>mild neurocognitive disorder</i>
MRC	<i>Most Rapid Contraction</i>
ms	Millisekunde
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
n	Anzahl
NNRTI	nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PI	Proteaseinhibitoren
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RT	Reaktionszeit
RT-qPCR	<i>quantitative real-time reverse Transkriptase (RT) - PCR</i>
T-NOM	Benennungsfaktor
T-SEL	Selektivitätsfaktor
UNAIDS	<i>The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
1 Einleitung	1
1.1 HIV: Aktuelle Zahlen	1
1.2 Viruslast.....	2
1.2.1 Allgemein.....	2
1.2.2 Messmethoden	3
1.2.3 Suppression der Viruslast.....	4
1.3 Kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)	6
1.3.1 Entwicklung	6
1.3.2 Medikamentenklassen	7
1.3.3 Therapiebeginn und Initialtherapie	10
1.3.4 Therapieziele	11
1.3.5 Monitoring der kombinierten antiretroviralen Therapie	13
1.4 Neuro-AIDS	14
1.4.1 Pathogenese	14
1.4.2 Klassifikation.....	15
1.4.3 Epidemiologie	16
1.4.4 Klinik.....	16
1.4.5 Diagnostik.....	17
1.5 Therapie von HAND.....	20
1.5.1 CPE-Score und empfohlene Medikamente	20
1.5.2 Alternative Therapieoptionen.....	22
1.5.3 HAND unter kombinierter antiretroviraler Therapie (cART)	22
1.6 Ziele der Arbeit	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Patientenkollektiv.....	24
2.2 Neuropsychologische Tests.....	25
2.2.1 Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= Most Rapid Contraction).....	25
2.2.2 Digit Symbol Test	25
2.2.3 Grooved Pegboard Test	26
2.2.4 Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP).....	26
2.3 Statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Demografische Daten des Patientenkollektivs.....	28
3.1.1 Geschlechterverteilung	28
3.1.2 Altersstruktur	28
3.1.3 Zugehörigkeit zu Hauptbetroffenengruppen	29
3.1.4 Herkunft.....	29
3.2 Klinische Parameter des Patientenkollektivs	31
3.2.1 Erkrankungsdauer	31
3.2.2 CDC-Stadien	31
3.2.3 CD4+-Zellzahl.....	31
3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen.....	33

3.3.1	Dauer der erfolgreichen Suppression	33
3.3.2	Medikamentenkombinationen.....	35
3.3.3	Vergleich der HAART-Ära (1996-2007) mit der cART-Ära (2007-2015, 2015-2019).....	41
3.4	Einfluss der erfolgreichen Suppression	47
3.5	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	49
4	Diskussion	50
4.1	Diskussion der Methoden	50
4.1.1	Demografischer Vergleich der Studienpopulation.....	50
4.1.2	Klinische Parameter des Patientenkollektivs	51
4.2	Diskussion der Ergebnisse	54
4.2.1	Dauer der erfolgreichen Suppression	54
4.2.2	Medikamentenkombinationen.....	59
4.2.3	Vergleich der HAART-Ära (1996-2007) mit der cART-Ära (2007-2015, 2015-2019).....	63
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	68
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	70

1 Einleitung

1.1 HIV: Aktuelle Zahlen

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) wurde 1983 erstmalig als Ursache des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) erwähnt. Starben Mitte der achtziger Jahre noch ein Großteil der Patienten an dieser Erkrankung, wurden die Überlebenschancen mit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) zunehmend besser. Mit der Einführung weiterer Substanzen wurde die hochaktive antiretrovirale Therapie schließlich in kombinierte antiretrovirale Therapie (cART = *combined antiretroviral therapy*) umbenannt. Durch diese Entwicklungen haben HIV-Patienten heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Dennoch ist die Infektion mit dem HI-Virus weiterhin eine Erkrankung von weltweiter Bedeutung. Allein in Deutschland kam es im Jahr 2018 zu ca. 2400 Neuinfektionen, wobei die Rate an Neuinfektionen seit den 1980er Jahren deutlich gesunken ist. Aktuell leben schätzungsweise 87900 HIV-positive Menschen in Deutschland. Männer sind etwa viermal häufiger infiziert als Frauen. Die Zahl der Todesfälle bei HIV-infizierten in Deutschland lag im Jahr 2018 bei ca. 440 (Robert Koch-Institut, 2019).

Weltweit leben ca. 38 Millionen Menschen mit dieser Erkrankung. Auch global sinkt die Neuinfektionsrate: Seit 2010 ist sie um 23% bis auf 1,7 Millionen Menschen im Jahr 2019 gesunken (UNAIDS, 2020a). Dabei gibt es deutliche regionale Unterschiede. Die Neuinfektionsrate sank am stärksten in Ost- und dem subäquatorialen Afrika, während es in Osteuropa, Asien, Nordafrika, dem mittleren Osten und Lateinamerika zu einer Zunahme der Neuinfektionen kam. Auch zwischen den Geschlechtern lassen sich Unterschiede beobachten. Die Rate an Neuinfektionen zwischen 2010 und 2019 sank deutlich stärker bei Frauen als bei Männern (27% vs. 18%) (UNAIDS, 2020b). Gleichzeitig sanken weltweit die AIDS-assoziierten Todesfälle: Waren es 2004 noch 1,7 Millionen HIV-Patienten, die an AIDS verstarben, waren es 2019 nur noch 690000 (UNAIDS, 2020a).

Auch wenn diese Zahlen vielversprechend sind, gibt es vor allem in Ländern mit niedrigem medizinischem Standard weiterhin viele Neuinfektionen und auch AIDS-assoziierte Todesfälle. Ein deklariertes Ziel des *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) ist es daher, möglichst viele Menschen einer antiretroviralen Therapie zuzuführen. UNAIDS stellte 2014 die 90-90-90-Regel auf, die besagt, dass im Jahr 2020 weltweit 90% der Infektionen erfasst, 90% dieser Patienten antiretroviral behandelt und 90% effektiv antiretroviral behandelt werden sollen (Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze) (UNAIDS, 2014). Dieses Ziel ist laut den aktuellen Daten von UNAIDS aus dem Jahr 2019 noch nicht erreicht: Am Ende des Jahres 2019 wussten 81% der HIV-Patienten weltweit um ihre Erkrankung, von ihnen waren 82% unter antiretroviraler Therapie. 88% der behandelten Patienten waren erfolgreich supprimiert (UNAIDS, 2020a/b). Es gibt somit weiterhin großen Handlungsbedarf, um die Mortalität und Morbidität der HIV-Patienten weltweit zu senken und ihre Lebensqualität zu steigern.

1.2 Viruslast

1.2.1 Allgemein

Die Viruslast ist ein essenzieller Parameter in der HIV-Therapie und -Diagnostik. Als ganze oder auch logarithmische Zahl beziffert sie die Menge der Viruskopien pro Milliliter Blut (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Sie dient am Beginn der Erkrankung als prognostischer Wert, der das Risiko für eine Krankheitsprogression widerspiegelt (Hughes et al., 1997; Mellors et al., 1997). Zudem wird sie als Verlaufsparemeter erfasst, um die Effektivität der kombinierten antiretroviralen Therapie zu beurteilen (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Viruslast bei Patienten ohne medikamentöse Therapie. Bei einer akuten HIV-Infektion dauert es ca. zwei Wochen, bis die Viruslast im Blut nachweisbar ist. Sie ist damit der früheste messbare Parameter für die Infektion und kann je nach Sensitivität der Messmethode bis zu 7 Tage vor dem p24-Antigen bestimmt werden (Fiebig et. al, 2003). Zu Beginn einer Infektion erreicht die Viruslast sehr hohe Werte, während die CD4+-Zellzahl stark abfällt. Nach einigen Wochen ist der Körper durch die Adaptation des Immunsystems in der Lage, Antikörper zu produzieren, wodurch es zu einem Abfall der Viruslast bis zu einem sogenannten viralen *Setpoint* kommt. Die Höhe dieses Wertes stellt einen prognostischen Parameter für den Krankheitsverlauf dar: Die Wahrscheinlichkeit, an AIDS zu erkranken, ist umso größer, je höher dieser Wert gemessen wird. Die CD4+-Zellzahl steigt wieder an, jedoch werden die Ausgangswerte ohne medikamentöse Therapie nicht wieder erreicht. Dieser Zustand, der auch als chronische Phase bezeichnet wird, hält bei unbehandelten Patienten meist mehrere Jahre an, bis es schließlich zum Auftreten von AIDS-assoziierten Erkrankungen kommt (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

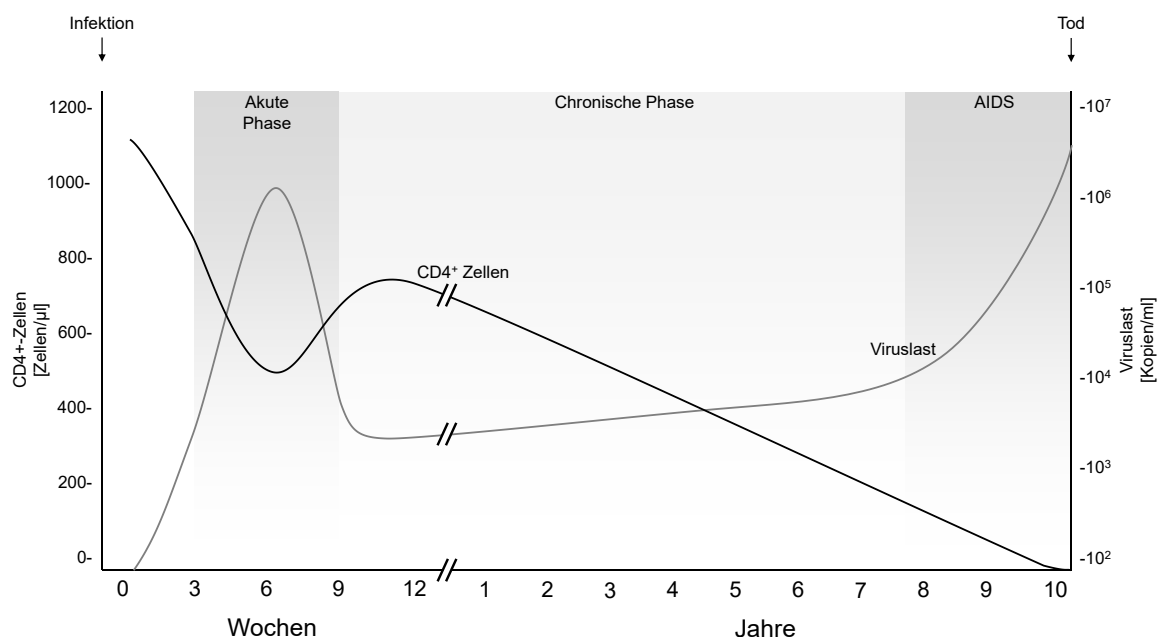


Abb. 1: Verlauf der Viruslast und der CD4+-Zell-Zahl über die Zeit ohne antiretrovirale Therapie; AIDS = *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, μl = Mikroliter, ml = Milliliter; in Anlehnung an (Hoffmann und Rockstroh, 2014, S. 7), mit freundlicher Genehmigung des Medizin Fokus Verlags

1.2.2 Messmethoden

Die Viruslast wird seit 1996 als Marker bestimmt (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Nach der Entwicklung der Polymerase-Ketten-Reaktion in den 1980er Jahren wurden viele verschiedene Methoden entwickelt, um HIV-RNA zu detektieren. Die erste Studie zum Nachweis von HIV-1-RNA im Plasma wurde 1988 veröffentlicht. In den 1990er Jahren wurden schließlich drei Nachweismethoden eingeführt (Holodniy, 1999). Die RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) ist das gängigste Verfahren zur Detektion von RNA des HI-Virus, während die NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) seltener verwendet wird (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Das Verfahren der *Branched-DNA* wurde früher häufig genutzt, ist aber mittlerweile nicht mehr verfügbar (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

Bei der RT-PCR wird zunächst die virale RNA über ein Enzym (reverse Transkriptase) in DNA umgewandelt und anschließend vervielfältigt. Diese kann mit DNA-Sonden detektiert und dann gelelektrophoretisch quantifiziert werden (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Heutzutage wird am häufigsten die quantitative (q) Echtzeit (*real-time*) reverse Transkriptase (RT)-PCR (RT-qPCR) verwendet: Die Prozesse der Vervielfältigung, Detektion und Quantifizierung können zeitgleich ablaufen (*real time*). Die Quantifizierung erfolgt hier über eine Fluoreszenzreaktion. Diese Methode erbringt deutlich sensitivere Ergebnisse als die klassische RT-PCR (Rouet et al., 2008).

Bei der NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) wird ebenfalls durch eine Reverse Transkriptase virale RNA in DNA umgewandelt und anschließend vervielfältigt. Hier ist, anders als bei den PCR-basierten Methoden, kein Erhitzen oder Abkühlen zwischen den einzelnen Vorgängen notwendig (Oehlenschläger et al., 1996; Parekh et al., 1999).

Die verschiedenen Messmethoden unterliegen einer ständigen Entwicklung. Zu Beginn war es nur möglich, RNA von HIV-Subtyp B nachzuweisen (Holodniy, 1999). Mittlerweile sind viele Tests in der Lage, auch andere Subtypen zu detektieren. Dabei ist zu beachten, dass die Tests Subtypen z.T. unterschiedlich gut detektieren. Eine weitere Entwicklung besteht in der Nutzung der sog. *Dual-Target*-Detektion, bei der zwei Abschnitte der RNA gleichzeitig vervielfältigt werden. Bei Auftreten eines Fehlers im Bereich des ersten Abschnitts bleibt die Möglichkeit, den anderen Abschnitt zu vervielfältigen. Dies erhöht die Sicherheit bei dieser Methode (Hoffmann und Rockstroh, 2020).

Weiterentwicklungen der Testsysteme betreffen vor allem eine Erniedrigung der unteren Nachweisgrenze. Messmethoden der ersten Generation konnten virale RNA meist nur bis zu einer Menge über 200 bis 500 Kopien/ml nachweisen (Holodniy, 1999). Dieser als untere Nachweisgrenze bezeichnete Grenzwert hat sich mit der Verbesserung der Methoden immer weiter nach unten verschoben, sodass mit den heutzutage gängigen Testverfahren eine Viruslast von weniger als 20 Kopien/ml detektiert werden kann. Mit dem Cobas 6800 HIV-1-Test von Roche Diagnostics ist es bspw. möglich, eine Viruslast von nur 20 Kopien/ml zu bestimmen. Es ist weiterhin unklar, inwieweit eine Nachweisgrenze unter 50 Kopien/ml für den klinischen Alltag relevant ist (Hoffmann und Rockstroh, 2020).

Das Messergebnis bei der Viruslastbestimmung ist von mehreren Parametern abhängig. Es variiert beim gleichen Patienten, wenn unterschiedliche Messmethoden genutzt werden (Inter-Assay-Varianz), sodass möglichst das gleiche Testverfahren bei einem Patienten genutzt sollte. Bei kontinuierlicher Anwendung von nur einem

Verfahren bleiben die Schwankungen zwischen den Messergebnissen gering (Intra-Assay-Varianz). Des Weiteren gibt es eine umso größere Varianz der Ergebnisse, je länger die Abstände zwischen den Messungen sind. Es konnte gezeigt werden, dass auch die Wahl des zu untersuchenden Materials entscheidend ist. Im Blutplasma konnte eine höhere Viruslast detektiert werden als im Serum. Die Bestimmung der Viruslast aus Blutplasma in einem EDTA-Blutröhrchen ist momentan die Methode der Wahl. Zusätzlich ist die zeitnahe Verarbeitung im Labor für das Messergebnis wichtig (Holodniy, 1999).

Außer dieser methodisch bedingten Varianz der Messergebnisse gibt es auch patientenseitige Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen können. Die Höhe der Viruslast scheint geschlechtsabhängig zu sein. Holodnyi berichtet über mehrere Studien, die einen Unterschied zwischen der zu Therapiebeginn bestimmten Viruslast bei Mann und Frau zeigen konnten. Insgesamt ist die therapeutische Konsequenz dieser Ergebnisse noch Gegenstand von Diskussionen. Die Messgenauigkeit bei der Viruslastbestimmung hängt auch von dem Ausgangswert ab. Wenn die Viruslast unterhalb von 50 Kopien/ml liegt, sind die Ergebnisse aufgrund unzureichender RNA-Mengen, die zur Amplifikation zur Verfügung stehen, sehr variabel (Holodniy, 1999). Weitere wichtige Ursachen für die Variabilität der Messergebnisse können Infekte oder Impfungen des Patienten sein, wodurch sich intermittierend erhöhte Werte auch unter Therapie finden lassen. Auch die Therapieadhärenz hat einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der gemessenen Viruslast (Easterbrook et al., 2002).

1.2.3 *Suppression der Viruslast*

Durch die Weiterentwicklung der kombinierten antiretroviralen Therapie gelingt es bei immer mehr Patienten, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu bringen. In einer großen Kohortenstudie, in der die Daten von HIV-Patienten aus Europa und Nordamerika ausgewertet wurden, konnten May et al. zeigen, dass der Anteil von Patienten mit einer Viruslast unter 500 Kopien/ml unter antiretroviraler Therapie von 58% im Jahr 1996 auf 73% im Jahr 1997 angestiegen ist. 2003 lag dieser Anteil sogar bei 83% (May et al., 2006).

In der Schweizer HIV-Kohorten-Studie (*The Swiss HIV Cohort Study* (SHCS)) wurden zwischen 2000 und 2008 mehr als 10.000 Patienten untersucht. Der Anteil an Individuen mit einer stabil supprimierten Viruslast stieg hier von 37% im Jahr 2001 auf 64% im Jahr 2008. Als stabil supprimiert galten Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien/ml in drei aufeinander folgenden Messungen (Ledergerber et al., 2011).

Eine große Studie aus den USA, die Daten aus ca. 40 Staaten zwischen 2000 und 2008 einschloss, konnte ebenfalls einen Anstieg der HIV-Patienten mit supprimierter Viruslast (<500 Kopien/ml) registrieren: Unter diesen Patienten kam es zu einem Zuwachs von 26 Prozentpunkten auf einen Wert von 72% der gesamten Kohorte (Althoff et al., 2012).

Im Laufe der Zeit zeigten mehrere Studien zudem einen Abfall der mittleren Viruslast. Im *Washington DC Veterans Center* wurden zwischen 1999 und 2011 annähernd 2000 Patienten bezüglich ihrer Helferzellzahl und Viruslast untersucht. Der Anteil an effektiv behandelten Patienten (Viruslast <500 Kopien/ml) stieg von 29% auf 72%, während die mittlere Viruslast um 86 Kopien pro Milliliter sank (Gale et al., 2013b). Eine Studie in San Francisco zwischen 2004 und 2008 konnte eben-

falls ein Absinken der mittleren und der totalen Viruslast detektieren, wobei diese Beobachtungen signifikant mit einem gleichzeitigen Rückgang der HIV-Infektions-Inzidenz assoziiert waren (Das et al., 2010).

Eine australische Kohortenstudie mit ca. 2500 Patienten konnte diesen Trend bestätigen. Konnte 1997 noch bei ca. der Hälfte der Patienten unter antiretroviraler Therapie eine Viruslast über 400 Kopien/ml gemessen werden, waren es im Jahr 2008 nur noch 6,3% (Law et al., 2011).

Bezüglich der Suppression der Viruslast gibt es deutliche regionale Unterschiede. In Kenia wurden in der Provinz Nyanza zwischen September und November 2012 ca. 6000 Patienten untersucht. Von den ca. 1300 HIV-Positiven zeigten nur 39,7% eine erfolgreiche Suppression der Viruslast, wobei die Grenze bei 1000 Kopien/ml lag. In der Subgruppe der Patienten unter antiretroviraler Therapie war dieser Anteil mit 83,6% deutlich höher. Bei 13,7% aller Patienten lagen Werte von über 1000 viralen Kopien/ml vor (Maman et al., 2015). Eine Studie, die ca. 5800 HIV-positive Erwachsene in Swaziland im Südosten Afrikas in den Jahren 2010 bis 2011 einschloss, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Nur 35% der HIV-Positiven hatten eine Viruslast unterhalb von 1000 Kopien/ml. Bei Patienten unter antiretroviraler Therapie war der Anteil supprimierter Patienten mit ca. 85% ebenfalls deutlich höher (Justman et al., 2014).

Es lassen sich also deutlich geringere Prozentsätze an HIV-Patienten mit einer effektiven Suppression der Viruslast im Blut in diesen beiden afrikanischen Staaten im Vergleich zu den oben beschriebenen Daten aus Nordamerika, Europa und Australien beobachten, obwohl die Grenze für eine erfolgreiche Suppression deutlich höher angesetzt wurde. Dieser Unterschied ist auf eine schlechtere Verfügbarkeit der antiretroviralen Medikamente in afrikanischen Staaten zurückzuführen. Bei Patienten unter antiretroviraler Therapie werden ähnliche Suppressionsraten wie in der westlichen Welt erreicht.

Neben den regionalen lassen sich auch demografische Unterschiede innerhalb einer Region bezüglich der Suppression der viralen RNA beobachten.

Maman et al. konnten zeigen, dass der Anteil an HIV-Patienten mit effektiv supprimierter Viruslast in Malawi im Südosten Afrikas bei Frauen deutlich höher lag als bei Männern (65,5% bei Frauen vs. 53,7% bei Männern) (Maman et al., 2016). In der zuvor beschriebenen Studie in Kenia hatten Männer eine deutlich höhere mittlere Viruslast als Frauen (Maman et al., 2015). Eine Studie, die ca. 62000 Probanden in New York City einschloss, konnte ebenfalls zeigen, dass Männer dort im Jahr 2008 eine - wenn auch geringfügig - höhere mittlere Viruslast aufwiesen als Frauen (20.829 Kopien/ml bei Männern vs. 19.229 Kopien/ml bei Frauen) (Laraque et al., 2013). Die bereits zuvor erwähnte Studie in San Francisco detektierte hingegen eine deutlich höhere mittlere Viruslast bei Frauen als bei Männern (27,614 Kopien bei Frauen vs. 23,062 Kopien bei Männern) (Das et al., 2010).

Auch im Hinblick auf die Ethnizität der Patienten zeigten sich Unterschiede in der Suppressionsrate. Die New Yorker Studie erbrachte eine höhere mittlere Viruslast bei schwarzen Einwohnern sowie bei amerikanischen Ureinwohnern und Einwohnern mit hispanoamerikanischer oder spanischer Herkunft als bei weißen Einwohnern (Laraque et al., 2013). Diese Beobachtungen wurden auch in San Francisco gemacht. Hier war die mittlere Viruslast bei schwarzen Einwohnern und Einwohnern mit hispanoamerikanischer oder spanischer Herkunft ebenfalls höher als bei weißen Einwohnern (Das et al., 2010).

Mit steigendem Alter ließ sich bei immer weniger Patienten virale RNA nachweisen. Die höchste mittlere Viruslast in New York City fand sich im Jahr 2008 mit ca.

30000 Kopien in der Altersgruppe zwischen 20 und 29 Jahren. Patienten über 60 Jahre wiesen nur noch einen Wert von ca. 9000 Kopien auf (Laraque et al., 2013). Auch in der Studie in San Francisco konnte dieses Phänomen beobachtet werden (Das et al., 2010). In Swaziland wurden dazu passend bei jüngeren HIV-Patienten seltener niedrige Werte für die Viruslast gefunden als bei älteren Patienten (Justman et al., 2014).

Im Hinblick auf den vermuteten Übertragungsmechanismus ließen sich in New York City sowie in San Francisco einige Unterschiede zeigen. In beiden Studien war die mittlere Viruslast bei Patienten mit intravenösem Drogenabusus in der Vorgeschichte höher als die aller Patienten. Homosexuelle Männer zeigten hingegen niedrigere Werte als der Durchschnitt und als Heterosexuelle. In Kombination mit Drogenabusus war die mittlere Viruslast bei Homosexuellen jedoch höher als bei alleiniger Drogeneinnahme (Das et al., 2010; Laraque et al., 2013).

Ein weiterer Zusammenhang bestand in den Studien in San Francisco und New York zwischen der Suppressionsrate HIV-positiver Patienten und dem Wohnumfeld. In San Francisco wurde in Bayview, einem Viertel, in dem viele Afroamerikaner und Menschen mit niedrigem Einkommen leben, die höchste mittlere Viruslast detektiert. Auch Obdachlose wiesen eine überdurchschnittlich hohe mittlere Viruslast auf (Das et al., 2010; Laraque et al., 2013).

Wie zuvor erläutert, ist es von Bedeutung, ob sich die Patienten bereits unter antiretroviraler Therapie befinden oder nicht. In San Francisco lag die mittlere Viruslast zwischen 2005 und 2008 bei Patienten unter Therapie nur halb so hoch wie bei nicht therapierten Patienten (Das et al., 2010). Auch das Jahr der Diagnosestellung scheint einen Einfluss auf die regionale Suppressionsrate zu haben: Patienten in New York City im Jahr 2008, die die Diagnose ihrer HIV-Erkrankung nach 2006 erhielten, wiesen doppelt so hohe Werte für die mittlere Viruslast auf wie Patienten mit einer HIV-Diagnose zwischen 2000 und 2005, waren also insgesamt schlechter supprimiert (Laraque et al., 2013). Ein weiterer wichtiger Zusammenhang ist der zwischen CD4+-Zellzahl und Viruslast: Sowohl in der Studie aus Kenia als auch in den Studien aus New York und San Francisco waren steigende CD4+-Zellzahlen mit sinkenden Werten für die Viruslast im Blut assoziiert (Das et al., 2010; Laraque et al., 2013; Maman et al., 2015).

1.3 Kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)

1.3.1 Entwicklung

Nach Zulassung des Nukleosidanalogs Zidovudin (AZT) als erstes antiretrovirales Medikament im Jahr 1987 folgte eine rasante Entwicklung auf dem Gebiet der HIV-Therapie. Bald wurde jedoch klar, dass neben AZT selbst auch weitere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) als Monotherapie nicht den gewünschten Erfolg brachten. Im Jahr 1996 wurde im Rahmen der Delta- sowie der ACTG-175-Studie gezeigt, dass zwei NRTIs effektiver waren als einer (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Die Deltastudie ergab bspw. eine Reduktion der Mortalität von 42% bei Gabe von AZT und Didanosin (ddi) sowie von 32% bei Gabe von AZT und Zalcitabin (ddc) im Vergleich zur alleinigen Gabe von AZT (Darbyshire, 1996). Etwa zeitgleich folgte die Zulassung der ersten Proteaseinhibitoren (PI) (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Cameron konnte mit seiner Studie im Februar 1996 zeigen, dass die Zugabe von Ritonavir-Saft die Häufigkeit von AIDS oder

Tod von 37,5% in der Placebo-Kohorte auf 22% reduzierte (Cameron et al., 1998). Nachfolgend entwickelte sich das Prinzip der Kombinationstherapie und der Begriff hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) verbreitete sich weltweit. Im Juni 1996 kam mit dem nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin eine dritte Medikamentenklasse auf den Markt. Im Rahmen dieser Entwicklungen kam es zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität (vgl. Kapitel 1.1). 2007 konnte mit Raltegravir der erste Integrasehemmer auf den Markt gebracht werden. Eine weitere Wirkstoffklasse, die der Entryinhibitoren, hielt 2003 mit dem Fusionsinhibitor Enfuvirtide (T-20) sowie 2007 mit dem Korezeptorantagonisten Maraviroc Einzug in die HIV-Therapie (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Bei mittlerweile fünf verschiedenen verfügbaren Medikamentengruppen (bzw. sieben, da die der Entry-Inhibitoren in drei Untergruppen eingeteilt werden können) wird seit ca. 2007 von der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART = *combined antiretroviral therapy*) gesprochen.

1.3.2 Medikamentenklassen

Die in Kapitel 1.3.1 erwähnten Medikamentenklassen werden in diesem Kapitel kurz im Hinblick auf ihre wichtigsten Charakteristika beschrieben. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) hemmen kompetitiv das Enzym Reverse Transkriptase des HI-Virus, das virale RNA in provirale DNA umschreibt. Die Nukleosidanaloge konkurrieren hierbei mit den physiologischen Nukleosiden und führen durch ihren Einbau zum Kettenabbruch der synthetisierten DNA. NRTIs sind *Prodrugs*, d.h. sie werden erst nach intrazellulärer Umwandlung in Triphosphate aktiv. Einzige Ausnahme ist hier Tenofovir, ein Nukleotid, das als Triphosphat nicht mehr umgewandelt werden muss. Häufige Nebenwirkungen zu Beginn einer Behandlung sind Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Symptome. Als Langzeitfolgen sind Myelotoxizität, Polyneuropathie, Laktatazidosen, Pankreatitiden und metabolische Störungen wie Lipatrophie zu nennen, die vor allem durch die mitochondriale Toxizität der Medikamente begründet sind. Zwischen den unterschiedlichen NRTIs bestehen zum Teil starke Kreuzresistenzen. In der Regel werden zwei NRTIs in Kombination mit einer anderen Wirkstoffklasse oder einem weiteren NRTI eingesetzt, dies wird auch als Rückgrat (*Nuke-Backbone*) der cART bezeichnet (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) hemmen ebenfalls die virale Reverse Transkriptase. Es liegt jedoch keine Ähnlichkeit zu physiologischen Nukleosiden vor. Die Hemmung erfolgt nicht-kompetitiv durch Anlagerung an eine Region des Enzyms, die nahe dem katalytischen Zentrum liegt. Hierdurch wird die Bindung von Nukleosiden erschwert. Alle NNRTIs interferieren mit dem Cytochrom-P450-System und damit mit der Verstoffwechselung einiger anderer Medikamente. Als relevante Nebenwirkung ist vor allem die Hepatotoxizität zu nennen. Schon früh nach Einführung dieser Substanzen wurde klar, dass sie als funktionelle Monotherapie, also z.B. bei versagender Therapie als hinzugefügtes Präparat, keine ausreichende Wirkung zeigen. Zudem ist das Risiko, Resistenzen und auch Kreuzresistenzen zu entwickeln, sehr hoch. Nevirapin und Efavirenz sind bekannte Beispiele für NNRTIs und wurden teilweise bevorzugt vor Proteaseinhibitoren eingesetzt (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Mittlerweile haben NNRTIs ihren Stellenwert in der Primärtherapie verloren, die beiden genannten Wirkstoffe werden nur noch selten eingesetzt. NNRTIs werden nun

im Rahmen einer Erhaltungstherapie oder bei Unverträglichkeiten gegen andere Medikamentenklassen genutzt, wobei lediglich die Substanzen Doravirin und Rilpivirin empfohlen werden (Hoffmann und Rockstroh, 2020).

