

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Guido Reifenberger

**Neuro-Effizienz von Integrasehemmern im Vergleich zu
Proteasehemmern der 3. Generation**

Dissertation

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

vorgelegt von

Rieke Wacker

2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob

Zweitgutachter: PD Dr. med. Amin Polzin

Zusammenfassung

Die Mitte der 1980er Jahre nicht ausreichend wirksamen Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion sind mittlerweile Geschichte. Die ersten antiretroviralen Substanzen, die Nukleosidanaloga, führten 1987 zu den ersten Erfolgen. Bis heute wurden fünf verschiedene Wirkstoffklassen zur antiretroviralen Therapie zugelassen. Nach den Nukleosidanaloga folgten die Proteaseinhibitoren der ersten Generation, die Nicht-nukleosidischen Hemmer der reversen Transkriptase (NNRTI) und die Fusionsinhibitoren. In den Jahren 2005 und 2006 folgte bei den Proteaseinhibitoren mit Darunavir bereits die dritte Generation. 2007 wurden die Integraseinhibitoren zugelassen, von denen heute mit Raltegravir, Dolutegravir, Bictegravir und Elvitegravir vier Präparate auf dem Markt sind.

Unbehandelt führt eine HIV-Infektion außer zu einem Immundefekt auch zu einem Befall des zentralen Nervensystems. Das kann zur Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz (HAD) führen. Die rasanten Fortschritte in der HIV-Therapie haben jedoch bewirkt, dass die Inzidenz der HAD stark gesunken ist. Häufiger treten hingegen leichtere Formen kognitiver Defizite auf, die als asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANPD) und mildes neurokognitives Defizit (MNCD) bezeichnet werden. HAD, ANPD und MNCD werden unter dem Begriff „HIV-associated neurocognitive disorder“ (HAND) zusammengefasst.

Somit haben die verschiedenen antiretroviralen Substanzen bereits bewiesen, dass sie in der Behandlung und Prävention von HAND helfen. Unklar ist jedoch weiterhin, welche Substanzklasse therapeutisch am effektivsten ist.

Ziel dieser Arbeit war, die Substanzklassen der Integraseinhibitoren sowie der Proteaseinhibitoren der dritten Generation in Bezug auf ihre Neuro-Effizienz miteinander zu vergleichen. Dazu wurden verschiedene Testverfahren durchgeführt, die neben einer allgemeinen Bestandsaufnahme der aktuellen Medikation, eine Depressionsskala sowie einer Reihe neuropsychologischer Tests aus den Bereichen allgemeine intellektuelle Fähigkeiten, Aufmerksamkeit/Konzentration, Sprache, Gedächtnis/Lernen, Arbeitsgedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit beinhalteten. Diese neuropsychologische Testung wurde von 1987 bis zum 31.07.2020 in der neurologischen HIV-Ambulanz des UKD durchgeführt.

Der Vergleich der beiden Substanzklassen zeigte, dass es für die ersten 6 Monate nach Therapiebeginn sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten einen signifikant höheren Anteil neuroeffizient Behandelter gibt, die Kombinationen mit Integraseinhibitoren nehmen. So war eine zumindest kurzfristige Überlegenheit gegenüber den Proteaseinhibitoren der 3. Generation erkennbar. Diese Überlegenheit zeigte sich tendenziell auch langfristig.

Unter der Bedingung, dass eine immunologische und virologische Wirksamkeit gegeben ist, ist der Einsatz von Therapiekombinationen mit Integraseinhibitoren in Bezug auf eine neuroeffiziente Behandlung einer Kombination mit Proteaseinhibitoren der 3. Generation vorzuziehen.

Um die vorliegenden Ergebnisse zu überprüfen, sind prospektive Studien notwendig.

Summary

Antiretroviral drug combinations of the 1980th belong to the past now. Nucleoside analogues were the first successful treatment options in HIV medicine in 1987. Meantime, five different drug classes have been approved. Nucleoside analogues were followed by the first-generation protease inhibitors, non-nucleoside inhibitors of the reverse transcriptase and fusion inhibitors. Darunavir, a third-generation protease inhibitor, was introduced in 2005. Integrase inhibitors were approved in 2007; nowadays Raltegravir, Dolutegravir, Bictegravir and Elvitegravir are the relevant available integrase inhibitors.

Untreated HIV infection does not only cause immunodeficiency, but also attacks the central nervous system provoking HIV-associated dementia (HAD). Because of the advances in HIV therapy, incidence of HAD has decreased significantly. In contrast, milder forms of cognitive deficits known as asymptomatic neurocognitive impairment (ANI) and mild neurocognitive deficit (MNCD) have become more common. HAD, ANI and MNCD are known as “HIV-associated neurocognitive disorder (HAND)”.

The different antiretroviral substances have already proven to be helpful in treatment and prevention of HAND. However, it is still unknown which substance class is most efficient in preventing HAND.

The aim of this paper was to compare integrase inhibitors and the third-generation protease inhibitor darunavir in terms of their neuro-efficiency. Therefore, various test procedures were applied (depression tests and a series of neuropsychological tests examining attention/concentration, language, memory/learning, working memory and psychomotor speed) in both, therapy-naïve and therapy-experienced, HIV+-patients. These tests were performed in the neurological HIV out-patient department of the UKD from 1987 to July 31, 2020.

A comparison of the two substance classes showed that during the first six months after starting therapy integrase-inhibitor-containing combinations showed a higher neuro-efficiency in therapy-naïve and therapy-experienced HIV-patients than the protease-inhibitor darunavir. In tendency, these effect was confirmed over time.

Prospective studies are needed to confirm these results.

Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANPD	Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
ART	Antiretrovirale Therapie
cART	combined anti-retroviral therapy
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of differentiation 4
CDC	Center of Disease Control
CMV	Cytomegalie Virus
CPE	CNS penetration score
CT	Kontraktionszeit
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
env	envelope
etc	Et cetera
gag	group antigen
ggf	gegebenenfalls
GP	Grooved Pegboard
gp	Glykoprotein
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HAD	HIV- assoziierte Demenz
HAND	HIV- associated Neurcognitive Disorder
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HET	Heterosexuelle Transmission
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICAM	intercellular adhesion molecule
IQ	Intelligenzquotient
IVD	Intravenös verabreichte Drogen
Khz	Kilohertz
LAV	Lymphadenpathy-Associated-Virus
MNCD	Mildes neurokognitives Defizit
MRAM	Most Rapid Alternating Movements
MRC	Most Rapid Contraction
m-RNA	Mitochondriale Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
MW	Mittelwert
MWT-b	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest Form b
nef	Negative factor
NNRTI	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Proteaseinhibitoren
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
pol	Polymerase
rev	Regulator of virion
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SI-Viren	simian immunodeficiency viruses
START	strategic timing of antiretroviral treatment
tat	Transactivation of transcription

TMT	Trail Making Test
T-NOM	Benennungsfaktor
T-SEL	Selektivitätsfaktor
UKD	Uniklinik Düsseldorf
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
vif	Virion infectivity factor
vpr	Viral protein r
vpu	Viral protein u
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
/c	Geboostert mit Cobicistat (150mg/Tag)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Geschichte der HIV-Infektion	7
1.2 Epidemiologie	8
1.3 Die systemische HIV-Erkrankung	9
1.3.1 Aufbau und Struktur des Virus	9
1.3.2 Verlauf der Infektion	13
1.4 Therapie der HIV-Erkrankung	16
1.4.1 Beginn der Therapie	17
1.4.2 Medikamentöse Therapie	17
1.4.3 Nebenwirkungen	21
1.4.4 Therapieempfehlungen	21
1.4.5 Therapieziel	22
1.5 HAND (HIV- associated Neurocognitive Disorder)	23
1.5.1 Diagnostik	24
1.5.2 Therapie	25
1.5.3 Prognose	26
1.6 Fragestellung	26
2 Patienten und Methoden	27
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	27
2.2 Methoden der Datenerhebung	28
2.2.1 Untersuchungsablauf	28
2.2.2 Neuropsychologische Untersuchungen	30
2.2.3 Elektrophysiologische Untersuchungen	33
2.3 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Deskriptive Statistik	35
3.1.1 Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer	35
3.1.2 Hauptbetroffenengruppen	35
3.1.3 CDC-Stadien	36
3.1.4 CD4+-Zellen	37
3.1.5 Viruslast	38
3.1.7 Einnahmedauer	38
3.1.8 Messabstand	38
3.1.9 CPE-Score	39

3.2 Analyse der Neuroeffizienz.....	41
3.2.1 Korrelationen	47
3.3 Neuroeffizienz in Abhängigkeit von der Therapiedauer	48
3.3.1 Ergebnisse bei Patienten ohne Vortherapie	48
3.3.2 Ergebnisse nach Therapiewechsel	50
4 Diskussion	53
4.1 Neuroeffizienz unter primärer Therapie.....	54
4.2 Neuroeffizienz nach Therapiewechsel.....	55
4.3 Vorteile und Einschränkungen	57
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	57
5 Literatur	59
6 Abbildungsverzeichnis	67
7 Tabellenverzeichnis.....	67

1 Einleitung

1.1 Geschichte der HIV-Infektion

Es wird davon ausgegangen, dass der Ursprung der HIV-Infektion schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts in einer Zoonose lag. Die mit dem HI-Virus verwandten SI-Viren wurden zunächst bei verschiedenen Affenarten in Afrika nachgewiesen. Dabei wurde das mit dem HI-Virus 1 am nächsten verwandte SI-Virus bei Schimpansen entdeckt, das mit dem HI-Virus 2 am nächsten verwandte bei Halsbandmangaben. Anschließend hat vermutlich ein Spezieswechsel der beiden Viren vom Affen auf den Menschen stattgefunden (Robert Koch-Institut, 2006). Die älteste gesicherte und dokumentierte HIV-Infektion stammt aus dem Jahr 1959 bei einem Patienten aus dem Kongo (Tuofu Zhu et al., 1998).

Im Jahr 1981 beschrieben Gottlieb et al. zum ersten Mal eine neue Form der Immunschwäche in Kalifornien. Er untersuchte damals 4 junge homosexuelle, zuvor gesunde Männer mit der seltenen Pneumocystis jiroveccii Pneumonie. Ebenso hatten alle Patienten zusätzlich eine ausgeprägte Pilzinfektion der Schleimhäute und eine CMV Infektion, die in verschiedenen Sekreten nachgewiesen werden konnte. Nach weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass alle Patienten unter einer generalisierten Immunschwäche litten, was Gottlieb und seine Kollegen zu dem Schluss kommen ließ, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen den Erkrankungen der jungen Männer und einer sexuell übertragbaren, bisher unbekanntem Krankheit bestehen könnte (Gottlieb et al., 1981).

Schon ein Jahr nach der Erstbeschreibung erschienen Berichte über Frauen, die die gleichen Symptome zeigten (Gottlieb et al., 1983). Weitere Fallberichte über Patienten mit den beschriebenen Symptomen häuften sich.

Bereits 1982 wurde die erworbene Schwäche des zellulären Immunsystems „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS) genannt.

Ein Durchbruch in der Ursachenforschung war die Entdeckung eines bis dahin unbekanntem Retrovirus 1983 durch die Arbeitsgruppe um Luc Montagnier in Paris, die das Virus aus einem Kaukasier isolieren konnten, der Symptome von „AIDS“ zeigte. Für diese Erstbeschreibung erhielten Barré-Sinoussi und Luc Montagnier 2008 den Medizin-Nobelpreis (Barre Sinoussi et al., 1983).

Etwas später gelang es auch Gallo et al., das Retrovirus zu identifizieren. Robert Gallo stellte eine große Ähnlichkeit zum humanpathogenen „Human T-lymphotropic“ Virus fest, nannte es somit HTLV-III und ordnete es dementsprechend in die Familie der HTLV-Viren ein (Popovic et al., 1984).

1986 legte man sich dann auf die Bezeichnung „Human-Immunodeficiency-Virus – HIV“ fest, die bis heute Gültigkeit hat.

1987 wurde herausgefunden, dass es 2 Hauptstämme des HI-Virus gibt, wobei HIV-1 der weltweit am häufigsten vorkommende Typ ist und HIV-2 der an der Westküste Afrikas vorherrschende Stamm (Clavel et al., 1986).

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenzen weltweit sind sehr unterschiedlich. In den westlichen Industrienationen stellt das HI-Virus nur ein marginales Gesundheitsproblem da, wohingegen das HI-Virus vor allem im Afrika südlich der Sahara zu den häufigsten Todesursachen gehört.

Laut UNAIDS lebten im Jahr 2019 weltweit 37,7 Millionen HIV-Infizierte Menschen. Frauen und Männer sind zu etwa gleichen Teilen betroffen. West- und Zentraleuropa sowie Nordamerika verzeichnen 2,2 Millionen HIV-Infizierte, das subäquatoriale Afrika 26,5 Millionen (Hoffmann und Rockstroh, 2020).

1.2.1 Deutschland

In Deutschland lebten Ende 2020 ca. 91400 Menschen mit dem HI-Virus, davon etwa 17800 Frauen (entspricht ca. 20%) und 73700 Männer (entspricht ca. 80%) (Robert Koch Institut, 2021). Die Zahl der Neuerkrankungen ist nach einem Höhepunkt in den 1980er Jahren bis zum Ende der 1990er Jahre stark abgefallen. Danach gab es wieder einen Anstieg bis zu einem Plateau im Jahre 2006. (Vergleiche dazu Abbildung 1) (Robert Koch-Institut, 2021). Die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2020 in Deutschland wird auf 2000 Fälle geschätzt, womit ein Rückgang im Vergleich zum Vorjahr (2300) zu verzeichnen ist.

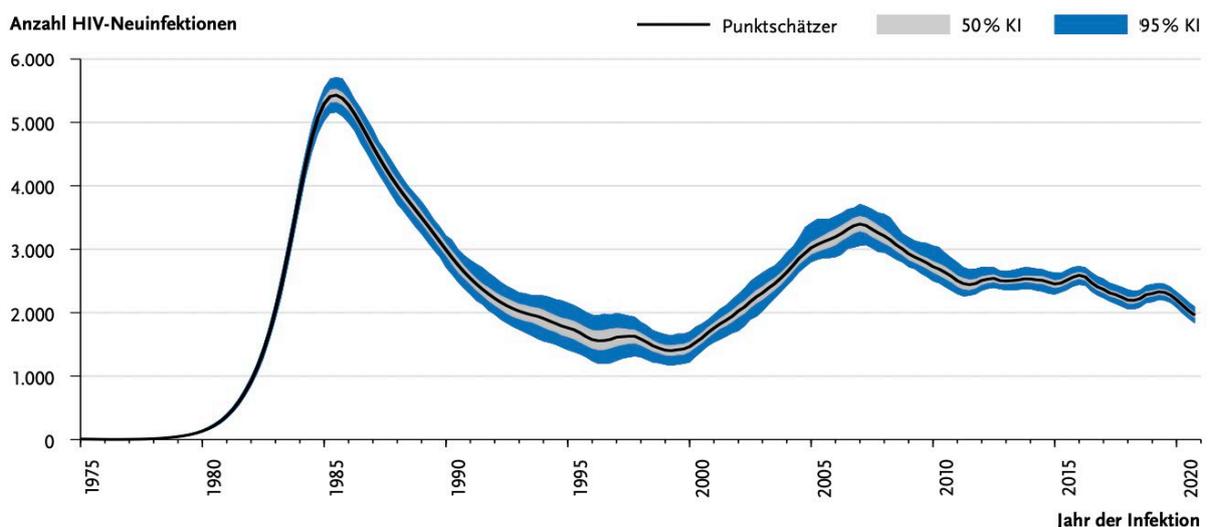


Abb. 1 | Geschätzte Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland (ohne Transfusions-assoziierte Infektionen) seit Beginn der HIV-Epidemie; nach Infektionsjahr. KI: Konfidenzintervall

Abb. 1: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2021)

Bei insgesamt 2000 HIV-Neudiagnosen im Jahr 2020 lag die Geschlechterverteilung bei absolut 1600 neuerkrankten Männern und 420 neuerkrankten Frauen. Relativ gesehen waren das ca. 80% Männer und ca. 20% Frauen.

Je nach Übertragungsart des HI-Virus werden die HIV-Neudiagnosen nach Transmissionswegen eingeteilt. Man unterscheidet folgende Gruppen: Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), heterosexuelle Transmission (HET) und Konsum intravenös verabreichter Drogen (IVD).

Den größten Anteil an HIV-Übertragungen hatten, wie bereits in den Jahren zuvor, MSM mit einem relativen Anteil von 63,7%. Darauf folgten HET mit einem relativen Anteil von 12,6%. Dieser Teil war im Vergleich zum Vorjahr um 1% geringer. IVD hatten mit 9,1% einen deutlich kleineren Anteil, der im Vergleich zum Vorjahr unverändert war. 0,5% der HIV-Übertragungen erfolgte über kontaminierte Blutprodukte (Robert Koch-Institut, 2019).

Betrachtete man die Herkunftsländer der Menschen in der nationalen Statistik, die sich im Jahr 2016 neu infiziert hatten, so zeigte sich, dass 63% der Neuinfizierten aus Deutschland stammen, 15% aus den afrikanischen Ländern südlich der Sahara und 13% aus anderen Ländern Europas. Betrachtete man bei den Neuinfizierten aus Deutschland die Geschlechterverteilung, so waren 89% Männer und 11% Frauen. Bei den Neuinfizierten nicht-deutscher Herkunft waren es hingegen 37% Frauen.

1.3 Die systemische HIV-Erkrankung

1.3.1 Aufbau und Struktur des Virus

Das HI-Virus ist ein Lentivirus. Charakteristisch für Infektionen mit Lentiviren sind chronische Verläufe mit einer langen klinischen Latenzphase. Es wird der Familie der Retroviren zugeordnet, die über die Fähigkeit verfügen, die eigene RNA durch das Enzym Reverse Transkriptase in provirale-DNA umzuschreiben. Das HI-Virus ist lymphozyto- und neurotrop, was bedeutet, dass das Immun- und Nervensystem direkt geschädigt werden (Herold, 2016).

Das HI-Virus besteht aus einem Kern („core“) und einer Hülle. In der 100nm großen Lipoproteinhülle sind insgesamt 72 etwa 10nm große env-Glykoproteinkomplexe eingebettet, die aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41) bestehen. Die beiden Teile sind miteinander verbunden, sodass gp120 freigesetzt werden kann. Dieses Protein wiederum kann im lymphatischen Gewebe und im Serum vom HIV-Patienten nachgewiesen werden. Außerdem enthält die Hülle verschiedene andere Proteine auf ihrer Oberfläche, wie zum Beispiel HLA Klasse I- und II- Moleküle, ICAM-1 (=Adhäsionsprotein) und das virale Matrixproteine p17.

Im Kern des Virus findet man das Virus-Genom, welches aus zwei identischen RNS-Einzelsträngen sowie drei Hauptenzymen besteht: Reverse Transkriptase, Integrase und Virus-Protease. Umschlossen wird das Genom von einem Komplex aus Proteinbausteinen wie p27 und p4 (Hoffmann und Rockstroh, 2016).

In Abbildung 3 ist der Virus-Aufbau schematisch dargestellt:

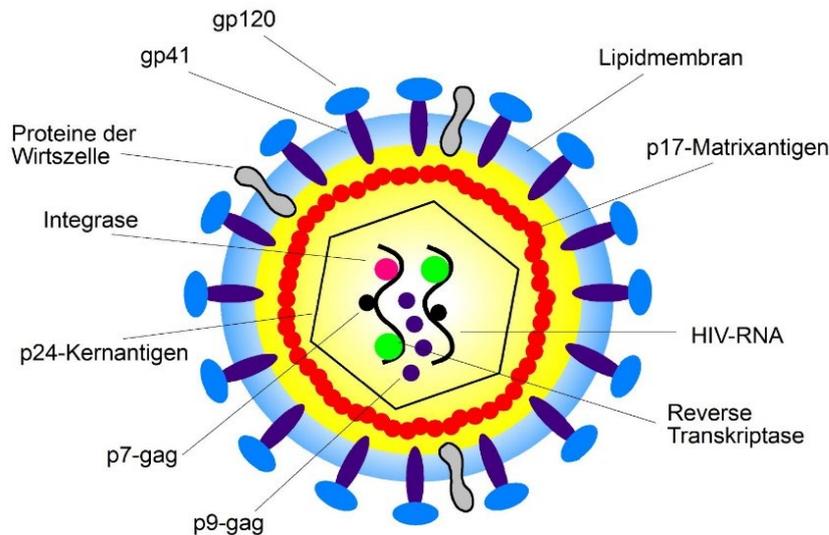


Abb. 2: Aufbau eines HIV-Virions (modifiziert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)

1.3.1.1 Das virale Genom

Das virale Genom besteht aus insgesamt neun Genen. Drei davon kodieren für essenzielle Proteine. Die sechs anderen werden als akzessorische Gene bezeichnet und haben regulatorische Funktionen.