Proteaseinhibitoren (PI) hemmen ein weiteres wichtiges Enzym des Replikationszyklus von HIV: die Protease. Sie ist nach Transkription und Translation für die Prozessierung des entstehenden Polyproteins verantwortlich, sodass die einzelnen Proteine zur Synthese von infektiösen Viren genutzt werden können. Durch Anlagerung der PIs an das katalytische Zentrum des Enzyms ist diese Funktion gestört, es entstehen nur funktionslose Polyproteine. PIs beeinflussen als Inhibitoren das Cytochrom-P450-System. Um ausreichende Wirkspiegel zu erreichen, müssen fast alle Substanzen dieser Klasse geboostert werden. Dies kann z.B. mit Ritonavir erfolgen, welches das CYP3A4-Isoenzym hemmt, so dass u.a. die maximale Konzentration der PIs erhöht wird. Dadurch verlängert sich die Zeitspanne zwischen den Einnahmen und Patienten können die Tabletten unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Ein weiterer *Booster* ist der seit 2014 verfügbare Wirkstoff Cobicistat mit einer vergleichbaren Wirkweise. Die Boosterung wird durch ein r (Ritonavir) oder c (Cobicistat) hinter den entsprechenden Substanzen angezeigt. Wichtige Nebenwirkungen der PIs sind gastrointestinale Symptome, Lipodystrophie und Dyslipidämie. Es wird vermutet, dass es auch zu Herzrhythmusstörungen und sexuellen Dysfunktionen kommen kann (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Im Vergleich zu NNRTIs und INSTIs kommt es bei den modernen PIs seltener zu Resistenzen, bei geboosterten Substanzen sind fast keine Resistenzen zu beobachten. PIs sind weiterhin wichtige Bestandteile der antiretroviralen Therapie und werden in geboosteter Form bevorzugt bei Patienten mit schlechter Suppression oder Problemen bei der Adhärenz eingesetzt (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

Eine weitere Wirkstoffklasse, die Integrasehemmer, hemmen die virale Integrase, die für den Einbau der viralen DNA in die DNA des Wirts verantwortlich ist. Sie werden auch Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (*integrase strand transfer inhibitors* = INSTI) genannt, da sie den Schritt des DNA-Transfers in den Zellkern inhibieren. Diese relativ neuen Präparate scheinen effektiv und gut verträglich zu sein. Bezogen auf die langfristige Toxizität dieser Präparate sind noch keine ausreichenden Kenntnisse vorhanden. Es gibt Berichte über neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Depressionen sowie Gewichtszunahme. Besonders für Raltegravir ist das Risiko der Resistenzentwicklung erhöht. Die INSTIs sind aufgrund ihrer hohen Potenz ein wichtiger Bestandteil der antiretroviralen Therapie (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Sie werden in der Regel wie PIs oder NNRTIs in Kombination mit einem *Nuke-Backbone* eingesetzt (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Die letzte Medikamentengruppe wird zu den Entry-Inhibitoren (EI) zusammengefasst. Der Eintritt des Virus in die Zelle wird inhibiert, sodass diese nicht infiziert werden kann. Dieser Prozess kann noch unterteilt werden, dementsprechend existieren drei Wirkstoffuntergruppen: Die Attachmentinhibitoren, die Korezeptorantagonisten und die Fusionsinhibitoren. Die Attachmentinhibitoren hemmen das Andocken von gp120 an den CD4+-Rezeptor und befinden sich noch in der klinischen Erprobung. Die Korezeptorantagonisten hemmen die Bindung des Virus über Korezeptoren der Zielzelle. Hier gibt es bereits einen Antagonisten des CCR5-Rezeptors (Maraviroc). HI-Viren benutzen entweder den CXCR4- oder CCR5-Korezeptor, manche auch beide. Es konnte gezeigt werden, dass im Krankheitsverlauf vermehrt Viren mit CXCR4-Rezeptor-Präferenz vorliegen, Viren

mit CCR5-Rezeptorpräferenz nehmen hingegen ab, was auch als Tropismuswechsel bezeichnet wird. Vor diesem Hintergrund ist es sinnvoll, Maraviroc als CCR-5-Antagonisten früh im Krankheitsverlauf einzusetzen. Vor Therapiebeginn sollte ein Test erfolgen, ob CCR-5-trope Virusvarianten vorliegen. Über Nebenwirkungen ist bisher wenig bekannt. Es besteht die Vermutung, dass die Antagonisierung des CCR-5-Rezeptors zu Autoimmunreaktionen führen kann, bisher gibt es aber keine beweisenden Daten. Der letzte Schritt, die Fusion des Virus mit der Zelle, kann durch Fusionsinhibitoren gehemmt werden, hier gibt es das Präparat Enfuvirtide (T-20). T-20 hat seinen Stellenwert vor allem in der *Salvage*therapie (Rettungstherapie), in der Initialtherapie wird es nicht eingesetzt. Als Nebenwirkung wird von Atemwegsinfekten und Lymphadenopathien berichtet (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über derzeit eingesetzte Präparate.

Tabelle 1: **Antiretrovirale Medikamente**; Stand März 2020; in Anlehnung an (Hoffmann und Rockstroh, 2020, S. 46), mit freundlicher Genehmigung des Medizin Fokus Verlags

Abkürzung	Substanzname/Handelsname
Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)	
ABC	Abacavir
FTC	Emtricitabin
3TC	Lamivudin
TDF	Tenofovir
AZT	Zidovudin
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)	
DOR	Doravirin
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirin
NVP	Nevirapin
RPV	Rilpivirin
Protease-Inhibitoren (PIs)	
ATV	Atazanavir
DRV	Darunavir
LPV	Lopinavir/Ritonavir
SQV	Saquinavir
Entryinhibitoren	
T-20	Enfuvirtide
IBA	Ibalizumab
MVC	Maraviroc
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren	
BIC	Bictegravir
DTG	Dolutegravir
EVG	Elvitegravir
RAL	Raltegravir

Booster bzw. Pharmakoenhancer	
COB	Cobicistat
RTV	Ritonavir
Kombinationspräparate	
TDF+FTC+EFV (ATP)	Atripla
TAF+FTC+BIC (BIC)	Biktarvy
TDF+3TC+DOR	Delstrigo
3TC+DTG	Dovato
TDF+FTC+RPV (EVP)	Eviplera
TAF+FTC+EVG+COB	Genvoya
DTG+RPV	Juluca
TAF+FTC+RPV	Odefsey
TDF+FTC+EVG+COB (STB)	Stribild
TAF+FTC+DRV+COB	Symtuza
DTG+3TC+ABC (TMQ)	Triumeq

1.3.3 Therapiebeginn und Initialtherapie

In den letzten Jahren kam es bezüglich des optimalen Zeitpunktes für den Therapiebeginn immer wieder zu neuen Entwicklungen.

Nachdem David Ho 1995 seine Publikation veröffentlicht hatte, galt zunächst der Leitsatz „*Hit HIV, Early and Hard*“ (Ho, 1995). Fast alle HIV-Patienten bekamen demnach eine antiretrovirale Therapie. Im Laufe der Zeit wurde die Therapie wieder restriktiver. Der Therapiebeginn erfolgte abhängig vom Immunstatus des Patienten, bspw. ab einer CD4+-Zellzahl unter 350/μl (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Mehrere im Laufe der letzten Jahre veröffentlichte Studien konnten zeigen, dass ein früher Beginn der cART zu einer besseren Kontrolle der Viruslast führen kann und sich die residuale Viruslast verringert (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Mittlerweile empfehlen sowohl die WHO als auch die deutsch-österreichischen, europäischen und amerikanischen Leitlinien einen sofortigen Therapiebeginn bei allen HIV-Patienten, unabhängig vom jeweiligen Immunstatus (World Health Organization, 2016; European AIDS Clinical Society (EACS), 2019; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

Ausschlaggebend für diese Entwicklung sind die im Jahr 2015 veröffentlichten Ergebnisse der START-Studie (*Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*): Es konnte gezeigt werden, dass ein sofortiger cART-Beginn im Gegensatz zu einem späteren Therapiebeginn bei einer reduzierten CD4+-Zellzahl zu einer signifikanten Reduktion von Tod sowie von AIDS-definierenden und nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen führte. Auch die TEMPRANO-Studie zeigte eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bei frühzeitigem Start einer Therapie (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019).

Besonders zeitnah sollte eine Therapie bei Patienten mit Schwangerschaft, niedriger CD4+-Zellzahl, fortgeschrittenem Erkrankungsstadium oder symptomatischer HIV-Erkrankung, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Koinfektion sowie einer systemischen Immunsuppression eingeleitet werden (World Health Organization, 2016;

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

Für die Initialtherapie gibt es je nach Land abweichende Empfehlungen.

Die deutsch-österreichischen Leitlinien aus dem Jahr 2020 empfehlen eine Therapie mit einer Kombination aus zwei NRTIs mit einem INSTI, einem NNRTI oder geboostertem PI. Empfohlene Präparate sind Tenofovir/Emtricitabin oder Lamivudin/Abacavir als NRTIs, Bictegravir, Elvitegravir, Dolutegravir oder Raltegravir als INSTIs, Doravirin oder Rilpivirin als NNTRIs und Darunavir als PI (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

Die WHO empfiehlt in ihrer Leitlinie von 2019 eine Kombination aus Dolutegravir mit einem NRTI-*backbone* (World Health Organization, 2019).

Die Leitlinien der *European AIDS Clinical Society* und des amerikanischen *Department of Health and Human Services* aus dem Jahr 2019 empfehlen als erste Wahl eine Kombination aus einem INSTI und zwei NRTIs (European AIDS Clinical Society (EACS), 2019; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019).

1.3.4 Therapieziele

Eine Heilung der HIV-Infektion ist momentan noch nicht möglich. Grund hierfür sind die latenten Reservoirs, also Zellen, in denen auch nach jahrelanger Suppression noch virale Transkription nachzuweisen ist. Diese Reservoirs bestehen v.a. aus CD4+-positiven Gedächtniszellen, Makrophagen sowie Stammzellen, die sich u.a. in Blut, Lymphknoten und Sperma befinden (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Siliciano zeigte in ihrer Studie, dass sich das Reservoir auch in optimal behandelten Patienten so langsam verkleinert, dass das Therapieziel der kompletten Eradikation des Virus unwahrscheinlich scheint (Siliciano et al., 2003).

Dies bedeutet auf der einen Seite, dass Patient und Arzt sich auf eine lebenslange Therapie einstellen müssen, was bei einer mittlerweile fast normalen Lebenserwartung von HIV-Patienten eine lange Zeitspanne umfasst. Auf der anderen Seite rückt ein weiteres wichtiges Therapieziel in den Vordergrund: dem Patienten trotz Erkrankung ein gesundes Leben mit hoher Lebensqualität zu ermöglichen (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Um dieses Ziel zu erreichen, muss die antiretrovirale Therapie für jeden Patienten so wirksam und verträglich wie möglich sein. Der Erfolg einer solchen Therapie wird in der Regel anhand virologischer, immunologischer und klinischer Parameter bewertet.

1.3.4.1 Virologischer Erfolg / Virologisches Versagen

Als Erfolg unter einer kombinierten antiretroviralen Therapie gilt laut Deutscher AIDS Gesellschaft (DAIG) sowie der *European AIDS Clinical Society* (EACS) eine Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze, also unter 50 Kopien/ml (European AIDS Clinical Society (EACS), 2019; Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020). Oberhalb dieser Grenze muss ein virologisches Versagen in Betracht gezogen werden. Bei einem Wert über 200 Kopien/ml gilt ein virologisches Versagen als wahrscheinlich (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

Die amerikanischen Leitlinien definieren eine Viruslast von <20 bis 75 Kopien/ml, je nach benutztem Assay, als Erfolg. Hier zählt ebenfalls eine Viruslast über 200

Kopien/ml als virologisches Therapieversagen (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Die Grenze der Viruslast in diesen Definitionen wurde nicht einheitlich und basierend auf den jeweiligen Möglichkeiten vorhandener Messmethoden gewählt. Es bleibt weiterhin Gegenstand von Diskussionen, ab welcher Viruslast wirklich ein besseres *Outcome* zu erwarten ist (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Studien von Maggiolo und Laprise zeigten z.B., dass eine *low level viremia*, also niedrig messbare Werte für die Viruslast, zu einem höheren Risiko für ein virologisches Therapieversagen führt (Maggiolo et al., 2012; Laprise et al., 2013). Charpentier hingegen konnte 2012 zeigen, dass Patienten mit einer *low level viremia* (in diesem Fall einer Viruslast zwischen 20 und 50 Kopien/ml) im ersten Jahr nach Beginn der cART keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines virologischen Versagens hatten (Charpentier et al., 2012).

Der virologische Erfolg wird durch die Entwicklung der Viruslast zu Therapiebeginn bestimmt: Je niedriger die Ausgangsviruslast und je schneller und tiefer der Abfall der Viruslast ist, desto größer ist die Chance auf virologischen Erfolg (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Grant et al. zeigten 2013, dass ein geringerer Abfall der Viruslast in den ersten 4 Wochen nach Beginn einer Therapie mit späterem virologischem Versagen assoziiert war (Grant et al., 2013). Polis kam 2001 zu einer ähnlichen Schlussfolgerung: Hier konnte das schlechte virologische Ansprechen der Patienten nach 12 Wochen bereits durch Messungen nach sechs Tagen Therapie prognostiziert werden (Polis et al., 2001). Ein Therapiebeginn während früher Erkrankungsstadien, in denen in der Regel niedrigere Viruslastwerte vorliegen, scheint zudem mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Erfolg bei der antiretroviralen Therapie -auch im ZNS- vergesellschaftet zu sein (Crowell et al., 2016).

Ein virologisches Versagen tritt immer seltener auf (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Philips zeigte 2001, dass dieses Risiko unter einer cART während einer Behandlungsdauer von 3,3 Jahren nur 5,2% betrug (Phillips et al., 2001).

Auch bei Patienten mit einer hohen Viruslast geht die Einnahme einer antiretroviralen Therapie mit einer geringeren Morbidität einher (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Nach einem virologischen Versagen kommt es erst zeitversetzt zum immunologischen und klinischen Versagen, d.h. die Patienten bleiben relativ lange trotz erhöhter Viruslast stabil. Laut Deeks beträgt die Latenz bis zum Absinken der CD4+-Zell-Zahlen ca. drei Jahre (Deeks et al., 2002).

1.3.4.2 Immunologischer Erfolg / Immunologisches Versagen

Das immunologische Versagen wird von der WHO als CD4+-Zell-Zahl $<250/\text{mm}^3$ gefolgt von klinischem Versagen oder eine dauerhafte Zellzahl $<100/\text{mm}^3$ definiert (World Health Organization, 2016). Nach Grabar ist für das klinische *Outcome* nach 24 Monaten vor allem die immunologische Antwort auf die cART entscheidend, unabhängig von der entsprechenden Viruslast (Grabar, 2000). Leider gelingt es vor allem bei älteren Patientinnen oder Patienten mit einer starken Schädigung des Immunsystems oft trotz virologischer Suppression nicht, einen befriedigenden immunologischen Erfolg zu erreichen (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

1.3.4.3 Klinischer Erfolg / Klinisches Versagen

Als klinisches Therapieversagen wird laut WHO ein neues oder wiederkehrendes klinisches Ereignis durch starke Immunsuppression nach sechs Monaten effektiver Behandlung bezeichnet (World Health Organization, 2016). Im Allgemeinen bedeutet dies den Ausbruch von AIDS oder den Tod des Patienten (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Der klinische Therapieerfolg steht in enger Beziehung zum virologischen und immunologischen Erfolg: Die Viruslast muss möglichst niedrig und die Anzahl der CD4+-Zellen muss möglichst hoch sein, um eine Erkrankung zu verhindern. In der Schweizer-HIV-Kohorte waren Morbidität und Mortalität eng mit der Virussuppression verknüpft (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

1.3.5 Monitoring der kombinierten antiretroviralen Therapie

Momentan gibt es unterschiedliche Empfehlungen, wie oft während der antiretroviralen Therapie eine Bestimmung der Viruslast erfolgen sollte. Benator empfiehlt in Anlehnung an die amerikanischen Leitlinien zur HIV-Therapie eine Messung der Viruslast ca. alle drei Monate. Bei Patienten, die seit zwei Jahren eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze haben, reichen Messabstände von sechs Monaten (Benator et al., 2015; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019).

In den deutsch-österreichischen Leitlinien werden Messintervalle von drei bis sechs Monaten empfohlen (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

Die WHO sieht größere Abstände vor: Es sollen von Beginn an Bestimmungen der Viruslast alle sechs Monate, bei stabilen Patienten einmal im Jahr reichen (World Health Organization, 2016).

Bereits 2002 konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Abfall der CD4+-Zellen bei supprimierter Viruslast selten ist (Phillips et al., 2002). Auch eine Studie von 2013 belegte diese Tatsache, sodass mittlerweile von einer routinemäßigen Bestimmung der CD4+-Zellen bei stabilen Patienten Abstand genommen wird (Gale et al., 2013a; Hoffmann und Rockstroh, 2014). Die amerikanischen Leitlinien empfehlen bei über zwei Jahre stabil Virus-supprimierten Patienten mit CD4+-Zellen zwischen 300 und 500/mm³ nur noch jährliche Messungen (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019). Laut WHO kann in diesem Fall die CD4+-Zell-Zahl-Messung auch vollständig vernachlässigt werden (World Health Organization, 2016). Bei Patienten ohne Therapie bleibt sie jedoch weiterhin der wichtigste Marker zur Einschätzung der Funktion des Immunsystems (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Sowohl virologischer als auch immunologischer Status müssen bei Wechsel der Therapie oder Verschlechterung des klinischen Zustands häufiger überprüft werden (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

Wie in Abbildung 2 gezeigt, ist der Verlauf der Viruslast unter Therapie biphasisch: Es kommt zunächst zu einer schnellen Reduktion der Viruslast in den ersten Wochen der cART, gefolgt von einem etwas langsameren Absinken.

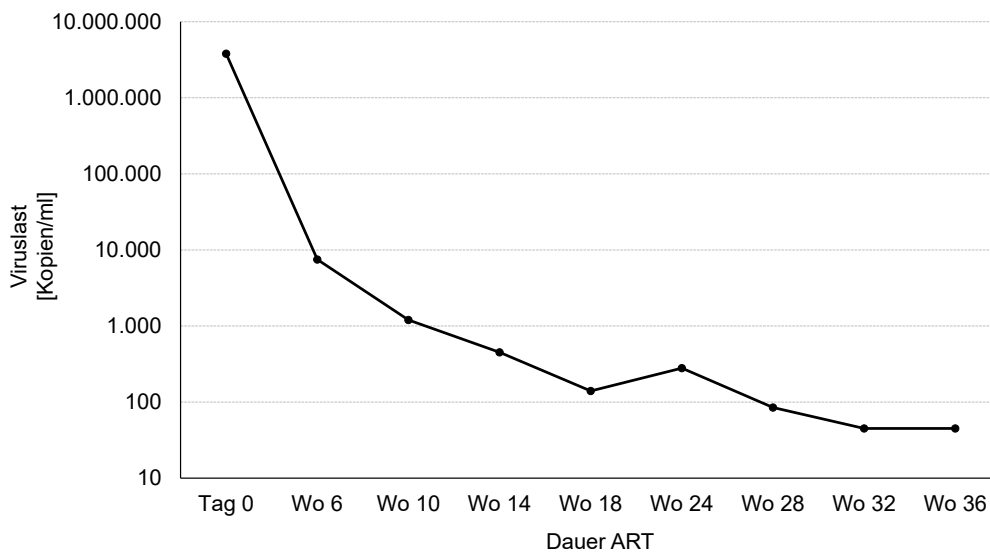


Abb. 2: Biphasischer Verlauf der Viruslast unter kombinierter antiretroviraler Therapie; ml = Milliliter, ART = antiretrovirale Therapie, Dauer in Wochen seit Therapiebeginn; in Anlehnung an (Hoffmann und Rockstroh, 2014, S. 263), mit freundlicher Genehmigung des Medizin Fokus Verlags

Bei fast allen therapienaiven Patienten kann die Viruslast schon innerhalb der ersten vier bis acht Wochen auf weniger als 500 Kopien/ml bzw. um zwei bis drei Log-Stufen gesenkt werden (Holodniy, 1999). Nach ca. drei bis vier Monaten sollten Werte unter 50 Kopien/ml erreicht sein, bei initial sehr hoher Virämie kann dies etwas länger dauern (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

Während der antiretroviralen Therapie kann es intermittierend zu geringfügig erhöhten Werten der Viruslast kommen, welche als *Blips* bezeichnet werden. Diese sind nicht mit einem Therapieversagen gleichzusetzen und sollten somit nicht direkt Anlass zu einer Umstellung sein. Sie sollten aber kurzfristig kontrolliert werden (Hoffmann und Rockstroh, 2014; Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), 2020).

1.4 Neuro-AIDS

1.4.1 Pathogenese

Eine wichtige Manifestation der HIV-Infektion ist die HIV-assoziierte neurokognitive Störung, kurz HAND (*HIV-associated neurocognitive disorder*) (Eggers et al., 2014). Das Virus gelangt hämatogen über infizierte Lymphozyten und Monozyten in das zentrale Nervensystem (ZNS) (Hahn et al., 2016). Hauptsächlich betroffen sind die Basalganglien sowie die weiße Substanz im Bereich des Frontallappens. Es werden immunkompetente Zellen wie perivaskuläre Mikroglia und Makrophagen infiziert, in denen dann die Replikation des Virus stattfindet. In Neuronen ist ein Virusnachweis in der Regel nicht möglich, es kommt vielmehr zu einer indirekten Schädigung dieser Zellen. Als Korrelat dieser Schädigung zeigt sich eine reduzierte Dichte an Neuronen und Synapsen sowie eine verstärkte Apoptose (Eggers et al., 2014). In Studien konnte eine reduzierte Gewebedichte von ca. 40%

frontal und 50 bis 90% hippocampal gezeigt werden, die mit der Schwere der dementiellen Entwicklung assoziiert zu sein scheint. Der zelluläre Schaden entsteht auf dem Boden von proinflammatorischen Prozessen: Infizierte Zellen setzen verschiedene Zytokine wie z.B. Tumornekrosefaktor, Eicosanoide und Proteasen, aber auch virale Produkte wie tat und gp 120 frei, welche wiederum eine Freisetzung von Zytokinen aus Astrozyten verursachen (McArthur et al., 2005).

Die Infektion des ZNS erfolgt bereits im Rahmen der Primärinfektion mit HIV, sodass entzündliche Liquorveränderungen bei fast allen, auch asymptomatisch Infizierten ohne Therapie, gefunden werden können (Hahn et al., 2016).

Histopathologisch lassen sich bei Beteiligung des ZNS „*perivaskuläre mononukleäre Infiltrate, proliferierte residente Mikroglia, multinukleäre Riesenzellen, Astrozytose und Entmarkung*“ nachweisen (Hahn et al., 2016).

Es gibt Hinweise auf genetische Unterschiede zwischen Viren aus dem ZNS und denen im peripheren Blut. Es wird von einer Adaptation der Viren an verschiedene Bedingungen ausgegangen, sodass von einer Kompartimentierung der Virusreplikation im ZNS gesprochen wird (Eggers et al., 2014). Es gibt zudem ein lebenslang persistierendes Reservoir an latent-infizierten Zellen, im ZNS repräsentiert durch CD4+-*Memory*-Zellen und Makrophagen (McArthur et al., 2005; Hoffmann und Rockstroh, 2014). Es wird vermutet, dass die Entstehung von HAND unter antiretroviraler Therapie am ehesten durch eine chronische Aktivierung des Immunsystems im zentralen Kompartiment begründet ist (vgl. Kapitel 1.5.3) (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

1.4.2 Klassifikation

Im Jahr 2007 kam es zu einer Erweiterung der bis dahin geläufigen Klassifikation von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen. Es werden seitdem folgende Stadien unterschieden: asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (= *asymptomatic neurocognitive impairment*, abgekürzt ANI), milde neurokognitive Störung (= *mild neurocognitive disorder*, abgekürzt MND) und HIV-assoziierte Demenz (= *HIV-associated dementia*, abgekürzt HAD) (Antinori et al., 2007).

Nach Antinori et al. erfolgt die Zuordnung mit Hilfe von neuropsychologischen Testungen, die in den folgenden Kapiteln z.T. detaillierter beschrieben werden. ANI bezeichnet demnach eine Abweichung von mindestens einer Standardabweichung in zwei von fünf untersuchten kognitiven Fähigkeiten (wie z.B. Informationsverarbeitung, Sprache, Abstraktion, motorische Fähigkeiten, Gedächtnis, Lernen und Abrufen von Informationen), die nicht im Rahmen eines Delirs oder sonstigen Komorbiditäten zu erklären sind. MND hat ähnliche Definitionskriterien, es muss jedoch zusätzlich eine Einschränkung der alltagsrelevanten Fähigkeiten durch die Erkrankung vorliegen. Bei der HAD muss die Abweichung der Testergebnisse mindestens zwei Standardabweichungen betragen und es müssen deutliche Einschränkungen im alltäglichen Leben vorliegen (Antinori et al., 2007).

Die alte Klassifikation von 1991, die nur *HIV-associated dementia* (HAD) und *minor cognitive/motor disorder* (MCMD) beinhaltete, konnte vor allem die milde, im alltäglichen Leben asymptomatische, Form der HIV-Demenz nicht abbilden (Antinori et al., 2007).

In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass die neuere Klassifikation nach Antinori gut mit dem histopathologischen Befund übereinstimmte (Eggers et al.,

2014). Im Vergleich zur alten Klassifikation wurden eine höhere Sensitivität, Spezifität und ein höherer positiver Vorhersagewert festgestellt (Antinori et al., 2007). Eine weniger geläufige Einteilung erfolgte durch eine australische Arbeitsgruppe aufgrund des zum Teil beobachteten fluktuierenden Verlaufs. HAND wurde demnach in regredient, stabil oder progressiv eingeteilt (Arendt et al., 2009).

1.4.3 Epidemiologie

HAND ist nicht nur aufgrund einer Einschränkung im alltäglichen und beruflichen Leben relevant, sondern ist darüber hinaus mit einem verkürzten Überleben assoziiert (Eggers et al., 2014). Aufgrund der verbesserten Lebenserwartung durch die antiretrovirale Therapie ist die Prävalenz von Neuro-AIDS unter HIV-Infizierten von ca. 20 bis 30% in der prä-cART-Ära auf bis zu 50% in Zeiten der antiretroviralen Kombinationstherapie gestiegen (Hoffmann und Rockstroh, 2014; Hahn et al., 2016). Die Prävalenz von HAND nimmt mit steigendem Alter zu. Zugleich lässt sich insgesamt eine sinkende Inzidenz verzeichnen, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei anderen AIDS-definierenden Erkrankungen (Eggers et al., 2014). In einer Studie sank die Inzidenz von Neuro-AIDS von 7% im Jahr 1989 auf 1% im Jahr 2000 (McArthur et al., 2005).

Neben diesen quantitativen Veränderungen lassen sich vor allem qualitative Unterschiede feststellen: Während die gesamte Inzidenz sowie die Inzidenz der schwersten Form von HAND sank, stiegen die Inzidenz und Prävalenz milder oder asymptomatischer Formen (MND oder ANI) an (The Mind Exchange Working Group, 2013; Hoffmann und Rockstroh, 2014). Es wird vermutet, dass in etwa die Hälfte der behandelten Patienten mit HIV-Demenz einen fluktuierenden Verlauf aufweisen (McArthur et al., 2005).

Vor dem Einsatz der antiretroviralen Therapie waren vor allem Liquor- und Plasmaviruslast prädiktiv für die Entwicklung von kognitiven Störungen bei HIV-Infizierten. Neuere Studien legen nahe, dass diese Assoziationen nicht mehr stimmen. Als Prädiktoren für die Entwicklung neurokognitiver Störungen werden heutzutage Faktoren wie *„CD4-Zell-Nadir, vorbestehende schwere Immunsuppression bzw. AIDS, längere Dauer der HIV-Infektion, Komorbiditäten, geringerer Bildungsgrad, höheres Alter und erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF-alpha und MCP-1“* angesehen (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

1.4.4 Klinik

HAND gehört zu den subkortikalen Demenzen, wobei im Laufe der Zeit durch den Einsatz von antiretroviralen Therapien kortikale Symptome in den Vordergrund gerückt sind. Es kommt folglich mehr zu mnestischen und weniger zu motorischen Störungen (Hoffmann und Rockstroh, 2014). In der prä-HAART-Ära präsentierte sich die Demenz eher als Parkinson-ähnliche Erkrankung, die zwar von kognitiven Einbußen begleitet, aber vor allem von motorischen Problemen, z.B. im Bereich der Feinmotorik, geprägt wurde (Arendt und Noltig, 2012). Mittlerweile stehen vor allem zu Beginn Störungen des Gedächtnisses, der Konzentration und/oder der Exekutivfunktionen sowie im Verlauf eine psychomotorische Verlangsamung oder Depressivität im Vordergrund. Diese können von milden und oft subklinischen motorischen Symptomen sowie vegetativen Problemen wie Inkontinenz und Impotenz

begleitet sein. Im Endstadium liegt eine spastische Tetraparese mit Harn- und Stuhlinkontinenz vor, die selten geworden ist (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Neuro-AIDS entwickelt sich langsam; bei schnellem Verlauf sollten Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Ebenfalls unpassend zur Diagnose HAND sind Vigilanzminderung oder eindeutige Herdzeichen und Meningismus. Es kommt nur selten zu epileptischen Anfällen (Eggers et al., 2014; Hoffmann und Rockstroh, 2014).

1.4.5 Diagnostik

Die Diagnose HAND wird in erster Linie klinisch bzw. neuropsychologisch gestellt, weitere Untersuchungen wie Bildgebung und Labortests dienen dem Ausschluss von möglichen Differentialdiagnosen (Eggers et al., 2014).

1.4.5.1 Neuropsychologische Tests

Die *Mind Exchange Working Group* hat 2013 einen Konsensus-Report zum Thema HIV-Demenz herausgebracht. Hier wird die Empfehlung gegeben, jeden HIV-Patienten einer *Screening*untersuchung zu unterziehen. Am besten sollte dies so früh wie möglich, optimalerweise noch vor Beginn einer antiretroviralen Therapie, erfolgen, da das zentrale Nervensystem, wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben, sehr früh im Rahmen der Infektion betroffen ist (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Für die *Screening*untersuchungen werden häufig die *HIV Dementia Scale* (HDS) nach Power et al. und die *International HIV Dementia Scale* (IHDS) nach Sacktor et al. verwendet. Eine Metaanalyse von Zipursky et al. hat jedoch gezeigt, dass die Sensitivität beider Tests nur gering bis mittelmäßig ist (0,48 bzw. 0,62) (Zipursky et al., 2013; Hahn et al., 2016). Darüber hinaus sind in der Publikation der *Mind Exchange Working Group* als nützlich ausgewiesene Tests für das *Screening* z.B. der *Grooved Pegboard Test*, bei dem komplexe visuell-motorische Koordination geprüft wird, oder der *Total Recall measure of the Hopkins Verbal Learning Test*, in dem das verbale Lernen geprüft wird. Ebenfalls empfohlen wird ein ursprünglich geriatrisches *Assessment* für frontale und exekutive neurokognitive Funktionen, das sich als gutes Instrument bei HIV-Patienten erwiesen hat und *Cognitive functional status subscale of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV)*, ein Fragebogen, der sich mit der Lebensqualität der Patienten befasst. Die Auswahl der entsprechenden *Screening*-Tests ist von vielen äußeren Faktoren abhängig, wie z.B. der Fähigkeit zur Durchführung und Analyse der Tests, den Kosten und dem Organisationsaufwand sowie der zu untersuchenden Patientengruppe. *Screeningtools* unterschätzen in der Regel die echte Prävalenz von HAND, da sie vor allem leichte Formen oft nicht abbilden (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Die *Screening*ergebnisse sollten immer in Kombination mit dem klinischen Bild und den Risikofaktoren gesehen werden. Auch wenn die Datenlage diesbezüglich unsicher ist, wird bei negativem *Screening*-Test ein *Follow-up-Screening* für Hoch-Risiko-Patienten nach sechs bis 12 Monaten, und für Niedrig-Risiko-Patienten nach 12 bis 24 Monaten empfohlen. Bestimmte Faktoren sind laut *Mind Exchange Working Group* mit einem höheren Risiko zur Entwicklung von Neuro-AIDS vergesellschaftet, was im Rahmen des Screenings entsprechend berücksichtigt werden

muss. Beispielhaft seien hier ein niedriger CD4+-Zell-Nadir, eine geringe Therapieadhärenz, ein hohes Alter, ein positiver Hepatitis-C-Serostatus oder eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vergangenheit genannt (CEBM jeweils 1b). Darüber hinaus sollte früher eine erneute Untersuchung erfolgen, wenn es eine Veränderung der Medikation oder Verschlechterung der klinischen Situation gibt (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Bei Auffälligkeiten im *Screening* sollte eine ausführliche neuropsychologische Testung erfolgen, welche den Goldstandard in der Diagnostik darstellt. Sie sollte, wie bereits in Kapitel 1.4.2 erläutert, mindestens fünf kognitive Bereiche umfassen (The Mind Exchange Working Group, 2013; Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Die Testung darf nur dann erfolgen, wenn der Patient klinisch stabil ist und nicht an Fieber, einer anderen systemischen Erkrankung oder einer Depression leidet. Praktischerweise sollten die Tests der Sprache und dem kulturellen Hintergrund des Patienten angepasst sein (The Mind Exchange Working Group, 2013). Es gibt mehrere Studien, die belegen, dass beides einen wesentlichen Einfluss auf die Testergebnisse hat und bei Nichtbeachtung zu Fehleinschätzungen führen kann (Antinori et al., 2007).

Patienten, bei denen HAND diagnostiziert wurde, sollten regelmäßig nachuntersucht werden. Laut Konsensus-Bericht sollte bei begonnener cART und ANI alle sechs Monate und im Verlauf jährlich untersucht werden, bei MND oder HAD unter Therapie sollten die Intervalle kürzer sein. Patienten, die nicht unter Therapie stehen, sich klinisch und neuropsychologisch verschlechtern, keine virale Suppression erreichen oder einen geringen CD4+-Zell-Nadir haben, sollten öfter getestet werden (The Mind Exchange Working Group, 2013).

1.4.5.2 Anamnese

Eine ausführliche Anamnese hat einen großen Stellenwert in der Diagnostik. Nicht selten bemerken Patienten selbst oder Angehörige ein Defizit, bevor der Arzt es bemerkt. Wichtig ist, solche Defizite ernst zu nehmen und zu untersuchen. Es kann jedoch sein, dass die Symptome von sehr ängstlichen oder depressiven Patienten überschätzt bzw. von manchen Patienten auch unterschätzt werden (The Mind Exchange Working Group, 2013). Somit korrelieren die berichteten Beschwerden manchmal nicht mit den neuropsychologischen Ergebnissen (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Es ist essenziell, anamnestisch Vorerkrankungen wie Depressionen oder systemische Erkrankungen, aber auch Komorbiditäten wie Drogen- und Alkoholabusus zu erfragen, um Differentialdiagnosen auszuschließen. Ein weiteres wichtiges Augenmerk sollte auf Nebenwirkungen der cART liegen; es sollte eine ausführliche Medikamentenanamnese erfolgen (Hahn et al., 2016). In einer Studie zeigte sich z.B. eine erhöhte Rate von Patienten mit der Diagnose HAND, wenn sie mit Didanosin oder Stavudin behandelt worden waren, was auf eine erhöhte Neurotoxizität dieser Medikamente zurückgeführt wurde (Husstedt et al., 2009). Beide Medikamente finden heutzutage keine Anwendung mehr (Hoffmann und Rockstroh, 2020).

1.4.5.3 Labortests / Liquordiagnostik

In der Differentialdiagnostik sollten verschiedene Laboruntersuchungen erfolgen, hierzu zählen u.a. „*Blutbild und Differenzialblutbild, Vitamin-B12-, -D- und Folsäure*

respiegel, Leber- Nieren- und Schilddrüsenwerte sowie Blutzuckerwerte“ (Hahn et al., 2016).

Die Lumbalpunktion soll hauptsächlich erfolgen, um Differentialdiagnosen wie opportunistische ZNS-Infektionen oder andere neurologische Erkrankungen auszuschließen (The Mind Exchange Working Group, 2013). Der typische Liquorbefund beim unbehandelten HIV-Patienten ohne neurokognitive Symptome zeigt „eine leichte lympho-monozytäre Pleozytose, leichte Erhöhung des Gesamtproteins, intrathekale IgG-Synthese sowie positive oligoklonale Banden“, wobei diese Veränderungen nicht als spezifisch zu werten sind (Hahn et al., 2016).

Unter antiretroviraler Therapie können erhöhtes IgG und oligoklonale Banden weiterhin nachweisbar sein (Hahn et al., 2016).

Nach erfolgter Diagnostik bzw. Initiierung einer Therapie gibt es in der Regel keine Indikation, die Liquoruntersuchung routinemäßig zu wiederholen. Ein Grund für eine erneute Punktion wäre ein Nichtansprechen der kognitiven Defizite auf die antiretrovirale Therapie nach drei Monaten bei Patienten mit supprimierter Plasma-Viruslast (The Mind Exchange Working Group, 2013). Aufgrund der in Kapitel 1.4.1 beschriebenen Kompartimentierung im ZNS ist es sinnvoll, in diesen Fällen nach einer Replikation im Liquor und ggf. vorliegenden Resistenzen der Liquorvarianten zu suchen.

Es gibt einige weitere Biomarker im Liquor, die bei der Diagnostik hilfreich sein können. Im Frühstadium kann das Liquor-Blut-Albumin-Verhältnis die Funktion der Bluthirnschranke widerspiegeln oder Neopterin eine Aktivierung des Immunsystems anzeigen. Ein Marker für Zellerstörung im Verlauf der Erkrankung sind Neurofilamentleichtkettenproteine (Hahn et al., 2016). Diese und viele weitere Marker, wie z.B. TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) oder MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) für die Immunaktivierung, haben noch keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden und scheinen momentan für diese nicht sinnvoll einsetzbar zu sein (Eggers et al., 2014).

Der Nutzen der Lumbalpunktion über die Differentialdiagnostik hinaus ist ein viel diskutiertes Thema. In der prä-cART-Ära korrelierte die Liquorviruslast mit der Schwere der neurokognitiven Defizite, diese Beziehung gilt heute nicht mehr (Eggers et al., 2014). Cysique und ihre Arbeitsgruppe zeigte z.B., dass Patienten trotz supprimierter Viruslast im Liquor progrediente kognitive Defizite aufweisen oder zumindest stabil pathologische neuropsychologische Befunde haben (Cysique et al., 2005).

1.4.5.4 Zerebrale Bildgebung

Das häufigste bildgebende Verfahren zur Diagnostik von HAND ist die zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT). Zum einen lassen sich Differentialdiagnosen wie opportunistische ZNS-Infektionen ausschließen, zum anderen typische radiologische Veränderungen bei HIV-Patienten feststellen. Im Rahmen von Neuro-AIDS sind dies fleckförmige Hyperintensitäten im Marklager bzw. subkortikal in Kernstrukturen sowie eine kortikale Atrophie. Zudem lassen sich flächige hyperintense Bereiche periventrikulär nachweisen, die in den T1-Wichtungen nicht zu sehen und unter cART rückläufig sind. Diese flächigen Hyperintensitäten entsprechen interstitiellen Wasseransammlungen (McArthur et al., 2005; Hahn et al., 2016). Es handelt sich insgesamt um unspezifische Veränderungen, die auch bei gesunden, HIV-negativen Patienten auftreten können. Aussagekräftige Schlüsse

können somit nur in Verbindung mit der Klinik und vor allem neuropsychologischen Testergebnissen gezogen werden (Hahn et al., 2016).

1.4.5.5 Differentialdiagnosen

Die Diagnose HAND kann nur nach Ausschluss von Differentialdiagnosen gestellt werden. Neben AIDS-definierenden Erkrankungen wie opportunistischen Infektionen oder Malignomen sowie anderen systemischen Erkrankungen sind auch neurodegenerative oder vaskulär bedingte Demenzen in Betracht zu ziehen. Vor dem Hintergrund einer höheren Lebenserwartung unter cART sind Erkrankungen wie M. Alzheimer, die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) oder Lewy-Body-Demenzen einzubeziehen. Bei HIV-Patienten lässt sich zudem eine erhöhte Inzidenz von Depressionen nachweisen, wobei es Symptomüberschneidungen zwischen Depressionen und HAND gibt. Daher sind eine ausführliche Anamnese und neuropsychologische Testung essenziell, um andere Demenzformen oder eine Pseudodemenz im Rahmen einer Depression sicher auszuschließen (Eggers et al., 2014).

1.5 Therapie von HAND

Ziel der Therapie von HAND ist die vollständige Suppression der Viruslast in Blut und Liquor (Hahn et al., 2016). Leitliniengerecht ist die Diagnose HAND eine Indikation für den sofortigen Therapiebeginn (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016).

1.5.1 CPE-Score und empfohlene Medikamente

Ein umstrittenes Thema ist der CPE-Score (*CNS penetration effectiveness – Score*) von Letendre et al. (Letendre et al., 2008). Dieser ordnete initial jedem Medikament einen Punktwert von eins bis vier zu, je nachdem wie gut dieses in das zentrale Nervensystem gelangte (Hahn et al., 2016). Vor allem Medikamente mit einem niedrigen Molekulargewicht, einer hohen Lipidlöslichkeit und einer niedrigen Proteinbindung können besonders gut die Blut-Hirn-Schranke passieren und bekamen somit einen hohen CPE-Punktwert (Ellero et al., 2017).

Es wurde eine Zeit lang empfohlen, eine Kombinationstherapie mit einem CPE-Wert von sieben oder mehr einzusetzen (Hahn et al., 2016). Nichtnukleosidische Hemmer der reversen Transkriptase bringen theoretisch die besten Voraussetzungen zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke mit, werden jedoch aus unterschiedlichen Gründen immer weniger verordnet. Nukleosidische Hemmer der reversen Transkriptase wie Zidovudin hingegen wurden sehr häufig bei HAND eingesetzt. Zidovudin, das erste zugelassene HIV-Medikament, überzeugte in mehreren Studien bezüglich seiner Wirkung im zentralen Nervensystem und der Suppression der Liquor-Viruslast. Proteaseinhibitoren gelangen aufgrund ihrer Größe und hohen Proteinbindung schlecht durch die Blut-Hirn-Schranke, erreichen zum Teil dennoch eine gute Wirksamkeit, welche evtl. durch eine hohe genetische Resistenzbarriere begründet ist. Integrasehemmer wie Raltegravir und Dolutegravir sowie der Entryinhibitor Maraviroc haben einen hohen CPE-Score-Wert (Yilmaz et al., 2012; Ellero et al., 2017).

In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine antiretrovirale Kombination mit einem hohen CPE-Score zu einer Verbesserung neurokognitiver Leistungen führt (Cysique et al., 2009; Vassallo et al., 2014). Carvalhal et al. zeigten z.B. in einer Untersuchung an 417 Patienten, dass höhere CPE-Scores mit einer niedrigeren Prävalenz neurokognitiver Auffälligkeiten assoziiert waren (Carvalhal et al., 2016). Die Studienlage ist diesbezüglich jedoch nicht eindeutig; einige Autoren berichteten sogar über eine Verschlechterung der Neurokognition bei einer Therapie mit höherem CPE-Score. Konsistente Ergebnisse liegen hingegen bei dem Einfluss des CPE-Scores auf die Liquorviruslast vor: Hier wurden gute Auswirkungen einer ZNS-gängigen Therapie auf die Suppression der Liquor-Viruslast beschrieben (Marra et al., 2009; Anderson et al., 2017).

Es gibt viele Kritikpunkte hinsichtlich des CPE-Scores von Letendre. Für die meisten Medikamente gibt es nur wenig klinische Daten bezüglich der ZNS-Effektivität. Daten bzgl. der Pharmakodynamik und -kinetik sind lückenhaft, da eine zur Untersuchung notwendige Monotherapie ethisch nicht vertretbar ist. Zudem wurden die Neurotoxizität einzelner Medikamente und evtl. diskordante Liquorresistenzen, auf die in Kapitel 1.5.3 näher eingegangen wird, in diesem Punktesystem nicht berücksichtigt (Schouten et al., 2011; Yilmaz et al., 2012; Ellero et al., 2017).

Mittlerweile wird daher auf diese zuvor gängige Quantifizierung mittels Punktesystem verzichtet. In der im Laufe der Jahre modifizierten Fassung des CPE-Scores werden die antiretroviralen Medikamente nun in die Gruppen „Weit überdurchschnittlich“, „Überdurchschnittlich“, „Durchschnittlich“ und „Unterdurchschnittlich“ liquorgängig unterteilt. Nur der INSTI Dolutegravir wird dabei als weit überdurchschnittlich ZNS-gängig eingestuft. In der zweiten Kategorie finden sich schon mehr Präparate: Abacavir und Emtricitabin als NRTI, Etravirin und Efavirenz als NNRTI, Darunavir-r und Lopinavir-r als PI, der Entryinhibitor Maraviroc und der INSTI Raltegravir (Arendt, 2017).

In den europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2016 wurden noch folgende Substanzen mit bewiesener ZNS-Penetration für die Therapie von HAND empfohlen (European AIDS Clinical Society (EACS), 2016):

- NRTI: Zidovudin, Abacavir
- NNRTI: Efavirenz, Nevirapin
- PI: Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir/Cobicistat
- II: Dolutegravir
- EI: Maraviroc

In den europäischen Leitlinien aus dem Jahr 2019 wird hingegen auf die allgemeinen Empfehlungen zur Initialtherapie verwiesen, welche eine Kombination aus einem INSTI mit zwei NRTIs beinhalten (European AIDS Clinical Society (EACS), 2019).

Auch Arendt et al. empfehlen mittlerweile die Gabe eines *Nuke-Backbones* mit den Integrasehemmern Raltegravir oder Dolutegravir (Arendt, 2017). Bougea stellt in seinem Review aus dem Jahr 2019 einen INSTI in Kombination mit zwei NRTIs als erste Wahl in der Therapie für HAND heraus (Bougea et al., 2019).

Somit sind die Integrasehemmer nicht nur in der Erstlinientherapie des HIV-Patienten generell, sondern auch insbesondere bei dem Vorliegen von HAND relevant (vgl. Kapitel 1.3.3).

1.5.2 Alternative Therapieoptionen

Als ergänzende Therapieoptionen einer HAD wurden verschiedene Medikamente wie z.B. Selegilin, Lithium und Valproinsäure getestet. Bei guter Verträglichkeit konnte keine Effektivität dieser Medikamente in der Therapie einer HAD bewiesen werden (The Mind Exchange Working Group, 2013). Eine randomisierte Studie zeigte hingegen einen positiven Effekt von Paroxetin auf die Kognition (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Kleinere Studien ergaben Hinweise auf einen positiven Effekt des Antidementivums Memantin, dessen Einsatz zur adjuvanten Behandlung von HAND von einigen Autoren empfohlen wird (Arendt, 2017). Insgesamt gibt es in der Literatur keine wirksame Alternative zur antiretroviralen Therapie (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Es ist neben einer effektiven cART auf jeden Fall wichtig, Komorbiditäten wie Hepatitis C, Depressionen oder kardiovaskuläre Erkrankungen zu behandeln (The Mind Exchange Working Group, 2013).

1.5.3 HAND unter kombinierter antiretroviraler Therapie (cART)

Eine kombinierte antiretrovirale Therapie ist in den meisten Studien mit einer Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen, insbesondere der Aufmerksamkeit, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen, assoziiert. Die klinische Besserung tritt mit einer Latenz von vier bis acht Monaten ein (The Mind Exchange Working Group, 2013; Eggers et al., 2014).

Es gibt jedoch auch Berichte über einige Patienten, die kognitive Störungen trotz supprimierter Plasmaviruslast unter antiretroviraler Therapie entwickeln (Cysique et al., 2004; Eggers et al., 2014). Simioni et al. berichteten z.B. über eine Prävalenz von HAND von 69% bei systemisch erfolgreich supprimierten Patienten (Simioni et al., 2010). Für diese Beobachtung gibt es mehrere Erklärungsansätze: Bei Patienten mit systemisch wirksamer Therapie, also supprimierter Plasmaviruslast, konnten Zeichen der chronischen Immunaktivierung im ZNS festgestellt werden, unter anderem fanden sich erhöhte Werte von Neopterin sowie Anti-MOG(Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein)-Antikörper im Liquor. Diese Beobachtung lässt eine Abkopplung der Vorgänge im ZNS vermuten, wie in Kapitel 1.4.1 beschrieben, welche als *CSF escape* bezeichnet wird (Peluso et al., 2012; Eggers et al., 2014).

Durch diese Kompartimentierung im zentralen Nervensystem kann es zu diskordanten Resistenzen kommen. Dies bedeutet, dass Viren, die im Blut wirksam gehemmt werden, im Liquor unempfindlich gegenüber derselben antiretroviralen Therapie sind (Arendt et al., 2009). Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit kognitiven Defiziten trotz einer effektiven cART immer eine Testung der Liquor-Viruslast und wenn möglich auch eine Resistenztestung der Viren im Liquor erfolgen (Hahn et al., 2016).

Ein weiterer Punkt ist die Neurotoxizität einiger Medikamente, für die es bisher wenig Evidenz gibt. Es wird vermutet, dass die mitochondriale Dysfunktion, die v.a. durch NRTIs verursacht wird, auch Auswirkungen auf das ZNS hat und so ebenfalls zu neurokognitiven Einbußen führen kann. Der NNRTI Efavirenz ist darüber hinaus für seine neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Depressionen bekannt, wobei ein direkter Effekt auf die Kognition nicht belegt werden konnte (Schouten et al., 2011).

Die Studienlage bezüglich HAND unter effektiver antiretroviraler Therapie, also supprimierter Plasmaviruslast, ist derzeit nicht eindeutig. Neben den Berichten über progrediente kognitive Defizite trotz guter Suppression gibt es auch Untersuchungen, die über einen positiven Effekt der systemisch supprimierten Viruslast in Bezug auf HAND berichteten (vgl. Kapitel 4.2.1). McCutchan konnte z.B. eine Besserung der neurokognitiven Leistungen unter einer cART zeigen, die mit einer supprimierten Viruslast im Blut assoziiert war (McCutchan et al., 2007). Eine post mortem-Studie ergab eine starke Assoziation zwischen supprimierter Viruslast im Blut, geringerer Neurodegeneration und niedrigerer Prävalenz von HAND (Bryant et al., 2015).

1.6 Ziele der Arbeit

Wie in Kapitel 1.5.3 beschrieben, ist die Studienlage bezüglich der Entwicklung von Neuro-AIDS unter systemisch effektiver, kombinierter antiretroviraler Therapie nicht eindeutig. Es fehlen systematische Untersuchungen zur Progression von HAND, vor allem unter dem Aspekt der supprimierten Plasmaviruslast (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Diese Arbeit soll den Zusammenhang zwischen Plasmaviruslast und neurokognitiven Defiziten unter antiretroviraler Therapie behandeln und folgende zentrale Fragestellung klären:

Bedeutet eine erfolgreiche Suppression der Viruslast im Blut gleichzeitig auch eine gute Therapie der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung?

Darüber hinaus soll erarbeitet werden, inwieweit bestimmte Medikamentenkombinationen die Suppression der Viruslast und die neurokognitiven Leistungen beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 *Patientenkollektiv*

Die Daten des untersuchten Patientenkollektivs stammen aus der Neuro-AIDS-Ambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dort wurden von 1987 bis 2020 HIV-Patienten im Hinblick auf eine neurologische Beteiligung im Rahmen der HIV-Infektion untersucht. Das Aktenzeichen des Ethikvotums dieser Studie lautet 3666.

Im Rahmen der Anamnese wurden unter anderem das Herkunftsland, der Zeitpunkt der Erstdiagnose, weitere HIV-assoziierte Erkrankungen, Drogenabusus sowie der Schulabschluss abgefragt. Des Weiteren erfolgte eine ausführliche Medikamentenanamnese. Im Anschluss daran wurde eine Reihe neuropsychologischer Tests durchgeführt. Es wurden kognitive Funktionsdomänen wie Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und motorische Fähigkeiten getestet. Die Untersuchungsdauer betrug ca. 30 Minuten. Die Patienten wurden im Abstand von sechs Monaten zur Testung einbestellt. Es erfolgte außerdem die Erfassung von laborchemischen Parametern, insbesondere der CD4+-Zellzahl und der Viruslast im Plasma. Hierbei wurden die Daten aus dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf übernommen oder von den zuständigen Schwerpunktpraxen erfragt. Es wurde stets berücksichtigt, dass die Laborwerte möglichst nah am Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung bestimmt waren.

Für diese Arbeit wurden aus der Datenbank der Neuro-AIDS-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf geeignete Patienten für die in Kapitel 1.6 erläuterte Fragestellung selektiert.

In dem Zeitraum 1996 bis 2019 wurde der Anteil der Untersuchungen ermittelt, bei denen die Patienten erfolgreich supprimiert waren. Erfolgreich supprimiert bedeutete zum einen, dass die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze liegen musste. Als „unterhalb der Nachweisgrenze“ wurde ein Wert <50 Kopien/ml definiert, was dem Vorgehen von Ledergerber et al. in der *Swiss HIV Cohort Study* entspricht (Ledergerber et al., 2011). Patienten mussten zudem in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen erfolgreich supprimiert gewesen sein, damit diese Untersuchungen einbezogen werden konnten.

Ein weiteres Kriterium bei der Patientenauswahl war der Zeitabstand zwischen den Untersuchungen. Dieser sollte sechs Monate betragen, bzw. sollten die Patienten innerhalb von 12 Monaten zweimal untersucht worden sein.

Auf dem Boden dieser Kriterien wurden insgesamt 4883 Patienten bzw. 17725 Untersuchungen eingeschlossen.

Die Daten wurden nachfolgend hinsichtlich der Dauer einer erfolgreichen Suppression kategorisiert (1 Jahr, 5 Jahre, 10 Jahre, über 10 Jahre). Es erfolgte außerdem eine Gruppierung in Bezug auf die zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen Medikamente, wobei hier die gängigen Medikamentenkombinationen betrachtet wurden (zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Proteaseinhibitor (PI) sowie zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI)). Des Weiteren wurden die Zeiträume der HAART-Ära (HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie) von 1996

bis 2007 sowie der cART-Ära (cART = *combined antiretroviral therapy*) von 2007 bis 2019 hinsichtlich der Testergebnisse miteinander verglichen. Die cART-Ära wurde in zwei Abschnitte unterteilt (2007 bis 2015 und 2015 bis 2019), sodass eine getrennte Betrachtung der Zeiträume vor und nach Etablierung des frühen Therapiebeginns unabhängig von systemischen Surrogatmarkern nach den Ergebnissen der START-Studie im Jahr 2015 erfolgte (vgl. 1.3.3). Die Kohorte der cART-Ära umfasste 2783 Patienten.

Von den neuropsychologischen Tests wurden die Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC = *Most Rapid Contraction*), der *Digit Symbol Test*, der *Grooved Pegboard Test* und der Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP) ausgewertet, welche nachfolgend näher erläutert werden.

2.2 Neuropsychologische Tests

2.2.1 Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= *Most Rapid Contraction*)

Die Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen testet die motorische Funktionsdomäne (Arendt et al., 2009). Sie ist die sensitivste Untersuchung bzgl. motorischer Einschränkungen bei HIV-Patienten und kann auch subklinische Defizite detektieren. Der Patient muss bei der Messung seinen Zeigefinger in einen Ring schieben, in dem dieser dann fixiert wird. Sobald er über Kopfhörer einen Ton hört, soll eine schnellstmögliche Extension des Zeigefingers erfolgen. Dabei soll die Extensionsamplitude variiert werden, wobei immer so schnell wie möglich reagiert werden soll. Es wird die Zeit vom Beginn des Tons bis zum Beginn der Kontraktion des Zeigefingers (Reaktionszeit, RT) und vom Beginn der Kontraktion bis zu ihrem Maximum (Kontraktionszeit, CT) gemessen. Diese Messungen wurden für beide Zeigefinger jeweils fünfzehnmal durchgeführt, daraus wurden Kontraktionskurven ermittelt. Normwerte für die Reaktionszeit liegen zwischen 100 und 180ms, für die Kontraktionszeit zwischen 100 und 140ms (Arendt et al., 1990; Arendt et al., 1993).

2.2.2 Digit Symbol Test

Der *Digit Symbol Test* ist ein etabliertes Testverfahren zur Untersuchung der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (Arendt et al., 2009). Er ist u.a. Bestandteil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE) (Jaeger, 2018). Den Zahlen von eins bis neun sind jeweils Symbole zugeordnet. Unterhalb einer Zahlenreihe soll der Patient das der jeweiligen Zahl zugeordnete Symbol in ein Kästchen eintragen. Zu Beginn besteht die Möglichkeit, an einem Beispiel mit sieben Zahlen zu üben. Es wird gezählt, wie viele Symbole innerhalb von 90 Sekunden korrekt eingetragen wurden. Mit Hilfe einer Tabelle wurde in Abhängigkeit vom Alter ein entsprechender Prozentrang ermittelt, wobei ein Wert <16% als pathologisch gilt. Zusätzlich erfolgte die Ermittlung des HAWIE-Punktwerts.

2.2.3 Grooved Pegboard Test

Mit dem *Grooved pegboard Test* können die motorischen Fähigkeiten, insbesondere die visuell-motorische Koordination, geprüft werden (Arendt et al., 2009; The Mind Exchange Working Group, 2013). Der Patient soll 25 gleichförmige Pins schnellstmöglich in ein Steckbrett mit 25 Löchern stecken. Hierbei muss auf die richtige Rotation der Pins geachtet werden, da diese einen T-förmigen Querschnitt aufweisen. Es wurde zunächst die dominante und dann die nicht-dominante Hand getestet, wobei immer nur eine Hand benutzt werden durfte. Gemessen wurde die Zeit in Sekunden, bis alle Pins korrekt eingesteckt waren. Die Auswertung erfolgte altersnormiert, eine Abweichung von mehr als zwei Standardabweichungen wurde als pathologisch gewertet.