Die drei Gene, die für Proteine kodieren sind:

- gag (group antigen): kodiert für verschiedene Proteine des Kapsids (p7, p24 und p17)
- pol (polymerase): kodiert für die viralen Proteasen, die reverse Transkriptase und die Integrase; stabilste Region des HIV-Genoms und daher häufigster Angriffsort der antiretroviralen Therapie
- env (envelope): kodiert für die Glykoproteine gp41 und gp120

Die sechs akzessorischen Gene sind:

- rev (regulator of virion): exportiert die m-RNA aus dem Zellkern
- tat (transactivation of transcription): stimuliert die Produktion viraler RNS
- vif (virion infectivity factor): bildet neue Viren

- vpr (viral protein r): bildet neue Virus-Proteine
- vpu (viral protein u): reguliert die CD4+-Rezeptoren im endoplasmatischen Retikulum herunter und steigert den Export von Virionen aus der Plasmamembran
- nef (negative factor): hemmt Transkription und Replikation

1.3.1.2 Einteilung und Systematik

Wie bereits erwähnt, gibt es 2 HI-Viren-Hauptstämme, HIV-1 und HIV-2, die sich durch ihre molare Masse und Nukleotidsequenzen unterscheiden (Robertson et al., 2000).

HIV-1 kann in 4 Gruppen unterteilt werden: M, N, O und C.

Gruppe M (major) umfasst die überwiegende Zahl der weltweit isolierten HI-Viren und besteht aus den Subtypen A-K, wobei Subtyp B weltweit am verbreitetsten ist und Subtyp C vor allem im südlichen Afrika vorkommt.

Gruppe N (new) und O (outlier) sind extrem selten und bisher nur in Kamerun isoliert worden.

1.3.1.3 Replikationszyklus

Der primäre Rezeptor der HI-Viren ist der CD4+-Rezeptor. Dieser findet sich vor allem auf T-Lymphozyten, aber auch auf dendritischen Zellen, Makrophagen, Monozyten und Mikrogliazellen (Brun-Vezinet et al., 1984). Für die eigene Replikation und Transkription ist das Virus auf die Protein- und Enzymausstattung der Wirtszelle angewiesen.

Wenn das Virus an den CD4+-Rezeptor gebunden hat, wird gleichzeitig eine Konformationsänderung im äußeren Hüllprotein, dem gp120, induziert. Diese Konformationsänderung erleichtert das Eindringen des Virus in die Wirtszelle, indem es mit einem 2. Rezeptor auf der Zelloberfläche interagiert (Bour et al., 1995). Als 2. Rezeptor benutzen die unterschiedlichen HIV 1-Varianten zwei verschiedene Chemokinrezeptoren: CCR5 und CXCR4 (Suerbaum et al., 2016). Dabei benutzen vor allem makrophagotrope HI-1-Viren den CCR5-Rezeptor und die lymphozytotropen HI-1-Viren den CXCR4-Rezeptor (Scarlati et al., 1997). Da das HI-Virus jedoch sehr variabel ist, kann sich der Tropismus des Virusisolats schnell ändern, sodass zum Beispiel ein CCR5-tropes Virus zu einem CXCR4-tropen Virus werden kann (Suerbaum et al., 2016). Es gibt sogar Menschen mit einem genetischen Defekt des CCR5. Diese sind gegenüber HIV weitgehend resistent (Liu et al., 1996).

Nachdem die Membranen der Zellen fusioniert sind, entleert sich der Viruskern und die Virus-RNA wird in das Zytoplasma der Wirtszelle ausgeschleust. Dieser Schritt wird auch als

„Uncoating“ bezeichnet. Anschließend wird die virale RNA durch die Reverse Transkriptase in DNA umgewandelt, das sogenannte Provirus. Dieses wird dann durch das virale Enzym Integrase in den Zellkern der Wirtszelle integriert. Nun erfolgt die Transkription der viralen Gene durch die Wirtszelle. Dabei werden virale Proteine produziert („Assembling“). Diese werden nach dem Export aus der Zelle an zelluläre Ribosomen gebunden oder als neue Virus-RNA in entstehende Viruspartikel (sogenannte Virionen) eingebaut. Die so entstandenen Viren werden durch Knospung („Budding“) aus der Zelle geschleust und ins Blut freigesetzt. Entscheidend dabei ist die HIV-Protease, ein Enzym, durch das das zunächst unreife Viruspartikel seine typische Morphologie und Infektionstüchtigkeit erreicht. Die HIV-Protease ist somit verantwortlich für die Virusreifung (Hoffmann und Rockstroh, 2016). Der ganze Prozess ist so effizient, dass pro Tag bis zu 10 Milliarden neue Viren produziert werden (Perelson et al., 1996).

Wie bereits angedeutet ist die therapeutische Herausforderung die große Wandlungsfähigkeit des HI-Virus. Immer wieder verändert sich die Struktur durch neue Mutationen. Dies hat zur Folge, dass die Angriffspunkte der Therapie ebenfalls stetig angepasst werden müssen.

Es ist dem Virus möglich, mehrere Jahre in einer Wirtszelle zu verbleiben (Latenzzeit), bis es zu einer Aktivierung mit daraus resultierender Immunschwäche kommt. Kommt es zu einer Aktivierung der infizierten CD4-Zellen, beginnt der Zyklus von vorn, und es werden neue Viren gebildet, die anschließend ins Blut freigesetzt werden.

In der folgenden Abbildung 4 ist der Replikationszyklus des HI-Virus bildlich dargestellt:

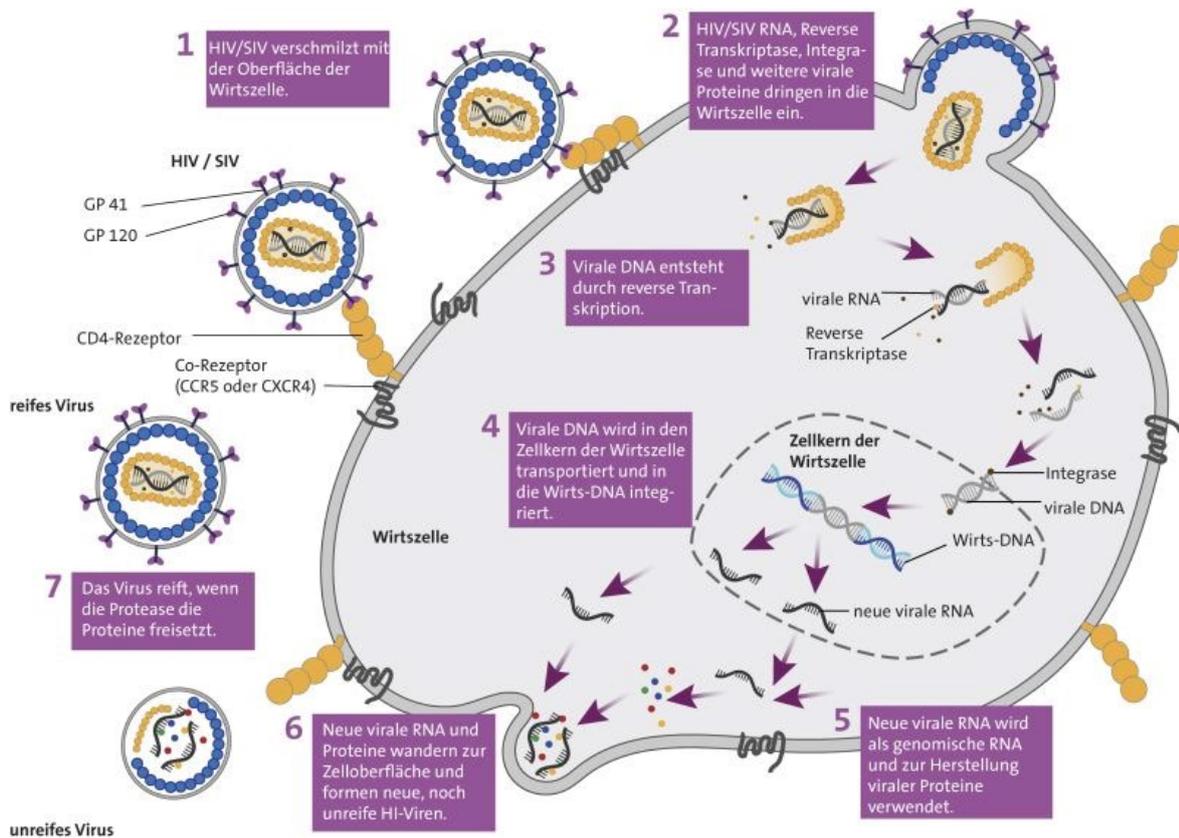


Abb. 3: Replikationszyklus des HI-Virus (adaptiert nach Luzie J. Almenröder)

1.3.2 Verlauf der Infektion

Der Verlauf ohne retrovirale Therapie, auch als natürlicher Verlauf bezeichnet, kann in mehrere klinische Stadien unterteilt werden.

Das erste Stadium, kurze Zeit nach der Erstinfektion, wird als akutes retrovirales Syndrom oder auch akute HIV-Krankheit bezeichnet. Es tritt in 50-90% der Fälle auf und dauert selten länger als 4 Wochen. Es ist durch grippeähnliche Symptome gekennzeichnet und wird deshalb auch oft als grippaler Infekt verkannt. Zudem können Lymphknotenschwellungen, Fieber, ein makulopapulöses Exanthem und Myalgien auftreten. Insgesamt sind die Symptome alle sehr unspezifisch, sodass nur in Ausnahmefällen zu diesem Zeitpunkt die Diagnose gestellt wird. In diesem Stadium findet eine massive Virusreplikation mit sehr hoher Viruslast statt.

Es folgt eine Periode von durchschnittlich 10 Jahren, in denen die Patienten klinisch asymptomatisch sind und keine Beschwerden haben. Dieses Stadium wird auch als Latenzphase bezeichnet. In der Latenzphase wird das Immunsystem der Patienten durch die Zerstörung der CD4+-Zellen kontinuierlich geschwächt, bis es zum Ausbruch von AIDS kommt.

Dann folgt die symptomatische Phase, auch AIDS-Stadium genannt. Es ist das Endstadium der Infektion und tritt im Schnitt 1-15 Jahre nach der Erstinfektion auf. Dazu gehören unter

anderem opportunistische Infektionen oder typische Tumoren wie das Kaposi-Sarkom, das Non-Hodgkin-Lymphom o.Ä.

In der folgenden Abbildung ist der natürliche Verlauf der HIV-Infektion dargestellt.

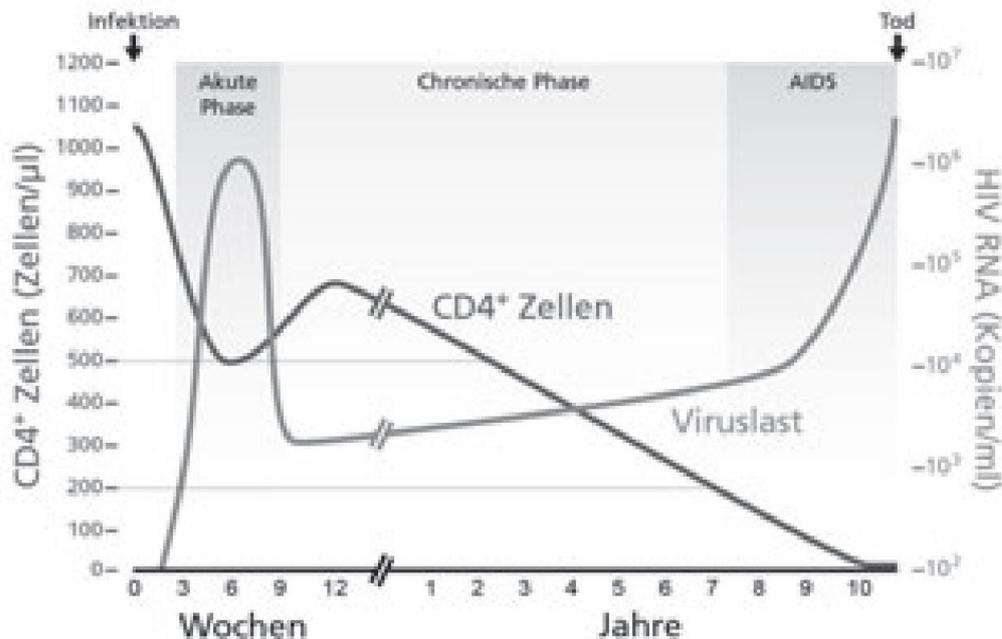


Abb.4: Natürlicher Verlauf einer HIV-Infektion (adaptiert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)

1.3.2.1 CDC-Klassifikation

1993 legte das Center for Disease Control eine Einteilung der Erkrankung fest. (Center for Disease Control, 1993) Dabei wurden als Kriterium sowohl die CD4+-Zellzahl als auch der klinische Verlauf herangezogen. Ein positiver HIV-Test gilt als Voraussetzung für diese Einteilung (Siehe Tab.1).

Tabelle 1: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation (CDC = Center for Disease Control USA) (nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)

Klinik/ CD4-Zellen	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung
>500/µl	A1	B1	C1
200-499/µl	A2	B2	C2
<200/µl	A3	B3	C3

Es gibt drei verschiedene Kategorien (A, B und C). Diese werden je nach Anzahl der CD4+-Zellzahlen in drei weitere Kategorien unterteilt.

Die möglichen Symptome der einzelnen Kategorien werden in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (modifiziert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellularen Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazillare Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenie Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine >1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Dargestellt sind die verschiedenen Erkrankungen, die in den jeweiligen Stadien auftreten können.

Im Jahr 2008 wurde eine überarbeitete Version der Stadien-Einteilung vorgelegt, die die Zuteilung einfacher machen sollte. Dabei werden nur noch die Anzahl an CD4+-Zellen und AIDS-definierende Erkrankungen mit einbezogen. Für Patienten, deren CD4+-Zellzahl oder Krankheitsvorgeschichte unbekannt ist, wurde eine vierte Kategorie eingeführt. Trotz der neuen Einteilung ist die ursprüngliche Einteilung der CDC-Stadien im klinischen Alltag immer noch weit verbreitet.

Tabelle 3: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2008 (modifiziert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellen
1	keine	>500/ μ l oder \geq 29%
2	keine	200-499/ μ l oder 14-28%
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	<200/ μ l oder < 14%
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

1.4 Therapie der HIV-Erkrankung

Die Anfänge der HIV-Therapie waren schwierig. Die Medikamente der 1980er Jahre (u.a. Nukleosidanaloga) waren als Monotherapie von geringer Wirkung.

Zwischen 1989 und 1994 änderte sich daran zunächst nichts. 1994 wurden gleich 2 Studien veröffentlicht, die deutlich machten, dass es besser war, direkt mit 2 Nukleosidanaloga anzufangen, anstatt sie nacheinander zu geben (Darbyshire et al.; 1996, Johnson, 1994). Der Durchbruch in der HIV-Therapie war das noch nicht, jedoch liefen ab dem Zeitpunkt auch die ersten Studien zu Proteaseinhibitoren. Letztlich wurden drei Proteaseinhibitoren zwischen Dezember 1995 und März 1996 zugelassen: Ritonavir, Saquinavir und Indinavir. 1996 wurde auf der Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver publiziert, dass die Todes- und AIDS-Raten durch Proteaseinhibitoren von 38% auf 22% gesenkt werden konnten (Kravcik et al., 1998).

Seitdem etablierte sich auch der Begriff „highly active antiretroviral therapy“ (HAART). Großen Anteil daran hatte David Ho, der mit verschiedenen Studien die bis dahin unbekannte Krankheitsdynamik aufklärte (Ho, 1995). Bis 1997 sank der Anteil unbehandelter Patienten rapide, während der Anteil der „HAART-Patienten“ deutlich zunahm.

Im Juni 1996 wurde eine dritte Wirkstoffklasse, die Nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) eingeführt.

Die anfängliche Euphorie über den großen Therapiefortschritt hielt an, bis die ersten Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus und Lipodystrophie publik wurden. Aus „hit hard and early“ wurde „hit hard, but only when necessary“ (Harrington und Carpenter, 2000). Die Ärzte wurden viel vorsichtiger mit der Therapieindikation und setzten schon bald eine CD4+-Zellzahl von <200ul als Grenze für den Therapiebeginn.

Heute hat sich dies erneut geändert. 2007 kamen die ersten Integrasehemmer auf den Markt und auch die Nebenwirkungen der Therapiekombinationen sind im Laufe der Jahre durch stetige Verbesserung der Medikamente deutlich zurückgegangen.

1.4.1 Beginn der Therapie

Über den richtigen Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Therapie gab es in den letzten Jahren viele Diskussionen. Neuere Studien, darunter auch die 2015 veröffentlichte START(strategig timing of antiretroviral therapy) -Studie, zeigten jedoch, dass jedem Patienten unabhängig von der CD4+-Zellzahl eine antiretrovirale Therapie (ART) empfohlen wird und diese nach Möglichkeit nicht mehr unterbrochen werden sollte (Cohen et al., 2012, Group 2015), da bewiesen wurde, dass die Einleitung einer HAART sofort bei Feststellung einer HIV-Infektion und unabhängig vom Immunstatus die Prognose der Patienten signifikant verbessert. Auch wenn die Patienten einen guten Immunstatus haben, hat eine erfolgreiche ART weniger gesundheitliche Probleme, eine bessere Lebensqualität und eine deutlich niedrigere Transmissionsrate zur Folge.

Mit welcher Therapie begonnen wird, ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig und individuell zu entscheiden. Wichtige Punkte bei der Auswahl der Substanzklasse sind die Einnahmemodalitäten, die Adhärenz, präexistente Resistenzen, Begleiterkrankungen und die Interaktion mit Medikamenten und Drogen (Hoffmann und Rockstroh 2016).

1.4.2 Medikamentöse Therapie

Stand Mai 2022 sind in Deutschland mehr als 30 Präparate zur Behandlung von HIV zugelassen. Diese lassen sich in fünf verschiedene Wirkstoffklassen einteilen:

1. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
3. Protease- Inhibitoren (PI)
4. Entry- und Fusionsinhibitoren
5. Integrase-Inhibitoren (INI)

Die verschiedenen Angriffspunkte der Wirkstoffklassen sind in folgender Abbildung dargestellt:

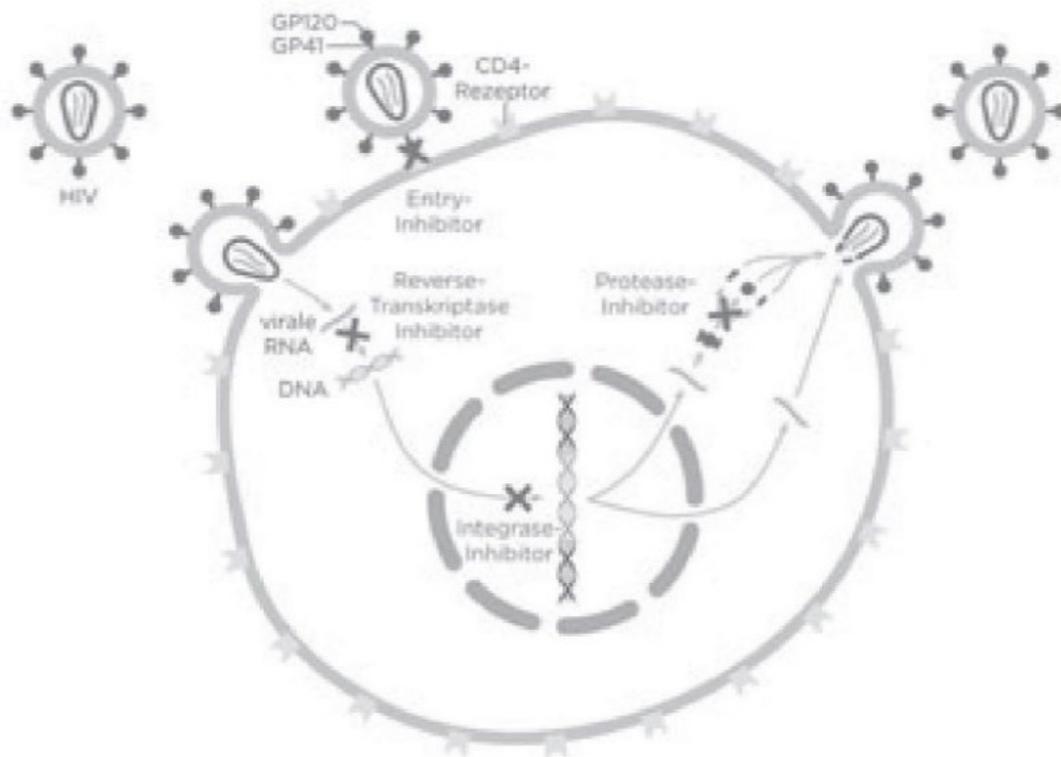


Abbildung 2.1. Die vier Angriffspunkte antiretroviraler Medikamente im Replikationszyklus von HIV: Eintritt (Entry), Reverse Transkriptase, Integrase und Protease.

Abb. 5: Die Angriffspunkte der verschiedene Wirkstoffklassen im Replikationszyklus des HI-Virus modifiziert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016

Wie bereits oben erwähnt, wurde 1996 der Begriff „HAART“ (=highly active antiretroviral therapy) etabliert, die aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten besteht. Dabei sollten mindestens zwei verschiedene Wirkstoffklassen Anwendung finden. Heutzutage lautet die offizielle Bezeichnung „cART“ (=combined antiretroviral therapy).

Im Folgenden werden die einzelnen Wirkstoffklassen kurz vorgestellt.