2.2.4 Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP)

Der Farbe-Wort-Interferenztest besteht aus drei Durchgängen, in denen der Patient jeweils drei Farbtafeln vorlesen muss. Auf der ersten Tafel ist die entsprechende Farbe (blau, grün, gelb, rot) als Wort gedruckt, welches vorgelesen werden muss. Die zweite Tafel beinhaltet Farbstriche, deren Farbe durch den Patienten benannt werden soll. Auf der dritten Tafel sind wieder Farbwörter abgedruckt, wobei die Druckfarbe nicht der Bedeutung des vorzulesenden Wortes entspricht. Hier soll die Druckfarbe des Wortes benannt werden. Somit wird neben der Benennung auch die Selektivität (Interferenzneigung) geprüft. Diese beschreibt hier die Fähigkeit, die weniger automatisierte Aufgabe des Benennens der Druckfarbe auszuführen, obwohl das Vorlesen des geschriebenen Wortes automatisierter und somit auch einfacher auszuführen ist. Es wurde jeweils die Zeit gemessen, bis der Patient alle Tafeln vorgelesen hatte. Anhand einer Auswertetabelle konnte dann alterskorrigiert ein Benennungs- (T-NOM) und Selektivitätsfaktor (T-SEL) bestimmt werden. Durch diesen Test werden auch weitere Exekutivfunktionen wie die Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität getestet (Scarpina und Tagini, 2017).

2.3 Statistische Auswertung

Die beschriebenen Tests wurden mittels Normwertwerttabellen ausgewertet. Die Normwerte wurden anhand einer gesunden Vergleichsgruppe ermittelt und als Mittelwert mit jeweiliger Standardabweichung angegeben.

Die Datenerfassung sowie die deskriptive statistische Auswertung der Daten des Patientenkollektivs erfolgten mit der Software *Microsoft Excel für Microsoft 365 MSO*. Statistische Berechnungen erfolgten mit der Software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) Version 24. Für die grafische Darstellung der Ergebnisse wurde die Software *Microsoft Power Point für Microsoft 365 MSO* verwendet.

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen einer erfolgreichen Suppression der Plasmaviruslast und klinischen Faktoren wie z.B. dem frühen Therapiebeginn wurden diese miteinander korreliert. Dies erfolgte mittels der Pearson-Korrelation bzw. der Nutzung des Kendall'schen Rangkorrelationskoeffizienten. Durch diese wird die Stärke eines Zusammenhangs zwischen zwei Faktoren gezeigt. Werte $>0,1$ zeigen demnach eine positive Korrelation an, wobei der Zusammenhang

größer ist, je näher dieser Wert an 1 liegt. Eine Korrelation von +1 beschreibt demnach einen perfekten positiven Zusammenhang (Akoglu, 2018). Nachfolgend wurde eine Ermittlung der Signifikanz mittels T-Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgesetzt, Werte $< 0,001$ wurden als hoch signifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

Nachfolgend werden zunächst die demografischen und klinischen Daten des Patientenkollektivs der cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019) betrachtet, welches 2783 Patienten umfasst. Das Patientenkollektiv der HAART-Ära, welches bei den neuropsychologischen Untersuchungen herangezogen wurde, ist in den demografischen und klinischen Aspekten mit dem der cART-Ära vergleichbar.

3.1 Demografische Daten des Patientenkollektivs

3.1.1 Geschlechterverteilung

Die folgende Abbildung 3 zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb der untersuchten Kohorte.

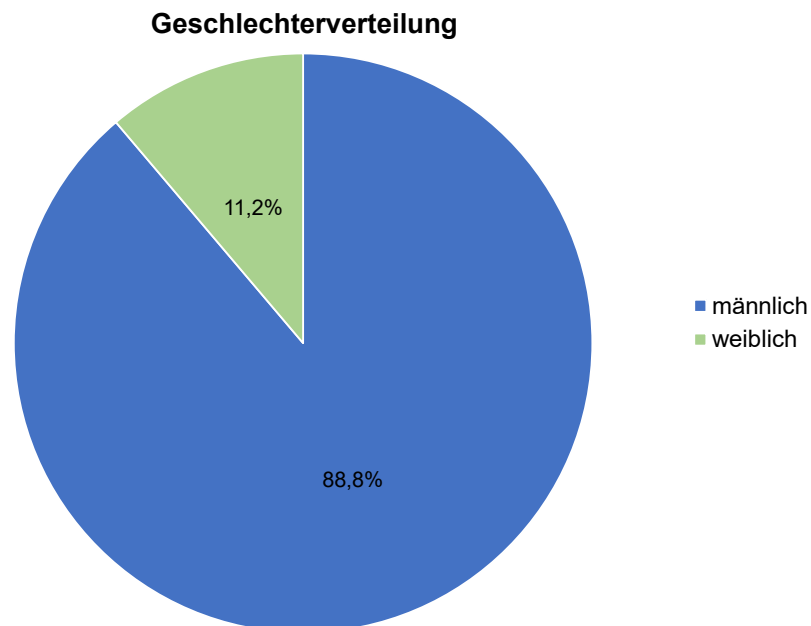


Abb. 3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs; Angaben in Prozent

Mit einem Anteil von 88,8% waren mehr Männer als Frauen in der Studienkohorte vertreten.

3.1.2 Altersstruktur

Es ließ sich ein Mittelwert von 45,34 Jahren für die Patienten des untersuchten Kollektivs ermitteln. Hierbei waren Frauen (Mittelwert 42,33 Jahre) im Vergleich jünger als Männer (Mittelwert 46,11 Jahre). Der Median für das Alter der Kohorte betrug 44 Jahre.

3.1.3 Zugehörigkeit zu Hauptbetroffenengruppen

In der folgenden Abbildung 4 ist die Zugehörigkeit der untersuchten Patienten zu den verschiedenen Hauptbetroffenengruppen dargestellt.

Prozentuale Zugehörigkeit zu Hauptbetroffenengruppen

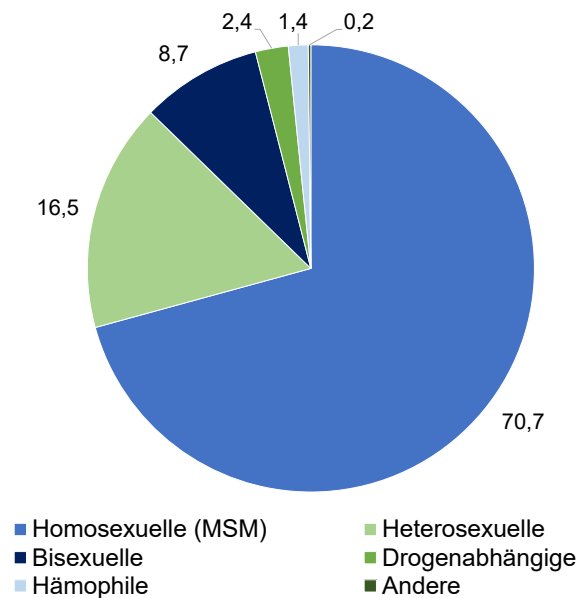


Abb. 4: Zugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Hauptbetroffenengruppen; Angaben in Prozent, MSM = Männer, die Sex mit Männern haben

Den größten Anteil der untersuchten Patienten machten Homosexuelle (MSM = Männer, die Sex mit Männern haben) mit ca. 71% aus. Heterosexuelle waren mit ca. 17% vertreten, gefolgt von bisexuellen Patienten (8,7%). 2,4 % der Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt oder zu einem vorherigen Zeitpunkt drogenabhängig.

3.1.4 Herkunft

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die jeweils angegebenen Herkunftsregionen der Patienten veranschaulicht.

Tabelle 2: **Zugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Herkunftsregionen**; Angaben in Prozent

Region	Anteil aller Patienten
West- und Zentraleuropa	60,68
Keine Angaben	33,58
Osteuropa/Zentralafrika	2,01
Afrika (südlich der Sahara)	1,61
Asien/ Pazifik	0,73
Mittlerer Osten/Nordafrika	0,71
Lateinamerika	0,46
Nordamerika	0,19
Karibik	0,03

Die meisten Patienten des untersuchten Kollektivs stammten aus West- und Zentraleuropa (ca. 61%). Ein Drittel der Patienten hatte keine Angabe bzgl. der Herkunftsregion gemacht. Der nächstgrößere Anteil der Patienten kam aus Osteuropa oder Zentralafrika (ca. 2%), gefolgt von Afrika südlich der Sahara (ca. 1,6%).

3.2 *Klinische Parameter des Patientenkollektivs*

3.2.1 *Erkrankungsdauer*

Die mittlere Erkrankungsdauer der untersuchten Patienten betrug 107,12 Monate, also ca. 8,9 Jahre.

3.2.2 *CDC-Stadien*

In der Abbildung 5 sind die CDC-Stadien (CDC = *Center of Disease Control*) des Patientenkollektivs dargestellt.

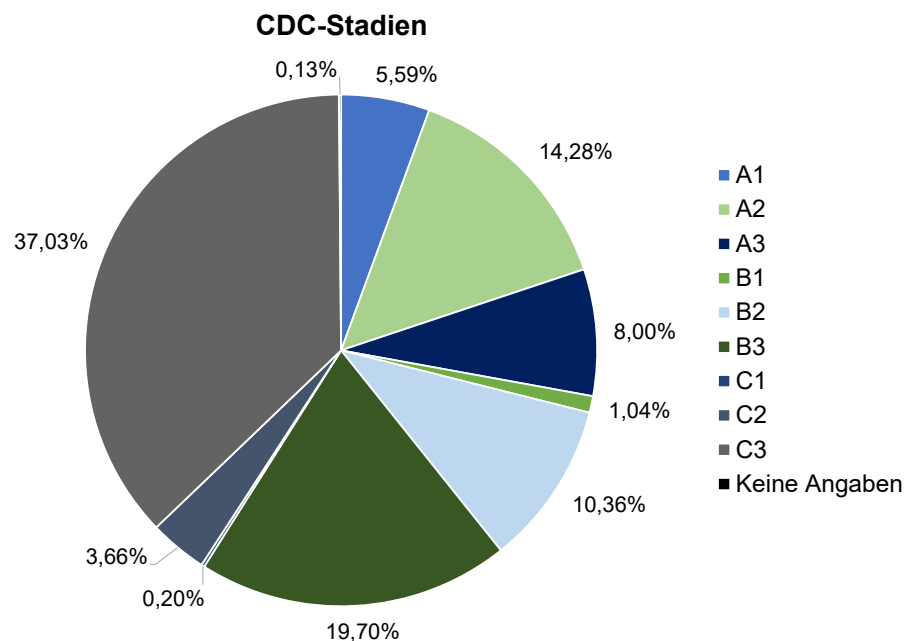


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der CDC-Stadien im untersuchten Patientenkollektiv; (CDC = *Center of Disease Control*)

Die meisten Patienten ließen sich dem CDC-Stadium C3 zuordnen (ca. 37%), gefolgt vom Stadium B3 (ca. 20%). Insgesamt ca. 40 % aller Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt im klinischen Stadium C und litten somit an AIDS-definierenden Erkrankungen. Jeweils ca. ein Drittel der Patienten ließen sich Stadium A und B zuordnen.

3.2.3 *CD4+-Zellzahl*

Die Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der CD4+-Zellzahl im Blut der Patienten. Für die Untersuchung wurde jeweils der zuletzt bestimmte Laborwert berücksichtigt.

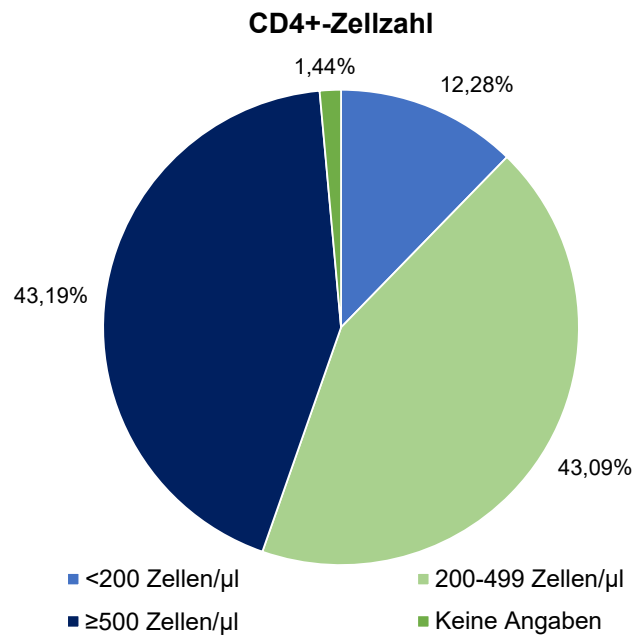


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der CD4+-Zellzahl im Serum des Patientenkollektivs; μl = Mikroliter

Bei den meisten Patienten (43,19%) lag die CD4+-Zellzahl im Serum bei ≥ 500 Zellen/μl. Bei einem fast genauso großen Anteil der Patienten (43,09%) betrug die Zellzahl zwischen 200 und 499 Zellen/μl. Lediglich ca. 12,3% der Patienten hatten eine CD4+-Zellzahl unter 200 Zellen/μl.

3.3 *Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen*

3.3.1 *Dauer der erfolgreichen Suppression*

Nachfolgend werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests der erfolgreich supprimierten Patienten für den gesamten Untersuchungszeitraum von 1996 bis 2019 betrachtet. Tabelle 3 zeigt jeweils die Anteile pathologischer Tests der Kohorte in Bezug auf die Dauer der erfolgreichen Suppression.

Tabelle 3: **Anteile pathologischer Tests in Bezug auf die Dauer der erfolgreichen Suppression**; Angaben in Prozent

Anteil pathologischer Tests [%]	Dauer der erfolgreichen Suppression				
	Start	Bis 1 Jahr	Bis 5 Jahre	Bis 10 Jahre	>=10 Jahre
RT rechts	21,67	24,66	25,09	18,03	18,82
RT links	19,16	20,46	22,72	16,23	16,55
CT rechts	41,25	40,53	49,91	41,22	26,34
CT links	46,76	44,08	51,78	45,33	38,81
Digit Symbol Test	2,96	1,31	1,51	1,40	1,57
Grooved Pegboard Test DH	3,96	3,26	3,49	2,80	4,31
Grooved Pegboard Test NDH	2,09	0,44	1,84	1,40	0,39
STROOP Color Test T-SEL	1,85	0,66	1,00	0,58	0,39
STROOP Color Test T-NOM	1,88	0,66	0,91	0,58	0,39

RT = Reaktionszeit bei Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen, CT = Kontraktionszeit bei Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen, DH = dominante Hand, NDH = nicht-dominante Hand, T-SEL = Selektivitätsfaktor, T-NOM = Benennungsfaktor

Bei der Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen kam es zunächst zu einem größeren Anteil pathologischer Tests mit zunehmender Suppressionsdauer. Nach fünf Jahren erfolgreicher Suppression kam es jeweils zu einer Verbesserung der Testergebnisse. Diese Verbesserung war im Bereich der Kontraktionszeit deutlicher ausgeprägt. Der Anteil pathologischer Tests für die rechte Hand sank hier beispielsweise nach zehn Jahren um 14,91 Prozentpunkte im Vergleich zum Ausgangswert, während er bei der Reaktionszeit nur um 2,85 Prozentpunkte sank. Bei der Kontraktionszeitmessung wurden insgesamt mehr pathologische Tests als bei der Messung der Reaktionszeit evident.

Beim *Digit Symbol Test* nahm der Anteil pathologischer Tests über den betrachteten Zeitraum ab. Es fällt eine deutliche Verbesserung der Messergebnisse nach einem Jahr erfolgreicher Suppression auf. Der Anteil pathologischer Tests sank in diesem Zeitraum auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes ab (von 2,96% auf

1,31%). Im Verlauf der nächsten Jahre kam es nur noch zu geringfügigen Veränderungen, der Anteil pathologischer Tests pendelte sich bei ca. 1,6% ein.

Beim *Grooved pegboard Test* war der Anteil pathologischer Tests über den gesamten Zeitraum bei Untersuchungen der dominanten Hand höher als bei der nicht-dominanten Hand.

Bei Messungen der dominanten Hand zeigten sich die Werte für den Anteil pathologischer Tests schwankend. Zunächst kam es zu einer leichten Verbesserung. Der Anteil pathologischer Tests sank nach einem Jahr erfolgreicher Suppression um 0,7 Prozentpunkte auf 3,26 %. Im Verlauf wurden die Ergebnisse wieder schlechter. Nach mehr als zehn Jahren erfolgreicher Suppression war der Anteil pathologischer Tests sogar geringfügig höher als zu Beginn der Beobachtung (4,31%).

Hingegen ließ sich bei der nicht-dominanten Hand eine Reduktion des Anteils der pathologischen Tests über die zu untersuchende Zeitspanne feststellen. Im ersten Jahr erfolgreicher Suppression fiel er bereits auf weniger als ein Viertel des Ausgangswertes ab (0,44% nach einem Jahr vs. 2,09% zu Beginn). Innerhalb der nächsten vier Jahre kam es zu einem kurzfristigen Anstieg der pathologischen Ergebnisse, sodass der Anteil pathologischer Tests nach fünf Jahren nahezu den Ausgangswert erreichte. Im weiteren Beobachtungszeitraum besserten sich die Ergebnisse wieder deutlich. Nach mehr als zehn Jahren war der Anteil pathologischer Tests auf ein Fünftel des Werts bei Beobachtungsbeginn gefallen.

Im Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP) zeigte sich eine deutliche Reduktion der pathologischen Testergebnisse für T-SEL und T-NOM über den gesamten Zeitraum der erfolgreichen Suppression. Bereits im ersten Jahr ließ sich eine Reduktion des Anteils pathologischer Tests auf ca. ein Drittel des Ausgangswertes beobachten (z.B. T-SEL: 0,66% nach einem Jahr vs. 1,85% zu Beginn). Nachfolgend war der Anteil pathologischer Tests jeweils weitgehend stabil.

3.3.2 Medikamentenkombinationen

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests aller erfolgreich supprimierter Patienten im Hinblick auf die verschiedenen Therapieregime betrachtet. Es wurden die gängigen Medikamentenkombinationen verglichen.

3.3.2.1 Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= Most Rapid Contraction)

Die Abbildungen 7 und 8 vergleichen die gemessene Reaktions- bzw. Kontraktionszeit (RT bzw. CT) im Hinblick auf die oben genannten Medikamentenkombinationen. Die rechte und die linke Hand wurden gesondert betrachtet.

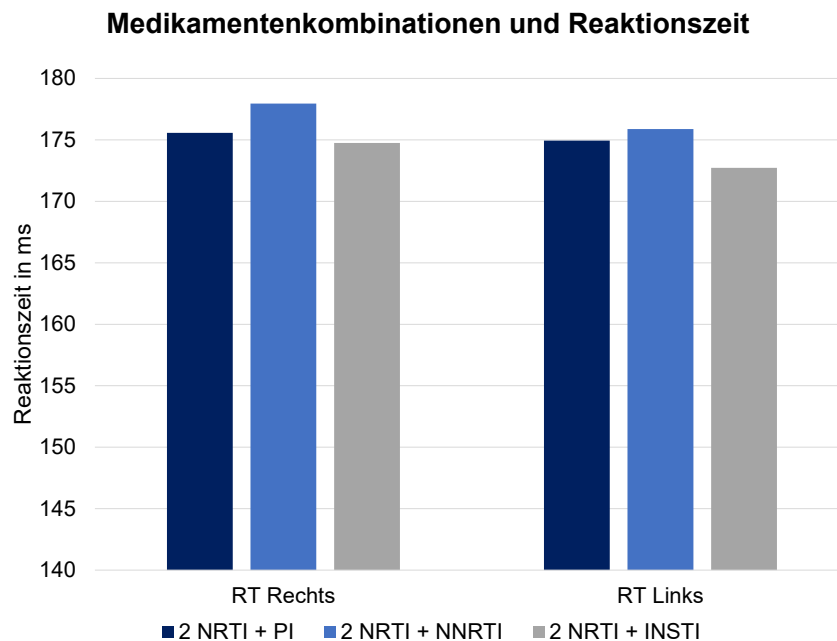


Abb. 7: Reaktionszeit der rechten und linken Hand bei der Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen in Bezug auf die verschiedenen Medikamentenkombinationen; RT= Reaktionszeit, 2 NRTI + PI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Proteaseinhibitor, 2 NRTI + NNRTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, 2 NRTI + INSTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor, ms = Millisekunden

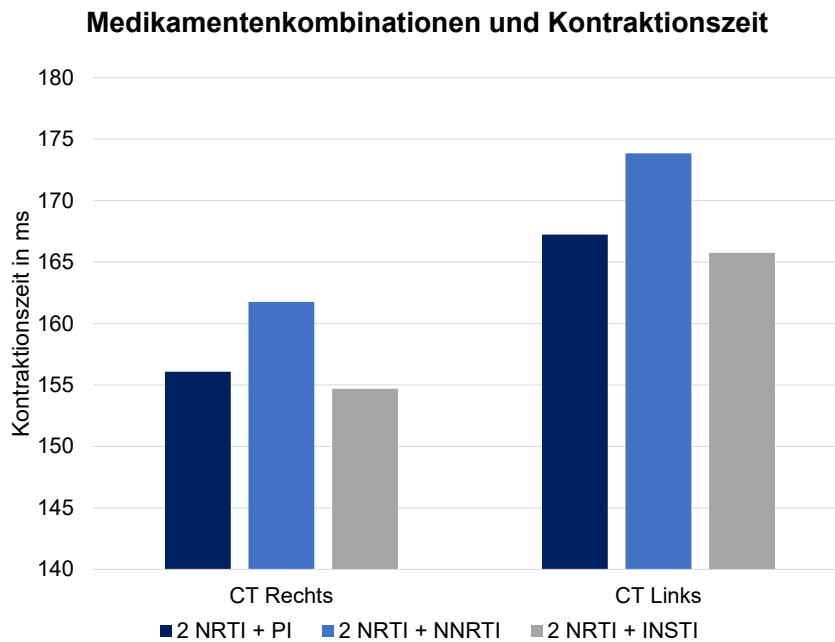


Abb. 8: Kontraktionszeit der rechten und linken Hand bei der Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen in Bezug auf die verschiedenen Medikamentenkombinationen; CT = Kontraktionszeit, 2 NRTI + PI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Proteaseinhibitor, 2 NRTI + NNRTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, 2 NRTI + INSTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor

Patienten, die zwei NRTIs und einen INSTI einnahmen, erreichten sowohl für die RT als auch für die CT die besten Ergebnisse. Die schlechtesten Ergebnisse wurden von Patienten erzielt, welche mit der Kombination aus zwei NRTIs und einem NNRTI behandelt wurden.

Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war für die CT deutlicher ausgeprägt. Zum Beispiel wurde für die rechte Hand bei Patienten mit Einnahme von zwei NRTIs und einem INSTI eine RT von 174,75ms erreicht. Patienten mit Einnahme von zwei NRTIs und einem NNRTI erreichten nur eine RT von 177,96ms. Dieser Unterschied entspricht 1,8%. Bei der CT rechts erreichten Patienten, die mit zwei NRTIs und einem INSTI behandelt wurden, einen Wert von 154,7ms. Hingegen erreichten die Patienten, die mit zwei NRTIs und einem NNRTI therapiert wurden, einen um 4,4% schlechteren Wert (161,76ms).

3.3.2.2 *Digit Symbol Test*

In der nachfolgenden Abbildung 9 werden die erreichten Prozentränge im *Digit Symbol Test* in Bezug auf die eingenommene Medikamentenkombination dargestellt.

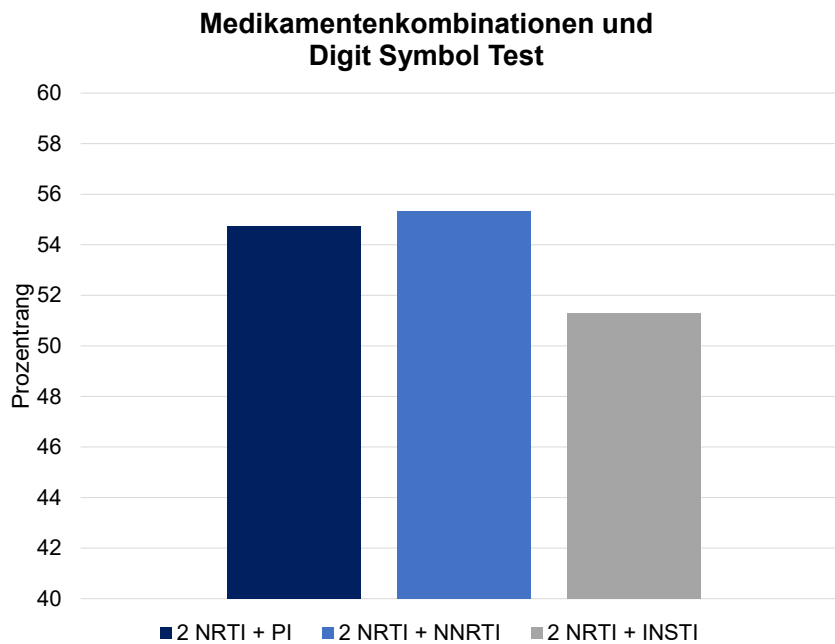


Abb. 9: Prozentrang im *Digit Symbol Test* in Bezug auf die verschiedenen Medikamentenkombinationen; 2 NRTI + PI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Proteaseinhibitor, 2 NRTI + NNRTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, 2 NRTI + INSTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor

Patienten, die mit der Kombination aus zwei NRTIs und einem NNRTI therapiert wurden, erreichten hier durchschnittlich den höchsten Prozentrang (55,33). Hingegen schnitten Patienten mit der Medikamentenkombination aus zwei NRTIs und einem INSTI am schlechtesten ab (Prozentrang 51,3). Sie waren demnach 4,03 Prozentpunkte schlechter als Patienten mit Einnahme eines NNRTI-basierten Regimes.

3.3.2.3 *Grooved Pegboard Test*

Die erzielten Prozentränge im *Grooved Pegboard Test* im Hinblick auf die verschiedenen Therapieregime zeigt Abbildung 10. Die Ergebnisse für die dominante und nicht-dominante Hand werden jeweils einzeln aufgezeigt.

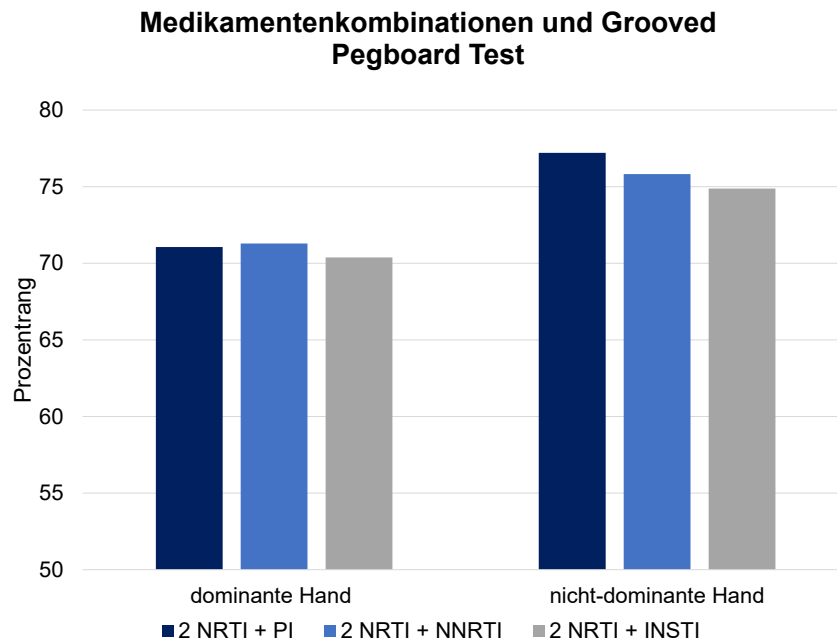


Abb. 10: Prozentrang im *Grooved Pegboard Test* für die dominante und nicht-dominante Hand in Bezug auf die verschiedenen Medikamentenkombinationen; 2 NRTI + PI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Proteaseinhibitor, 2 NRTI + NNRTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, 2 NRTI + INSTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor

Sowohl für die dominante als auch für die nicht-dominante Hand erreichten Patienten, die die Kombination aus zwei NRTIs und einem INSTI einnahmen, den niedrigsten Prozentrang im Vergleich zu den anderen Medikamentenkombinationen.

Bzgl. der dominanten Hand erzielten Patienten mit dem Therapieregime aus zwei NRTIs und einem NNRTI die besten Ergebnisse. Die Differenz zum schlechtesten Ergebnis für die dominante Hand (zwei NRTIs und ein INSTI) betrug hier 0,9 Prozentpunkte.

Bei der Testung der nicht-dominanten Hand hingegen waren die Ergebnisse der Therapiegruppe mit zwei NRTIs und einem PI am besten. Der Unterschied zwischen dem besten und dem schlechtesten Prozentrang (zwei NRTIs und ein INSTI) war bei Testung der nicht-dominanten Hand etwas deutlicher ausgeprägt (2,34 Prozentpunkte).

Wie in dem vorherigen Kapitel 3.3.1 bereits beschrieben, ließen sich erneut schlechtere Testergebnisse für die dominante Hand im Vergleich zur nicht-dominanten Hand feststellen. Insgesamt zeigten sich bei Vergleich der Ergebnisse im *Grooved Pegboard Test* nur geringfügige Unterschiede in Bezug auf die Medikamentenkombinationen.

3.3.2.4 Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP Color Test)

In der Abbildung 11 sind die Ergebnisse des *STROOP Color Test* für die verschiedenen Behandlungsregime der Patienten aufgetragen. Es werden jeweils der Selektivitätsfaktor (T-SEL) und der Benennungsfaktor (T-NOM) betrachtet.