1.4.2.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

Die erste antiretrovirale Medikamentengruppe NRTI setzt am Enzym „reversen Transkriptase“ an. Sie fungiert als alternatives Substrat für die reverse Transkriptase, sodass es bei ihrem Einbau zu einem Abbruch der DNA-Kette kommt und die Virusreplikation nicht mehr stattfinden kann. Die NRTIs sind mit einer ein- bis zweimal täglichen Einnahme einfach zu applizieren und in der Regel recht gut verträglich.

Häufig verwendete Medikamente dieser Wirkstoffklasse sind: Abacavir, Zidovudin, Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir (Hoffmann und Rockstroh, 2016).

1.4.2.2 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wie die NRTIs setzen die NNRTIs ebenfalls am Enzym „Reverse Transkriptase“ an. Jedoch stellen sie keine alternativen Substrate für die Reverse Transkriptase dar, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Dadurch bildet sich ein Komplex, der die Bindungsstelle der reversen Transkriptase blockiert, sodass die Virusreplikation gehemmt wird.

Heutzutage zugelassene NNRTIs sind Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin und Doravirin.

Ein großer Nachteil der NNRTIs ist, dass sie sehr anfällig für Resistenzentwicklungen sind. Auch Kreuzresistenzen sind keine Seltenheit (Hoffmann und Rockstroh 2016).

1.4.2.3 HIV-Protease-Inhibitoren (PI)

Die HIV-Protease spaltet neu synthetisierte Virus-Proteine in ihre Untereinheiten, sodass sie in ihre funktionelle Form überführt werden und neuen infektiöse Viren gebildet werden können.

Seit den 1990er Jahren wurden verschiedene Proteaseinhibitoren synthetisiert, die exakt in das aktive Zentrum der HIV-Protease passen und diese dadurch blockieren. So können keine infektiösen Viruspartikel mehr entstehen (Youle, 2007).

Die erste Generation der Proteaseinhibitoren wurde in den Jahren 1995 bis 1997 entwickelt und umfasste die Medikamente Saquinavir, Indinavir und Ritonavir.

Die zweite Generation wurde in den Jahre 1999 bis 2003 synthetisiert und enthielt die Medikamente Fosamprenavir, Amprenavir, Lopinavir und Atazanavir.

Die dritte Generation dieser Wirkstoffklasse wurde von 2005 bis 2006 entwickelt und enthielt die Medikamente Tipranavir und Darunavir.

Bereits ab Mitte der 1990er Jahre konnte die Wirksamkeit der Proteasehemmer in mehreren Studien nachgewiesen werden (Cameron et al., 1998; Charles et al., 1997).

Schon bevor die ersten Proteaseinhibitoren auf dem Markt waren, stellte sich heraus, dass ein Problem der Proteaseinhibitoren ausgeprägte Kreuzresistenzen sind (Condra et al., 1995). Der heute noch verwendete Proteasehemmer der dritten Generation Darunavir ist jedoch bei den meisten PI-Resistenzen noch gut wirksam. Ebenso sind, wie bei den anderen Wirkstoffklassen auch, zahlreiche Nebenwirkungen der Proteaseinhibitoren bekannt. Sowohl gastrointestinale Nebenwirkungen als auch Probleme bei der Dauertherapie wie Lipodystrophie und Dyslipidämie (Nolan, 2003), Herzrhythmusstörungen (Anson et al., 2005) und sexuelle Dysfunktion werden den Proteaseinhibitoren zugeschrieben.

Alle Proteaseinhibitoren müssen mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert werden, um einen ausreichenden Wirkspiegel zu erreichen.

Ritonavir ist ein Inhibitor des Isoenzym 3A4 und somit auch Inhibitor des Cytochrom P450-Enzymsystems. Die abbauenden Enzyme der Proteaseinhibitoren werden gehemmt, sodass eine höhere Serumkonzentration und eine verlängerte Halbwertszeit erreicht werden, die insgesamt zu einer besseren Wirksamkeit des Medikaments führt (Denissen et al., 1997). Ebenso konnte das tägliche Einnahmeschema vereinfacht werden, indem die Einnahme auf ein- bis zweimal täglich reduziert werden konnte.

Im Jahre 2014 wurde ein zweiter Booster „Cobicistat“ für die Proteasehemmer zugelassen. In mehreren Studien wurde belegt, dass Patienten mit Cobicistat ähnliche PI-Spiegel erreichen konnten wie mit Ritonavir (Elion et al., 2011; Tashima et al., 2014). Die Zulassung blieb jedoch auf Atazanavir und Darunavir beschränkt.

Insgesamt wurden bei Patienten, die mit geboosterten PIs behandelt werden, nur sehr selten Resistenzen beobachtet (Malan et al., 2008; Hammer et al., 2006), sodass diese Wirkstoffgruppe besonders bei Patienten mit hoher Viruslast eingesetzt wird.

Trotz aller Vorteile birgt die Boosterung der Proteaseinhibitoren auch Gefahren. Die individuelle Schwankungsbreite des Plasmaspiegels kann zwischen verschiedenen Patienten sehr hoch sein. Zudem steigt durch den höheren Maximalspiegel das Nebenwirkungsrisiko. Daher wird empfohlen in Zweifelsfällen die Plasmaspiegel zu messen, um Komplikationen zu vermeiden.

1.4.2.4 Entry-Inhibitoren

Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren werden zusammengefasst als Entry-Inhibitoren bezeichnet. Sie alle verhindern, dass das HI-Virus in die Zielzellen gelangt. Somit wirken Entry-Inhibitoren nicht intrazellulär, sondern setzen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffklassen schon zu einem früheren Zeitpunkt im Replikationszyklus an (Hoffmann und Rockstroh, 2016).

Der erste und bisher einzige 2007 zugelassene Co-Rezeptor-Antagonist ist Maraviroc. Dies ist ein CCR5-Antagonist; er bindet allosterisch an den Co-Rezeptor und verändert das Rezeptormolekül räumlich. Das wiederum erschwert die Bindung des viralen Proteins an diesen Rezeptor.

2003 wurde der Fusionsinhibitor T-20 zugelassen. Dieser bindet an eine Struktur des HIV-Proteins gp41, das bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle eine entscheidende Rolle spielt. Somit wird der Eintritt des Virus in die Zelle blockiert. Da das T-20 mit 36 Aminosäuren ein großes Peptid ist, muss es täglich subkutan injiziert werden. Die komplizierte Darreichungsform ist für viele Patienten ein Grund, zu einer anderen Substanzgruppe zu wechseln, sodass T-20 heute nur noch in Einzelfällen verabreicht wird.

1.4.2.5 Integraseinhibitoren

Die Integrase ist ein Schlüsselenzym im HIV-Replikationszyklus, das aus 288 Aminosäuren besteht. Es ist daran beteiligt, die virale DNA in die Wirts-DNA im Zellkern zu integrieren (Nair, 2002).

Als erster Integraseinhibitor kam Ende 2007 Raltegravir auf den Markt, dann wurden Dolutegravir und Elvitegravir zugelassen. 2018 erfolgte zusätzlich die Zulassung von Bictegravir, einer Weiterentwicklung von Elvitegravir.

Der erste Eindruck der noch neuen Wirkstoffklasse ist mit einer kurz- und mittelfristig hervorragenden Effektivität und Verträglichkeit gut. Über die Langzeitfolgen und -auswirkungen lässt sich noch keine Aussage machen, jedoch scheint die geringe Resistenzbarriere eines der Probleme der Integrasehemmer zu sein (Eron et al., 2010).

1.4.3 Nebenwirkungen

Die Therapie einer HIV-Infektion ist vor allem zu Beginn oft mit Nebenwirkungen verbunden. Die Patienten berichten häufig über Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme. Des Weiteren gibt es zahlreiche zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel oder Schlafstörungen. Auch sind Hepato- und Nephrotoxizität, allergische Reaktionen und vor allem Interaktionen mit vielen anderen Medikamenten häufige Gründe, die Therapie abzubrechen. Es ist somit wichtig, dass individuell angepasste Medikamente verordnet und diese regelmäßig bezüglich Wirkung und Nebenwirkung reevaluiert werden.

Wie bereits angedeutet, ist ein weiteres Problem die Resistenzentwicklung des Virus, die durch seine hohe Mutationsrate begünstigt wird (Mahmoudian et al., 1993). Die Kombination mehrerer Substanzen soll dem entgegenwirken.

1.4.4 Therapieempfehlungen

Die aktuellen Therapieempfehlungen sind dem Skript „Deutsch-österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.“ zu entnehmen. Demnach stellt eine HIV-Infektion grundsätzlich eine Therapieindikation dar. Zusätzlich wird empfohlen, vor dem Start der Therapie eine Resistenztestung durchführen zu lassen, da in Deutschland bereits bei ca. 11% resistente HIV-Varianten zu erwarten sind.

Als Primärtherapie werden aktuell folgende Kombinationen empfohlen:

- 2 NRTIs:

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin (TAF/FTC)

Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)

Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin (TDF/FTC)

PLUS

- 1 NNRTI

Rilpivirin (RPV)

Efavirenz (EFV)

Doravirin (DOR)

ODER

- 1 PI

Darunavir/r/c (DRV)

ODER

- 1 INI

Dolutegravir (DTG)

Raltegravir (RAL)

Elvitegravir/c (EVG)

Bictegravir (BIC)

Dabei gibt es die Einschränkung, dass Abacavir/Lamivudin nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten gegeben werden darf. Rilpivirin und Efavirenz wird nur bei Patienten empfohlen, die eine Ausgangs-Plasmavirämie <100.000/ml anzeigen.

1.4.5 Therapieziel

Mit der bislang verfügbaren antiretroviralen Therapie lässt sich das theoretisch wichtigste Therapieziel „Heilung“ nicht erreichen. Jedoch haben die infizierten Menschen heutzutage eine nahezu normale Lebenserwartung (EuroCoord et al., 2012; Nakagawa et al., 2012). Ziel der cART ist, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 40 Kopien/l Blut zu bringen und die Zerstörung der CD4+-Zellen zu verlangsamen, um das Immunsystem möglichst lange funktionsfähig zu halten und somit das Leben der Patienten bei möglichst guter Gesundheit und hoher Lebensqualität zu verlängern (Arendt und von Giesen, 2002; Hoffmann und Rockstroh, 2016). Ebenso will man das Auftreten opportunistischer Infektionen möglichst vermeiden.

HIV-positive Mütter können dank der cART sogar gesunde Kinder auf natürlichem Weg gebären.

1.5 HAND (HIV- associated Neurocognitive Disorder)

Bereits einige Jahre nach der Entdeckung des HI-Virus fand man heraus, dass sich bei den Patienten nicht nur eine Immunschwäche ausbildet, sondern auch Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten können. Bereits in den 1980er Jahren wurden von drei Arbeitsgruppen kognitive und motorische Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten beobachtet (Navia et al., 1986; Price et al., 1988; Snider et al., 1983). Dabei repliziert der Virus in Makrophagen und Mikrogliazellen des Hirnparenchyms und verursacht „indirekt“ Funktionsstörungen von Neuronen (Hoffmann und Rockstroh, 2016).

Alle neurokognitiven Einschränkungen, die in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion entstehen werden seit 2007 unter dem Begriff „HAND“ (HIV- associated neurocognitive disorder) zusammengefasst. Dabei unterscheidet man drei Stadien bzw. Schweregrade (Antinori et al. 2007):

- ANPD (asymptomatisches neuropsychologisches Defizit)
- MNCD (mildes neurokognitives Defizit)
- HAD (HIV-assoziierte Demenz)

Die schweren Fälle von HAND sind in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen, die der leichten jedoch gestiegen (Price und Spudich, 2008). Laut einer Studie aus dem Jahr 2010 lag die Prävalenz für asymptomatische neurokognitive Beeinträchtigungen bei 33%, die für milde neurokognitive Beeinträchtigung bei 12% und die für HIV- assoziierte Demenz nur bei 2% (Heaton et al., 2010a). Dabei trat HAND gehäuft bei Patienten mit Komorbiditäten auf (Clifford et al., 2015). Im Vergleich liegt die Prävalenz bei HIV-negativen Patienten bei rund 15% (Antinori et al., 2007).

HIV-Patienten mit HAND können verschiedene Symptome entwickeln, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 4: „HAND“-Symptome (Hoffmann und Rockstroh, 2016)

Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)
Emotional	Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Motorik	Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Tippen auf Rechnertastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Tabelle 5: Befunde bei der „HAND“ (Hoffmann und Rockstroh, 2016)

Psychopathologische Befunde	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit In fortgeschrittenen Stadien zusätzlich Zeitgitterstörungen, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation im Endstadium Mutismus
Neuropsychologischer Befund	Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernsparne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren), gestörte Exekutivfunktionen (Pfadfindertest), psychomotorische Verlangsamung (z.B. Monate rückwärts aufsagen)
Neurologischer Befund	Frühes Stadium (ANPD) oft unauffällig; in späten Stadien (HAD): Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gelegentlich kleinschrittiger Gang und Tremor, später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung; gelegentlich begleitende Polyneuropathie; im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz.

Insgesamt entwickeln sich die Symptome über Wochen und Monate, nicht innerhalb kurzer Zeit. Tritt dies ein, so müssen andere Ursachen ausgeschlossen werden. Bei Beginn sind typische Symptome Konzentrationsstörungen, Antriebsschwäche, allgemeine Müdigkeit und depressive Stimmung, die oft zuerst von Angehörigen beobachtet werden, sodass eine Fremdanamnese ein essenzieller Bestandteil der Diagnostik ist.

1.5.1 Diagnostik

Die Diagnose „HAND“ wird immer im Zusammenspiel von klinischen, neuropsychologischen und technischen Befunden gestellt. Ebenso müssen andere Erkrankungen als Ursache ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch sind vor allem andere Demenzen wie M. Alzheimer und frontotemporale Demenz auszuschließen. Ebenfalls sind eine Creutzfeld-Jakob-Krankheit, eine „Pseudodemenz“, Intoxikationen und opportunistische Infektionen in die Differentialdiagnose einzubeziehen.

Bei der bildgebenden Diagnostik ist das MRT die Methode der Wahl. Bei einer „HAD“ kann man oft flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der weißen Substanz sehen, wobei dieser Befund weder sehr sensitiv noch spezifisch für die Diagnose ist.

Eine Liquoruntersuchung dient meist differentialdiagnostischen Zwecken.

Mittlerweile wird die Diagnose mit mindestens fünf Tests aus einer Reihe von neuropsychologischen Tests zu Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, sprachlichen Fähigkeiten, Abstraktionsvermögen, komplexen „motorischen“ Fähigkeiten, Gedächtnis,

Merkfähigkeit und Wahrnehmungsgeschwindigkeit gestellt. Zusätzlich müssen die Einschränkungen über einen Zeitraum von mindestens einem Monat vorhanden sein, sodass die ausgewählten Tests wiederholt werden müssen. Ebenso muss der Patient in einem klinisch unauffälligen Zustand sein, also ohne Hinweise auf opportunistische zerebrale Infektionen, zerebro-vaskuläre Veränderungen, metabolische Störungen oder Drogeneffekte und sich selbst nicht beeinträchtigt fühlen (Arendt, 2007).

1.5.2 Therapie

Die primäre Therapie ist die „cART“. Diese führt meist über eine Suppression der Virusreplikation auch zu einer Suppression der Virusreplikation im ZNS (Eggers et al., 1999). Parallel zeigt sich eine Besserung neurokognitiver Funktionen (Cysique et al., 2009).

Letendre und seine Kollegen führten 2008 zur besseren Therapieplanung einen „CNS penetration effectiveness score“ (CPE) ein, der das Maß der Liquorgängigkeit der Medikamente in vier Kategorien unterteilt (Letendre et al, 2008).

Nachfolgende Tabelle zeigt die Einteilung der Substanzen in die verschiedenen Kategorien:

Tabelle 6: CNS penetration effectiveness score (CPE), aktualisiert nach Letendre et al 2008 (nach Hoffmann und Rockstroh, 2018)

CPE-Kategorie	4	3	2	1
NRTIs	AZT	Abacavir, FTC	DDI, 3TC, D4T	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapin	Etravirin Efavirenz	Rilpivirin	
PIs	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry-Inhibitoren		Maraviroc		T-20
INIs	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir/c	

Die Autoren korrigierten diese Fassung 2010 und verwenden jetzt statt der quantifizierenden eine rein qualitative Einteilung.

Welche antiretroviralen Substanzen in welcher Kombination dabei die besten sind, ist bis heute Gegenstand der Forschung. Man geht jedoch davon aus, dass es einen Zusammenhang zwischen der Liquorgängigkeit der Substanzen, der Viruslast im ZNS und den kognitiven Funktionen der Patienten gibt (Cysique und Brew, 2009). Einzelne Studien haben zudem gezeigt, dass Substanzen mit einem höheren CPE-Score zu besseren neurokognitiven Leistungen führen und neurologisch symptomatische Patienten sich klinisch und virologisch nach Umstellung der antiretroviralen Therapie auf Kombinationen mit einem höheren CPE-Score gebessert haben (Canestri et al., 2010; Peluso, 2012; Winston et al., 2010b).

Somit gilt aktuell die Empfehlung, eine antiretrovirale Therapie mit hohem CPE-Score zu wählen (Eggers et al., 1999; Letendre, 2011), wobei jede moderne cART diese Forderung erfüllt.

1.5.3 Prognose

Durch die in den letzten Jahren deutlich verbesserte Lebenserwartung HIV-positiver Patienten unter einer cART ist die Prävalenz von „HAND“ gestiegen (Dore et al., 2003), die Inzidenz von „HAND“ konnte jedoch deutlich gesenkt werden (Brew und Dore, 2000). Somit ist die schwere HIV-assoziierte Demenz rückläufig, wohingegen die leichten Formen (ANPD und MNCD) häufiger vorkommen (Simioni et al., 2010) und auch ihre Inzidenz steigt.

Über die Jahre zeigte sich, dass es immer wichtiger wird, die Patienten in regelmäßigen Abständen einem neurokognitiven Screening zu unterziehen, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen (Arendt, 2007).

1.6 Fragestellung

Verschiedene antiretrovirale Substanzen haben bereits bewiesen, dass sie in der Behandlung und Prävention von HAND helfen (Kahouadji et al., 2013; Vassallo et al., 2014), da vor allem die Prävalenz der schweren Formen in den letzten Jahren stark zurückgegangen ist. Weiterhin liegt jedoch die Inzidenz von HAND je nach Quelle zwischen 20 und 40% (Heaton et al., 2010a; Sacktor et al., 2016b), wobei die leichteren Formen ANPD und MNCD deutlich häufiger auftreten. In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung HIV-positiver Patienten ist davon auszugehen, dass die Zahlen von ANPD und MNCD in Zukunft noch steigen werden. Diese sind wiederum mit einer verkürzten Überlebenszeit und schlechter Therapie-Adhärenz assoziiert (Vivithanaporn et al., 2010).

Die Substanzklasse der Integraseinhibitoren ist seit 2007 zugelassen, die 3. Generation der Proteaseinhibitoren seit 2005. Darunavir/r als Vertreter der 3. Generation der PI hat nach der Version von 2008 einen CPE-Score von 3, ebenso wie Raltegravir bei den Integraseinhibitoren. Einen noch besseren CPE-Score mit 4 zeigt das Medikament Dolutegravir aus der Gruppe der Integraseinhibitoren, Elvitegravir/c, ebenfalls zu den Integraseinhibitoren gehörend, weist hingegen nur einen CPE-Score von 2 auf.

In einigen Studien wurde bereits die Effektivität bezüglich Viruslast und CD4+-Zellzahl der beiden Substanzklassen verglichen. Die 2014 veröffentlichte FLAMINGO-Studie verglich Dolutegravir mit Darunavir/r bei therapie-naiven HIV-positiven Patienten mit dem Ergebnis, dass Dolutegravir, Darunavir/r überlegen ist (Clotet et al., 2014).

Dolutegravir ist als Vertreter der Integrasehemmer erst seit Anfang 2014 zugelassen und hat neben der Überlegenheit gegenüber Darunavir/r in anderen Studien auch den

Integraseinhibitor Raltegravir sowohl bei therapie-naiven Patienten (Raffi et al., 2013) als auch bei Therapie-erfahrenen (Cahn et al., 2013) hinter sich gelassen. Ein weiterer Vorteil gegenüber Raltegravir und Elvitegravir zeigt sich in der Wirksamkeit trotz nachgewiesener Resistenzen, ein Kriterium, das auf Raltegravir und Elvitegravir nicht zutrifft (Castagna et al., 2014).

Darunavir/r hat ebenfalls gezeigt, dass es gegen PI-resistente Viren wirkt (Koh et al., 2003).

Der Einfluss von Darunavir/r als Proteasehemmer der 3. Generation und den Integraseinhibitoren auf neurokognitive Defizite wurden in früheren Studien bisher nicht untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse daher auf der Grundlage standardisierter neuropsychologischer und elektrophysiologischer Untersuchungen von HIV-Patienten unter Proteaseinhibitoren der 3. Generation und Integraseinhibitoren jeweils mit und ohne vorausgegangene antiretrovirale Therapie verglichen, um die Frage nach der Neuro-Effizienz zu beantworten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Der Begriff der Neuro-Effizienz wurde wie folgt definiert: „Neuro-effizient“ behandelt sind Patienten, die sich über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten in ihrer neurokognitiven Funktion gebessert haben. Das heißt, die pathologischen Werte der Patienten haben sich normalisiert oder es ist eine Besserung von über 50% eingetreten. Erstes Einschlusskriterium war somit, dass Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt mindestens einen pathologischen Test haben und mindestens zwei Mal im Abstand von mindestens 6 Monaten die Testbatterie durchlaufen mussten, um einen Vergleich möglich zu machen.

Die Patienten, die eine Kombinationstherapie mit einem Proteaseinhibitor der 3. Generation bekamen, wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe war therapie-naiv (therapie-naiv = ohne Vortherapie). Die zweite Gruppe bildeten die Patienten, die zuvor schon eine Kombinationstherapie ohne PI der 3. Generation erhalten hatten („vortherapiert“).

Weiterhin wurden Patienten mit einer Kombinationstherapie, die einen INI enthielt in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe war therapie-naiv (ohne Vortherapie). Patienten, die zuvor eine Kombinationstherapie ohne INI erhalten haben („vortherapiert“) bildeten die zweite Gruppe.

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

Dabei wurden folgende, aktuell zugelassene und laut Leitlinie empfohlene Medikamente berücksichtigt:

Jeweils 2 NRTIs in Kombination: Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Tenofovir bzw. als feste Kombinationspartner: Abacavir/Lamivudin und Tenofovir(alafenamid)/Emtricitabin. Als NNRTI wurde Rilpivirin berücksichtigt, als PI der 3. Generation Darunavir und als Integraseinhibitoren Dolutegravir, Raltegravir, Bictegravir und Elvitegravir. (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2020) Ein eventuell gegebener Booster wurde nicht zusätzlich berücksichtigt.

Die Einnahmedauer der jeweiligen antiretroviralen Therapie musste in allen 4 Gruppen mindestens 6 Monate betragen, da messbare neurokognitive Veränderungen meist erst nach 6 Monaten beobachtet werden können (Cysique et al., 2009). Ebenso durften die Patienten keine aktive zerebrale opportunistische Erkrankung haben sowie nicht drogen- und/oder alkoholabhängig sein.

Somit wurden alle Patienten ausgeschlossen, die keine pathologischen Testergebnisse hatten, die ihre antiretrovirale Therapie weniger als 6 Monate eingenommen bzw. Medikamente genommen hatten, die nicht den oben beschriebenen Einschlusskriterien entsprachen.

Die Datenbank der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikum Düsseldorf umfasste am 31.12.2018 die Ergebnisse von insgesamt 4011 Patienten. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Daten von 898 Patienten aus den Jahren 2007 bis 2018 retrospektiv ausgewertet. Dabei entsprachen 188 Patienten den Kriterien der primären Kombinationstherapie mit Proteaseinhibitoren der 3. Generation, 75 Patienten entsprachen denen der primären Kombinationstherapie mit Integraseinhibitoren. In den beiden Gruppen nach Medikamentenwechsel wurden in die „switch“-Gruppe mit Proteaseinhibitoren der 3. Generation 294 Patienten eingeschlossen, in die mit Integraseinhibitoren 341 Patienten.

2.2 Methoden der Datenerhebung

2.2.1 Untersuchungsablauf

Die verwendeten Daten stammen alle von Patienten der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf. In regelmäßigen Abständen, vorwiegend im Sechs-Monats-Rhythmus, stellten sich dort HIV-positive Patienten vor, um sich neuropsychologisch untersuchen zu lassen.

Die durchgeführten Tests entsprechen internationalen Standards und stimmen mit den „Frascati-Diagnostikkriterien“ von 2015 überein, die im Folgenden beschrieben werden.

Diagnosekriterien für HIV-assoziierte neurokognitive Störungen („Frascati-Kriterien“)

1. Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit = ANPD

(asymptomatic neurocognitive impairment = ANI)

- Erworbene kognitive Funktionsstörung ohne Beeinträchtigung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens
- Abweichung von mindestens 1 Standardabweichung (SD) unterhalb der Norm in mindestens 2 von 5 untersuchten kognitiven Bereichen: Sprache, Abstraktion/exekutive Funktion, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Gedächtnis, Sensorik/Motorik
- Keine Erklärung der Symptome durch Komorbiditäten

2. Mildes neurokognitives Defizit = MNCD

(mild neurocognitive Disorder = MNCD)

- Erfüllung der Kriterien für ANPD
- Zusätzlich leichte Beeinträchtigung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens

3. HIV-assoziierte Demenz = HAD

(HIV- associated dementia = HAD)

- Erworbene kognitive Funktionsstörung mit Abweichung von mindestens 2SD unterhalb der Norm in mindestens 2 kognitiven Bereichen
- Starke Beeinträchtigung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens
- Keine Erklärung der Symptome durch Komorbiditäten

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität mit der Studiennummer 3666 genehmigte die Verwendung der Daten aus der Studie.

Bei der Erstuntersuchung der Studienteilnehmer erfolgte anhand zweier Tests die Ermittlung des Intelligenzquotienten (IQ):

Mehrfach-Wortwahl-Intelligenztest Form b (MWT-b)

Der Test umfasst eine Wortliste von 37 Zeilen, in der jeweils fünf ähnlich klingende Begriffe stehen, wobei vier der Begriffe erfunden sind und nur einer ein tatsächlich existierendes Wort darstellt. Die Aufgabe des Patienten ist es das tatsächlich existierende Wort nach dem Multiple-choice-Prinzip zu erkennen und zu markieren. Die Zeilen sind in ihrer Reihenfolge in aufsteigender Schwierigkeit angeordnet.

Auf Grundlage der Zahl richtig erkannter Wörter wird nach der Normtabelle für Erwachsene von 1952 der IQ-Wert ermittelt (Lehrl, 1999).

Voraussetzung für die Durchführung des Tests ist die Fähigkeit des Lesens und die Beherrschung der deutschen Sprache. Beeinflusst wird das Testergebnis zudem durch Wissen und Erfahrungen, sodass der MWT-b letztlich die erlernte, kristalline Intelligenz repräsentiert.

Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven

Bei diesem Test sollen die Patienten bei insgesamt 60 Items, die in 5 Blöcken mit jeweils 12 Aufgaben aufsteigender Schwierigkeit angeordnet sind, ein vorhandenes Muster erkennen. Es fehlt jeweils ein Teilstück, was aus einer Reihe von möglichen Teilstücken ausgewählt werden muss. Die Patienten können maximal 60 Punkte erzielen. Mit der Punktzahl wird in Zusammenschau mit dem Patientenalter ein Prozentrang sowie ein IQ-Wert ermittelt (Raven, 1989). Dieser Test ist unabhängig von der Fähigkeit des Lesens oder Schreibens und erfasst somit die non-verbale, aktuell verfügbare Intelligenz.

Liegt zwischen den Ergebnissen der beiden IQ-Tests eine Differenz von mehr als 10 Rohpunkten zugunsten des MWT-b-Tests, so kann das ein Hinweis auf eine beginnende dementielle Entwicklung sein (Arendt et al., 1989).

Bei jeder Vorstellung der Patienten wurde ebenfalls eine Stammdatenerhebung durchgeführt. Dabei wurde unter anderem Alter, Geschlecht, Herkunftsland, die CD4-Zellzahl, die Viruslast, HIV-assoziierte Erkrankungen und die aktuelle Therapie des Patienten erfragt. Ebenfalls erfolgte eine Abfrage vaskulärer Risikofaktoren sowie von Drogen- und Alkoholkonsum.

2.2.2 Neuropsychologische Untersuchungen International HIV Dementia Scale (IHDS)

Der Test, der von Sacktor und Kollegen entwickelt wurde, besteht aus drei Teilen, die das Gedächtnis sowie motorische und psychomotorische Geschwindigkeit prüfen. Im ersten Teil werden dem Patienten zunächst vier Wörter (Hund, Hut, Bohne, Rot) genannt, die er

wiederholen und sich merken soll. Daraufhin folgen zwei kurze motorische Test, welche der Patient mit der nicht-dominanten Hand durchführen soll. Zum einen soll er so schnell wie möglich mit dem Daumen und dem Zeigefinger auf dem Tisch tippen, zum anderen soll er anschließend eine vorgegebene Bewegungssequenz (1. Faust auf dem Tisch, 2. Flache Hand auf den Tisch, 3. Handkante auf den Tisch) mit der Hand ausführen. Im Anschluss daran wird der Patient gebeten, die zu Beginn genannten vier Wörter zu wiederholen. Für jeden der drei Abschnitte können 4 Punkte erreicht werden, somit 12 Punkte insgesamt bei diesem Test. Werte unter 10 Punkten werden als pathologisch und als ein Hinweis auf eine Demenzerkrankung angesehen (Sacktor et al., 2005).

RWT: Formallexikalische und semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit

Hierbei wird ein Teil des insgesamt zehnteiligen Regensburger Wortflüssigkeits-Tests (RWT) durchgeführt. Zur Erfassung der formal lexikalischen Wortflüssigkeit werden die Patienten gebeten, innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Wörter aufzuzählen, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen. Ausgenommen sind dabei Eigennamen. Wörter mit demselben Wortstamm werden nur einmal gewertet. Anschließend werden sie gebeten, innerhalb von 2 Minuten möglichst viele Vornamen zu nennen, um die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit zu erfassen. Aus der Anzahl genannter Wörter wird ein Punkterohwert ermittelt, der mit normierten Ergebnissen der entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppe verglichen wird. Ein Prozentrang unter 16 wird als pathologisch gewertet (Harth et al., 2004).

Digit Symbol Test

Der Zahlen-Symbol-Test (Digit Symbol Test) ist Teil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE). Den Zahlen von eins bis neun ist jeweils ein Symbol zugeordnet. Auch wenn die Legende nicht abgedeckt wird, bekommen die Patienten zunächst Zeit, sich die Symbole einzuprägen. Außerdem können sie eine kurze Beispielsequenz von sieben Zahlen bearbeiten. Innerhalb von 90 Sekunden soll der Patient anschließend möglichst viele Symbole in Kästchen unterhalb einer Zahlenreihe eintragen (Tewes, 1991). Auf der Grundlage der Anzahl korrekt eingetragener Symbole und dem Alter des Patienten wird vom Untersucher ein Punktwert berechnet. Dieser wird mit Normtabellen der entsprechenden Altersgruppe verglichen. Liegt der ermittelte Prozentrang unter 16, gilt der Test als pathologisch.

Ziel des Tests ist sowohl die Erfassung von Aufmerksamkeit und Konzentration als auch der psychomotorischen Geschwindigkeit des Patienten.

Grooved Pegboard (GP) Test

Beim Grooved Pegboard Test haben die Patienten die Aufgabe, 25 identisch geformte Metallstifte möglichst schnell in Löcher eines dafür angefertigten Steckbretts zu stecken. Die Löcher haben jedoch jeweils verschiedene Winkel und Aussparungen, sodass die Metallstifte

nur in jeweils eine Richtung in die Löcher passen, ganz nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Der Test wird zweimal hintereinander, zunächst nur mit der dominanten, dann nur mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt (Schmidt et al., 2000). Letztlich wird die Zeit gemessen, die der Patient braucht, alle 25 Metallstifte in die Löcher zu stecken. Diese Zeit wird dann unter Berücksichtigung der entsprechenden Altersgruppe mit Normwerttabellen abgeglichen. Als pathologisch gilt der Test, wenn eine Standardabweichung über 2SD überschritten wird. Braucht der Patient länger als 5 Minuten, erfolgt der Testabbruch.

Gemessen werden bei diesem Test die psychomotorische Geschwindigkeit sowie die Auge-Hand-Koordination des Patienten.

Trail Making Test (TMT) Teil A und Teil B

Beim TMT Teil A sollen willkürlich auf einem Blatt verteilte Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge, bei 1 beginnend, möglichst schnell miteinander verbunden werden. Bevor der Patient mit dem eigentlichen Test startet, hat er die Möglichkeit, eine Beispielaufgabe in verkürzter Form zu absolvieren.

Diese Möglichkeit besteht auch beim TMT Teil B. Dieser Testteil ist jedoch komplizierter gestaltet und enthält neben den Zahlen von 1 bis 13 zusätzlich Buchstaben von A bis L. Aufgabe ist es, die Zahlen und Buchstaben abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Begonnen wird dabei mit 1-A gefolgt von 2-B usw.

Gemessen wird jeweils die Zeit, die der Patient benötigt, die Aufgabe vollständig zu lösen. Unterlaufen dem Patienten Fehler, weist der Untersucher diesen unmittelbar darauf hin, sodass der Patient die Möglichkeit hat, den Fehler zu korrigieren. Bestraft wird die Fehlerkorrektur durch zusätzlich benötigte Zeit. Die benötigte Zeit wird zur Auswertung des Tests mit entsprechender Berücksichtigung des Alters in Normwerttabellen verglichen. Als pathologisch werden Prozentränge unter 10 gewertet.

Gemessen werden bei diesem Test Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Insbesondere im Teil B wird zusätzlich die kognitive Flexibilität des Patienten gemessen, die ein Maß für die Exekutivfunktion des Arbeitsgedächtnisses ist (Reitan und Wolfson, 2009; Tombaugh, 2004).

Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop Colour Test)

Dieser Test besteht aus drei Durchgängen, in denen der Patient eine Tafel bekommt, auf der jeweils 72 Wörter abgedruckt sind. Auf der ersten Tafel sind die Wörter grün, gelb, rot und blau in schwarzer Schrift abgedruckt. Der Patient hat die Aufgabe, die Wörter, die in 3 Reihen zu jeweils 24 untereinander stehen, vorzulesen. Die zweite Tafel besteht aus 72 Farbstrichen in rot, gelb, grün und blau. Diesmal soll der Patient die Farbe des jeweiligen Strichs nennen. Auf

der dritten Tafel stehen die Wörter grün, gelb, rot und blau in einer jeweils nicht zum Wort passenden Schriftfarbe. Die Aufgabe des Patienten ist es, das Wort zu benennen, das abgedruckt ist und nicht die Farbe der Schrift. Für jede Tafel wird die Zeit gemessen, die der Patient braucht, sie komplett vorzulesen. Es werden 3 Durchgänge gemacht, sodass anschließend ein Mittelwert für jede Tafel berechnet werden kann. Aus diesen Mittelwerten werden unter Berücksichtigung des Alters der Benennungsfaktor (T-NOM) und der Selektivitätsfaktor (T-SEL) gebildet.

Ermittelt wird bei dem Test die Nomination, die Selektivität und die Geschwindigkeit der Konzentrationsverarbeitung. Durch das Farbe-Wort-Inkongruenz-Prinzip nach J.R. Stroop wird mit Hinzunahme der dritten Tafel zusätzlich die Konzentrationsfähigkeit gemessen (Bäumler und Stroop, 1985).

2.2.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

Schon sehr früh fiel auf, dass sich HIV-assoziierte ZNS-Schädigungen in einer Verlangsamung der Feinmotorik äußern (Arendt et al. 1989; Nath et al. 1987). Die daraufhin 1987 von Arendt et. al. eingeführte motorische Testbatterie ist Bestandteil der elektrophysiologischen Untersuchungen der Patienten.

Bei der motorischen Testbatterie werden nacheinander an der rechten und linken Hand jeweils die dominante Tremor-Peak-Frequenz, die Maximalfrequenz schnellstmöglicher, willkürlicher, alternierender Zeigefingerbewegungen (MRAM) sowie Retaktions- (RT-) und Kontraktionszeiten (CT-) schnellstmöglicher, willkürlicher Zeigefingerextensionen gemessen und analysiert. Dabei wird der Parameter „Kontraktionszeit“ als der sensitivste in der Erfassung von zerebralen Frühveränderungen beschrieben (Arendt, 2007).

Für die Tests wird der Zeigefinger der Patienten benutzt, da dieser eine geringe Muskelmasse hat (M. extensor indicis) und im Gehirn sehr breit repräsentiert ist, sodass ein günstiges Verhältnis von neuronalen zu mechanischen Faktoren besteht. Schon vor dem Auftreten klinischer Symptome können zentralnervöse Störungen detektiert werden (Arendt et al., 1989). Ein weiterer Vorteil der Testbatterie ist, dass die Ergebnisse weder durch das Intelligenzniveau noch durch Drogenmissbrauch oder Alter beeinflussbar sind (Giesen et al., 2005; Giesen et al., 1994).

Schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegung (MRAM = Most Rapid Alternating Movements)

Der Patient wird gebeten, mit schnellstmöglicher Frequenz alternierend Beuge- und Streckbewegungen im Metacarpophalangealgelenk des rechten und linken Zeigefingers durchzuführen. Diese Bewegungen werden für 34s aufgezeichnet. Das aufgezeichnete Intervall wird anschließend in 16 Segmente unterteilt und spektralanalysiert. Für jedes

Segment wird die Maximalfrequenz bestimmt, die höchste Frequenz wird als Maximalwert gewertet (Arendt et al., 1990).

Schnellstmögliche, isometrische Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC = Most Rapid Contraction)

Hierbei werden die Patienten gebeten, den rechten bzw. linken Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einem Kunststoffring zu positionieren, wobei der Ringdurchmesser vom Untersucher eng angepasst wird. Der Patient bekommt Kopfhörer aufgesetzt, über die er über einen Zeitraum von 30 Sekunden jeweils 50 Millisekunden andauernde Töne in unregelmäßigen Abständen hört. Sobald der Patient den Ton wahrnimmt, soll er mit einer schnellstmöglichen Extension des Fingers in dem Kunststoffring reagieren.

Der Kunststoffring ist mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden, der das Kraftsignal mit einer Frequenz von einem KHz aufzeichnet und das Signal an einen Computer weiterleitet. Insgesamt werden so an beiden Zeigefingern jeweils 15 Kontraktionskurven abgeleitet, die anschließend vom Untersucher analysiert werden. Eine Kurve hat eine Aufzeichnungsdauer von einer Sekunde und beginnt mit dem akustischen Signal. Die Reaktionszeit (RT) wird als Zeit bis zum Kontraktionsbeginn definiert, also bis zum Beginn des Anstiegs der Kontraktionskurve. Die Kontraktionszeit (CT) hingegen ist definiert als die Zeit zwischen Beginn und Maximum (Peak) der Kontraktion. Aus den jeweiligen Einzelwerten der Reaktions- und Kontraktionszeiten werden Mittelwerte gebildet.

Die Mittelwerte werden mit Normwerten verglichen, die aus Untersuchungsergebnissen HIV-negativer Vergleichspersonen generiert wurden und in Tabelle 7 dargestellt sind. Die aufgeführten Werte sind die jeweiligen Mittelwerte \pm der zweifachen Standardabweichung (von Giesen, 1994).

Tabelle 7: Normwerte der motorischen Testbatterie

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

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

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics® Version 21.

In der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse für die Studiengruppen jeweils für den ersten Untersuchungszeitpunkt ermittelt. Diese wurden mit den aktuellen epidemiologischen Daten des Robert-Koch-Instituts verglichen. Die Unterschiede der Häufigkeitsanteile in der

Analyse der Neuroeffizienz sowie bei Betrachtung der Neuroeffizienz im Zeitverlauf wurden mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test nach Paerson überprüft. Ein dabei errechneter p-Wert <0,05 wurde als signifikant gewertet.

Abbildungen und Tabellen wurden mit dem Programm Microsoft Office Excel Version 1909 erstellt.

3 Ergebnisse

Der Ergebnisteil ist in drei Abschnitte gegliedert.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer

In der Gruppe der Kombinationstherapie mit Proteaseinhibitoren der 3. Generation ohne Vortherapie betrug der Männeranteil 86,7%, in der vortherapierten Gruppe der PI der 3. Generation 85%. Der Anteil männlicher Patienten in der INI-Gruppe ohne Vortherapie betrug 88%, in der mit Vortherapie 90,6%, sodass in allen vier Gruppen ein deutlich höherer Anteil an Männern war. Verglichen mit den Daten des Robert-Koch-Instituts von Ende 2017 zeigte sich auch in Deutschland insgesamt ein erhöhter Anteil männlicher HIV-Infizierter mit ca. 80% Männern und ca. 20% Frauen (Robert Koch-Institut, 2019). Der erhöhte Anteil an männlichen Patienten in der Studienpopulation entspricht der Gesamtheit der Patienten der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die Patienten aus der PI -Gruppe waren zum ersten Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt älter als die Patienten der INI-Gruppe. Das höchste Durchschnittsalter der vier Gruppen hatte die Gruppe der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Proteaseinhibitoren der 3. Generation erhielten, ohne vortherapiert zu sein. Dies betrug in dieser Gruppe 44,96 Jahre. Das Durchschnittsalter der anderen Gruppen ist Tabelle 8 zu entnehmen.

	PI ohne Vortherapie	PI mit Vortherapie	INI ohne Vortherapie	INI mit Vortherapie
Alter (MW)	44,96	43,13	41,05	39,39

Tabelle 8: Durchschnittsalter nach Gruppen

Die vergangene Zeit seit Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 75 Monate, wobei es auch dort Unterschiede zwischen der PI- und der INI-Gruppe gab. Die Patienten der PI-Gruppe waren im Schnitt 95 bzw. 86 Monate HIV-infiziert, die Patienten der INI-Gruppe hingegen nur 78 bzw. 41 Monate (vortherapierte Patient/-innen).