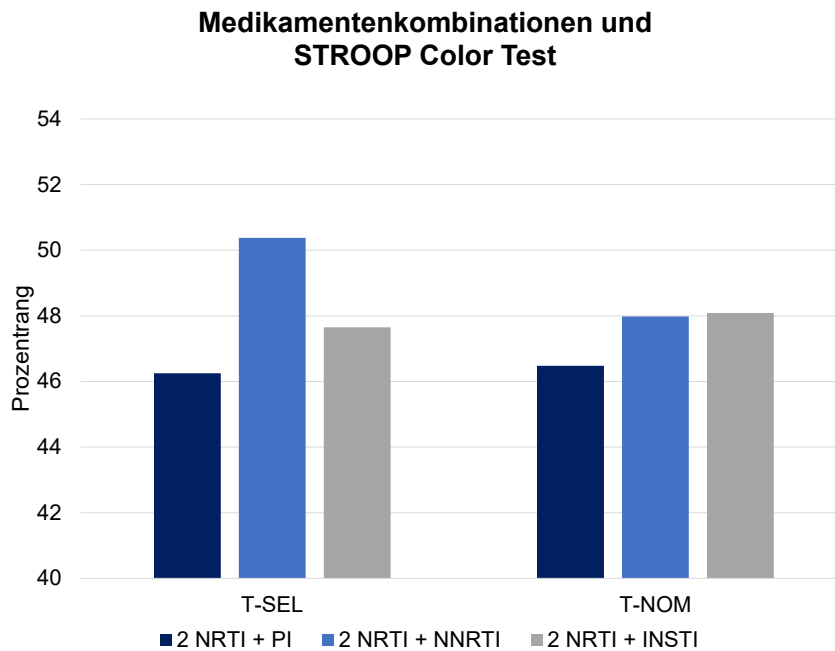


Abb. 11: Prozentrang im *STROOP Color Test* für T-SEL und T-NOM in Bezug auf die verschiedenen Medikamentenkombinationen; T-SEL = Selektivitätsfaktor, T-NOM = Benennungsfaktor, 2 NRTI + PI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Proteaseinhibitor, 2 NRTI + NNRTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, 2 NRTI + INSTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor

Die schlechtesten Ergebnisse für T-SEL und T-NOM wurden von Patienten, die mit zwei NRTIs und einem PI therapiert wurden, erreicht.

Für T-SEL wurden die höchsten Prozentränge bei Patienten unter Therapie mit zwei NRTIs und einem NNRTI gemessen. Der Unterschied zum schlechtesten Ergebnis für T-SEL (zwei NRTIs und ein PI) betrug 4,13 Prozentpunkte.

Bzgl. T-NOM erreichten Patienten mit der Medikamentenkombination aus zwei NRTIs und einem INSTI die besten Ergebnisse. Sie waren um 1,61 Prozentpunkte besser im Vergleich zu den Patienten mit zwei NRTIs und einem PI.

3.3.2.5 Medikamentenkombinationen in Bezug auf die Dauer der HIV-Positivität

Die folgende Abbildung 12 zeigt den kumulativen Anteil der erfolgreich supprimierten Patienten ohne kognitive Einschränkung in Bezug auf die Dauer der HIV-Positivität und die jeweilige Medikamentenkombination zu diesem Zeitpunkt.

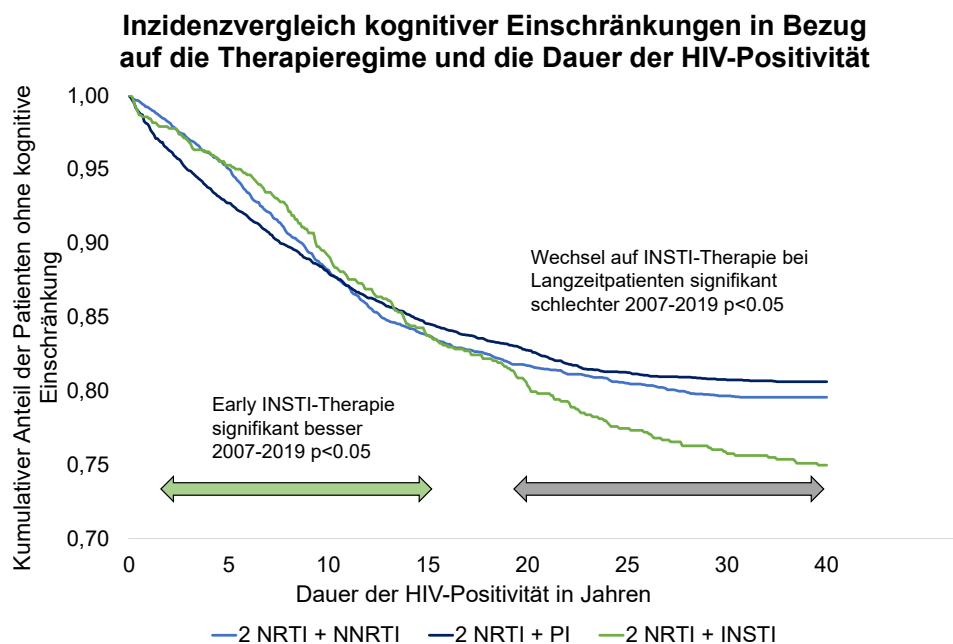


Abb. 12: Kumulativer Anteil der Patienten ohne kognitive Einschränkung in Bezug auf die Dauer der HIV-Positivität und die jeweilige Medikamentenkombination zu diesem Zeitpunkt; 2 NRTI + PI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Proteaseinhibitor, 2 NRTI + NNRTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, 2 NRTI + INSTI = zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor, HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

Aus dieser Grafik ist ersichtlich, dass der Anteil der Patienten ohne kognitive Einschränkung unabhängig von der jeweiligen Medikation im Laufe der Jahre kleiner wird, d.h. es sind immer mehr Patienten defizitär.

Beim Vergleich der Therapieregime miteinander fällt auf, dass dieser Abfall des Anteils kognitiv unauffälliger Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist.

So sind zu Beginn Patienten, die mit einer INSTI-basierten Therapie behandelt werden, signifikant häufiger beschwerdefrei als die Patienten, die andere Therapieregime erhalten.

Im Verlauf der Beobachtungszeit, also mit zunehmender Dauer der HIV-Positivität, zeigt sich hingegen ein rascherer Abfall des Anteils kognitiv unbeeinträchtigter Patienten, die mit INSTI behandelt werden. Diese Entwicklung ist nach ca. 15 Jahren zu beobachten. Ab diesem Zeitpunkt sind Patienten, die mit einer PI- oder NNRTI-basierten Therapie behandelt werden, signifikant häufiger kognitiv unauffällig als Patienten mit Einnahme eines Integrasehemmers. Der Anteil beschwerdefreier Patienten unter der Therapie mit NNRTIs oder PIs pendelt sich nach 25 Jahren bei ca. 80% ein, während er in der INSTI-Gruppe weiter abfällt und nach 40 Jahren nur noch bei ca. 75% liegt.

Insgesamt zeigt sich somit ein höherer Anteil kognitiv unbeeinträchtigter Patienten unter einer INSTI-basierten Therapie zu Beginn der HIV-Positivität, während es ab ca. 15 Jahren zu einer höheren Inzidenz kognitiver Einschränkungen in dieser Therapiegruppe im Vergleich zu den anderen Medikamentenkombinationen kommt.

Hierbei handelt es sich um signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$).

3.3.3 Vergleich der HAART-Ära (1996-2007) mit der cART-Ära (2007-2015, 2015-2019)

Nachfolgend werden die Zeiträume der HAART-Ära und der cART-Ära verglichen. Für die HAART-Ära wurde hier der Zeitraum zwischen 1996 bis 2007, für die cART-Ära von 2007 bis 2015 sowie von 2015 bis 2019 ausgewählt.

Es wurden jeweils die Testergebnisse aller erfolgreich supprimierten Patienten in den oben aufgeführten Zeiträumen betrachtet.

3.3.3.1 Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC= Most Rapid Contraction)

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Testergebnisse der Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen in der HAART- bzw. cART-Ära. Es wurden die Reaktions- und Kontraktionszeit (RT bzw. CT) betrachtet.

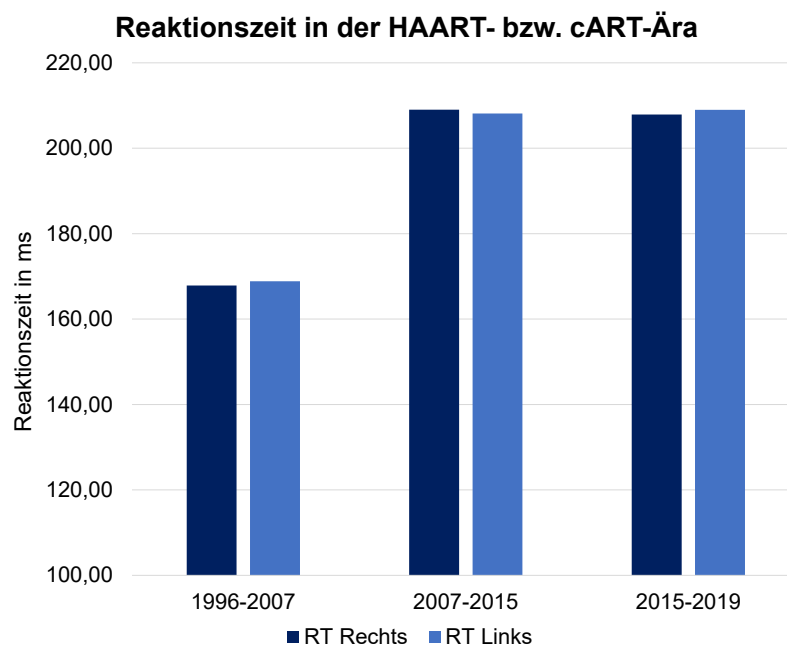


Abb. 13: Reaktionszeit der rechten und linken Hand bei der Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen in den Zeiträumen der HAART-Ära (1996-2007) bzw. cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019); RT = Reaktionszeit, HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie, cART = *combined antiretroviral therapy*, ms = Millisekunden

Die Ergebnisse für die Reaktionszeit waren in dem Zeitraum zwischen 1996 und 2007 am besten und wurden im Verlauf schlechter. Für den ersten Beobachtungszeitraum der cART-Ära ließen sich die schlechtesten Werte feststellen, die RT rechts war bspw. um ca. 25% länger als in der HAART-Ära. Im zweiten Zeitraum der cART-Ära konnte keine wesentliche Änderung der Ergebnisse bei Messung der RT detektiert werden.

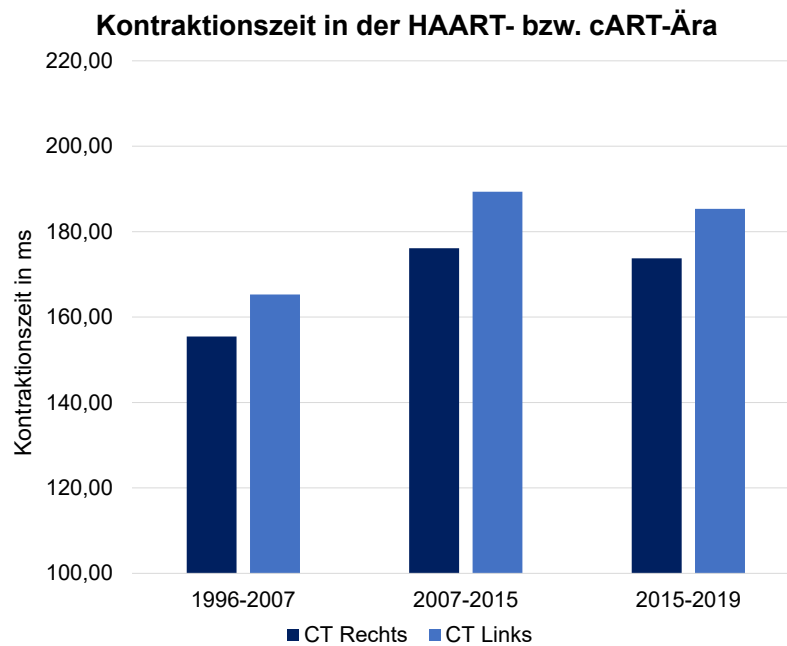


Abb. 14: Kontraktionszeit der rechten und linken Hand bei der Messung der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen in den Zeiträumen der HAART-Ära (1996-2007) bzw. cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019); CT = Kontraktionszeit, HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie, cART = *combined antiretroviral therapy*, ms = Millisekunden

Bei der Kontraktionszeit waren in der HAART-Ära ebenfalls die besten Ergebnisse zu verzeichnen. Auch hier wurden die gemessenen Werte in der cART-Ära schlechter, die höchsten Zeiten waren im ersten Betrachtungszeitraum der cART zu messen. Die Unterschiede waren hier nicht so stark ausgeprägt wie bei der Reaktionszeit. Für die rechte Hand stieg die CT für den Zeitraum zwischen 2007 und 2015 um ca. 13% im Vergleich zur HAART-Ära.

3.3.3.2 *Digit Symbol Test*

In Abbildung 15 sind die erreichten Prozentränge im *Digit Symbol Test* für die Zeit der HAART- bzw. cART-Therapie aller supprimierten Patienten dargestellt.

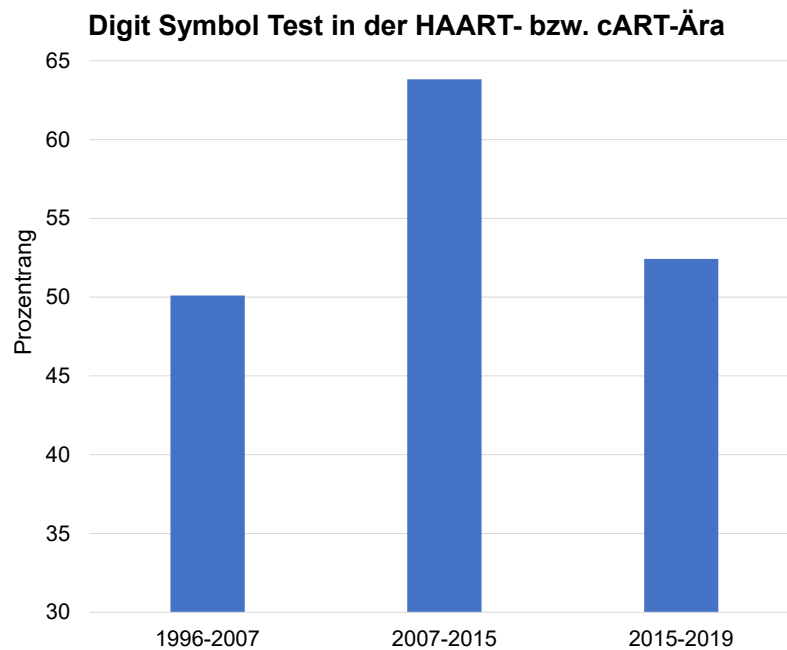


Abb. 15: Prozentrang im *Digit Symbol Test* in den Zeiträumen der HAART-Ära (1996-2007) bzw. cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019); HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie, cART = *combined antiretroviral therapy*

Die besten Ergebnisse wurden im ersten Abschnitt der cART-Ära erzielt. Für diesen Zeitraum war der Prozentrang bei 63,83 um ca. 14 Prozentpunkte höher als zuvor in der HAART-Ära. Im letzten Betrachtungszeitraum der cART-Ära wurden die Ergebnisse wieder deutlich schlechter, sie erreichten fast das Niveau zu Zeiten der HAART.

3.3.3.3 Grooved Pegboard Test

Die Ergebnisse im *Grooved Pegboard Test* für die Zeiträume der HAART- bzw. cART-Ära zeigt Abbildung 16. Die erreichten Prozentränge werden jeweils für die dominante und nicht-dominante Hand aufgezeigt.

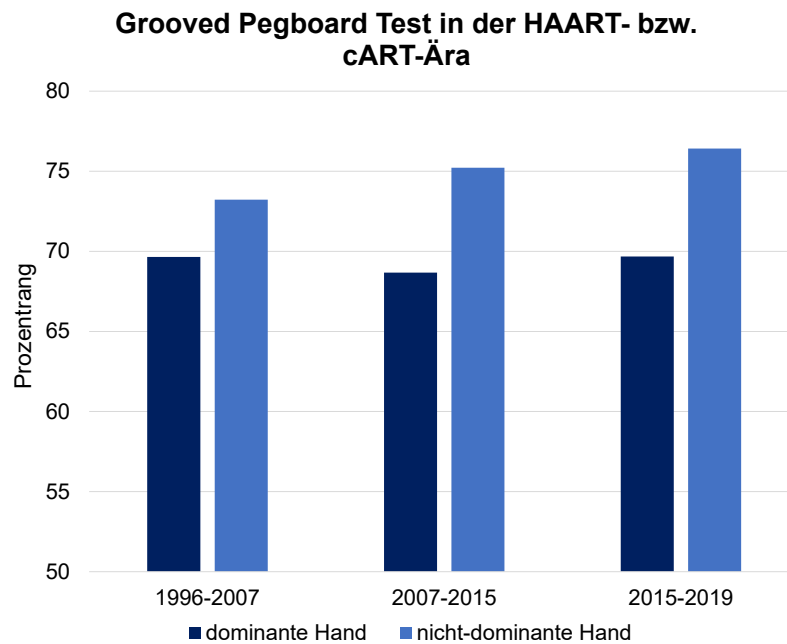


Abb. 16: Prozentrang im *Grooved Pegboard Test* in den Zeiträumen der HAART-Ära (1996-2007) bzw. cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019); HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie, cART = *combined antiretroviral therapy*

In der Zeit zwischen 2015 und 2019 waren die höchsten Prozenträge für die dominante und nicht-dominante Hand zu verzeichnen. Die supprimierten Patienten erreichten hier z.B. den Prozentrang 69,68 für die dominante Hand. Insgesamt waren im Bereich der dominanten Hand kaum Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeiträumen zu messen. Die schlechtesten erreichten Ergebnisse im ersten Abschnitt der cART-Ära waren im Vergleich nur um ca. 1 Prozentpunkt schlechter.

Bei der nicht-dominanten Hand waren die schlechtesten Prozenträge in der HAART-Ära zu beobachten, wobei der Unterschied zu den besten Ergebnissen 3,19 Prozentpunkte betrug und somit etwas ausgeprägter war als im Bereich der dominanten Hand.

Wie in den vorherigen Untersuchungen des *Grooved Pegboard Tests* in Kapitel 3.3.1 und 3.3.2.3 waren auch hier jeweils niedrigere Prozenträge für die dominante im Vergleich zur nicht-dominanten Hand zu messen.

3.3.3.4 Farbe-Wort-Interferenztest (STROOP Color Test)

Die Abbildung 17 veranschaulicht die Ergebnisse im *STROOP Color Test* für die zu betrachtenden Zeiträume der HAART- und cART-Therapie. Es werden Selektivitäts- und Benennungsfaktor (T-SEL und T-NOM) betrachtet.

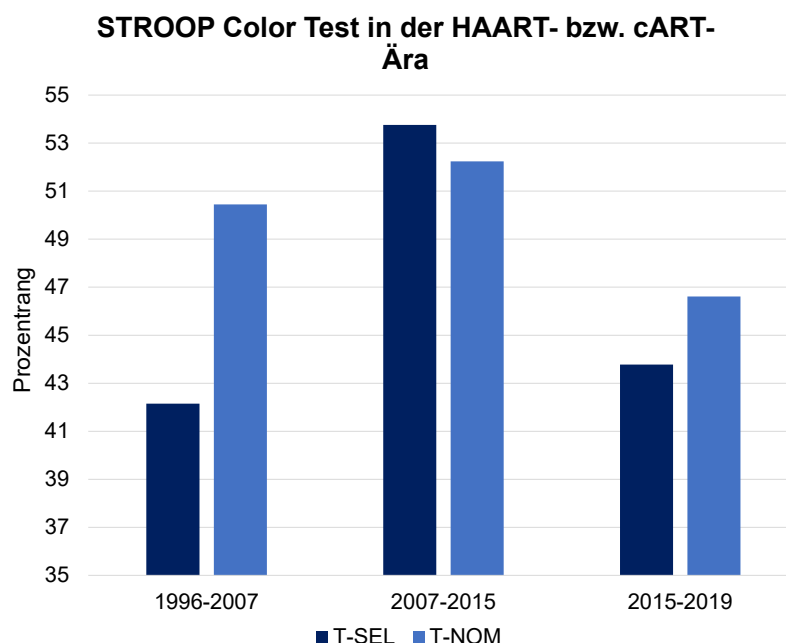


Abb. 17: Prozentrang im *STROOP Color Test* für T-SEL und T-NOM in den Zeiträumen der HAART-Ära (1996-2007) bzw. cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019); T-SEL = Selektivitätsfaktor, T-NOM = Benennungsfaktor, HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie, cART = *combined anti-retroviral therapy*

Die besten Ergebnisse für T-SEL und T-NOM wurden hier jeweils in der ersten Phase der cART-Ära erzielt. Für T-SEL war in der HAART-Ära der niedrigste Prozentrang zu verzeichnen, während für T-NOM im zweiten Abschnitt der cART der niedrigste Prozentrang zu messen war. Der Unterschied zwischen dem besten und schlechtesten Prozentrang war für T-SEL deutlicher ausgeprägt (11,6 Prozentpunkte im Vergleich zu 5,63 Prozentpunkten bei T-NOM). Im zweiten Abschnitt der cART-Ära waren die Ergebnisse für T-SEL und T-NOM wieder deutlich verschlechtert im Vergleich zum ersten Abschnitt der cART-Ära.

3.3.3.5 Anteil supprimierter Patienten des Patientenkollektivs

Über den gesamten betrachteten Zeitraum (1996-2019) waren die Probanden bei 55,7% der Untersuchungen erfolgreich supprimiert. Es wurden alle Untersuchungen während des gesamten Beobachtungszeitraumes betrachtet. In Abbildung 18 sind die Anteile der jeweils erfolgreich supprimierten Patienten für die einzelnen Zeiträume der HAART- bzw. cART-Ära aufgezeigt.

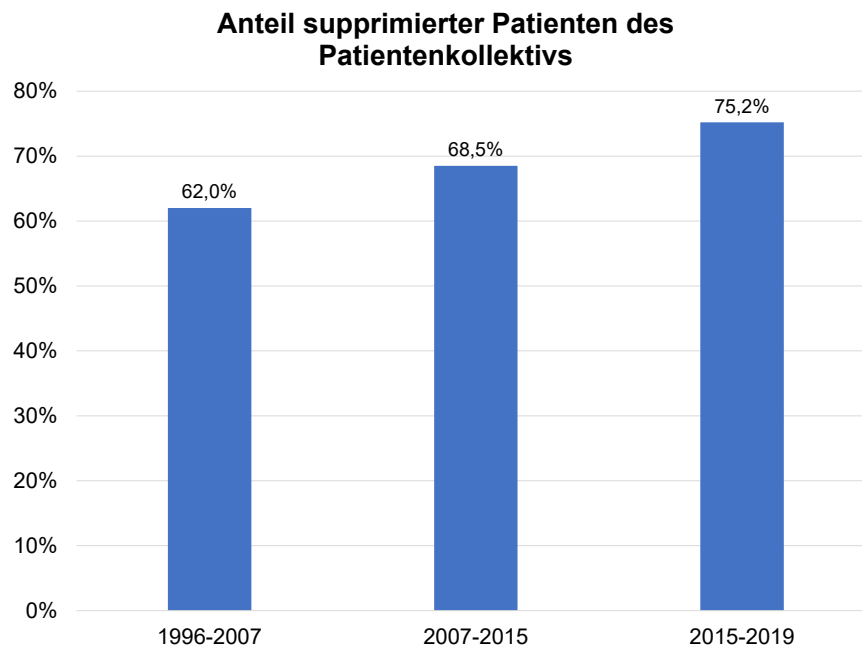


Abb. 18: Anteil der erfolgreich supprimierten Patienten des Patientenkollektivs im Hinblick auf die untersuchten Zeiträume der HAART-Ära (1996-2007) bzw. cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019); HAART = hochaktive antiretrovirale Therapie, cART = *combined antiretroviral therapy*

Es zeigte sich insgesamt eine Zunahme des Anteils erfolgreich supprimierter Patienten in dieser Kohorte über die betrachteten Zeiträume. Im zweiten Abschnitt der cART-Therapie (2015-2019) waren drei Viertel der Patienten erfolgreich supprimiert.

3.4 Einfluss der erfolgreichen Suppression

Im Folgenden wird der Einfluss einer erfolgreichen Suppression der Patienten auf die neuropsychologischen Tests beurteilt. Zudem wurden Faktoren der medikamentösen Therapie, wie z.B. die Dauer der Therapie und das Geschlecht betrachtet. Hierfür wurden die jeweilige Korrelation und Signifikanz der Faktoren mit einer erfolgreichen Suppression berechnet, die in Tabelle 4 veranschaulicht werden. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgesetzt.

Tabelle 4: **Korrelation und Signifikanz verschiedener Faktoren mit der erfolgreichen Suppression der Plasmaviruslast**

	Korrelation	Signifikanz
Weibliches Geschlecht	0,043	0,000*
RT Rechts	0,047	0,000*
RT Links	0,049	0,000*
CT Rechts	0,033	0,001*
CT Links	0,042	0,000*
Digit Symbol Test	0,032	0,159
Grooved Pegboard Test DH	0,035	0,122
Grooved Pegboard Test NDH	0,023	0,318
Stroop Color Test T-SEL	0,010	0,733
Stroop Color Test T-NOM	0,008	0,789
Dauer der Therapie	0,106	0,000*
Phase der Therapie	0,089	0,000*
Therapiebeginn	-0,025	0,149
Therapie in der cART-Ära	0,085	0,000*

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant; RT = Reaktionszeit bei Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen, CT = Kontraktionszeit bei Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen, DH = dominante Hand, NDH = nicht-dominante Hand, T-SEL = Selektivitätsfaktor, T-NOM = Benennungsfaktor, cART = *combined antiretroviral therapy*

Bei Betrachtung des Geschlechts zeigte sich eine hochsignifikante positive Korrelation des weiblichen Geschlechts mit einer erfolgreichen Suppression.

Bei Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen ergab sich jeweils eine signifikante positive Korrelation der erfolgreichen Suppression mit der erreichten Zeit für die Reaktions- und Kontraktionszeit rechts bzw. links.

Es konnte jeweils eine positive Korrelation der erfolgreichen Suppression mit dem erreichten Prozentrang im *Digit Symbol Test*, *Grooved Pegboard Test* und *STROOP Color Test* ermittelt werden. Dies entspräche einer besseren Testleistung bei erfolgreicher Suppression. Diese Korrelationen waren jedoch nicht signifikant.

Die Therapiedauer korrelierte hochsignifikant mit der erfolgreichen Suppression. Demnach waren Patienten, die länger therapiert wurden, häufiger erfolgreich supprimiert.

Bei Betrachtung der Phasen der antiretroviralen Therapie wurden die bereits in Kapitel 3.3.3 untersuchten Zeiträume der HAART-Ära (1996-2007) und der cART-Ära (2007-2015 und 2015-2019) miteinander verglichen. Es zeigte sich in Abhängigkeit der Therapiephase, in der sich die Patienten befanden, eine bessere oder schlechtere Suppression der Viruslast. Die Patienten waren demnach häufiger erfolgreich supprimiert, wenn sie sich in einer zeitlich späteren Therapiephase, also der zweiten Phase der cART-Ära ab 2015, befanden. Diese Korrelation war signifikant.

Bzgl. des Therapiebeginns konnte eine positive Tendenz festgestellt werden. Die Patienten waren demnach häufiger erfolgreich supprimiert, je früher die Therapie im Krankheitsverlauf begonnen wurde. Diese negative Korrelation war statistisch nicht signifikant.

Es wurde eine signifikante positive Korrelation der erfolgreichen Suppression mit der Therapie nach Beginn der cART-Ära, also nach 2007, festgestellt. Patienten, die nach diesem Zeitpunkt therapiert wurden, waren häufiger erfolgreich supprimiert.

3.5 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

- In fast allen neuropsychologischen Tests zeigte sich eine Besserung der Testergebnisse über die Dauer der erfolgreichen Suppression. Diese Besserung trat früh auf, in einigen Tests bereits nach einem Jahr der erfolgreichen Suppression, bei der Messung der MRC nach ca. fünf Jahren. Bei längerer erfolgreicher Suppression waren die Ergebnisse der Tests weitgehend stabil.
- Es konnte kein eindeutiger Vorteil für eine Medikamentenkombination hinsichtlich der neuropsychologischen Testergebnisse festgestellt werden. Es zeigte sich ein signifikant höherer Anteil von Patienten ohne kognitive Einschränkungen unter einer INSTI-basierter Therapie zu Beginn der HIV-Positivität, während es ab ca. 15 Jahren zu einer höheren Inzidenz kognitiver Defizite in dieser Therapiegruppe im Vergleich zu den anderen Medikamentenkombinationen kam.
- In dem Vergleich der Therapiephasen in Bezug auf die Neurokognition zeigten sich bei Messung der MRC in der HAART-Ära die besten Testergebnisse, während in den anderen Tests in der cART-Ära die besten Ergebnisse zu verzeichnen waren.
- Frauen waren signifikant häufiger erfolgreich supprimiert als Männer.
- Patienten, die erfolgreich supprimiert waren, schnitten signifikant schlechter bei der Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen ab. Bei den restlichen neuropsychologischen Testungen ließ sich eine positive, jedoch nicht signifikante Korrelation des Testergebnisses mit einer erfolgreichen Suppression feststellen.
- Patienten mit längerer Therapiedauer waren signifikant häufiger erfolgreich supprimiert.
- Es ergaben sich auch signifikante Korrelationen bzgl. der Therapiephasen: Patienten, die nach Beginn der cART-Ära ihre Therapie begonnen haben, sowie Patienten, die im letzten Betrachtungszeitraum der cART-Ära (2015-2019) therapiert wurden, waren signifikant häufiger erfolgreich supprimiert.
- Es ließ sich darüber hinaus eine positive Tendenz zur erfolgreichen Suppression bei möglichst frühem Therapiebeginn erkennen.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse. Dies bedeutet, dass jeweils der zum Untersuchungszeitpunkt aktuelle Stand innerhalb der Kohorte erhoben wurde. Im Laufe der Beobachtungszeiträume kamen immer mehr neue Patienten hinzu, während andere Patienten nicht mehr erfasst wurden, da sie z.B. nicht mehr zur Untersuchung gekommen sind. Somit ist die Kohorte nicht zu jedem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes gleich zusammengesetzt.

Aufgrund des Konzeptes in der HIV-Ambulanz können Patienten in dieser Statistik mehrfach vertreten sein, wenn sie regelmäßig an den Untersuchungen teilgenommen haben (vgl. Kapitel 2.1). Dies wird berücksichtigt, indem die Anzahl der Testungen und nicht die Patienten als Bezugsgröße in die Statistik einfließen, so dass eine Verzerrung durch die mehrfache Untersuchung eines Patienten ausgeschlossen werden kann.

Nachfolgend werden die demografischen und klinischen Parameter der Studienpopulation der cART-Ära diskutiert.

4.1.1 Demografischer Vergleich der Studienpopulation

Die Studienkohorte setzt sich aus allen HIV-Patienten zusammen, die in den gewählten Zeiträumen in der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht wurden und erfolgreich behandelt waren (vgl. Kapitel 2.1). Es erfolgte somit keine Selektion der Patienten hinsichtlich bestimmter demografischer Kriterien.

Bezüglich des Geschlechts waren Männer in dieser Untersuchung geringfügig überrepräsentiert. Während 88,8% der Probanden männlich waren, sind laut dem RKI schätzungsweise 80,32% der HIV-Patienten in Deutschland männlich (Stand Ende 2018) (Robert Koch-Institut, 2019).

Die Wahrscheinlichkeit HAND (*HIV-associated neurocognitive disorder*) zu entwickeln nimmt mit dem Alter zu, sodass dieses einen wesentlichen Einfluss auf die Testergebnisse haben kann (Eggers et al., 2017).

In dieser Kohorte wurde ein Mittelwert von 45,34 Jahren für das Alter ermittelt. Laut dem Bericht des RKI waren in Deutschland im Jahr 2018 die meisten HIV-Patienten zwischen 45 und 54 Jahre alt. Ein Mittelwert lässt sich aus den Daten des Berichts nicht ableiten (Robert Koch-Institut, 2019). Es ist anhand der Informationen aus dem Bericht anzunehmen, dass der Mittelwert ähnlich wie in dieser Arbeit ausfällt und die hier untersuchte Kohorte somit hinsichtlich des Alters repräsentativ für die HIV-Population in Deutschland ist.

Die Verteilung der HIV-Patienten der Studienkohorte auf die Hauptbetroffenengruppen bzw. Infektionswege ist ähnlich wie bei der Gesamtzahl der HIV-Patienten in Deutschland. Laut dem Bericht des RKI waren Ende 2018 die meisten Infektionen auf Sex von Männern mit Männern zurückzuführen (73,49% vs. 70,7% in dieser Kohorte). Nachfolgend waren mit absteigender Häufigkeit heterosexuelle Kontakte und der intravenöse Drogengebrauch als Infektionswege aufgeführt (Ro-

bert Koch-Institut, 2019). In der hier untersuchten Kohorte gehörten die meisten Patienten zur Hauptbetroffenengruppe mit homosexuellen Kontakten, gefolgt von hetero- und bisexuellen Kontakten.

In dem Bericht des RKI wurden alle Patienten, die in Deutschland leben, erfasst. Anhand der ausgewiesenen Daten lässt sich nur nachvollziehen, bei wie vielen Menschen, die aus dem Ausland stammen, HIV-Infektionen auch im Ausland erworben wurden. Es bleibt unklar, wie viele HIV-Patienten in Deutschland aus welchem Herkunftsland stammen. Es ist jedoch ersichtlich, dass ein Großteil der Patienten sich in Deutschland infiziert hat bzw. aus Deutschland kommt (Robert Koch-Institut, 2019). In dieser Kohorte sind Patienten aus verschiedenen Herkunftsländern vertreten, wobei der größte Teil aus West- und Zentraleuropa stammt (60,68%) und somit ebenfalls westlichen Industrienationen wie Deutschland zuzuordnen ist. Leider wurde von einem Drittel der Probanden keine Angaben hinsichtlich des Herkunftslandes dokumentiert.

Die demografischen Eigenschaften der untersuchten Kohorte mit 2783 Probanden stimmen demnach mit kleinen Einschränkungen weitgehend mit denen der geschätzten Gesamtpopulation HIV-positiver Menschen in Deutschland überein. Es ist somit von repräsentativen Ergebnissen der Untersuchungen in dieser Arbeit auszugehen.

4.1.2 *Klinische Parameter des Patientenkollektivs*

Die Auswahl der Patienten für die retrospektive Analyse erfolgte vor allem hinsichtlich verschiedener Therapieregime und Therapiezeiträume. Die in Kapitel 3.2 untersuchten klinischen Parameter Erkrankungsdauer, CDC-Stadien und CD-4+-Zellzahl fanden hingegen bei der Patientenauswahl keine Berücksichtigung. Inwieweit diese Parameter und weitere klinische Aspekte die Entwicklung von HAND (*HIV associated neurocognitive disorder*) und somit die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen können, soll folgender Abschnitt darlegen.

In dieser Studie lebten die Patienten im Mittel bereits 8,9 Jahre mit der HIV-Infektion. Es ist bekannt, dass eine längere Dauer der HIV-Infektion einen Risikofaktor für kognitive Störungen darstellt (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Es kann somit vermutet werden, dass bei Patienten mit fortgeschrittener mittlerer Erkrankungsdauer schlechte Ergebnisse der neuropsychologischen Tests zu erwarten sind, vor allem im Verlauf. Sicher ist, dass durch das längere Überleben nach einer Infektion mit dem HI-Virus zumindest in den Industrieländern die Zahl der Langzeitpatienten immer weiter zunehmen wird (Hoffmann und Rockstroh, 2020). Somit ist die Betrachtung dieser Patienten besonders relevant. Genaue Daten zur mittleren Erkrankungsdauer in der deutschen Bevölkerung fehlen. Es kann jedoch angenommen werden, dass die Altersstruktur der deutschen HIV-Population durch das Patientenkollektiv dieser Studie, in der auch Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer eingeschlossen sind, repräsentiert wird. Es sind zudem keine Verzerrungen durch einen zu großen Anteil von Patienten zu erwarten, die erst kürzlich eine Therapie begonnen haben.

Ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium der HIV-Infektion ist mit einer schlechten neurokognitiven Leistung assoziiert (Goodkin et al., 2017). Die Häufigkeit kognitiver Störungen in CDC-Stadium A (CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*) ist zudem unter kombinierter antiretroviraler Therapie höher als zu prä-HAART-Zeiten (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

In der hier untersuchten Studienpopulation zeigte sich eine ausgewogene Verteilung der Probanden bzgl. des CDC-Stadiums. Die meisten Patienten konnten dem Stadium C (40%) zugeordnet werden, gefolgt von jeweils ca. einem Drittel in Stadium A und B. Es sind somit keine Verzerrungen der Ergebnisse durch die Auswahl von nur fortgeschritten erkrankten HIV-Patienten zu erwarten.

Immerhin 37% der Patienten ließen sich dem CDC-Stadium C3 zuordnen. Dies bedeutet neben dem Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung auch einen schlechten Immunstatus mit niedrigen CD4+-Zellzahlen (<200 Zellen/ μ l). Bei Betrachtung der absoluten CD4+-Zellzahl wurde jedoch nur bei 12,28% der Patienten eine CD4+-Zellzahl <200 Zellen/ μ l detektiert (vgl. Kapitel 3.2.2 und 3.2.3). Die Diskrepanz dieser Werte lässt sich am ehesten durch die teils fehlenden Angaben bzgl. des CDC-Stadiums und der CD4+-Zellen sowie durch die mehrfache Untersuchung der gleichen Patienten erklären.

Die meisten Patienten dieser Kohorte hatten bei alleiniger Betrachtung der CD4+-Zellzahl einen Wert von über 500 Zellen/ μ l (ca. 43%). Dies entspricht einem weitgehend guten Immunstatus der Population. Den Einfluss der absoluten CD4+-Zellzahl bzw. ihres Verlaufs auf HAND wurde in dieser Studie nicht untersucht. In der Literatur wird dieser Punkt kontrovers diskutiert. Vor Beginn der HAART-Ära waren erniedrigte CD4+-Zellzahlen mit einem vermehrten Auftreten von HAND assoziiert, dies gilt in Zeiten der hochaktiven antiretroviralen Therapie nicht mehr (Eggers et al., 2014). Eine neuere Studie mit 121 Probanden, die größtenteils effektiv supprimiert waren (85%), stellt hingegen erneut eine Assoziation der CD4+-Zellzahl mit dem Auftreten von HAND fest (Swanta et al., 2020).

Der CD4+-Zellzahl-Nadir wurde in dieser Analyse ebenfalls nicht mit einbezogen. In einer Arbeit von Ellis et al. konnte z.B. eine positive Korrelation zwischen einem hohen CD4+-Zellzahl-Nadir und einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von HAND gezeigt werden (Ellis et al., 2011). Heaton konnte mit seiner Arbeitsgruppe feststellen, dass ein niedriger CD4+-Zell-Nadir das Risiko für kognitive Defizite erhöht (Heaton et al., 2011). Dies wurde jeweils als Hinweis auf einen positiven Einfluss eines frühen Therapiebeginns auf die Neurokognition gedeutet (vgl. 4.2.1) (Ellis et al., 2011; Heaton et al., 2011).

Vor- und Begleiterkrankungen können einen wesentlichen Effekt auf die Kognition von HIV-Infizierten haben (The Mind Exchange Working Group, 2013). Heaton et al. konnten z.B. zeigen, dass die Prävalenz von HAND höher war, je nachdem ob die Patienten an Vorerkrankungen litten, welche die Neurokognition beeinflussen können (Heaton et al., 2010). Mit zunehmendem Alter der Patienten sind auch andere dementielle Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und eine vaskuläre Demenz differentialdiagnostisch zu beachten. Es ist bekannt, dass HIV-Patienten häufiger an einer Depression leiden als die Normalbevölkerung, sodass auch eine Verschlechterung der Neurokognition im Rahmen einer Pseudodemenz vorliegen kann (Eggers et al., 2014). In dieser Arbeit erfolgte keine Gruppierung der Patienten bzgl. vorhandener Komorbiditäten, sodass ein Einfluss auf die Ergebnisse durch diese nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Unter anderem bei Be-

trachtung der Dauer der erfolgreichen Suppression muss dies berücksichtigt werden.

4.2 *Diskussion der Ergebnisse*

4.2.1 *Dauer der erfolgreichen Suppression*

Bei Betrachtung der erfolgreich supprimierten Patienten über eine Zeitspanne von mehr als zehn Jahren kam es in fast allen Tests zu einer Besserung der neurokognitiven Leistungen über die Dauer der erfolgreichen Suppression, wobei es in den einzelnen Funktionsdomänen Unterschiede zu beobachten gab.

Die Testergebnisse im *Digit Symbol Test* und *STROOP Color Test*, welche die Informationsverarbeitung bzw. die Exekutivfunktionen testen, waren bereits nach ca. einem Jahr deutlich verbessert. In den nachfolgenden Jahren zeigten sich die Ergebnisse weitgehend stabil.

Bei den Messungen der MRC (*most rapid contraction*), welche die motorische Funktionsdomäne abbildet, kam es jeweils nach ca. 5 Jahren zu einer wesentlichen Besserung der Reaktions- und Kontraktionszeit. Im weiteren Verlauf waren die Werte für die Reaktionszeit weitgehend stabil, während es bei Messung der CT noch zu Verbesserungen kam.

Im *Grooved Pegboard Test* zur Untersuchung der visuell motorischen Koordination zeigten sich nach einem Jahr erfolgreicher Suppression bessere Testleistungen. Im weiteren Verlauf waren diese jedoch schwankend, im Bereich der dominanten Hand kam es sogar zu einer Verschlechterung des Prozentranges nach mehr als zehn Jahren im Vergleich zum Ausgangswert.

Diese unterschiedlich rasche Besserung der Testergebnisse über die Dauer der erfolgreichen Suppression in den einzelnen Funktionsdomänen kann aus der Aussagekraft der jeweiligen Testmethoden resultieren. Die Testbatterie der Neuroambulanz der Uniklinik Düsseldorf entspricht den allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich der Diagnostik von HAND (Hahn et al., 2016).

Die Messung der MRC hat sich als sehr sensitiv für das Monitoring der motorischen Funktionsdomäne erwiesen und detektiert auch subklinische Defizite (vgl. Kapitel 2.2.1) (Arendt et al., 1990; Arendt et al., 1993). Dies könnte die im Vergleich zu den anderen Testungen spätere Besserung der Ergebnisse im Verlauf der dauerhaften Suppression erklären.

Hingegen scheint der *Grooved Pegboard Test* anfällig für Fehler zu sein, v.a. bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie einer Polyneuropathie oder auch bei Vorliegen von anderen motorischen Einschränkungen. Dies könnte ein Grund für die schwankenden Werte im *Grooved Pegboard Test* sein, der wie die MRC die motorischen Funktionen testet (visuell-motorische Koordination). Die Experten der *Mind Exchange Working Group* wiesen zudem darauf hin, dass *Screening Tests* häufig die richtige Prävalenz von HAND unterschätzen, da mildere Formen durch diese nicht abgebildet werden. Zu diesen *Screening Tests* gehört laut dem Konsensuspapier der Experten auch der *Grooved Pegboard Test* (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Es fällt bei Betrachtung der Ergebnisse auf, dass es relativ früh nach Etablierung einer systemisch effektiven Therapie zu einer Verbesserung der Testergebnisse kommt, insbesondere im *Digit Symbol Test* und *STROOP Color Test*.

Diese rasche Besserung der Testleistung entspricht den Ergebnissen einiger anderer Autoren. Eine kleine Studie von Zhuang et al. konnte bei HIV-positiven, the-

rapienaiven Probanden bereits nach zwölf Wochen antiretroviraler Therapie eine Verbesserung der kognitiven Leistungen feststellen. Es wurden Patienten unabhängig von der Höhe der Plasmaviruslast eingeschlossen und der Zusammenhang mit der Neurokognition nicht untersucht (Zhuang et al., 2017). Cysique stellte mit ihrer Arbeitsgruppe ebenfalls fest, dass es bereits nach drei Monaten ART zu einer wesentlichen Verbesserung der Kognition kam. Die eingeschlossenen Patienten in dieser Arbeit waren leicht bis mittelgradig neurokognitiv beeinträchtigt und hatten bei bisher fehlender oder unzureichender Therapie eine hohe Viruslast (>5000 Kopien/ml). Die Verbesserung der Testergebnisse war mit der sinkenden Plasmaviruslast assoziiert, wobei diese Assoziation am stärksten 24 und 48 Wochen nach Therapiebeginn bzw. -anpassung ausgeprägt war (Cysique et al., 2009). Dieses Ergebnis legt nahe, dass eine rasche Senkung der Viruslast zu Beginn der Therapie eine wichtige Rolle spielt.

Die genannten Arbeiten umfassen jeweils deutlich kleinere Kohorten als in dieser Analyse (Cysique: 37 Patienten; Zhuang: 34 Patienten) (Cysique et al., 2009; Zhuang et al., 2017). In dieser Arbeit sind durch das retrospektive Design alle erfolgreich suppressierten Patienten über die jeweilige Zeitspanne vertreten. Somit sind hier bspw. nach dem ersten Jahr erfolgreicher Suppression sowohl therapie-naive Patienten wie bei Zhuang et al. als auch therapie-erfahrene Patienten wie bei Cysique et al. vertreten.

Patienten mit neueren Therapieregimen bzw. mit insgesamt kürzerer Therapiedauer können in diesen Grafiken im weiteren zeitlichen Verlauf der erfolgreichen Suppression nicht so abgebildet werden wie Patienten unter langjähriger Therapie bzw. unter älteren Therapieregimen. Patienten, die z.B. erst in der zweiten Phase der cART-Ära eine Therapie begonnen haben, können zum Zeitpunkt der Datenauswertung erst maximal 4 Jahre erfolgreich suppressiert sein. Somit werden sie in dieser Grafik nur im Bereich der ersten Jahre der erfolgreichen Suppression erfasst.

Davon ausgehend, dass Patienten mit erst kürzlich neu eingeleiteter Therapie oder neueren Therapiekonzepten auch hinsichtlich HAND im Vergleich zu Langzeitpatienten besser therapiert sind, könnte dies eine Erklärung für den jeweils deutlichen Abfall der pathologischen Tests in den ersten Jahren der dauerhaft erfolgreichen Suppression sein. Andererseits kann hier durch das retrospektive Studienkonzept nicht ausgeschlossen werden, dass vorwiegend Langzeitpatienten nach kurzer Zeit der dann erfolgreichen Suppression eine Verbesserung der Testergebnisse zeigen.

Um diesen Unterschied zwischen Kurzzeit- und Langzeitpatienten näher zu beleuchten, müsste in zukünftigen prospektiven Studien mit größeren Kohorten als bei Zhuang und Cysique eine Gruppierung hinsichtlich der Therapiedauer erfolgen bzw. der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit betrachtet werden. Des Weiteren kann erst in einigen Jahren ein Vergleich der neuesten Therapieregime mit der HAART-Ära in Bezug auf eine dauerhaft erfolgreiche Suppression erfolgen, wenn hinreichend Daten hierzu vorliegen.

Trotz dieser Einschränkungen kann insgesamt geschlussfolgert werden, dass vor allem die Anfangsphase einer Therapie entscheidend für die Neurokognition ist. Dies ist anhand der raschen Besserung der Testleistungen nach Eintritt einer erfolgreichen Suppression ersichtlich.

In dieser Analyse ließ sich zudem eine positive Korrelation des frühen Therapiebeginns sofort nach Diagnosestellung mit der erfolgreichen Suppression erkennen, wobei diese Korrelation nicht signifikant war.

In der Literatur gibt es einige Arbeiten, die ebenfalls einen frühen Therapiebeginn als vorteilhaft herausstellen. So konnten z.B. Crum Ciaflone et al. zeigen, dass die Prävalenz von kognitiven Defiziten bei HIV-positiven Probanden, die früh im Rahmen der Erkrankung therapiert wurden, genauso hoch war wie bei HIV-negativen Probanden. Zudem gab es keinen Unterschied zwischen Patienten, die erst kürzlich oder vor längerer Zeit erkrankt waren. Dies wurde als eindeutiger Hinweis auf einen Benefit einer möglichst frühen Behandlung gewertet (Crum-Ciaflone et al., 2013). Eine neuere Arbeit von Sanford analysierte neurokognitive Tests und MRT-Bilder von insgesamt 48 HIV-positiven, erfolgreich supprimierten Patienten über zwei Jahre im Vergleich mit einer HIV-negativen Kontrollgruppe (n= 31). Im Vergleich zu HIV-negativen Probanden wurde eine geringere kortikale Dichte und eine schlechtere neurokognitive Leistung bei den HIV-Patienten festgestellt. Es konnten jedoch während der Beobachtungszeit keine Verschlechterung der Neurokognition oder Verminderungen des Hirnvolumens im Vergleich zum Ausgangsbefund bei diesen Patienten detektiert werden. Dies lässt darauf schließen, dass ein früher Therapiebeginn, nicht aber die dauerhafte Suppression der Viruslast entscheidend ist (Sanford et al., 2018).

In dieser Analyse blieben die Leistungen in den neurokognitiven Tests nach einer initialen Verbesserung weitgehend stabil, was ebenfalls für einen fehlenden Effekt der dauerhaften Suppression auf die Neurokognition spricht.

Es konnte eine signifikante Korrelation der Therapiedauer mit einer erfolgreichen Suppression festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der neuropsychologischen Testergebnisse zeigte sich jedoch nur eine negative signifikante Korrelation der erfolgreichen Suppression mit den Werten der RT und CT. Dies bedeutet, dass Patienten umso schlechtere Werte für RT und CT erreichten, je besser sie supprimiert waren.

Die schlechteren motorischen Testergebnisse bei zunehmender Suppression scheinen zunächst nicht verständlich. Bei Mitbetrachtung der Tatsache, dass eine längere Therapiedauer zu einer signifikant besseren Suppression führt, scheint die erfolgreiche Suppression demnach keinen Einfluss auf die neurokognitiven Ergebnisse im Verlauf zu haben. Es kommt lediglich mit zunehmender Therapiedauer zu einer immer besseren Suppressionsrate in der Kohorte. Somit sind dann auch Patienten erfolgreich supprimiert und tauchen in der Statistik auf, die bereits länger mit HIV infiziert sind. Es ist bekannt, dass eine längere Erkrankungsdauer mit dem Auftreten von HAND assoziiert ist und die Inzidenz von HAND mit zunehmender Erkrankungsdauer zunimmt (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Folglich wurden auch zunehmend die Patienten miteingeschlossen, die bereits neurokognitiv beeinträchtigt waren. Dies erklärt die zunächst widersprüchlich wirkenden schlechteren Testergebnisse bei Messung der RT und CT mit besserer Suppression, die ihrerseits signifikant mit der Dauer der Therapie zunimmt.

In den anderen drei neuropsychologischen Tests hatten sich zwar positive Korrelationen der erfolgreichen Suppression mit den erreichten Ergebnissen gezeigt, diese Korrelationen waren jedoch nicht signifikant.

Insgesamt kann somit anhand dieser Ergebnisse auf eine fehlende Effektivität der dauerhaft erfolgreichen Suppression auf die Neurokognition geschlossen werden.

Wie bereits in Kapitel 1.5.3 beschrieben, ist die Studienlage bzgl. der Entwicklung von HAND unter effektiver systemischer antiretroviraler Therapie nicht eindeutig. Es gibt Studien, in denen die Therapiedauer bzw. die Dauer der erfolgreichen Suppression mit einer besseren neurokognitiven Leistung assoziiert waren. Die Arbeit von Cohen et al. legt z.B. nahe, dass eine längere Therapie einen Benefit für die Neurokognition hat. Kritisch zu betrachten ist hier die kurze Beobachtung der Probanden über ca. 18 Monate (Cohen et al., 2001). Rubin und Kollegen konnten in einer neueren Studie mit 960 Frauen zeigen, dass der stärkste Prädiktor für gute Leistungen in den kognitiven Tests die Dauer der erfolgreichen Suppression war. Die Beobachtung erfolgte über 4 Jahre, die Patientinnen waren bereits seit einigen Jahren unter antiretroviraler Medikation (im Mittel ca. 8 bis 12 Jahre) (Rubin et al., 2017).

Einige Studien hatten zudem einen positiven Effekt der supprimierten Viruslast für den Verlauf von HAND unter antiretroviraler Therapie festgestellt. McCutchan konnte in einer Kohorte mit 433 Patienten zeigen, dass eine Verbesserung der kognitiven Leistungen über zwei Jahre unter antiretroviraler Therapie mit einer besseren Suppression der Viruslast assoziiert war. Die Kohorte setzte sich, anders als in dieser Arbeit, ausschließlich aus fortgeschritten erkrankten Patienten zusammen und die Untersuchungen fanden zwischen 1999 und 2003, also zu HAART-Zeiten statt (McCutchan et al., 2007). Eine neuere Arbeit von Heaton et al., die 436 HIV-Patienten über im Mittel 3 Jahre untersuchten, konnte eine Assoziation einer schlechteren Suppression der Viruslast mit verschlechterten neurokognitiven Leistungen unter antiretroviraler Therapie detektieren (Heaton et al., 2015).

Die meisten Autoren, die dieses Thema untersuchten, konnten entgegen dieser Erkenntnisse keinen positiven Effekt der erfolgreichen Suppression feststellen. Es zeigten sich vielmehr stabile kognitive Leistungen bzw. geringfügige Verschlechterungen unter systemisch effektiver ART.

Eine Analyse im Rahmen der *Multicenter AIDS Cohort Study* von 364 homo- und bisexuellen HIV-positiven Männern zeigte z.B. eine weitgehend stabile neurokognitive Leistung der Patienten über vier Jahre. 70 % der Studienteilnehmer waren erfolgreich supprimiert, die fehlende Suppression war nicht mit einer Verschlechterung der Kognition assoziiert (Sacktor et al., 2016). In einer Studie aus dem Jahr 2017 von Gott et al. konnte nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung über 18 Monate bei effektiver Suppression weitgehend stabil blieben. Es konnten darüber hinaus trotz der effektiven Suppression bei einem Teil der Patienten (insgesamt 14 %) subklinische Verschlechterungen, v.a. in den Bereichen der psychomotorischen Geschwindigkeit und der Exekutivfunktionen beobachtet werden (Gott et al., 2017).

Die fehlende Assoziation der erfolgreichen Suppression mit den Leistungen in den neuropsychologischen Tests konnte auch eine neuere Arbeit von Swanta et al. feststellen. Es konnte keine Assoziation der Neurokognition mit der Viruslast oder mit der Zeit nach Diagnosestellung detektiert werden (Swanta et al., 2020). Simioni und ihre Arbeitsgruppe konnten zeigen, dass die Prävalenz von HAND in einer Gruppe erfolgreich supprimierter Patienten mit 69% hoch ist (Simioni et al., 2010).

Die genannten Studien untersuchten im Vergleich zu dieser Analyse jeweils kurze Zeiträume. Hier lässt sich nun anhand einer großen Kohorte über einen langen Zeitraum hinweg kein signifikanter Effekt der dauerhaft erfolgreichen Suppression feststellen.

Wie bereits oben beschrieben, müssen zur besseren Beurteilung der dauerhaft erfolgreichen Suppression bei Nutzung der neueren Therapieregime noch weitere Daten in den kommenden Jahren gesammelt werden.

Als mögliche Ursachen für das Auftreten von HAND trotz guter Suppression werden in der Literatur verschiedene Faktoren aufgeführt. Hier seien insbesondere die chronische Immunaktivierung durch die HIV-Infektion sowie die Neurotoxizität der ART genannt, die in Kapitel 1.5.3 näher erläutert wurden. Einen weiteren möglichen Einflussfaktor stellt das Alter der Patienten dar. Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die Neurokognition bei HIV-Patienten unabhängig von HAND und Begleiterkrankungen nehmen zu (Goodkin et al., 2017). Diese Faktoren wurden in dieser Arbeit nicht gesondert berücksichtigt (vgl. Kapitel 4.1.2). Ebenfalls nicht erfasst wurde die Viruslast im Liquor cerebrospinalis. Bei manchen Patienten kommt es zu diskordanten Resistenzen und in der Folge resultiert eine kognitive Beeinträchtigung trotz supprimierter Plasmaviruslast (vgl. Kapitel 1.5.3) (The Mind Exchange Working Group, 2013).

Bei Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich der Dauer der erfolgreichen Suppression gibt es weitere Limitationen. Die Testergebnisse wurden relativ zur Suppressionsdauer betrachtet. Dabei ist unklar, wie lange der Patient zuvor schon mit HIV infiziert war. Da die akute HIV-Infektion meist mit passageren, unspezifischen Beschwerden einhergeht und Antikörper erst im Verlauf nachweisbar sind, ist der genaue Zeitpunkt der Infektion in der Regel schwer zu bestimmen (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Es ist bekannt, dass das HI-Virus schon früh das zentrale Nervensystem (ZNS) befällt (Eggers et al., 2014). In der Literatur gibt es zudem Hinweise, dass es neben den chronisch ablaufenden Prozessen, wie z.B. einer chronischen Immunaktivierung (vgl. Kapitel 1.5.3), bereits früh zu einer Schädigung des ZNS, u.a. durch virale Proteine, kommen kann (McArthur et al., 2005). Der allgemeine Konsens ist zudem, dass ein niedriger CD4+-Zell-Nadir ein Prädiktor für die Entwicklung von HAND ist (Ellis et al., 2011). Ein niedriger CD4+-Zell-Nadir spiegelt das Ausmaß der Schädigung des Immunsystems durch das HI-Virus wider. Laut Cysique et al. ist dies möglicherweise ein Hinweis auf eine Schädigung des ZNS, die im Verlauf persistiert, sodass ein möglichst früher Therapiebeginn anzustreben ist (Cysique et al., 2010). Es ist unklar, wie weit die Schädigung im ZNS der einzelnen Patienten bei Beginn der Beobachtung bereits fortgeschritten ist und ob dies die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst.

Zusammenfassend lässt sich eine Verbesserung der Testergebnisse über die Dauer der erfolgreichen Suppression feststellen. Die dauerhafte Suppression der Viruslast ist jedoch nicht mit einer Verbesserung der Neurokognition assoziiert. Dies entspricht weitgehend der aktuellen Studienlage.

Es ist anhand dieser Daten zu erkennen, dass vor allem der Beginn einer systemisch effektiven Therapie entscheidend für den Verlauf von HAND ist. Darüber hinaus konnte ein positiver Einfluss des frühen Therapiebeginns auf die erfolgreiche Suppression beobachtet werden.

4.2.2 Medikamentenkombinationen

In Kapitel 3.3.2 wurde der Einfluss unterschiedlicher Therapieregime auf die Neurokognition untersucht. Die betrachteten Medikamentenkombinationen, zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Proteaseinhibitor (PI), zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI), entsprechen den standardmäßig eingesetzten Kombinationen in der Therapie der HIV-Infektion (vgl. Kapitel 1.3.3).

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Therapieregime hinsichtlich der erreichten Ergebnisse der neuropsychologischen Tests ließ sich kein eindeutiger Vorteil für eine Medikamentenkombination feststellen.

So erscheint es z.B. widersprüchlich, dass Patienten unter der Therapie mit einem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor in der *most rapid contraction*-Messung (MRC) am besten abschnitten, jedoch im *Grooved Pegboard Test*, der ebenfalls die motorischen Fähigkeiten abbildet, am schlechtesten waren. Im *Digit Symbol Test*, welcher die Exekutivfunktionen testet, waren Patienten, die einen INSTI einnahmen, ebenfalls am schlechtesten. Im *STROOP Color Test* waren die Ergebnisse nicht eindeutig.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse im Bereich der motorischen Testungen ist die Aussagekraft der jeweiligen Tests. Wie bereits in Kapitel 4.2.1 erläutert, ist die MRC sehr sensitiv für die Diagnostik von HAND, während der *Grooved Pegboard Test* fehleranfälliger ist. Da die Messung der MRC auch subklinische motorische Defizite detektiert, lässt sich zumindest eine positive Tendenz für die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten unter der Einnahme von INSTIs vermuten. Der Effekt von Integrasehemmern auf die anderen kognitiven Domänen bleibt hier unklar.