3.1.2 Hauptbetroffenengruppen

Der Anteil homosexuell lebender männlicher Patienten (MSM) betrug im Durchschnitt 68,1%. Dabei war ihr Anteil in der Gruppe PI „vortherapiert“ mit 62,6% am niedrigsten, in der Gruppe INI ohne Vortherapie mit 73,1% am höchsten. Die zweitgrößte Gruppe sowohl bei den untersuchten Patienten als auch unter allen in Deutschland registrierten HIV-Patienten waren

heterosexuell lebende Patienten. Bei den untersuchten Patienten waren dies im Durchschnitt 13,55%, deutschlandweit 12,6%. Bisexuelle HIV-Patienten hatten in der Studienpopulation einen Anteil von 5,9% bei der Gruppe INI mit Vortherapie, bis 8,5% bei der Gruppe PI der 3. Gen. ohne Vortherapie. In den Schätzungen des Robert-Koch-Instituts wurden bisexuelle Patienten nicht gesondert betrachtet. Die Verteilung der Hauptbetroffenen auf die entsprechenden Studiengruppen ist in Abbildung 6 dargestellt.

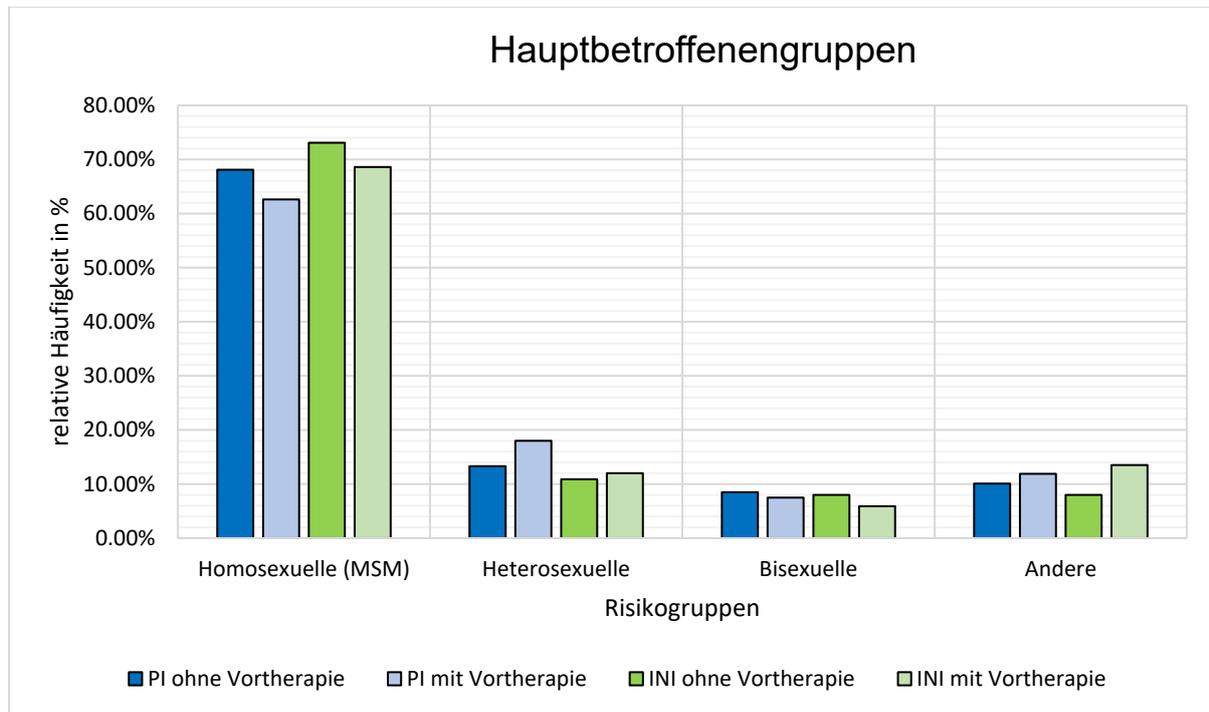


Abb. 6: Verteilung der Hauptbetroffenengruppe in den Studiengruppen

3.1.3 CDC-Stadien

Abbildung 7 zeigt die relative Verteilung in die verschiedenen CDC-Stadien aufgeteilt nach Studiengruppe zum ersten Untersuchungszeitpunkt.

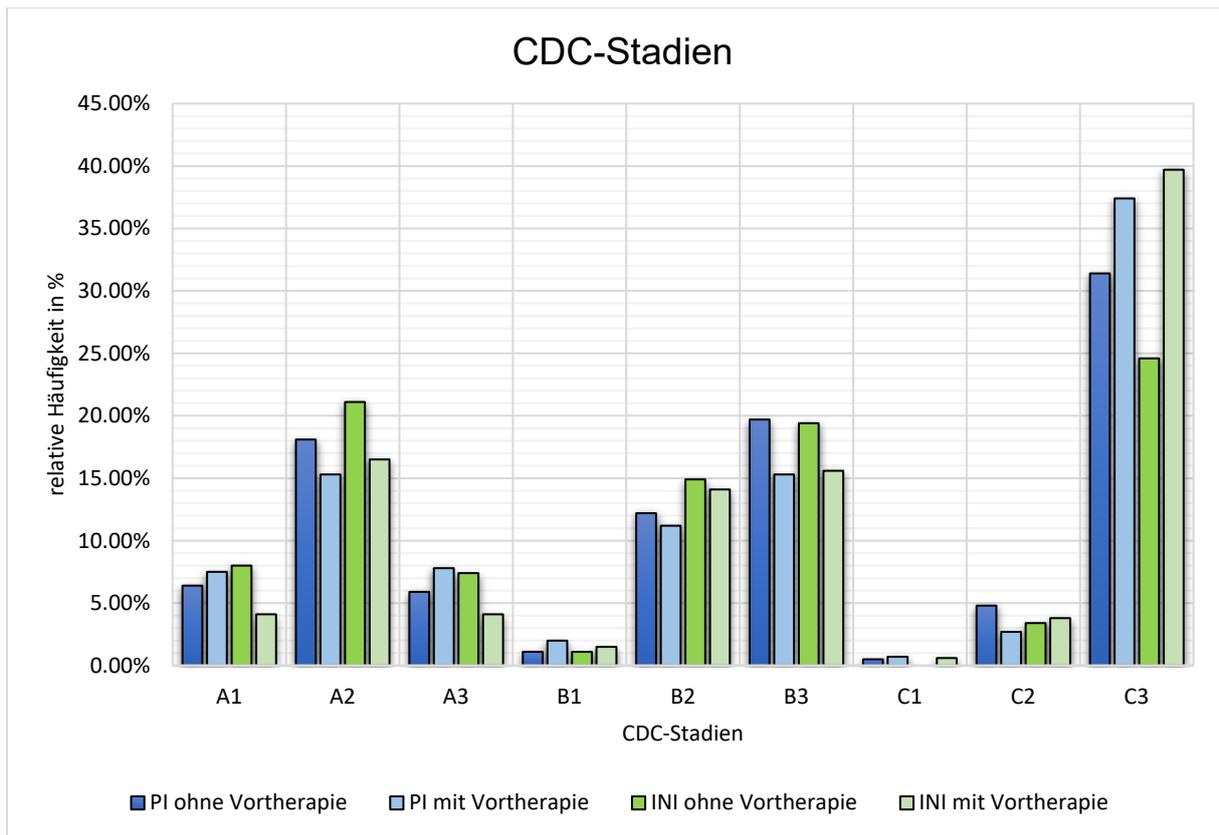


Abb. 7: Verteilung CDC-Stadien in den Studiengruppen

In allen Gruppen war der Anteil an HIV-Infizierten im Stadium C3 am höchsten. Dabei waren in der Gruppe INI mit Vortherapie 39,7% der Patienten in Stadium C3, in der Gruppe INI ohne Vortherapie hingegen nur 24,6%. Durchschnittlich waren jeweils 33,3% im Stadium C3, dem am weitesten fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung. Das zweithäufigste Stadium war in den Studiengruppen unterschiedlich. Bei den INI-Gruppen war das zweithäufigste Stadium A2, in der PI-Gruppe war es das Stadium B3, wobei die Gruppe mit Vortherapie gleich viele Patienten in Stadium B3 und A2 hatte.

3.1.4 CD4+-Zellen

Die CD4+-Zellzahl zeigte eine deutliche Differenz zwischen den beiden Gruppen. Die CD4+-Zellzahl bei den INI-Gruppen lag bei 340 und 228 Zellen pro Mikroliter in den PI-Gruppen bei 532 und 411 Zellen pro Mikroliter deutlich höher.

In Abbildung 8 ist die CD4+-Zellzahl der jeweiligen Studiengruppen angelehnt an die CDC-Klassifikation von 1993 in drei Untergruppen unterteilt. Die Unterteilung ist dabei wie folgt: Patienten mit weniger als 200 Zellen, zwischen 200 und 499 Zellen und mit 500 oder mehr CD4+-Zellen pro Mikroliter.

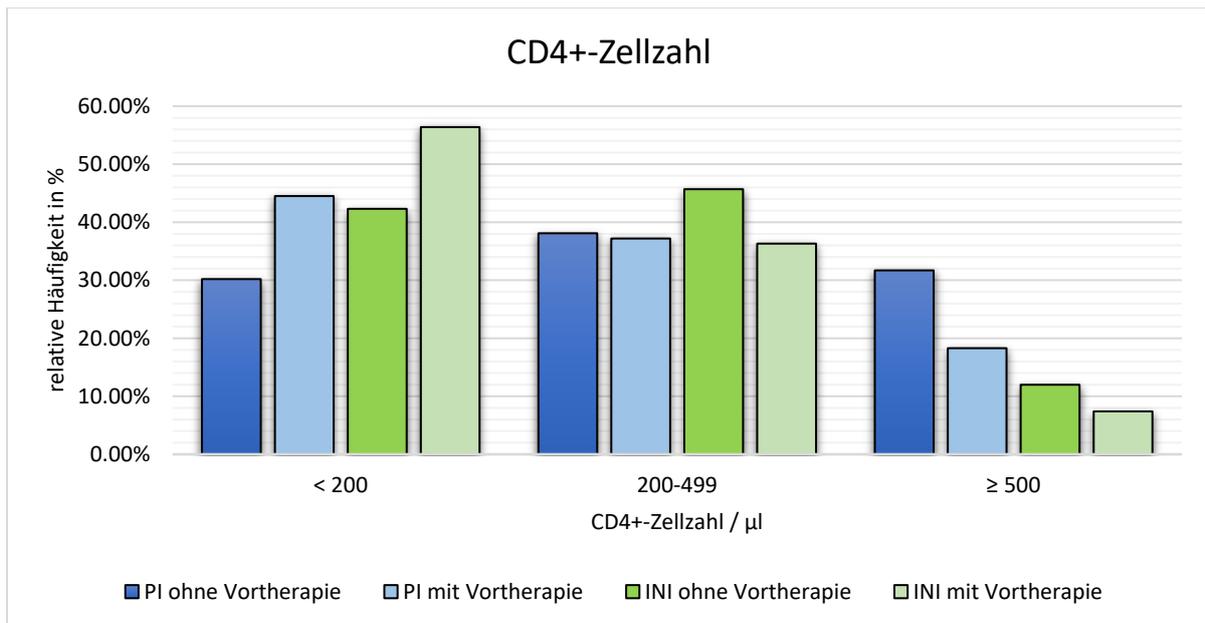


Abb. 8: Verteilung CD4+-Zellzahl in den Studiengruppen

In den beiden vortherapierten Gruppen betrug die CD4+-Zellzahl am häufigsten unter 200 Zellen pro Mikroliter. Dabei betrug der Anteil bei der vortherapierten PI-Gruppe 44,5%, bei der vortherapierten INI-Gruppe sogar 56,4%. In den beiden primären Gruppen betrug die CD4+-Zellzahl am häufigsten 200-499 Zellen pro Mikroliter. In der PI-Gruppe waren dies 38,1%, in der INI Gruppe sogar 45,7%. Die wenigsten Patienten waren in allen Gruppen in der Untergruppe 500 oder mehr CD4+-Zellen pro Mikroliter. Eine Ausnahme zeigte jedoch die primäre PI-Gruppe. Bei dieser Gruppe waren die wenigsten Patienten in der Untergruppe kleiner 200 CD4+-Zellen pro Mikroliter. Die Unterschiede in den Untergruppen waren nach dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test nach Pearson signifikant.

3.1.5 Viruslast

Die Viruslast wird in HIV-RNA-Kopien pro Milliliter gemessen. Den höchsten Mittelwert zeigte die Gruppe der INI ohne Vortherapie mit 16866 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter, den niedrigsten Mittelwert zeigte die Gruppe der PI ohne Vortherapie mit 5740 HIV-RNA-Kopien pro Milliliter.

3.1.7 Einnahmedauer

Die durchschnittliche Einnahmedauer der Medikation betrug 27,9 Monate. Es zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen den PI-Gruppen und den INI-Gruppen. Bei den Patienten mit PI ohne Vortherapie betrug die Einnahmedauer der Medikation im Schnitt 40,5 Monate, bei den mit Vortherapie 36 Monate. 15,5 Monate betrug die durchschnittliche Einnahmedauer der Medikation in der Gruppe INI ohne Vortherapie, in der Gruppe INI mit Vortherapie 19,5 Monate.

3.1.8 Messabstand

Der durchschnittliche Messabstand zwischen zwei Untersuchungen lag in allen Studiengruppen bei 6,5 Monaten. Dabei war der Abstand in der Gruppe INI mit Vortherapie mit

4,43 Monaten am kürzesten. Am längsten hingegen war der Abstand zwischen zwei Untersuchungen bei der Gruppe PI mit Vortherapie (nach Letendre et al., 2008).

3.1.9 CPE-Score

Der durchschnittliche CPE-Score betrug bei Einschluss aller Gruppen 4,02 Punkte. Die PI-Gruppen hatten dabei sowohl in der primären Gruppe als auch in der vortherapierten Gruppe einen höheren Score als die entsprechende INI-Gruppe. Dabei hatten die PI-Gruppen Werte von 4,764 und 4,782 Punkten. Die INI-Gruppen zeigten Werte von 3,178 und 3,35 Punkten. Grund dafür ist, dass bei den PIs „nur“ Patienten eingeschlossen worden sind, die mit Darunavir behandelt wurden. Darunavir hat bereits einen CPE-Score von 3 Punkten.

Die folgende Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die beschriebenen demographischen Daten.

Demographische Daten

		PI ohne Vortherapie	PI mit Vortherapie	INI ohne Vortherapie	INI mit Vortherapie
Patienten	n	188	294	75	341
Geschlecht					
männlich	n (%)	163 (86,7)	250 (85)	66 (88)	309 (90,6)
weiblich	n (%)	25 (13,3)	44 (15)	9 (12)	32 (9,4)
Alter					
Mittelwert	Jahre (± SD)	44,96 (10,6)	43,13 (5,83)	41,05 (9,13)	39,39 (9,73)
Dauer Erkrankung					
Mittelwert	Monate (± SD)	95,43 (64,62)	85,78 (63,43)	78,12 (58,94)	41,02 (25,12)
Risikogruppen					
Homosexuelle (MSM)	n (%)	128 (68,1)	184 (62,6)	55 (73,1)	234 (68,6)
Heterosexuelle	n (%)	25 (13,3)	53 (18)	8 (10,9)	41 (12)
Bisexuelle	n (%)	16 (8,5)	22 (7,5)	6 (8)	20 (5,9)
Andere	n (%)	19 (10,1)	35(11,9)	6 (8)	46 (13,5)
Region					
Afrika südl. Sahara	n (%)	2 (1,1)	8 (2,7)	0 (0,6)	1 (0,3)
Asien/ Pazifik	n (%)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0,6)	3 (0,8)
Lateinamerika	n (%)	0 (0%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,3)
West- und Zentraleuropa	n (%)	72 (38,3)	94 (32)	14 (18,3)	35 (10,3)
Nordamerika	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Osteuropa/Zentralafrika	n (%)	2 (1,1)	3 (1)	0 (0,6)	4 (1,2)
Karibik	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mittlerer Osten/Nordafrika	n (%)	1 (0,5)	3 (1)	0 (0)	2 (0,6)
Keine Angaben	n (%)	111 (58,8)	183 (62,2)	60 (80%)	295 (86,5)
CDC-Stadium					
A1	n (%)	12 (6,4)	22 (7,5)	6 (8)	14 (4,1)
A2	n (%)	34 (18,1)	45 (15,3)	16 (21,1)	56 (16,5)
A3	n (%)	11 (5,9)	23 (7,8)	6 (7,4%)	14 (4,1)
B1	n (%)	2 (1,1)	6 (2)	1 (1,1)	5 (1,5)
B2	n (%)	23 (12,2)	33 (11,2)	11 (14,9)	48 (14,1)
B3	n (%)	37 (19,7)	45 (15,3)	15 (19,4)	53 (15,6)
C1	n (%)	1 (0,5)	2 (0,7)	0 (0)	2 (0,6)
C2	n (%)	9 (4,8)	8 (2,7)	3 (3,4)	13 (3,8)
C3	n (%)	59 (31,4)	110 (37,4)	18 (24,6)	135 (39,7)
CD4+-Zellzahl/µl					
Mittelwert	Zellen (± SD)	532,13 (291,18)	411,02 (294,81)	340,15 (275,57)	228,01 (222,08)
< 200	n (%)	189 (30,2)	272 (44,5)	229 (42,3)	451 (56,4)
200-499	n (%)	238 (38,1)	227 (37,2)	247 (45,7)	290 (36,3)
≥ 500	n (%)	198 (31,7)	112 (18,3)	65 (12,0)	59 (7,4)
HIV-RNA-Kopien / ml					
Mittelwert	Kopien (± SD)	5740,07 (51012)	11777,78 (81966)	16866,08 (69268)	109617,39 (332950)
Einnahmedauer der Medikation					
Mittelwert	Monate (± SD)	40,49 (42,4)	36,03 (45,98)	15,49 (27,47)	19,51 (14,38)
Messabstand					
Mittelwert	Monate (± SD)	8,06(14,093)	8,45 (15,766)	5,28 (7,347)	4,43 (9,413)
CPE-Score					
Mittelwert	Score (± SD)	4,764 (1,19)	4,782 (1,20)	3,178 (1,42)	3,35 (1,27)

Tabelle 9: demographische Daten zum ersten Untersuchungszeitpunkt

µl: Mikroliter, ml: Milliliter, SD: Standardabweichung

3.2 Analyse der Neuroeffizienz

Zur Analyse der Daten wurden die Ergebnisse der verschiedenen Tests jeweils mit den Ergebnissen der vorherigen Erhebung verglichen und aus der Anzahl der pathologischen Tests die Differenz gebildet. Ebenso wurden die bereits beschriebenen Gruppen berücksichtigt. Dabei bedeuteten positive Werte, dass sich die Person verschlechtert hatte. Das heißt zum zweiten Zeitpunkt waren mehr Tests pathologisch als bei der ersten Erhebung. Negative Werte bedeuteten, dass sich die Person verbessert hatte, somit weniger pathologische Tests hatte als bei der Untersuchung zuvor. Ein Wert von 0 bedeutete weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung. In diese Berechnung gehen auch Fälle ein, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt keine pathologischen Tests hatten. Auf dieser Grundlage fanden sich 2221 Fälle.

Die Analyse zeigte eine Normalverteilung mit dem Maximum bei $x=0$, wobei es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen gab (Abbildung 9). Rund 45% aller Fälle veränderten sich im Vergleich zur Voruntersuchung nicht. Dabei zeigten die Patienten, die Kombinationen mit Integraseinhibitoren nahmen, zu >45% Konstanz, die Patienten, die Kombinationen mit Proteaseinhibitoren nahmen, hatten zu knapp < 45% gleiche Ergebnisse wie bei der Voruntersuchung. Zwischen 16% und 20% der Patienten hatten ein Ergebnis, dass jeweils einen pathologischen Test mehr oder weniger im Vergleich zur Voruntersuchung zeigte. Zwischen 5% und 9% hatten eine Differenz von zwei pathologischen Tests. Mehr als zwei Punkte Differenz zeigten nur sehr wenige Patienten (<3%).