Integrasehemmer in Kombination mit einem *Nuke-Backbone* sind aufgrund der guten systemischen Wirksamkeit mittlerweile als Medikamente der ersten Wahl bei therapienaiven HIV-Patienten empfohlen (European AIDS Clinical Society (EACS), 2019). Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Viruslast unter einer INSTI-basierter Therapie schneller sank als unter anderen Medikamentenkombinationen (Hoffmann und Rockstroh, 2018). In der Therapie von HAND werden die Integrasehemmer, v.a. Raltegravir und Dolutegravir, ebenfalls bevorzugt eingesetzt (Arendt, 2017).

Die Studienlage bzgl. der Wirksamkeit von INSTIs auf HAND ist jedoch bisher unzureichend und uneindeutig (Bougea et al., 2019).

In einigen Arbeiten kam es unter der Behandlung mit oder dem Wechsel zu INSTIs nicht zu einer Verschlechterung der neurokognitiven Leistungen, sodass diese als sicher für das ZNS eingestuft wurden. Es gibt Berichte über eine Verbesserung kognitiver Leistungen von therapienaiven und bereits vorthreatierten HIV-Patienten unter INSTI-basierter ART (Ances und Letendre, 2019). Eine Studie, die den Wechsel zu vereinfachten Therapieschemata untersuchte, ergab ebenfalls Hinweise auf einen positiven Effekt der Gabe von INSTIs. Lediglich in der Gruppe, in der die Patienten zu einem INSTI und einem PI wechselten, waren die Ergebnisse der Tests weitgehend stabil, wobei es in den anderen Gruppen zu Verschlechterungen kam. Zudem war diese Gruppe eine der beiden mit der bes-

ten viralen Suppression über die gesamte Beobachtungsdauer von 48 Monaten. Diese Ergebnisse führten die Autoren auf den intensiven und schnellen antiretroviralen Effekt von INSTIs zurück. Limitierend wurde angemerkt, dass die Gruppe mit INSTI/PI-Behandlung lediglich 37 Patienten umfasste (Arendt et al., 2019).

Andere Arbeiten berichten hingegen von negativen Effekten der Integrasehemmer auf das ZNS. Zum Teil werden neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen und Schlafstörungen diskutiert, diese Erscheinung scheint jedoch meist passager zu sein und der Mechanismus ist weitgehend unklar (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Es gibt einige neuere Studien, die eine Neurotoxizität der INSTIs postulieren (Ances und Letendre, 2019). So konnte z.B. O'Halloran in einer Arbeit mit 202 Patienten feststellen, dass es unter der Therapie mit einem INSTI zu schlechteren Ergebnissen in den Testungen für Gedächtnis und verbales Lernen kam als bei nicht-INSTI-basiert therapierten Patienten. Zudem war bei diesen Patienten im MRT die subkortikale graue Substanz vermindert. Dies betraf neben dem Kleinhirn und dem Hirnstamm auch vor allem das von HAND betroffene Frontalhirn, welches für Exekutivfunktionen von entscheidender Bedeutung ist. Erstaunlicherweise kam es nicht zu einer Beeinträchtigung der exekutiven und motorischen Funktionen der mit INSTIs behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (O'Halloran et al., 2019). Diese Ergebnisse scheinen zum Teil widersprüchlich, zudem ist die Studie aufgrund weniger Probanden nicht ausreichend statistisch gestützt.

Insgesamt ist der Effekt von Integrasehemmern auf die Entwicklung von HAND in der Literatur bisher nicht eindeutig geklärt.

In der Patientengruppe, die eine Therapie mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) und einem *Nuke-Backbone* erhielten, waren die Ergebnisse ebenfalls nicht eindeutig. Bei Messung der MRC schnitten Patienten mit dieser Kombination jeweils am schlechtesten ab, während sie im *Digit Symbol Test* die besten Ergebnisse erreichten.

NNRTIs gehören zur Standardtherapie der HIV-Infektion. Einige Substanzen wurden wegen guter ZNS-Gängigkeit bis vor Kurzem auch für den primären Einsatz bei HAND empfohlen, so z.B. Nevirapin (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit von NNRTIs auf die Neurokognition. So konnte z.B. Sacktor eine Verbesserung der neurokognitiven Tests nach Beginn einer Therapie mit Nevirapin und einem *Nuke-Backbone* bei 102 HIV-Patienten in Uganda zeigen (Sacktor et al., 2009). Dennoch sind die meisten NNRTIs mittlerweile nicht mehr *firstline*-Medikamente, unter anderem aufgrund der erhöhten Resistenzrate im Vergleich zu anderen Therapeutika. Zudem kommt es vor allem bei der gut ZNS-gängigen Substanz Efavirenz zu relevanten Nebenwirkungen wie Schwindel, Schlafstörungen und psychiatrischen Symptomen. In der untersuchten Kohorte wurden, wie allgemein üblich, viele Patienten mit einer NNRTI-basierter Therapie behandelt. Manche Patienten werden dies auch zum jetzigen Zeitpunkt noch, dies entspricht bei guter Verträglichkeit und stabiler Symptomatik einem sinnvollen Konzept zur Vermeidung unnötiger Therapiewechsel. Heutzutage wird meist auf Efavirenz verzichtet, sofern möglich (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Inwieweit die hier untersuchten Patienten jedoch während der neurokognitiven Tests unter genannten ZNS-typischen Nebenwirkungen litten, welche die Ergebnisse beeinflussen, ist aus den ermittelten Daten nicht ersichtlich. Bezüglich des Vergleichs der NNRTIs mit anderen Therapieregimen in der Wirksamkeit auf HAND gibt es in der Literatur unterschiedliche Erkenntnisse.

Winston et al. zeigten z.B. in einer Studie, dass die neuronale Erholung, gemessen an MRT-Veränderungen, im Therapiearm mit zwei NRTIs und dem NNRTI Efavirenz am besten war. Dies wurde unter anderem auf die gute ZNS-Gängigkeit der NNRTIs und insbesondere von Efavirenz zurückgeführt. Bei den neurokognitiven Testungen hingegen schnitten die Patienten mit einem NNRTI-basierten Therapieregime im Vergleich zu einer Therapie mit vier NRTIs schlechter ab (Winston et al., 2010). Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer weiteren Studie von Winston et al. aus dem Jahre 2012, in der die gleichen Medikamentenkombinationen getestet wurden. Hier schnitten die Patienten, die Efavirenz einnahmen, schlechter ab als die unter einer PI-basierten Therapie oder die unter der Gabe von vier NRTIs (Winston et al., 2012). Limitierend ist hier anzumerken, dass jeweils kleine Patientengruppen untersucht wurden (n=30 bzw. 28). Die schlechteren Ergebnisse der NNRTI-Gruppe wurden unter anderem mit den neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Efavirenz begründet. Es bleibt unklar, ob dieses Ergebnis unter einem anderen NNRTI genauso ausgefallen wäre.

Auch bezüglich der Proteaseinhibitor-basierten Therapie konnten keine eindeutigen Tendenzen festgestellt werden. Im *Grooved Pegboard Test* der nicht-dominanten Hand schnitten die Patienten mit PI-Einnahme am besten ab, während bei der Testung der dominanten Hand die Patienten mit NNRTI-Einnahme am besten waren. Im *Stroop Color Test* schnitten die Patienten mit PI-Gabe am schlechtesten ab.

Die zum Teil schlechten Ergebnisse lassen sich ggf. mit der eingeschränkten ZNS-Gängigkeit einiger PIs begründen (Yilmaz et al., 2012).

In anderen Arbeiten konnte hingegen eine gute Wirksamkeit der Proteaseinhibitoren auf HAND festgestellt werden. Sacktor zeigte in einer kleinen Studie aus dem Jahr 2000, dass sich vor allem die motorischen Fähigkeiten unter Gabe von PI-basierter HAART besserten. Hier war die Verbesserung vor allem im Bereich der nicht-dominanten Hand ersichtlich, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit vereinbar ist (Sacktor et al., 2000). Bezüglich der Vergleichbarkeit der PI-Gabe mit anderen Medikamentenregimen im Hinblick auf HAND ist die Studienlage unzureichend.

Zusätzlich zu dem Vergleich der verschiedenen Medikamentengruppen bzgl. der Testleitungen wurde der kumulative Anteil der erfolgreich suppressierten Patienten ohne kognitive Einschränkungen in Bezug auf die Dauer der HIV-Positivität und die jeweilige Medikamentenkombination zu diesem Zeitpunkt untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass im Verlauf der Erkrankung immer mehr Patienten kognitiv eingeschränkt sind. Dies entspricht der allgemein anerkannten Tatsache, dass eine längere Erkrankungsdauer mit dem Auftreten von HAND assoziiert ist (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

Hinsichtlich der Medikamentenkombinationen zeigten sich unterschiedliche Auswirkungen auf die Inzidenz kognitiver Defizite im Laufe der Erkrankung.

Es konnte ein signifikant höherer Anteil von unbeeinträchtigten Patienten unter einer INSTI-basierten Therapie früh im Krankheitsverlauf detektiert werden, während es ab einer Erkrankungsdauer von ca. 15 Jahren zu einer signifikant höheren Inzidenz kognitiver Defizite in dieser Therapiegruppe im Vergleich zu den anderen Medikamentenkombinationen kam.

Dies bedeutet, dass bei kurzer Dauer der HIV-Positivität eine Therapie mit einem Integrasehemmer hinsichtlich der Neurokognition vorteilhafter zu sein scheint als

eine Therapie mit einem Proteaseinhibitor oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor. Dies könnte in der bereits zuvor erwähnten raschen Absenkung der Viruslast durch die INSTIs begründet sein.

Zudem lässt sich aus den Daten ableiten, dass eine systemisch erfolgreiche Therapie mit Integrasehemmern im Verlauf keine Vorteile mehr hinsichtlich der Entwicklung kognitiver Defizite bringt.

Hier ist jedoch zu beachten, dass es zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Daten erst seit ca. 13 Jahren die Medikamentengruppe der INSTIs gab. Somit hatten Patienten unter Integrasehemmern, die bereits länger erkrankt waren, vorher andere Medikamentenkombinationen erhalten. Folglich bringt es für das ZNS keinen Vorteil, Patienten mit einer INSTI-basierten Kombination zu behandeln, wenn diese bereits seit vielen Jahren mit anderen Kombinationen vorbehandelt waren.

Diese Erkenntnisse unterstützen die in Kapitel 4.2.1 diskutierte Beobachtung, dass eine frühe systemisch wirksame Therapie und nicht die dauerhaft systemisch wirksame entscheidend für den Verlauf von HAND ist.

Ähnliche Beobachtungen bzgl. des Einflusses des erfolgreichen Therapiebeginns wurden bereits für andere Medikamentenkombinationen gemacht. So konnte in der Arbeit von Robertson et al. eine vergleichbare Wirkung eines NNRTI-basierten Regimes im Vergleich zur Gabe eines PI-basierten Regimes auf die Neurokognition festgestellt werden. Es zeigte sich eine Assoziation zu einer guten systemischen Suppression zu Beginn und der Leistung im *Grooved Pegboard Test* im Verlauf (Robertson et al., 2012). Dies lässt ebenfalls darauf schließen, dass vor allem eine frühzeitig systemisch effektive Therapie entscheidend ist.

Einschränkend ist hier anzumerken, dass in dieser Arbeit nur die jeweils eingenommene antiretrovirale Medikation erfasst wurde. Unberücksichtigt bleiben somit vorherige Medikamentenwechsel und die Dauer der Einnahme des jeweiligen Präparats. Ab einer Erkrankungsdauer von ca. 15 Jahren spielt dies zumindest für die Gruppe der INSTIs keine wesentliche Rolle, da diese erst vor 13 Jahren auf den Markt kamen. Für die restlichen Medikamentenkombinationen hingegen ist dies eine wichtige Zusatzinformation, welche hier nicht abgebildet wird. Gerade im Bereich der NNRTIs kommt es häufig zu Resistenzen mit nachfolgend virologischem Therapieversagen. Bei therapienaiven Patienten liegt diese Rate bei 2-6% (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Dies hat meist einen Wechsel der Medikation zur Folge. Andere Gründe für einen solchen Wechsel wären eine schlechte Verträglichkeit oder fehlende Wirksamkeit, z.B. auf die Neurokognition. Auch in der Gruppe der Integrasehemmer kann es in den ersten Beobachtungsjahren, also bis zu einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren, erst im Verlauf dieses Zeitraumes zu einem Wechsel zu dieser Medikation gekommen sein.

Um den Effekt der jeweiligen Medikamentengruppe auf die Neurokognition über den zeitlichen Verlauf der Erkrankung noch besser beurteilen zu können, sollte in zukünftigen Arbeiten eine Gruppierung hinsichtlich der Therapiewechsel, der Initia-
ltherapie und der Dauer der jeweiligen Medikamenteneinnahme erfolgen.

Es gibt weitere Limitationen bei Betrachtung der ermittelten Daten im Hinblick auf die Wirksamkeit einzelner Medikamentenkombinationen.

Ein viel diskutierter Aspekt bei der Therapie von HAND ist der *CPE-Score* (*CNS penetration effectiveness-Score*). Es gibt Arbeiten, die eine Therapie mit hohem CPE-Score als vorteilhaft für die Neurokognition herausstellen (Cysique et al., 2009; Carvalhal et al., 2016). Andere Autoren hingegen fanden eine schlechte oder keine Assoziation des CPE-Scores mit den Testergebnissen (Marra et al.,

2009; Swanta et al., 2020). Hier wurde die Analyse auf die systemische Effektivität, also die Plasma-Viruslast beschränkt. Es erfolgte somit keine Erfassung des CPE-Scores oder der HIV-RNA-Werte im Liquor.

Zudem wurden die Medikamente nur hinsichtlich ihrer Gruppenzugehörigkeit eingeteilt. Es erfolgte keine Analyse der einzelnen Substanzen. Innerhalb der Medikamentengruppen gibt es z.T. große Unterschiede in der systemischen Wirksamkeit und der Resistenzlage. Die Datenlage bzgl. der Wirksamkeit einzelner Substanzen oder Substanzklassen auf HAND ist in der Literatur nicht eindeutig, wie zuvor erläutert. Eventuell kann eine Betrachtung einzelner Wirkstoffe mehr Aufschluss über die Wirksamkeit der antiretroviralen Medikation auf HAND ergeben. Hierfür sind weitere longitudinale Studien erforderlich, ggf. unter fokussierter Betrachtung der momentan in den Leitlinien der HIV-Therapie empfohlenen Substanzen.

Begleitmedikationen wurden ebenfalls nicht betrachtet. Vor allem bei den PIs aber auch bei den NNRTIs kommt es durch die Interaktion mit dem Cytochrom-P-450-System zu Wechselwirkungen mit einigen Medikamenten mit der möglichen Folge eines Wirkungsverlustes (Hoffmann und Rockstroh, 2014).

Aufgrund der Weiterentwicklung der ART, den neu verfügbaren Substanzen und sich ständig erneuernden Leitlinien haben sich auch die Verordnungsgewohnheiten der Ärzte im Laufe der Jahre verändert. Dies muss ebenfalls bei Betrachtung dieser Daten berücksichtigt werden. Waren zu Beginn des Betrachtungszeitraumes nur wenige Präparate verfügbar, kamen neue Präparate wie die INSTIs im Zeitalter der cART hinzu. Somit liegen insgesamt weniger Daten zur Entwicklung unter einer INSTI-basierten im Vergleich zu einer PI- oder NNRTI-basierten Therapie vor.

Zusammenfassend konnte bei dem Vergleich der Therapieregime kein eindeutiger Vorteil einer bestimmten Medikamentengruppe für die Neurokognition abgeleitet werden, wobei es Hinweise auf einen positiven Effekt der Kombination eines *Nuke-Backbones* mit Integrasehemmern auf die motorische Funktionsdomäne gab.

Es ließ sich weiterhin beobachten, dass eine frühe Therapie mit einer INSTI-basierten Kombination Vorteile hinsichtlich der Entwicklung kognitiver Defizite bringt.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass vor allem die frühe systemisch effektive Therapie entscheidend für die Entwicklung und den Verlauf von HAND ist. Aufgrund der guten und schnellen antiretroviralen Wirksamkeit von Integrasehemmern ist die momentane Empfehlung zu deren bevorzugten Einsetzen bei der Therapie von HAND nachvollziehbar.

4.2.3 Vergleich der HAART-Ära (1996-2007) mit der cART-Ära (2007-2015, 2015-2019)

In Kapitel 3.3.3 wurden die neurokognitiven Testergebnisse im Hinblick auf die verschiedenen Therapiezeiträume untersucht. Es erfolgte ein Vergleich zwischen HAART- und cART-Ära, wobei die HAART-Ära den Zeitraum von 1996 bis 2007

und die cART-Ära die Zeiträume von 2007 bis 2015 und von 2015 bis 2019 umfasst.

Bei Messung der MRC zeigten sich in der HAART-Ära die besten Testergebnisse, während in den anderen Tests in der cART-Ära die besten Ergebnisse verzeichnet wurden.

Die schlechteren Ergebnisse der MRC in der cART-Ära entsprechen zunächst nicht den Erwartungen einer Besserung der Neurokognition unter modernen Therapiekonzepten.

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass im Laufe der Jahre mit zunehmender Suppression auch diejenigen Patienten erfasst wurden, bei denen bereits eine Vorschädigung der Neurokognition, z.B. durch eine ineffektive Vortherapie, vorhanden war (vgl. Kapitel 4.2.1). Dies kann zu schlechteren Testergebnissen bei gleichzeitig besserer Suppressionsrate des Patientenkollektivs im Verlauf des Beobachtungszeitraumes geführt haben.

Ein weiterer Faktor, der die schlechteren Testergebnisse in der cART-Ära hervorrufen kann, ist das zunehmende Alter der Patienten. Ein großer Teil der Patienten ließ sich über viele Jahre in der Neuro-Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf untersuchen. Wie bereits in den Kapiteln 4.1.2 und 4.2.1 erläutert, hat das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Neurokognition.

Im Bereich der anderen kognitiven Domänen ließen sich hingegen die besten Ergebnisse in der ersten oder zweiten Phase der cART-Ära detektieren. Dies steht in einem Widerspruch zu den eben genannten Erkenntnissen. Eine Erklärung hierfür kann erneut die unterschiedliche Aussagekraft der Testungen sein. Es ist bekannt, dass die Messung der MRC auch subklinische Defizite detektiert und gut für das Monitoring des Effekts der antiretroviralen Therapie geeignet ist (Arendt et al., 2001). Somit ist vor allem im Bereich der motorischen Tests von validen Ergebnissen auszugehen.

Im *STROOP Color Test* und *Digit Symbol Test* zeigten sich in der ersten Phase der cART zunächst gebesserte und nachfolgend wieder verschlechterte Testergebnisse. Die erreichten Prozentränge im *Grooved Pegboard Test* zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen den betrachteten Zeiträumen. Somit sind die Ergebnisse nicht eindeutig im Hinblick auf eine Verbesserung oder Verschlechterung im Rahmen der cART.

Limitierend bei Betrachtung dieser Daten ist anzumerken, dass retrospektiv die Testergebnisse aller erfolgreich supprimierten Patienten in den jeweiligen Zeiträumen betrachtet wurden. Diese Auswertung erlaubt somit keine Aussage über den Verlauf einzelner Patienten über die verschiedenen Therapiephasen. Es ist ebenfalls keine Aussage darüber möglich, wann eine Therapie begonnen wurde bzw. wie lange der Patient bereits therapiert wurde. Es kann hier nur gezeigt werden, wie die in diesem Zeitraum erfolgreich supprimierten Patienten in den Testungen abgeschnitten haben. Für die Frage nach dem Effekt einer in der jeweiligen Phase begonnenen Therapie auf die Neurokognition müsste in weiteren Studien eine Gruppierung hinsichtlich des Therapiebeginns erfolgen und die Patienten prospektiv nachverfolgt werden.

In der Literatur gibt es bisher keine groß angelegten Studien, die die Zeiträume der HAART- und cART-Ära, wie sie hier aufgeführt sind, direkt hinsichtlich der

Neurokognition vergleichen. Es gibt jedoch einige Arbeiten, die über eine Persistenz der neurokognitiven Defizite trotz erfolgreicher systemischer Therapie im Zeitalter der cART berichten.

In der Arbeit von Sacktor aus dem Jahr 2016, die bereits in Kapitel 4.2.1 Erwähnung findet, ließ sich eine Zunahme der Prävalenz von HAND im Verlauf des Beobachtungszeitraumes erkennen, welcher sich über den hier untersuchten ersten Zeitraum der cART-Ära erstreckt. Es wurden in dieser Studie 561 Probanden in den Zeiträumen 2007-2008, 2009-2010 und 2011-2012 untersucht. Hier konnte die Prävalenz von HAND mit 25% während der ersten beiden Perioden und 31% während der letzten Periode festgelegt werden. Der Anstieg der Prävalenz zwischen 2009-2010 und 2011-2012 war signifikant. Es wurden nur homosexuelle und bisexuelle Männer untersucht. Zudem wurden alle Patienten hinsichtlich HAND betrachtet und nicht nur die effektiv supprimierten Patienten. Es wurden keine Suppressionsraten in den unterschiedlichen Zeiträumen angegeben, sondern es wurde lediglich zu Beginn eine erfolgreiche Suppression bei 70% der Probanden verzeichnet (Sacktor et al., 2016).

Eine Arbeit von Heaton et al. verglich die Neurokognition in der prä-cART-Ära mit der cART-Ära, wobei die Jahre 1988-1995 und 2000-2007 erfasst wurden, die vor der HAART-Ära bzw. im letzten Abschnitt der HAART-Ära in dieser Analyse liegen. Auch er konnte eine höhere Prävalenz von neurokognitiven Defiziten in der cART-Ära detektieren (38,8% in der cART-Ära vs. 37,4% in der prä-cART-Ära) (Heaton et al., 2011).

Heaton konnte mit seiner Arbeitsgruppe in einer anderen Studie eine Prävalenz von 32,7% für ANI in einer großen Kohorte ohne schwere Begleiterkrankungen feststellen. Die Häufigkeit für MND wurde mit 11,7 % angegeben, die der schwersten Form, der HAD, mit nur 2,4%. Dies spricht für eine weiterhin hohe Prävalenz von milden kognitiven Defiziten, während die schweren Formen von HAND seltener wurden. In der Studie wurden die Patienten zwischen 2003 und 2007 rekrutiert, welches von den Autoren als cART bezeichnet wurde. Der Zeitraum entspricht in dieser Arbeit dem letzten Teil der HAART-Ära (Heaton et al., 2010).

Die genannten Arbeiten gleichen nicht diesem Studienkonzept, vor allem hinsichtlich der gewählten Zeiträume und der Dauer der Untersuchungen. Dennoch entspricht die Kernaussage der Persistenz neurokognitiver Defizite in Zeiten moderner Therapieverfahren weitgehend der Erkenntnis über die schlechteren motorischen Messungen zu Zeiten der cART im Vergleich zur HAART-Ära.

Neben den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen wurden auch die jeweiligen Suppressionsraten in den einzelnen Therapiephasen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Suppressionsrate im Laufe der Beobachtungszeit zunahm, am höchsten war sie im letzten Therapiezeitraum zwischen 2015 und 2019 mit 75,2%.

Bei der Interpretation der Suppressionsraten muss erneut das retrospektive Konzept dieser Arbeit beachtet werden. Es werden in den jeweiligen Phasen alle Tests der zu diesem Zeitpunkt erfolgreich supprimierten Patienten gezählt. Somit sind nicht nur kürzlich erfolgreich suppressierte Patienten erfasst, sondern auch Langzeitpatienten, die über mehrere Phasen hinweg supprimiert blieben. Es ist anzunehmen, dass es vor allem durch die neueren Therapien in der cART-Ära auch zu einer Suppression bisher nicht erfolgreich therapierter Patienten kam und daher die Rate an erfolgreich supprimierten Probanden ansteigt. Es lässt sich je-

doch anhand dieser Auswertung keine sichere Aussage bezüglich der Effektivität der neuen Therapiekonzepte treffen.

Hingegen konnten im Bereich der Korrelationen mit der erfolgreichen Suppression Daten erhoben werden, welche den positiven Effekt der cART auf die Viruslast herausstellen. Die erfolgreiche Suppression korrelierte signifikant mit der jeweiligen Therapiephase sowie mit der Therapie nach 2007. Dies bedeutet, dass Patienten besser supprimiert waren, wenn sie zu Zeiten der cART-Ära und vor allem nach 2015, also nach Einführung des frühen Therapiebeginns, eine Therapie angingen.

Somit lässt sich insgesamt eine bessere Suppression in der cART-Ära im Vergleich zur HAART-Ära feststellen.

Bezüglich der zunehmenden Suppressionsrate im Laufe des Beobachtungszeitraumes sind die Ergebnisse mit denen anderer großer Studien vergleichbar.

So untersuchte die Arbeitsgruppe von Gale 1814 Patienten im *Washington DC Veterans Center*. Der Einschluss in die Studie war unabhängig davon, ob sie eine antiretrovirale Therapie erhielten oder nicht. Es wurden jeweils die einzelnen Jahre und nicht wie hier speziell die Zeiträume der HAART und cART-Ära betrachtet. Es konnte ein Anstieg der effektiv supprimierten Patienten von 29% im Jahr 1999 auf 72% im Jahr 2011 beobachtet werden (Gale et al., 2013b).

Auch andere Studien aus der Schweiz und den USA konnten eine Zunahme der Suppressionsrate im Laufe der Jahre feststellen, wobei überwiegend die HAART-Ära betrachtet wurde (Das et al., 2010; Ledergerber et al., 2011; Althoff et al., 2012). In Kapitel 1.2.3 wurden die Ergebnisse dieser Arbeiten und die regional unterschiedliche Suppressionsrate näher erläutert.

Epidemiologische Daten aus Deutschland zeigen ebenfalls eine Zunahme der erfolgreich therapierten HIV-Patienten über die Jahre. So waren im Jahr 2016 80% der diagnostizierten HIV-Patienten erfolgreich supprimiert (Robert Koch-Institut, 2017). Im Jahr 2018 war der Anteil der erfolgreich Supprimierten bereits auf 88% angestiegen (Robert Koch-Institut, 2019). Diese Werte sind höher als die in dieser Analyse ermittelten, im Zeitraum zwischen 2015 und 2019 waren hier nur 75,2 % der Probanden erfolgreich supprimiert. Die Diskrepanz dieser Werte lässt sich u.a. durch einen anderen Grenzwert für die supprimierte Viruslast erklären. Wurde in dieser Studie ein Wert von 50 Kopien/ml als untere Nachweisgrenze definiert, war es beim RKI ein Wert von 200 Kopien/ml. Somit wurden beim Robert Koch Institut vergleichsweise mehr Patienten als erfolgreich supprimiert eingestuft. Zudem wurden hier Durchschnittswerte über mehrere Jahre erfasst, sodass diese für die einzelnen Jahre, vor allem in den späteren, auch höher ausfallen könnten. Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit also weitgehend mit den aktuellen epidemiologischen Daten aus Deutschland überein.

Die in dieser Arbeit betrachteten Zeiträume wurden aufgrund verschiedener Meilensteine in der HIV-Therapie ausgewählt, welche in unterschiedlichem Ausmaß einen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Im Jahr 2007 wurde die neue Klassifikation für HAND verabschiedet. In diesem Zusammenhang wurden vor allem durch die Einführung des Begriffs ANI (*asymptomatic neurocognitive impairment*) auch leichtere kognitive Störungen erfasst und als HAND bezeichnet (Antinori et al., 2007). Dies zog ein anderes Bewusstsein für die Erkrankung nach sich. Es ist anzunehmen, dass es bereits zu diesem Zeitpunkt therapeutische Konsequenzen im Sinne eines früheren Therapiebeginns

nach sich zog. Zudem wurden in Studien mit der neuen Klassifikation mehr Patienten als kognitiv beeinträchtigt eingestuft. Dies sollte bei Betrachtung einiger hier aufgeführter Studien beachtet werden. Bei den Daten dieser Arbeit wurde keine Klassifikation hinsichtlich der drei Schweregrade vorgenommen, sodass dies hier nicht ins Gewicht fällt.

Ein weiterer Meilenstein war 2007 die Einführung der Integrasehemmer, mit der das Zeitalter der cART-Ära startete (Hoffmann und Rockstroh, 2014). Die Tatsache, dass ein Therapiebeginn ab 2007 mit einer besseren Suppression korreliert, deutet auf eine gute systemische Wirksamkeit von Integrasehemmern bzw. der cART im Vergleich zur vorherigen Therapie hin. Der Einfluss einer INSTI-basierten Therapie auf die Neurokognition wird in Kapitel 4.2.2 ausführlicher diskutiert.

Im Jahr 2015 kam es nach Bekanntwerden der Ergebnisse der START-Studie zu einem Wandel in der HIV-Therapie. Ab diesem Zeitpunkt erhielten alle HIV-Patienten, unabhängig von serologischen Markern wie CD4+-Zellzahl oder Viruslast eine antiretrovirale Therapie (World Health Organization, 2016). Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit ist ersichtlich, dass die Patienten besser supprimiert waren, wenn sie in einer späteren Therapiephase, also bestenfalls in der zweiten Phase der cART-Ära ab 2015, therapiert wurden. Die beste Suppressionsrate wurde ebenfalls in dem Zeitraum nach 2015 erreicht. Dies stützt die bereits in Kapitel 4.2.1 diskutierte Erkenntnis, dass ein früher Therapiebeginn, wie er nach 2015 praktiziert wird, entscheidend für die Entwicklung von HAND ist.

Insgesamt zeigten sich schlechtere Werte bei Messung der MRC in der cART-Ära im Vergleich zur HAART Ära. Dies entspricht weitgehend den Erkenntnissen anderer Autoren über die Persistenz neurokognitiver Defizite in der cART-Ära. Hinsichtlich der anderen Funktionsdomänen waren die Ergebnisse nicht eindeutig.