Summe Differenz	PI 3. Generation - ohne Vortherapie	PI 3. Generation - Vortherapiert	INI - ohne Vortherapie	INI - Vortherapiert
-5	0,00%	0,21%	0,19%	0,00%
-4	0,64%	0,63%	0,19%	0,00%
-3	1,60%	1,46%	1,86%	1,56%
-2	6,71%	6,07%	6,12%	7,27%
-1	16,45%	19,25%	20,04%	19,55%
0	44,25%	42,47%	45,45%	46,71%
1	19,01%	17,15%	19,29%	17,65%
2	7,35%	8,58%	5,57%	6,23%
3	3,35%	2,30%	0,74%	1,04%
4	0,48%	1,05%	0,56%	0,00%
5	0,00%	0,63%	0,00%	0,00%
7	0,16%	0,21%	0,00%	0,00%

Tabelle 10: prozentuale Verteilung der Summe der Differenz

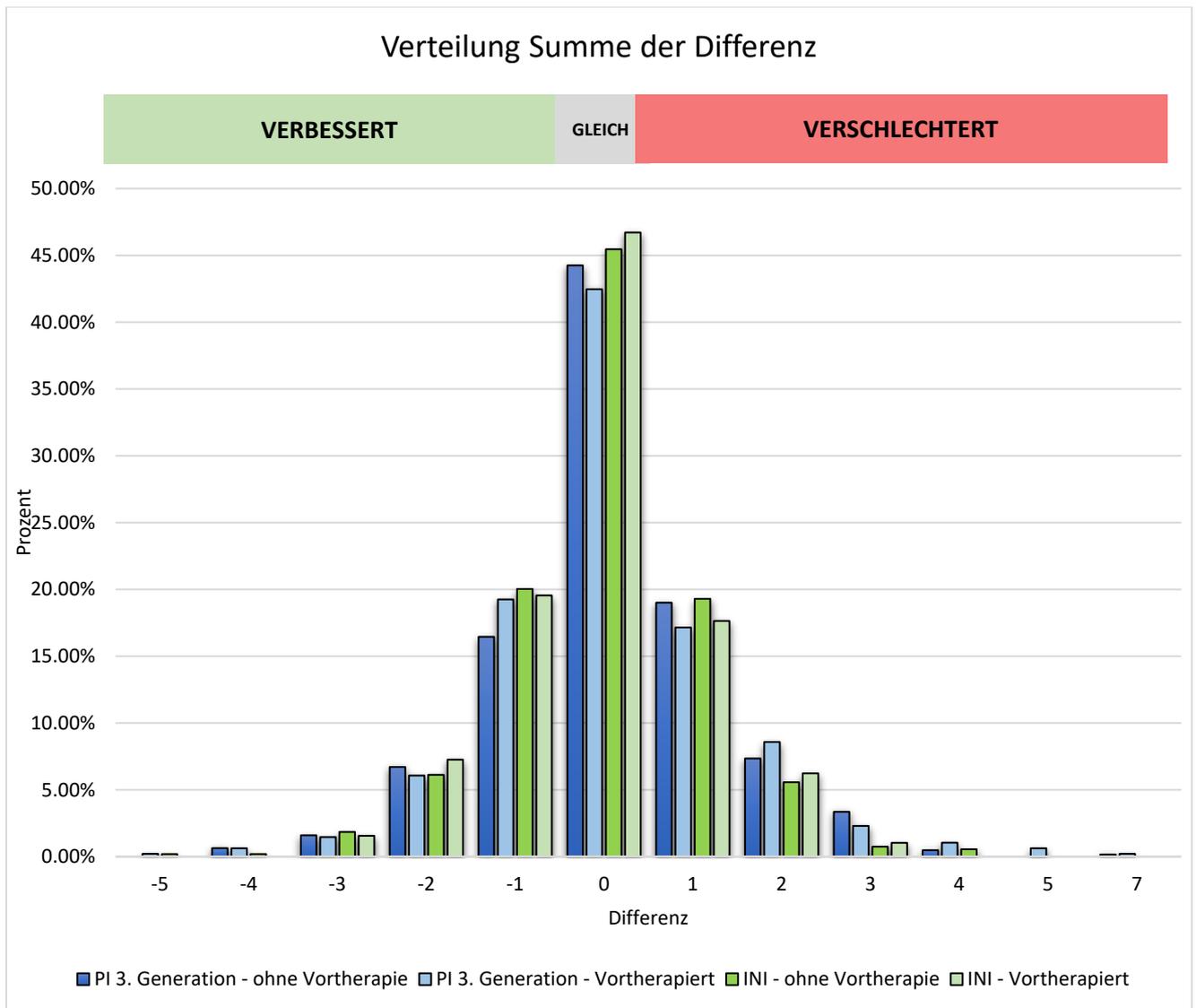


Abb. 9: prozentuale Verteilung der Summe der Differenz

Fasst man die Gruppen in den Kategorien „verbessert, verschlechtert und gleichgeblieben“ zusammen, zeigte sich wie in Abbildung 10 zu sehen, eine nahezu identische Verteilung innerhalb der Gruppen. Mit einem Mittelwert von 27,4% hatten sich die Gruppen verbessert. Die Ergebnisse, die mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt wurden, waren nicht signifikant.

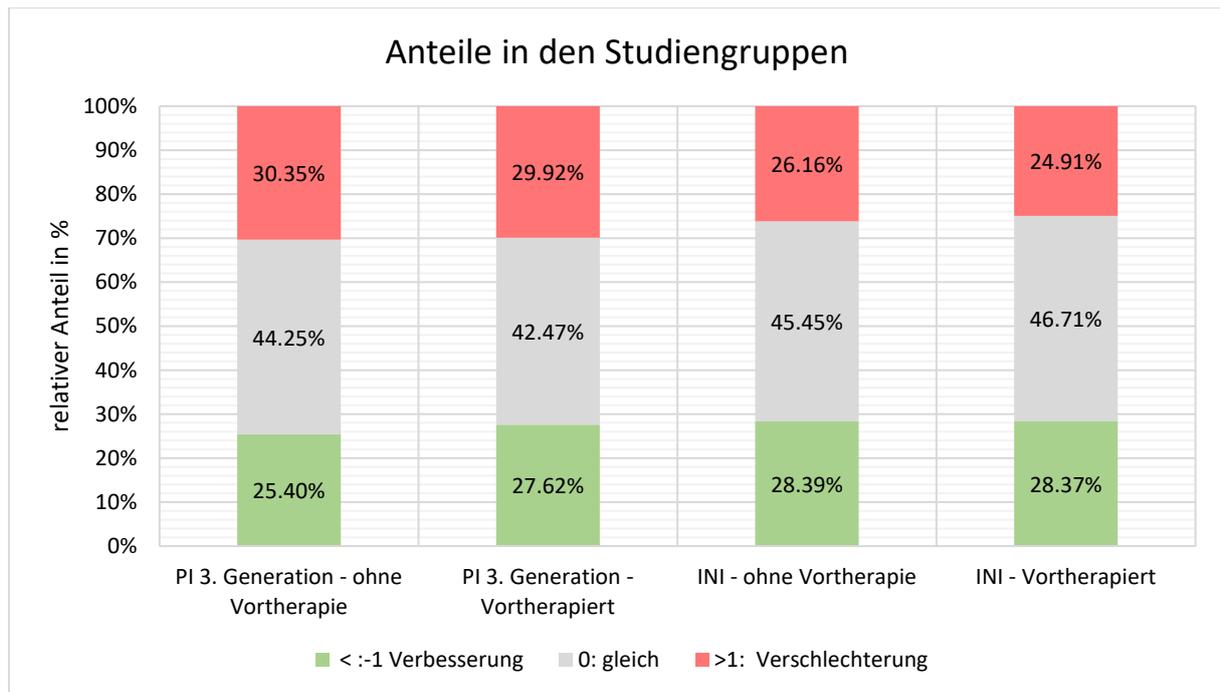


Abb. 10: prozentuale Verteilung nach Verbesserung/ gleich/ Verschlechterung und nach Gruppen

Unter der Bedingung, dass der Patient zum ersten Untersuchungszeitpunkt mindestens einen pathologischen Test aufwies, wurde bei den noch gültigen Fällen folgende Ratio gebildet:

$$\frac{\text{Anzahl pathologischer Tests zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung}}{\text{Anzahl pathologischer Tests zum Zeitpunkt der ersten Erhebung}}$$

Eine Ratio von größer 1 bedeutete eine Verschlechterung, wobei eine Ratio von 2 eine Verschlechterung um 100% war und eine Ratio von 1,25 eine Verschlechterung um 25%. Eine Ratio kleiner 1 drückte eine Verbesserung aus, wobei laut vorheriger Definition ein Wert von 0,5 oder kleiner als neuroeffizient galt, da eine Verbesserung von 50% oder mehr aufgetreten war. Eine Ratio von 1 bedeutete keine Veränderung und ein Wert von 0 sagte aus, dass der Patient zum Zeitpunkt der zweiten Messung keinen pathologischen Test mehr aufwies, unabhängig davon, wie viele Tests zuvor pathologisch gewesen waren. Auch eine Ratio von 0 wurde als neuroeffizient bezeichnet.

Insgesamt konnten unter den genannten Bedingungen 1355 Fälle eingeschlossen werden, die wie folgt verteilt waren:

Ratio	PI 3. Generation - ohne Vorthherapie	PI 3. Generation - Vorththerapiert	INI - ohne Vorthherapie	INI - Vorththerapiert	Gesamt
,00	69	65	81	105	320
,17	0	1	0	0	1
,20	1	2	0	0	3
,25	1	1	5	0	7
,29	0	0	1	0	1
,33	9	2	8	7	26
,40	2	1	0	0	3
,43	1	0	0	0	1
,50	36	35	34	32	137
,60	1	2	0	0	3
,67	30	12	15	13	70
,75	7	9	8	6	30
,80	1	1	1	1	4
,83	1	1	0	0	2
1,00	169	82	106	100	457
1,20	1	2	0	1	4
1,25	5	3	0	0	8
1,33	4	6	9	2	21
1,50	21	9	12	10	52
1,60	1	0	0	0	1
1,67	4	1	0	0	5
1,75	0	2	0	0	2
2,00	42	34	32	36	144
2,50	4	3	0	0	7
3,00	13	9	9	3	34
4,00	4	1	2	1	8
5,00	1	1	1	0	3
6,00	0	1	0	0	1
Gesamt	428	286	324	317	1355

Tabelle 11: Verteilung der Ratio in den verschiedenen Gruppen

Insgesamt wurden von allen Fällen 499 neuroeffizient behandelt. In Abbildung 12 sieht man die Verteilung der neuroeffizient behandelten Fälle auf die verschiedenen Gruppen.

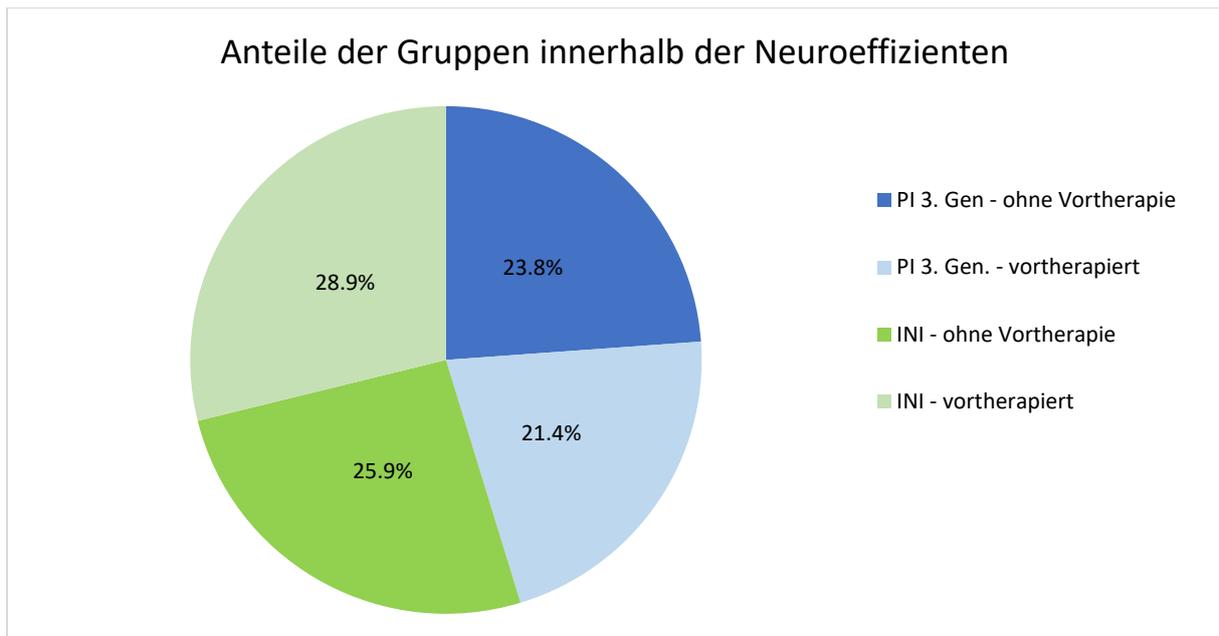


Abb. 11: Verteilung der neuroeffizient behandelten Fälle in Gruppen

Es wird deutlich, dass von den neuroeffizient Behandelten, die meisten eine Kombination mit Integraseinhibtoren einnahmen. Dabei hatten die vortherapierten Patienten mit knapp 29% den größten Anteil. Den kleinsten Anteil mit 21,4% umfasste die Gruppe der Proteaseinhibitoren mit Vortherapie.

Ebenso wurden die neuroeffizient behandelten Fälle mit den Fällen verglichen, die sich um mehr als 50% verschlechterten und somit eine Ratio von $>1,5$ hatten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen, den man Abbildung 12 entnehmen kann.

Im Vergleich zeigte sich ein deutlich besseres Ergebnis bei den Patienten, die mit Integraseinhibitoren therapiert wurden. Innerhalb der Integrasehemmer-Gruppe wurde deutlich, dass die Patienten, die zuvor bereits eine andere antiretrovirale Therapie erhalten hatten, besser abschnitten als die Therapie-naiven. Gleiches galt für die PI-Gruppe.

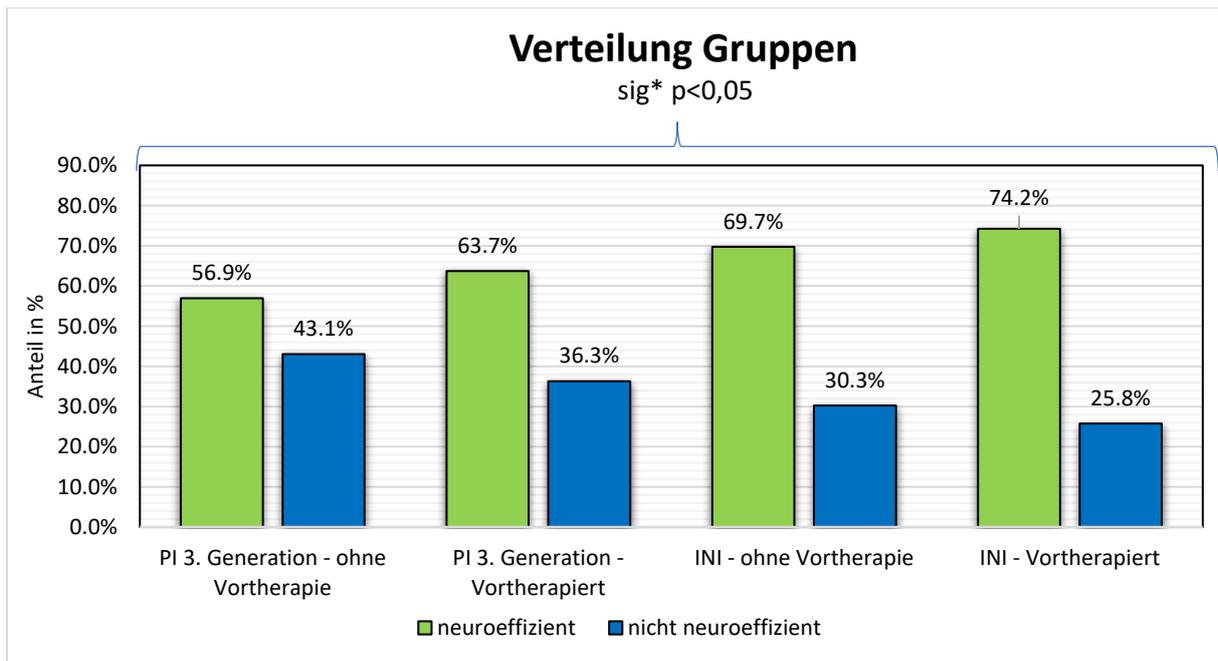


Abb. 12: Verteilung neuroeffizient behandelte Fälle nach Gruppen

Zudem wurde eine Analyse durchgeführt, in der innerhalb der Gruppen eine weitere Unterteilung vorgenommen wurde. Demnach waren alle Fälle neuroeffizient behandelt, die sich um mindestens 50% gebessert hatten, alle Fälle die sich weniger als 50% gebessert hatten oder unverändert geblieben waren, wurden als neutral bezeichnet. Die dritte Gruppe, bilden Patienten, die sich verschlechtert hatten (Ratio >1).

Gruppe	neuroeffizient	neutral	verschlechtert
PI 3. Generation - ohne Vortherapie	27,80%	48,83%	23,36%
PI 3. Generation - Vortherapiert	37,41%	37,41%	25,17%
INI - ohne Vortherapie	39,81%	40,12%	20,06%
INI - Vortherapiert	45,43%	37,85%	16,72%

Tabelle 12: prozentuale Verteilung der Gruppen

Es zeigte sich, wie in Abbildung 13 dargestellt, der größte Teil neuroeffizient behandelter Fälle mit 45,4% in der Gruppe „INI vortherapiert“, gefolgt von der Gruppe INI ohne Vortherapie mit 39,8%. In der Gruppe „neutral“ war der größte Anteil in der Gruppe PI ohne Vortherapie mit 48,8% gefolgt von INI ohne Vortherapie mit 40,1%. Die beiden vortherapierten Gruppen zeigten mit 37% einen nahezu identischen Anteil an „neutralen“ Fällen. Fasst man die Gruppe der neuroeffizient behandelten und die neutral gebliebenen zusammen, überwog die Gruppe der INI vortherapiert mit einem Prozentsatz von 83,28%, d.h. unter dieser Therapie hatten sich lediglich 16,72% in Hinblick auf die neurokognitiven und motorischen Fähigkeiten verschlechtert.

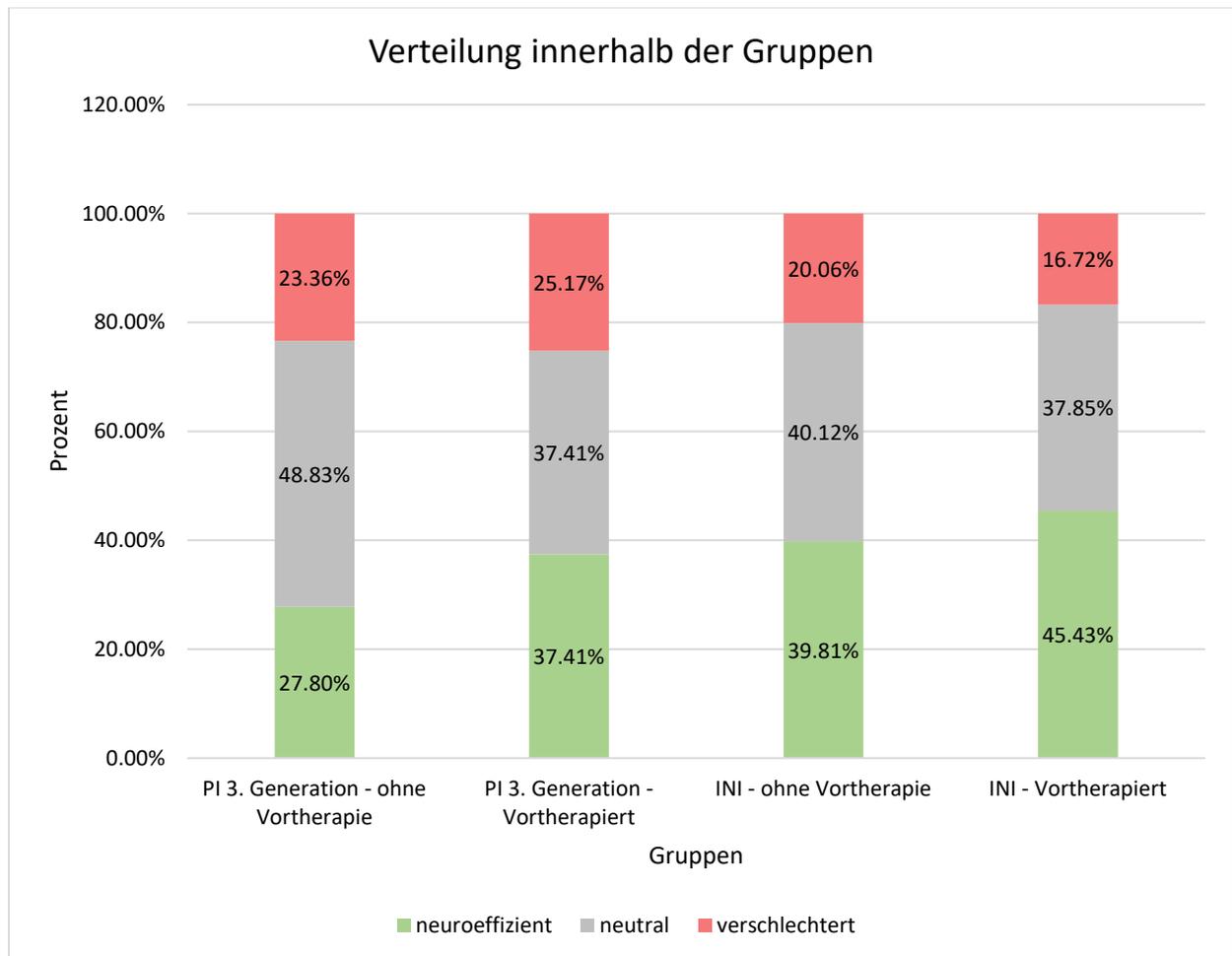


Abb. 13: Verteilung des Behandlungserfolges nach Gruppen

3.2.1 Korrelationen

Im Folgenden wurde die Korrelation von Patientenalter, Einnahmedauer und CD4+-Zellzahlen mit neuroeffizienter Behandlung geprüft.

Die Viruslast im Blut wurde nicht korreliert, da bei den vortherapierten Patienten nicht genügend Fälle eingeschlossen werden konnten, die noch erhöhte Werte hatten, sodass die Bestimmung der Korrelation mathematisch nicht möglich war. Bei >95% dieser Patienten war die Viruslast im Blut bereits zu Therapiebeginn supprimiert.

Abbildung 14 zeigt die Korrelationswerte der jeweiligen Gruppen. Signifikant positiv korrelierten dabei die Fälle der Gruppe „PI vortherapiert“ zum einen in Zusammenhang mit Neuro-Effizienz und Alter und zum anderen mit Neuro-Effizienz und CD4+-Zellen. Das bedeutet, je höher das Alter und die CD4+-Zellen waren, desto eher waren sie neuroeffizient behandelt. Ebenso signifikant korrelierten die Gruppe „PI nicht vortherapiert“ positiv mit Neuro-Effizienz und Einnahmedauer. Daraus lässt schließen, dass mit steigender Einnahmedauer der Anteil neuroeffizient behandelter Patienten steigt.

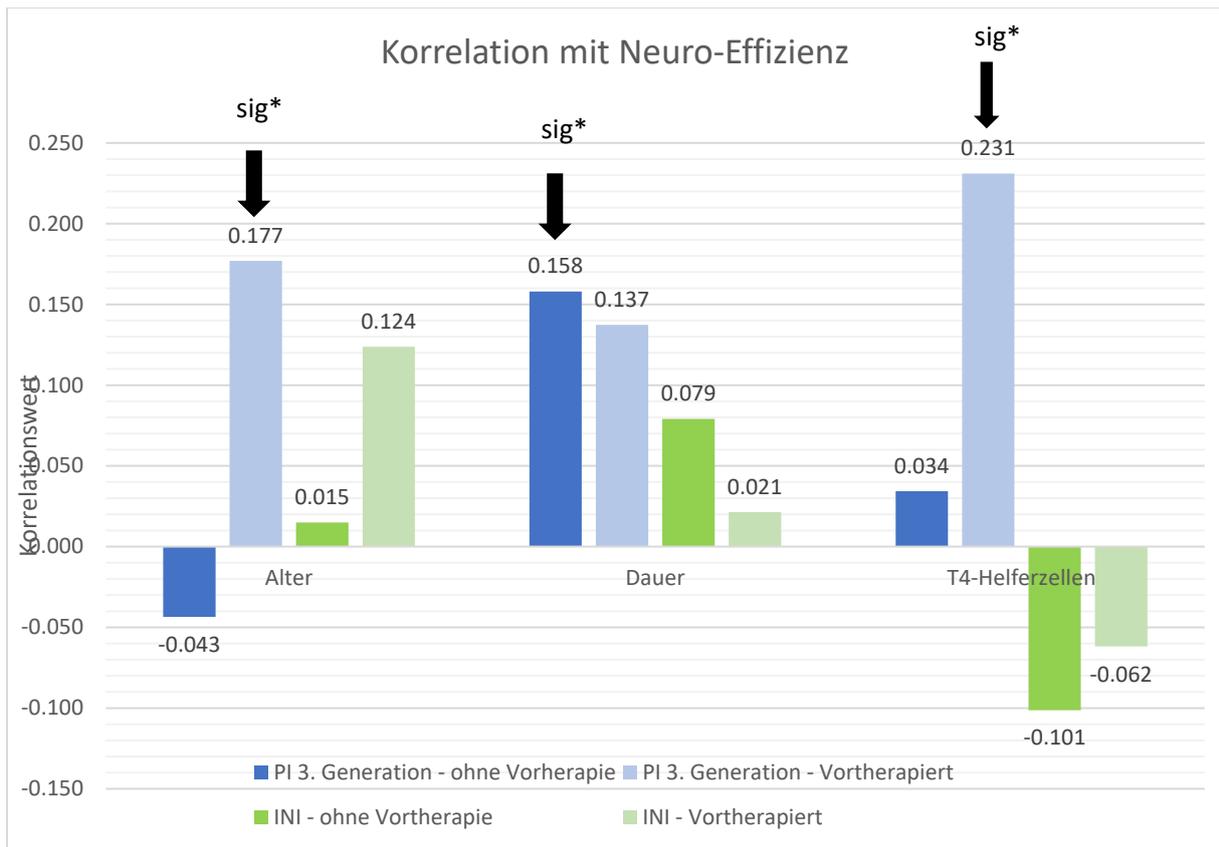


Abb. 14: Korrelation von Neuroeffizienz mit Alter, Dauer und T4-Helferzellen

3.3 Neuroeffizienz in Abhängigkeit von der Therapiedauer

3.3.1 Ergebnisse bei Patienten ohne Vortherapie

In Abbildung 15 ist der Anteil der Patienten, die als Primärtherapie eine Kombination mit PI oder eine Kombination mit INI bekommen und sich verbessert hatten, im Zeitverlauf dargestellt.

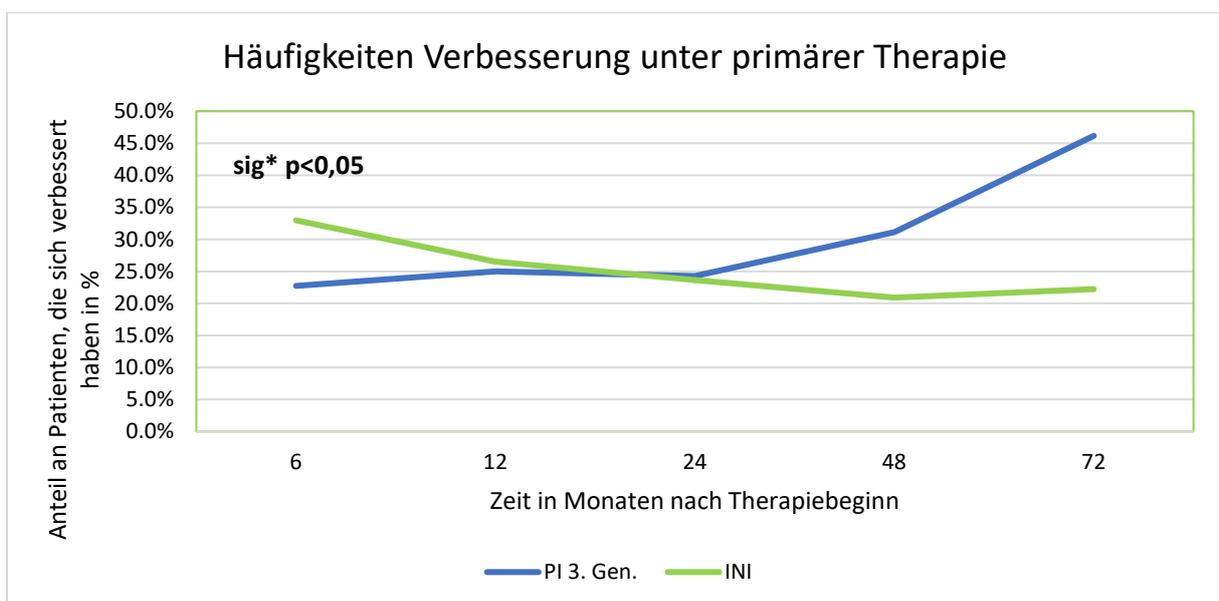


Abb. 15: Häufigkeiten Verbesserung unter primärer Therapie

Insgesamt zeigte sich ein höherer Anteil an neuroeffizient behandelten in der INI-Gruppe bis 12 Monate nach Beginn der Therapie. Signifikant waren die Ergebnisse lediglich 6 Monate nach Therapiestart. Der Vergleich in den anderen Zeitintervallen zeigte keine Signifikanzen.

Fasst man die Anteile der Patienten, die sich verbessert haben, und die der Patienten, die konstant geblieben sind, zusammen, zeigte sich im Verlauf eine Verteilung, die in Abbildung 16 zu sehen ist. Es fand sich ein erhöhter Anteil in der INI-Gruppe. Bis 24 Monate nach Therapiebeginn sank der Anteil in der INI-Gruppe von 74,1% bis auf 72,7% leicht, stieg danach aber kontinuierlich an bis auf 77,8% 72 Monate nach Therapiebeginn. In der Gruppe, die mit PI behandelt wurde, zeigte sich bis 24 Monate nach Therapiebeginn ein Anstieg von 68,5% bis 72,8%. Somit waren 24 Monate nach Therapiebeginn die Gruppenergebnisse nahezu gleich. Ab der 24 Monatskontrolle sank der Anteil in der PI-Gruppe wieder bis auf 69,2% nach 72 Monaten. In der INI-Gruppe gab es in der Studienpopulation keine Patienten, die eine primäre Therapie über 72 Monate hinaus bekommen hatten.

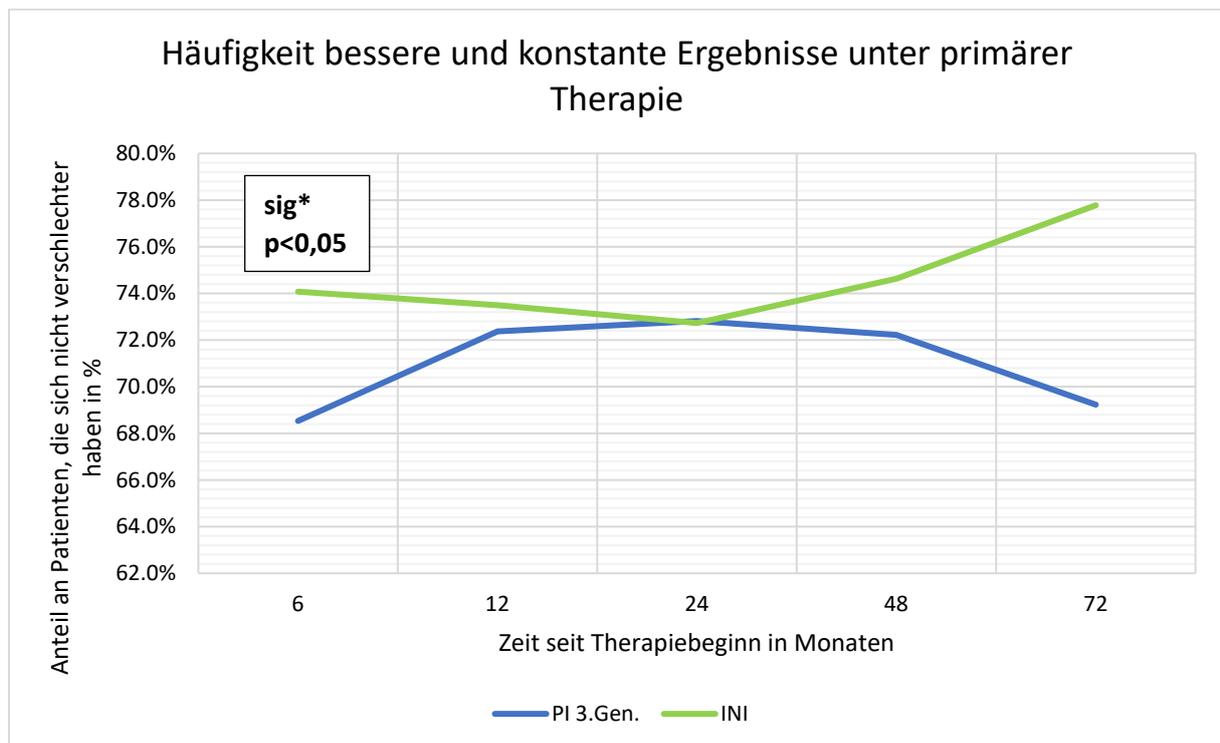


Abb. 16: Häufigkeiten verbesserte oder konstante Ergebnisse unter primärer Therapie

Der Anteil neuroeffizient behandelter Patienten der nicht vortherapierten Gruppen im Verlauf ist in Abbildung 17 dargestellt. Es wurden lediglich die Patienten, die sich um mindestens 50% verbessert bzw. verschlechtert haben berücksichtigt.

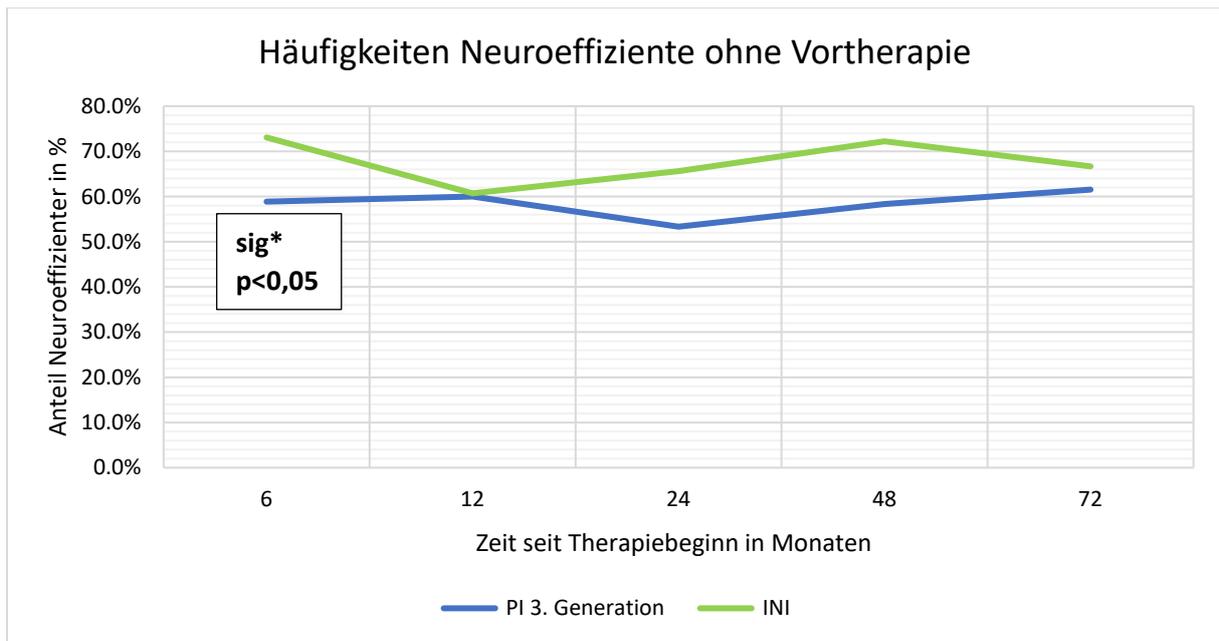


Abb. 17: Häufigkeiten Neuroeffiziente unter primärer Therapie

Über den gesamten Verlauf zeigte sich ein höherer Anteil neuroeffizient behandelter Patienten in der INI-Gruppe. 6 Monate nach Therapiebeginn waren in der INI-Gruppe 73,1% neuroeffizient behandelt. Dieser Anteil sank bis 12 Monate nach Therapiebeginn bis auf 60,7%, bevor er wieder auf maximal 72,2% nach 48 Monaten anstieg. Bis 72 Monate nach Therapieeinnahme sank der Anteil neuroeffizient behandelter Patienten erneut auf 66,7%. Die Gruppe, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurde, zeigte nahezu konstante Anteile an neuroeffizient behandelten Patienten. Im Zeitraum bis 6 Monate nach Therapiestart waren die Ergebnisse signifikant.

3.3.2 Ergebnisse nach Therapiewechsel

Im Vergleich sind in den folgenden Abbildungen 18-20 die Ergebnisse der vorthera-pierten Gruppen im Zeitverlauf dargestellt.

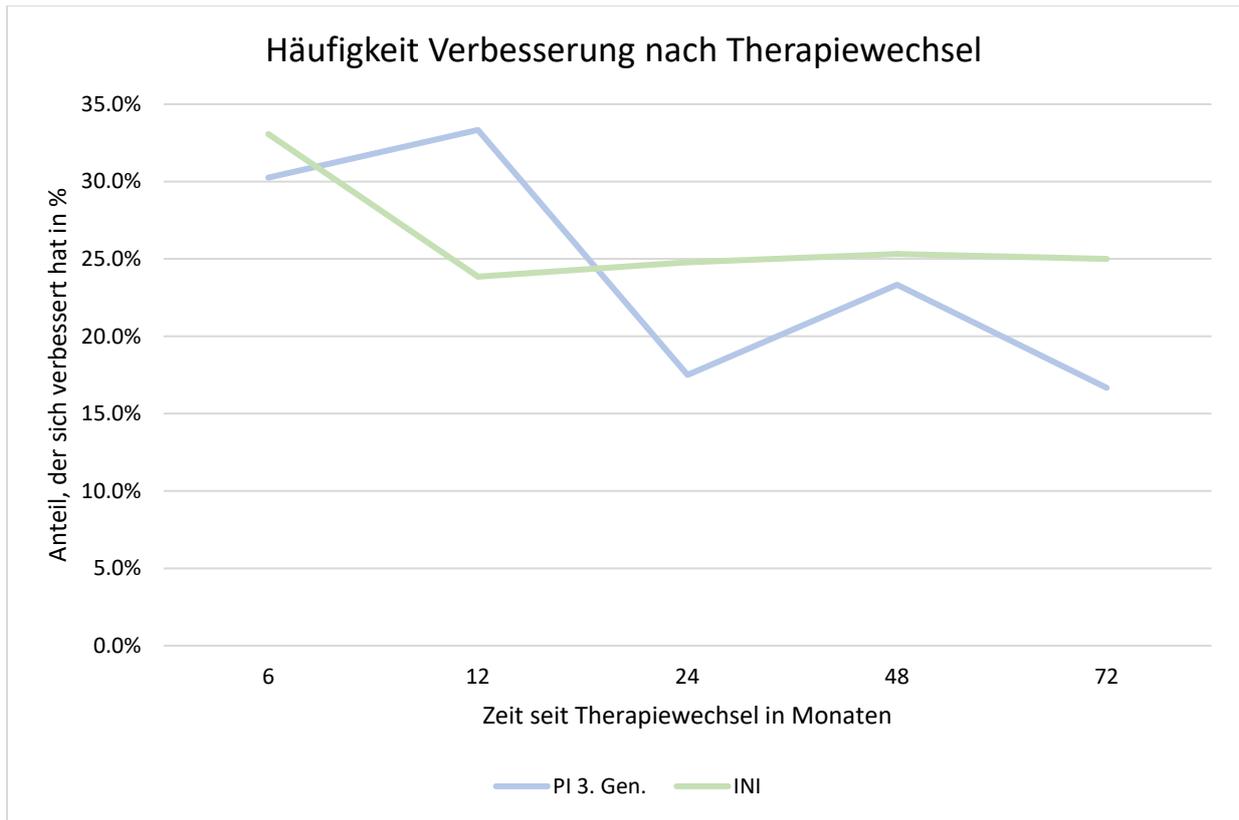


Abb. 18: Häufigkeiten Verbesserung nach Therapiewechsel

Die Patienten mit PI zeigten bis 12 Monate nach Therapiewechsel einen Anteil von 33,3% an Fällen, die sich verbessert hatten.

In Abbildung 19 ist der Verlauf der vortherapierten Gruppen dargestellt, die sich entweder verbessert hatten oder konstant geblieben waren.

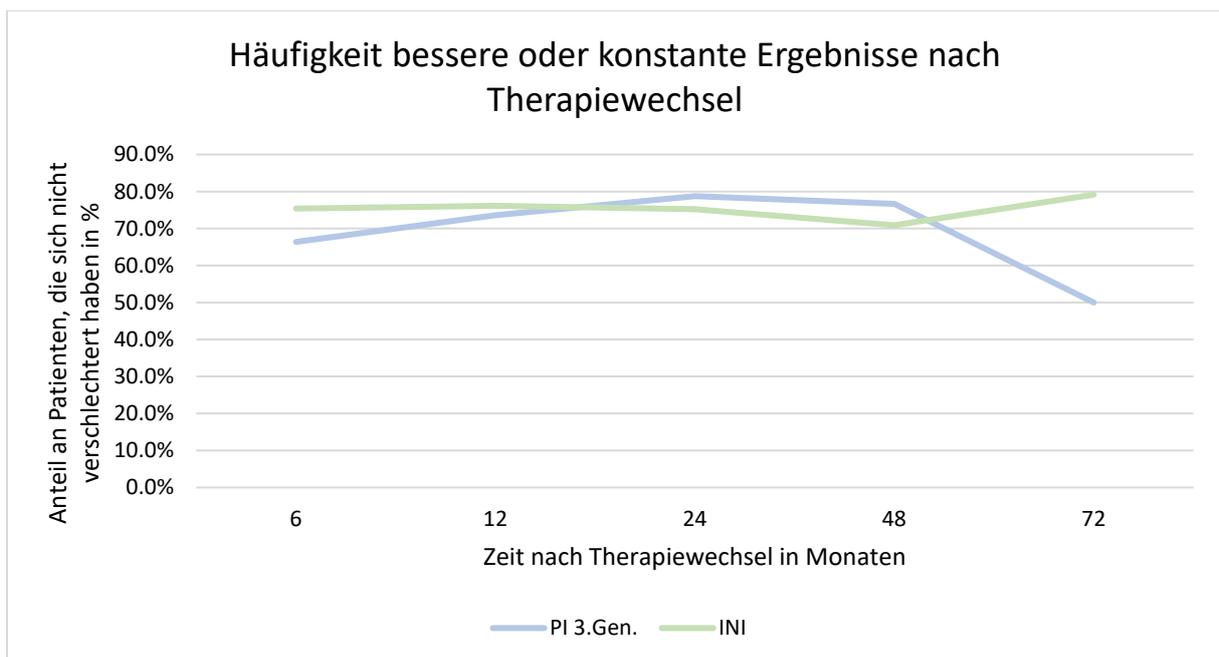


Abb. 19: Häufigkeiten verbesserte oder konstante Ergebnisse nach Therapiewechsel

Bis 12 Monate nach Therapiewechsel hatte die INI-Gruppe einen höheren Anteil an Patienten, die sich nicht verschlechterten. Von 12 bis 48 Monaten nach Therapiewechsel hatte die PI-Gruppe einen höheren Anteil, nach 72 Monaten war die INI-Gruppe mit 79,2% deutlich höher als die PI-Gruppe mit 50%. Die INI-Gruppe hatte nach 72 Monaten den höchsten Wert im Verlauf erreicht. Zuvor waren die Anteile allesamt niedriger. Die Gruppe der PI zeigte bis 24 Monate nach Therapiewechsel einen stetigen Anstieg von 66,4% auf 78,7% an Patienten, die sich während dieser Zeit entweder verbessert hatten oder konstant geblieben waren.