Es konnte eine bessere Suppressionsrate in der cART-Ära im Vergleich zur HAART-Ära detektiert werden. Zudem waren die Patienten besser supprimiert, wenn sie in der cART-Ära und vor allem mit einem Therapiebeginn nach 2015 behandelt wurden. Dies lässt auf einen positiven Effekt der neuen Medikamente im Rahmen der cART, wie z.B. die Integrasehemmer, und des frühen Therapiebeginns seit dem Bekanntwerden der Ergebnisse der START-Studie schließen.

4.3 **Schlussfolgerungen und Ausblick**

Insgesamt lässt sich die Fragestellung dieser Arbeit, ob eine erfolgreiche Suppression der Viruslast im Blut eine gute Therapie der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung bedeutet, nicht abschließend beantworten.

Es lässt sich aber anhand dieser Daten feststellen, dass nicht die dauerhaft erfolgreiche, sondern die frühzeitig erfolgreiche Suppression der Plasmaviruslast eine gute Therapie von HAND darstellt.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines frühen Therapiebeginns. Der sofortige Therapiebeginn nach Diagnosestellung ist bereits fest in den Leitlinien verankert (vgl. Kapitel 1.3.3).

Zudem ist die jetzige antiretrovirale Medikation entscheidend, welche eine möglichst rasche Suppression der Plasmaviruslast bewirkt. Es lässt sich hier kein eindeutiger Benefit für eine Medikamentenkombination herausstellen. Die Daten weisen jedoch auf einen positiven Effekt der neuen Therapieregime im Rahmen der cART hin, insbesondere der Integrasehemmer. Die aktuellen Empfehlungen in den Leitlinien besagen, dass INSTIs und ein *Nuke-Backbone* die Therapie der ersten Wahl sind (vgl. Kapitel 1.3.3). Diese Empfehlung lässt sich in Anbetracht der schnellen Suppression der Viruslast unter INSTI-Gabe gut nachvollziehen.

Sicher ist, dass die cART-Ära hinsichtlich der erfolgreichen Suppression der Plasmaviruslast deutliche therapeutische Fortschritte im Vergleich zur HAART-Ära gebracht hat.

In Anbetracht der immer effektiver werdenden antiretroviralen Therapien ist es weiterhin eine wichtige Aufgabe, die frühe Diagnosestellung zu verbessern, um das Ziel der 90-90-90-Regel der UNAIDS in naher Zukunft zu erreichen (vgl. Kapitel 1.1).

Zukünftige Studien sollten prospektiv den Effekt der neuen Therapieregime auf die Neurokognition untersuchen. Hier sollte ein Augenmerk auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns seit der Diagnosestellung sowie die Therapiedauer gerichtet werden, um den Einfluss eines frühen Therapiebeginns auf HAND im Gegensatz zur langfristigen Therapie in Abhängigkeit von der Plasmaviruslast beurteilen zu können.

Im Laufe der nächsten Jahre ist zudem mit weiteren Studien bzgl. der Wirkung von Integrasehemmern auf die Neurokognition zu rechnen. In diesen Studien sollten insbesondere Therapiewechsel mit beachtet bzw. zwischen therapienaiven und vorthera-pierten Patienten unterschieden werden, da dies laut den hier erhobenen Daten einen entscheidenden Einfluss zu haben scheint.

Es gibt zunehmend Arbeiten, welche sich mit der Frage nach geeigneten Biomarkern hinsichtlich der Entwicklung von HAND beschäftigen. So haben z.B. Swanta et al. signifikante Korrelationen von inflammatorischen Biomarkern im Plasma wie CCL8 (*CC-chemokine ligand 8*) und schlechteren Leistungen in den neuropsychologischen Testungen gefunden (Swanta et al., 2020). Es kann angenommen werden, dass in Zukunft alternative Biomarker anstelle der Plasmaviruslast für den klinischen Alltag zur Verfügung stehen werden.

Nach aktueller Studienlage sowie den Erkenntnissen dieser Arbeit sollte die Therapie von HAND so früh wie möglich und mit bereits zu Beginn der Therapie möglichst rasch eintretender erfolgreicher Suppression der Viruslast erfolgen, um HIV-

Patienten bei steigender Lebenserwartung eine gute Lebensqualität bei geringer Morbidität zu ermöglichen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Akoglu, H. (2018) User's guide to correlation coefficients. *Turkish journal of emergency medicine* 18 (3): 91–93.
- Althoff, K. N., Buchacz, K., Hall, I. H., Jinbing, Z., Hanna, D. B., Rebeiro, P., Gange, S. J., Moore, R., Kitahata, M., Gebo, K. A., Martin, J., Justice, A. C., Horberg, M., Hogg, R. S., Sterling, T. R., Cescon, A., Klein, M. B., Thorne, J., Crane, H., Mugavero, M. J., Napravnik, S., Kirk, G. D., Jacobson, L. P., Brooks, J. T. (2012) U.S. Trends in Antiretroviral Therapy Use, HIV RNA Plasma Viral Loads, and CD4 T-Lymphocyte Cell Counts Among HIV-Infected Persons, 2000 to 2008. *Annals of Internal Medicine* 157 (5): 325–335.
- Ances, B. M., Letendre, S. L. (2019) CROI 2019: Neurologic complications of HIV disease. *Topics in antiviral medicine* 27 (1): 26–33.
- Anderson, A. M., Munoz-Moreno, J. A., McCernon, D. R., Ellis, R. J., Cookson, D., Clifford, D. B., Collier, A. C., Gelman, B. B., Marra, C. M., McArthur, J. C., McCutchan, J. A., Morgello, S., Sacktor, N., Simpson, D. M., Franklin, D. R., Heaton, R. K., Grant, I., Letendre, S. L. (2017) Prevalence and Correlates of Persistent HIV-1 RNA in Cerebrospinal Fluid During Antiretroviral Therapy. *The Journal of infectious diseases* 215 (1): 105–113.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C. M., McArthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., Pulliam, L., Robertson, K. R., Sacktor, N., Valcour, V., Wojna, V. E. (2007) Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69 (18): 1789–1799.
- Arendt, G. (2017) Neurokognitive Defizite und Erkrankungen peripherer Nerven und Muskeln bei HIV. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 19 (7-8): 42–50.
- Arendt, G., Evers, S., Frese, A., Gekeler, C., Husstedt, I. W., Leuchtenberg, E., Marziniak, M., Maschke, M., Nolting, T., Poehlke, T., Rosenkranz, T., Schilling, M., Schwarze, S., Straube, E., Wierz, V. (2009) Neurologische Komplikationen bei Menschen mit HIV und Aids. *AIDS Forum DAH* (54): 1–217.
- Arendt, G., Giesen, H. J. von, Hefter, H., Theisen, A. (2001) Therapeutic effects of nucleoside analogues on psychomotor slowing in HIV infection. *AIDS (London, England)* 15 (4): 493–500.
- Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., Strohmeyer, G., Freund, H.-J. (1990) Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *Journal of Neurology* 237 (6): 362–368.
- Arendt, G., Hefter, H., Neuen-Jacob, E., Wist, S., Kuhlmann, H., Strohmeyer, G., Freund, H.-J. (1993) Electrophysiological motor testing, MRI findings and clinical course in AIDS patients with dementia. *Journal of Neurology* 240 (7): 439–445.
- Arendt, G., Nolting, T. (2012) Neuro-AIDS in der cART-Ära. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 80 (8): 450–457.
- Arendt, G., Schlonies, S., Orhan, E., Stüve, O. (2019) Simplification of combination antiretroviral therapy (cART) and the brain-a real-life experience. *Journal of neurovirology* 25 (2): 174–182.
- Benator, D. A., Elmi, A., Rodriguez, M. D., Gale, H. B., Kan, V. L., Hoffman, H. J., Tramazzo, S., Hall, K., McKnight, A., Squires, L. (2015) True durability: HIV virologic suppression in an urban clinic and implications for timing of intensive

- adherence efforts and viral load monitoring. *AIDS and behavior* 19 (4): 594–600.
- Bougea, A., Spantideas, N., Galanis, P., Gkekas, G., Thomaides, T. (2019) Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: Myths and reality. A critical review. *Therapeutic advances in infectious disease* 6 (8): 1-19.
- Bryant, A. K., Ellis, R. J., Umlauf, A., Gouaux, B., Soontornniyomkij, V., Letendre, S. L., Achim, C. L., Masliah, E., Grant, I., Moore, D. J. (2015) Antiretroviral therapy reduces neurodegeneration in HIV infection. *AIDS (London, England)* 29 (3): 323–330.
- Cameron, D. W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., Sun, E., Henry, D., Rode, R., Potthoff, A., Leonard, J. (1998) Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *The Lancet* 351 (9102): 543–549.
- Carvalho, A., Gill, M. J., Letendre, S. L., Rachlis, A., Bekele, T., Raboud, J., Burchell, A., Rourke, S. B. (2016) Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. *Journal of neurovirology* 22 (3): 349–357.
- Charpentier, C., Landman, R., Laouenan, C., Joly, V., Hamet, G., Damond, F., Brun-Vezinet, F., Mentre, F., Descamps, D., Yeni, P. (2012) Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67 (9): 2231–2235.
- Cohen, R. A., Boland, R., Paul, R., Tashima, K. T., Schoenbaum, E. E., Celentano, D. D., Schuman, P., Smith, D. K., Carpenter, C. C. (2001) Neurocognitive performance enhanced by highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. *AIDS (London, England)* 15 (3): 341–345.
- Crowell, T. A., Phanuphak, N., Pinyakorn, S., Kroon, E., Fletcher, J. L., Colby, D., Tipsuk, S., Karnsomlap, P., Laopraynak, N., O'Connell, R. J., Robb, M. L., Ananworanich, J. (2016) Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. *AIDS (London, England)* 30 (12): 1943–1950.
- Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Poehlman Roediger, M., Eberly, L., Weintrob, A., Ganesan, A., Johnson, E., Del Rosario, R., Agan, B. K., Hale, B. R. (2013) Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology* 80 (4): 371–379.
- Cysique, L. A., Brew, B. J., Halman, MD., M., Catalan, J., Sacktor, N., Price, R. W., Brown, S., Hampton Atkinson, H., Clifford, D. B., Simpson, D., Torres, G., Hall, C., Power, C., Marder, K., McArthur, J. C., Symonds, W., Romero, C. (2005) Undetectable Cerebrospinal Fluid HIV RNA and b-2 Microglobulin Do Not Indicate Inactive AIDS Dementia Complex in Highly Active Antiretroviral Therapy–Treated Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 39 (4): 426–429.
- Cysique, L. A., Letendre, S. L., Ake, C., Jin, H., Franklin, D. R., Gupta, S., Shi, C., Yu, X., Wu, Z., Abramson, I. S., Grant, I., Heaton, R. K. (2010) Incidence and nature of cognitive decline over 1 year among HIV-infected former plasma donors in China. *AIDS (London, England)* 24 (7): 983–990.
- Cysique, L. A., Maruff, P., Brew, B. J. (2004) Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus–infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly ac-

- tive antiretroviral therapy eras: A combined study of two cohorts Clinical Report. *Journal of Neurovirology* 10 (6): 350–357.
- Cysique, L. A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S. P., McCutchan, J. A., Heaton, R. K., Ellis, R. J. (2009) Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 73 (5): 342–348.
- Darbyshire, J. H. (1996) Delta: A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *The Lancet* 348 (9023): 283–291.
- Das, M., Chu, P. L., Santos, G.-M., Scheer, S., Vittinghoff, E., McFarland, W., Colfax, G. N., Carr, J. K. (2010) Decreases in Community Viral Load Are Accompanied by Reductions in New HIV Infections in San Francisco. *PloS one* 5 (6): e11068.
- Deeks, S. G., Barbour, J. D., Grant, R. M., Martin, J. N. (2002) Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. *AIDS* 16 (2): 201–207.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) (2020) Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: 1–39, Version 9 vom 03.09.2020, abgerufen am 03.03.2021 unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen: 1–12, Version 2 vom 30.09.2012, abgerufen am 03.04.2020, unter: <https://dgn.org/leitlinien/II-42-2012-diagnostik-und-therapie-hiv-1-assoziiierter-neurologischer-erkrankungen/>.
- Easterbrook, P. J., Ives, N., Waters, A., Mullen, J., O'Shea, S., Peters, B., Gazzard, B. G. (2002) The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS* 11 (16): 1521–1527.
- Eggers, C. für die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA) (2014) HIV-1-assoziierte neurokognitive Störung: Aktuelle Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Der Nervenarzt* 85 (10): 1280–1290.
- Eggers, C., Arendt, G., Hahn, K., Husstedt, I. W., Maschke, M., Neuen-Jacob, E., Obermann, M., Rosenkranz, T., Schielke, E., Straube, E. (2017) HIV-1-associated neurocognitive disorder: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of neurology* 264 (8): 1715–1727.
- Ellero, J., Lubomski, M., Brew, B. (2017) Interventions for Neurocognitive Dysfunction. *Current HIV/AIDS reports* 14 (1): 8–16.
- Ellis, R. J., Badiee, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B., McArthur, J., Morgello, S., McCutchan, J. A., Grant, I. (2011) CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 25 (14): 1747–1751.
- European AIDS Clinical Society (EACS) (2016) Guidelines: Version 8.1 October 2016 1–96, abgerufen am 01.12.2016 unter: https://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
- European AIDS Clinical Society (EACS) (2019) Leitlinien: Version 10.0 November 2019: Deutsch 1–123, abgerufen am 25.03.2020 unter https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf
- Fiebig, E. W., Wright, D.J., Rawal, B. D., Garrett, P. E., Schumacher, R. T., Pedada, L., Heldebrant, C., Smith, R., Conrad, A., Kleinman, S.H., Busch, M.P

- (2003) Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 17 (13): 1871–1879.
- Gale, H. B., Gitterman, S. R., Hoffman, H. J., Gordin, F. M., Benator, D. A., Labriola, A. M., Kan, V. L. (2013a) Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (9): 1340–1343.
- Gale, H. B., Rodriguez, M. D., Hoffman, H. J., Benator, D. A., Gordin, F. M., Labriola, A. M., Kan, V. L. (2013b) Progress realized: trends in HIV-1 viral load and CD4 cell count in a tertiary-care center from 1999 through 2011. *PloS one* 8 (2): e56845.
- Goodkin, K., Miller, E. N., Cox, C., Reynolds, S., Becker, J. T., Martin, E., Selnes, O. A., Ostrow, D. G., Sacktor, N. (2017) Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: Evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. *The Lancet HIV* 4 (9): e411-e422.
- Gott, C., Gates, T., Dermody, N., Brew, B. J., Cysique, L. A. (2017) Cognitive change trajectories in virally suppressed HIV-infected individuals indicate high prevalence of disease activity. *PloS one* 12 (3): e0171887.
- Grabar, S. (2000) Clinical Outcome of Patients with HIV-1 Infection according to Immunologic and Virologic Response after 6 Months of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Annals of Internal Medicine* 133 (6): 401–410.
- Grant, P. M., Tierney, C., Budhathoki, C., Daar, E. S., Sax, P. E., Collier, A. C., Fischl, M. A., Zolopa, A. R., Balamane, M., Katzenstein, D. (2013) Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV clinical trials* 14 (6): 284–291.
- Hahn, K., Maschke, M., Eggers, C., Husstedt, I. W., Arendt, G. (2016) Update HIV und Neurologie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 141 (1): 51–57.
- Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Rivera-Mindt, M., Vigil, O. R., Taylor, M. J., Collier, A. C., Marra, C. M., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., McCutchan, J. A., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T. L., Wong, J., Grant, I. (2010) HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 75 (23): 2087–2096.
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Deutsch, R., Letendre, S., Ellis, R. J., Casaletto, K., Marquie, M. J., Woods, S. P., Vaida, F., Atkinson, J. H., Marcotte, T. D., McCutchan, J. A., Collier, A. C., Marra, C. M., Clifford, D. B., Gelman, B. B., Sacktor, N., Morgello, S., Simpson, D. M., Abramson, I., Gamst, A. C., Fennema-Notestine, C., Smith, D. M., Grant, I. (2015) Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: The longitudinal CHARTER study. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 60 (3): 473–480.
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., Leblanc, S., Corkran, S. H., Duarte, N. A., Clifford, D. B., Woods, S. P., Collier, A. C., Marra, C. M., Morgello, S., Mindt, M. R., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Wolfson, T., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Simpson, D. M., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T. L., Wong, J., Grant, I. (2011) HIV-associated neurocognitive disorders before and during the

- era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *Journal of neurovirology* 17 (1): 3–16.
- Ho, D. D. (1995) Time to Hit HIV, Early and Hard. *The New England journal of medicine* 333 (7): 450–451.
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (2014) HIV 2014/2015. Medizin Fokus Verlag, Hamburg.
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (2018) HIV 2018/2019. Medizin Fokus Verlag, Hamburg.
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (2020) HIV 2020/2021. Medizin Fokus Verlag, Hamburg.
- Holodniy, M. (1999) Viral load monitoring in HIV Infection. *Current Infectious Disease Reports* 1 (5): 497–503.
- Hughes, M. D., Johnson V.A., Hirsch, M. S., Bremer, J. W. , Elbeik, T., Erice, A., Kuritzkes, D. R. , Scott, W A, Spector, S. A., Basgoz, N., Fischl, M. A., D'Aquila, R. T. (1997) Monitoring Plasma HIV-1 RNA Levels in Addition to CD4+ Lymphocyte Count Improves Assessment of Antiretroviral Therapeutic Response. *Annals of Internal Medicine* 126 (12): 929.
- Husstedt, I. W., Reichelt, D., Neuen-Jakob, E., Hahn, K., Kästner, F., Einsiedel, R. von, Vielhaber, B., Arendt, G., Evers, S. (2009) Hochaktive antiretrovirale Therapie bei Neuro-AIDS. Nebenwirkungen auf das Nervensystem und Interaktionen. *Der Nervenarzt* 80 (10): 1133-4, 1136-8, 1140-2.
- Jaeger, J. (2018) Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *Journal of clinical psychopharmacology* 38 (5): 513–519.
- Justman, J., Ellman, T., Donnell, D., Duong, Y., Reed, J., Bicego, G., Ehrenkranz, P., Wang, L., Bock, N., Nkambule, R. (2014) Population HIV Viral Load Estimate in Swaziland: Assessing ART Program Effectiveness and Transmission Potential: Swaziland HIV Incidence Measurement Survey (SHIMS). Presented at the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013, Atlanta, Georgia, abgerufen am 27.12.2020 unter: http://files.icap.columbia.edu/shims/files/uploads/SHIMS_2nd_Report-Oct_2014.pdf.
- Laprise, C., Pokomandy, A. de, Baril, J.-G., Dufresne, S., Trottier, H. (2013) Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: Results from 12 years of observation. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 57 (10): 1489–1496.
- Laraque, F., Mavronicolas, H. A., Robertson, M. M., Gortakowski, H. W., Terzian, A. S. (2013) Disparities in community viral load among HIV-infected persons in New York City. *AIDS* 27 (13): 2129–2139.
- Law, M. G., Woolley, I., Templeton, D. J., Roth, N., Chuah, J., Mulhall, B., Canavan, P., McManus, H., Cooper, D. A., Petoumenos, K. (2011) Trends in detectable viral load by calendar year in the Australian HIV observational database. *Journal of the International AIDS Society* 14 (1): 1–10.
- Ledergerber, B., Battegay, M., Bernasconi, E., Cavassini, M., Furrer, H., Hirschel, B., Rickenbach, M., Vernazza, P., Weber, R. (2011) Trends over time of virological and immunological characteristics in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV medicine* 12 (5): 279–288.
- Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B. B., McArthur, J. C., McCutchan, J. A., Morgello, S., Simpson, D.,

- Grant, I., Ellis, R. J. (2008) Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of neurology* 65 (1): 65–70.
- Maggiolo, F., Callegaro, A., Cologni, G., Bernardini, C., Velenti, D., Gregis, G., Quinzan, G., Soavi, L., Iannotti, N., Malfatto, E., Leone, S. (2012) Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 60 (5): 473–482.
- Maman, D., Chilima, B., Masiku, C., Ayoub, A., Masson, S., Szumilin, E., Peeters, M., Ford, N., Heinzelmann, A., Riche, B., Etard, J.-F. (2016) Closer to 90–90–90. The cascade of care after 10 years of ART scale-up in rural Malawi: A population study. *Journal of the International AIDS Society* 19 (1): 20673.
- Maman, D., Zeh, C., Mukui, I., Kirubi, B., Masson, S., Opolo, V., Szumilin, E., Riche, B., Etard, J.-F. (2015) Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 29 (12): 1557–1565.
- Marra, C. M., Zhao, Y., Clifford, D. B., Letendre, S., Evans, S., Henry, K., Ellis, R. J., Rodriguez, B., Coombs, R. W., Schifitto, G., McArthur, J. C., Robertson, K. (2009) Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 23 (11): 1359–1366.
- May, M. T., Sterne, J. A., Costagliola, D., Sabin, C. A., Phillips, A. N., Justice, A. C., Dabis, F., Gill, J., Lundgren, J., Hogg, R. S., de Wolf, F., Fätkenheuer, G., Staszewski, S., d'Arminio Monforte, A., Egger, M., Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (2006) HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis. *The Lancet* 368 (9534): 451–458.
- McArthur, J. C., Brew, B. J., Nath, A. (2005) Neurological complications of HIV infection. *The Lancet Neurology* 4 (9): 543–555.
- McCutchan, J. A., Wu, J. W., Robertson, K., Koletar, S. L., Ellis, R. J., Cohn, S., Taylor, M., Woods, S., Heaton, R., Currier, J., Williams, P. L. (2007) HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 21 (9): 1109–1117.
- Mellors, J. W., Munoz, A., Giorgi, J. V., Margolick, J. B., Tassoni, C. J., Gupta, P., Kingsley, L. A., Todd, J. A., Saah, A. J., Detels, R., Phair, J. P., Rinaldo, C. R., JR (1997) Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of internal medicine* 126 (12): 946–954.
- Oehlschläger, F., Schwille, P., Eigen, M. (1996) Detection of HIV-1 RNA by nucleic acid sequence-based amplification combined with fluorescence correlation spectroscopy. *Biochemistry* 93 (23): 12811–12816.
- O'Halloran, J. A., Cooley, S. A., Strain, J. F., Boerwinkle, A., Paul, R., Presti, R. M., Ances, B. M. (2019) Altered neuropsychological performance and reduced brain volumetrics in people living with HIV on integrase strand transfer inhibitors. *AIDS* 33 (9): 1477–1483.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2016) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 1–277, abgerufen am 13.02.2016 unter: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2019). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 1–379, abgerufen am 19.08.2020 unter: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

- Parekh, B., Phillips, S., Granade, T. C., J. Baggs, J., Hu, D. J., Respass, R. (1999) Impact of HIV Type 1 Subtype Variation on Viral RNA Quantitation 15 (2): 133–142.
- Peluso, M. J., Ferretti, F., Peterson, J., Lee, E., Fuchs, D., Boschini, A., Gisslen, M., Angoff, N., Price, R. W., Cinque, P., Spudich, S. (2012) Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS* 26 (14): 1765–1774.
- Phillips, A. N., Miller, V., Sabin, C., Cozzi Lepri, A., Klauke, S., Bickel, M., Doerr, H. W., Hill, A., Staszewski, S. (2001) Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS* 15 (18): 2379–2384.
- Phillips, A. N., Youle, M., Lampe, F., Sabin, C. A., Hill, A., Ransom, D., Gumley, H., Loveday, C., Lipman, M., Johnson, M. (2002) CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm³ and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS* 16 (7): 1073–1075.
- Polis, M. A., Sidorov, I. A., Yoder, C., Jankelevich, S., Metcalf, J., Mueller, B. U., Dimitrov, M. A., Pizzo, P., Yarchoan, R., Dimitrov, D. S. (2001) Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *The Lancet* 358 (9295): 1760–1765.
- Robert Koch-Institut (2017) Epidemiologisches Bulletin 47: 23. November 2017 / Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health: 531–548, abgerufen am 07.06.2020 unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47_17.pdf
- Robert Koch-Institut (2019) Epidemiologisches Bulletin 46: 14. November 2019 / Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health: 483–504, abgerufen am 29.03.2020 unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf
- Robertson, K., Jiang, H., Kumwenda, J., Supparatpinyo, K., Evans, S., Campbell, T. B., Price, R., Tripathy, S., Kumarasamy, N., La Rosa, A., Santos, B., Silva, M. T., Montano, S., Kanyama, C., Faesen, S., Murphy, R., Hall, C., Marra, C. M., Marcus, C., Berzins, B., Allen, R., Housseinipour, M., Amod, F., Sanne, I., Hakim, J., Walawander, A., Nair, A. (2012) Improved neuropsychological and neurological functioning across three antiretroviral regimens in diverse resource-limited settings: AIDS Clinical Trials Group study a5199, the International Neurological Study. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55 (6): 868–876.
- Rouet, F., Ménan, H., Viljoen, J., Ngo-Giang-Huong, N., Mandalia, K., Valéa, D., Lien, T. X., Danaviah, S., Rousset, D., Ganon, A., Nerrienet, E. (2008) In-house HIV-1 RNA real-time RT-PCR assays: principle, available tests and usefulness in developing countries. *Expert review of molecular diagnostics* 8 (5): 635–650.
- Rubin, L. H., Maki, P. M., Springer, G., Benning, L., Anastos, K., Gustafson, D., Villacres, M. C., Jiang, X., Adimora, A. A., Waldrop-Valverde, D., Vance, D. E., Bolivar, H., Alden, C., Martin, E. M., Valcour, V. G. (2017) Cognitive trajectories over 4 years among HIV-infected women with optimal viral suppression. *Neurology* 89 (15): 1594–1603.
- Sacktor, N., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Robertson, K., Musisi, S., Ronald, A., Katabira, E., Clifford, D. B. (2009) Benefits and risks of stavudine therapy for

- HIV-associated neurologic complications in Uganda. *Neurology* 72 (2): 165–170.
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Lyles, R. H., Esposito, D., Selnes, O. A., McArthur, J. C. (2000) Improvement in HIV-associated motor slowing after antiretroviral therapy including protease inhibitors. *Journal of neurovirology* 6 (1): 84–88.
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J. T., Martin, E., Ragin, A., Levine, A., Miller, E. (2016) Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 86 (4): 334–340.
- Sanford, R., Fellows, L. K., Ances, B. M., Collins, L. D. (2018) Association of Brain Structure Changes and Cognitive Function With Combination Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals. *JAMA Neurology* 75 (1): 72–79.
- Scarpina, F., Tagini, S. (2017) The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in psychology* 8 1–8.
- Schouten, J., Cinque, P., Gisslen, M., Reiss, P., Portegies, P. (2011) HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: A review. *AIDS* 25 (5): 561–575.
- Siliciano, J. D., Kajdas, J., Finzi, D., Quinn, T. C., Chadwick, K., Margolick, J. B., Kovacs, C., Gange, S. J., Siliciano, R. F. (2003) Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nature medicine* 9 (6): 727–728.
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J.-M., Rimbault Abraham, A., Bourquin, I., Schiffer, V., Calmy, A., Chave, J.-P., Giacobini, E., Hirschel, B., Du Pasquier, R. A. (2010) Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 24 (9): 1243–1250.
- Swanta, N., Aryal, S., Nejtek, V., Shenoy, S., Ghorpade, A., Borgmann, K. (2020) Blood-based inflammation biomarkers of neurocognitive impairment in people living with HIV. *Journal of neurovirology* 26 (3): 358–370.
- The Mind Exchange Working Group (2013) Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (7): 1004–1017.
- UNAIDS (2020a) Fact Sheet 2020: Global HIV Statistics: 1–7, abgerufen am 26.07.2020 unter: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- UNAIDS (2020b) Global AIDS Update 2020: Seizing the moment: 1–384, abgerufen am 26.07.2020 unter: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>
- UNAIDS (2014) 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic: 1–33, abgerufen am 04.05.2017 unter: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>
- Vassallo, M., Durant, J., Biscay, V., Lebrun-Frenay, C., Dunais, B., Laffon, M., Harvey-Langton, A., Cottalorda, J., Tichioni, M., Carsenti, H., Pradier, C., Delamónica, P. (2014) Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS* 28 (4): 493–501.
- Winston, A., Duncombe, C., Li, P. C., Gill, J. M., Kerr, S. J., Puls, R., Petoumenos, K., Taylor-Robinson, S. D., Emery, S., Cooper, D. A. (2010) Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (6): 920–929.

- Winston, A., Puls, R., Kerr, S. J., Duncombe, C., Li, P. C., Gill, J. M., Taylor-Robinson, S. D., Emery, S., Cooper, D. A. (2012) Dynamics of cognitive change in HIV-infected individuals commencing three different initial antiretroviral regimens: A randomized, controlled study. *HIV medicine* 13 (4): 245–251.
- World Health Organization (2016) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2016 Recommendations for a public health approach: 2nd Edition: 1–480.
- World Health Organization (2019) Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. 1–16.
- Yilmaz, A., Price, R. W., Gisslen, M. (2012) Antiretroviral drug treatment of CNS HIV-1 infection. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 67 (2): 299–311.
- Zhuang, Y., Qiu, X., Wang, L., Ma, Q., Mapstone, M., Luque, A., Weber, M., Tivarus, M., Miller, E., Arduino, R. C., Zhong, J., Schifitto, G. (2017) Combination antiretroviral therapy improves cognitive performance and functional connectivity in treatment-naïve HIV-infected individuals. *Journal of neurovirology* 23 (5): 704–712.
- Zipursky, A. R., Gogolishvili, D., Rueda, S., Brunetta, J., Carvalhal, A., McCombe, J. A., Gill, M. J., Rachlis, A., Rosenes, R., Arbess, G., Marcotte, T., Rourke, S. B. (2013) Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 27 (15): 2385–2401.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die Betreuung meiner Arbeit. Herr Eser Orhan danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, der mir während der Erstellung meiner Dissertationsschrift mit Rat und Tat zur Seite stand.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich während des Studiums und der Promotionszeit stets unterstützt und motiviert haben.