Parallel zu den Therapie-naiven folgt nun der Anteil neuroeffizient behandelter Patienten bei den Gruppen nach Therapiewechsel im Zeitverlauf (siehe Abbildung 20). Auch hier wurde eine veränderte Grundgesamtheit genommen. Lediglich die Patienten, die sich um mehr als 50% verbessert haben, also die Neuroeffizienten und die Patienten, die sich um mehr als 50% verschlechterten, wurden hierbei berücksichtigt.

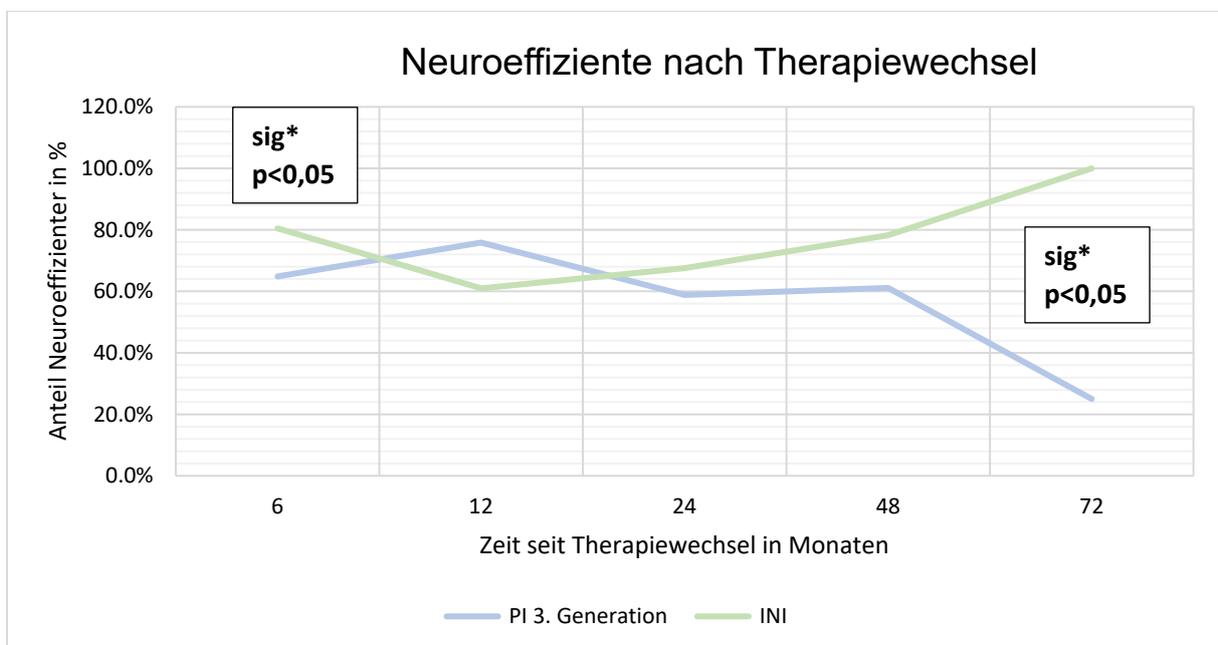


Abb. 20: Häufigkeit Neuroeffiziente nach Therapiewechsel

Es wurde deutlich, dass bis auf eine Ausnahme 12 Monate nach Therapiewechsel, der Anteil neuroeffizient Behandelter in der INI-Gruppe konstant höher war als bei der PI-Gruppe. 6 Monate nach Therapiewechsel waren 80,5% der INI-Patienten neuroeffizient behandelt. Nach 72 Monaten lag der Anteil an neuroeffizient Behandelten sogar bei 100%. 12 Monate nach Therapiewechsel verringerte sich der Anteil an neuroeffizient Behandelten der PI-Gruppe kontinuierlich über 61,1% nach 48 Monaten bis auf 25% nach 72 Monaten. Der Vergleich der Ergebnisse zeigte im Zeitintervall bis 6 Monate nach Therapiewechsel signifikante Ergebnisse. Ebenfalls signifikant war der Vergleich nach 72 Monaten.

4 Diskussion

Zur Behandlung HIV-infizierter Personen wird von der deutschen AIDS-Gesellschaft aktuell eine antiretrovirale Kombinationstherapie empfohlen. Dabei besteht die Standardkombination aus zwei NRTIs zusammen mit einem NNRTI, einem geboostertem PI oder einem INI (Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., 2020).

Trotz aktuell noch erforderlicher lebenslanger Medikamenteneinnahme konnten bereits beachtliche Erfolge erzielt werden: HIV-positive Patienten haben eine deutlich verlängerte Überlebenszeit (Mocroft et al., 2002) und mittlerweile eine nahezu identische Lebenserwartung im Vergleich zu nicht-infizierten Menschen (Teeraananchai et al., 2017; Wandeler et al., 2016).

Infolge des zunehmenden Lebensalters der Patienten steigt die Prävalenz leichter neurokognitiver Störungen (Heaton et al., 2010b). Somit besteht die Notwendigkeit, eine von Beginn an möglichst neuroeffiziente Behandlung zu gewährleisten, um eventuell bestehende Defizite zu verbessern bzw. eine möglichst lange neurokognitive Leistungsfähigkeit zu erhalten (Goodkin et al., 2017).

Bei therapienaiven Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass eine antiretrovirale Therapie HAND bessern kann (Zhuang et al., 2017). Noch entscheidender ist jedoch, den Verlauf bei therapieerfahrenen Patienten positiv zu beeinflussen, da diese trotz supprimierter Plasmavirämie chronisch progrediente und teils fluktuierende neurokognitive Störungen haben können (Peluso et al. 2012; Simioni et al., 2010).

In einer Studie von Sacktor et al. aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass es über einen Zeitraum von vier Jahren (2007-2012) etwa zu gleichen Teilen zu einer Verbesserung, einer Verschlechterung bzw. zu einer Stabilität der kognitiven Leistung kommt. In dieser Studie wurden Unterschiede zwischen NNRTI- und PI-basierten Kombinationstherapien geprüft, wobei sich jedoch keine Differenzen fanden (Sacktor et al. 2016a).

In den aktuellen Leitlinien werden neben Darunavir als Proteaseinhibitor der 3. Generation auch die INIs für primäre Kombinationstherapien empfohlen. Diese Medikamente sind seit 2007 zugelassen. Eine große Hoffnung besteht darin, dass diese Medikamente aufgrund ihrer guten Liquorgängigkeit zu einer Verbesserung neurokognitiver Störungen beitragen können, da bereits leichte kognitive Störungen in Form von ANI ein hohes Risiko für eine Progression bergen (Grant et al., 2014). Ebenfalls steht vor allem die HAD in signifikantem Zusammenhang mit einer verkürzten Überlebenszeit (Sevigny et al., 2007). Auch ein erhöhter Anteil von Patienten mit einer stabilen neurokognitiven Leistung wäre schon als Erfolg zu verzeichnen.

Die vorliegende Studie prüfte, wie hoch bei neuroeffizient behandelten Patienten, d.h. bei Patienten, die sich in ihrer neurokognitiven Leistung in einem Zeitraum von mindestens sechs

Monaten um mindestens 50% bessern, der Anteil an Patienten ist, die entweder mit einer INI- oder PI- basierten Kombinationstherapie behandelt worden waren.

Aktuell wird vor allem bei Patienten mit HAND empfohlen, eine antiretrovirale Therapie zu wählen, die einen möglichst hohen CPE-Score hat (Letendre et al., 2011). Einige Studien haben nachgewiesen, dass die Höhe des CPE-Scores in direktem Zusammenhang mit der Viruslast im Liquor sowie der Ausprägung neurokognitiver Defizite steht (Cusini et al., 2013; Winston et al., 2010a). Darunavir/r hat einen CPE-Score von drei. Der Integraseinhibitor Dolutegravir hat einen CPE-Score von vier. Somit kann mit allen Substanzen in Kombinationen ein CPE-Score von über 7 - wie er zum Erreichen einer „Neuroeffizienz“ empfohlen wird, erreicht werden.

4.1 Neuroeffizienz unter primärer Therapie

Bei den zunächst untersuchten Fällen war ein Anteil von 27% Verbesserungen zu verzeichnen.

Unter den Patienten, die neuroeffizient behandelt wurden, gab es mit 25,9% im Vergleich zu 23,8%, einen höheren Anteil an Patienten, die primär mit Integraseinhibitoren behandelt worden waren. Ebenso war der Anteil an neuroeffizient behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die sich um mehr als 50% verschlechtert hatten, in der INI-Gruppe signifikant höher.

Nach 72 Monaten zeigte sich sowohl am Anteil neuroeffizient behandelter Patienten als auch am Anteil der Patienten, die konstant geblieben waren, eine Überlegenheit der Integraseinhibitoren. Allerdings waren nur Sechsmonatsdaten signifikant.

Zusammenfassend erreichten die Patienten, die eine primäre Medikamentenkombination mit Integraseinhibitoren einnahmen, zumindest kurzfristig signifikant bessere neurokognitive Ergebnisse als die Patienten, die eine Kombination mit Proteaseinhibitoren bekamen. Auch langfristig scheint es eine Tendenz zugunsten der Integraseinhibitoren zu geben.

Bei den INI-Patienten betrug die Behandlungsdauer im Durchschnitt nur 15 Monate, und sowohl die Anzahl an CD4+-Zellen war initial niedriger als auch die Anzahl an HIV-RNA-Kopien im Blut höher. Die bekannte Infektionsdauer betrug bei der PI-Gruppe im Durchschnitt 95 Monate, die der INI-Gruppe 78 Monate.

Die Ergebnisse stimmen auch mit bisherigen INI-Studien überein. In neueren Studien ist gezeigt worden, dass primäre INI-Therapiekombinationen, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine Virussuppression zu erreichen als Kombinationen mit Proteaseinhibitoren oder NNRTI's (Raffi et al., 2015; Snedecor et al., 2019; Squires et al., 2016). Nicht ohne Grund wird in der amerikanischen Leitlinie zur primären Behandlung HIV-positiver Patienten explizit eine Kombination aus einem Integraseinhibitor und zwei NRTIs empfohlen (AIDSinfo, 2019). Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2019 von Li-Li Yang und Kollegen bestätigte ebenfalls die

gute Wirksamkeit von Integraseinhibitoren bei therapie-naiven Patienten, weist jedoch auch auf die Resistenzprävalenz hin. Es wird angenommen, dass die Resistenzbarriere bei Bictegravir und Dolutegravir höher ist als bei Raltegravir und Elvitegravir (Yang et al., 2019), sodass selbst innerhalb der Gruppen der Integraseinhibitoren unterschiedliche Effekte möglich sind.

Der Einfluss von Proteaseinhibitoren im Vergleich zu Integraseinhibitoren auf bereits vorhandene neurokognitive Defizite bei therapienaiven Patienten wurde bisher nicht untersucht. Tendenziell stimmen die vorliegenden Studienergebnisse jedoch mit anderen Studien, die die beiden Medikamentengruppen untersuchten, überein. Eine Aussage zum langfristigen Effekt auf neurokognitive Störungen kann aufgrund der unzureichenden Datenlage bisher nicht gemacht werden. Die Anzahl der Patienten ist zu niedrig und die Differenzen zwischen den Gruppen sind nicht stark genug ausgeprägt, um Aussagen über langfristige Wirkungen treffen zu können. Prospektive Studien könnten diese Tendenzen verifizieren.

Insgesamt wird bisher bei therapienaiven Patienten der zeitnahe Therapiebeginn mit immunologischer Erholung als wichtiger erachtet als die Art der antiretroviralen Therapie, vor allem in Bezug auf neurokognitive Defizite (Ellis et al., 2011; Winston et al., 2017).

4.2 Neuroeffizienz nach Therapiewechsel

In der ersten Auswertung der vorbehandelten Fälle waren es in beiden Gruppen jeweils 27%, die sich im Vergleich zur Voruntersuchung verbessert hatten. Somit gab es in dieser Betrachtung keine Unterschiede innerhalb der Gruppe.

Unter den neuroeffizient Behandelten und vortherafierten Fällen gab es mit 28,9% einen höheren Anteil, die eine Kombination mit Integraseinhibitoren erhielten. Lediglich 21,4% dieser Patienten erhielten eine Therapiekombination mit Proteaseinhibitoren der 3. Generation.

Ebenso war der Anteil an neuroeffizient behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die sich um mehr als 50% verschlechtert hatten, in der Gruppe, die mit INI behandelt wurden, signifikant höher.

Im Zeitverlauf zeigte sich ein zunächst einheitliches Bild mit einer signifikanten Überlegenheit der INI-Gruppe für die ersten 6 Monate nach Therapiewechsel. Im weiteren zeitlichen Verlauf zeigte sich ein uneinheitliches Bild mit intermittierender, jedoch nicht signifikanter, Überlegenheit der PI-Gruppe.

Tendenziell scheinen jedoch langfristig die Integraseinhibitoren überlegen zu sein.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass die Patienten der INI-Gruppe im Durchschnitt jünger waren als die der PI-Gruppe, wodurch eine geringere Prävalenz an neurokognitiven Störungen

insgesamt in der INI-Gruppe bestanden haben kann. Studien haben bereits gezeigt, dass ein steigendes Alter signifikant die Wahrscheinlichkeit für neurokognitive Störungen erhöht (Becker et al., 2004; Cohen et al., 2019). Die Einnahmezeit der Medikation betrug in der INI-Gruppe im Schnitt 19,5 Monate, was durchschnittlich 16,5 Monate weniger waren als in der Gruppe, die Kombinationen mit PI eingenommen hatte. Die Viruslast war bei der Gruppe, die nach Therapiewechsel mit INI behandelt wurde, mit durchschnittlich 109600 Kopien/ml um ein Vielfaches höher als bei der Vergleichsgruppe (11700 Kopien/ml). Die CD4+-Zellzahl war in der INI-Gruppe durchschnittlich geringer (228/ μ l) als in der PI-Gruppe (411/ μ l). Der CPE-Score in der INI-Gruppe war in den verwendeten Kombinationen durchschnittlich geringer als in der PI-Gruppe, wobei Bictegravir beispielsweise noch keinen CPE-Score zugeordnet bekommen hat. Das erhöht insgesamt die Aussagekraft der Ergebnisse (schlechtere Ausgangsbedingungen mit besserem Outcome).

In anderen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Kombinationen mit Integraseinhibitoren bei therapieerfahrenen Patienten eine gute und langfristige Wirksamkeit haben. In der 2015 veröffentlichten Benchmark-Studie von Joseph J. Eron und Kollegen wird der Zusammenhang zwischen der virologischen Antwort im ersten Jahr nach Therapiestart mit Raltegravir und dem langfristigen Outcome bei therapieerfahrenen Patienten verglichen. Die Untersuchung zeigte letztlich, dass die Integraseinhibitoren auch bei nicht maximaler Virussuppression im ersten Jahr langfristig eine virologische und immunologische Wirksamkeit zeigen (Eron et al., 2015). Ebenfalls konnte in der Realmark-Studie aus dem Jahr 2013 gezeigt werden, dass Raltegravir nach 48 Wochen sowohl bei therapie-naiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten gut toleriert wird und effektiv ist (Squires et al., 2013).

Eine aktuelle, 2018 veröffentlichte, Studie zeigte, dass Dolutegravir als Integraseinhibitor unabhängig von der Vormedikation eine gute Wirksamkeit zeigt (Palacios et al., 2018).

Insgesamt zeigten beide Behandlungsgruppen nach Therapiewechsel einen gestiegenen Anteil neuroeffizient behandelter Fälle.

Nicht eindeutig ist geklärt, inwiefern die Vortherapie Einfluss auf die neurokognitive Leistung hat. Unter anderem zeigte eine Studie aus dem Jahre 2006, dass einige Medikamente sekundäre Effekte haben, die in Assoziation mit neurokognitiven Beeinträchtigungen stehen (Cespedes und Aberg, 2006). Vor allem das Medikament Efavirenz wird in diesem Zusammenhang häufig genannt (Clifford et al., 2005), da es zu depressiven Verstimmungen mit dem klinischen Bild einer Pseudo-Demenz führen kann.

4.3 Vorteile und Einschränkungen

Die Studie bietet einige Vorteile:

Ein großer Vorteil ist die hohe Anzahl an untersuchten Patienten über einen Zeitraum von 11 Jahren. Zudem waren die insgesamt 898 eingeschlossenen Patienten in unterschiedlichen Stadien, weit fortgeschritten oder am Beginn ihrer Infektion. Nicht alle von ihnen zeigten eine vollständige Virussuppression im Blut zu Beginn der Studie. Das spiegelt am ehesten die Gegebenheiten außerhalb klinischer Testsituationen wider.

Ein weiterer Vorteil der Studie ist die getrennt vergleichende Betrachtung vorbehandelter und nicht vorbehandelter Patienten.

Die Einschlusskriterien der Studie wurden so gewählt, dass die Medikamentenkombinationen, die die Patienten eingenommen haben, den Kombinationen entsprechen, die in den aktuellen Leitlinien empfohlen werden. Somit entsprechen diese auch Bedingungen der Realität außerhalb klinischer Testsituationen.

Bei der vorliegenden Arbeit sind jedoch ebenfalls einige Einschränkungen zu beachten.

Die Anzahl der eingeschlossenen Untersuchungen wurde nicht einheitlich definiert und festgelegt. Somit sind potenziell Verzerrungen möglich, weil beispielsweise besonders leistungsstarke Patienten häufiger kommen als leistungsschwache und umgekehrt. Jedoch ist es vermutlich so, dass diese Unterschiede sich aufgrund der hohen Fallzahl insgesamt wieder ausgleichen.

Nicht einbezogen in die Untersuchung der bereits vortherapierten Patienten ist der Grund für den Therapiewechsel. Diese sind von Toxizität über Arzneimittelinteraktionen bis hin zu virologischem Versagen sehr vielfältig und mutmaßlich mitentscheidend für den Therapieerfolg.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Abschließend kann man folgende Aussagen treffen:

Innerhalb der Gruppe von Patienten, die neuroeffizient behandelt wurden, zeigt sich eine Überlegenheit der Integraseinhibitoren. Im kurzfristigen zeitlichen Verlauf (bis 6 Monate nach Therapiebeginn) konnte eine signifikante Überlegenheit von Kombinationen mit Integraseinhibitoren bei therapienaiven Patienten gezeigt werden. Bei bereits vortherapierten HIV-Positiven zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der Integraseinhibitoren im

kurzfristigen Verlauf bis 6 Monate nach Therapiebeginn. Tendenziell waren Kombinationen mit Integraseinhibitoren auch im langfristigen Verlauf überlegen, was in prospektiven Studien zu überprüfen wäre.

Unabhängig vom Therapieschema ist es trotz immunologischem und virologischem Therapieerfolg unabdingbar, engmaschige neuropsychologische Funktionstests durchzuführen. Letztlich gibt es nämlich noch kein Medikament, das neurokognitive Störungen zuverlässig bessern kann. Zudem ist es essenziell, zeitnah nach Feststellung der Positivität mit einer antiretroviralen Therapie zu beginnen. Neuere Studien zeigten sogar, dass im Verlauf von zwei Jahren komplett supprimierte HIV-Patienten keine schlechteren Messwerte bei Kognition und Hirnvolumen hatten als vergleichbare HIV-Negative (Sanford et al. 2018).

Studien zu einer erfolgreichen Therapie neurokognitiver Defizite gibt es bisher nicht, sodass der Akzent notgedrungen auf ihrer Verhinderung liegen muss.

5 Literatur

- AIDSinfo (2019): HIV/AIDS Guidelines. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV 2019
- Anson, B. D., Weaver, J. G. R., Ackerman, M. J., Akinsete, O., Henry, K., January, C. T., Badley, A. D. (2005): Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* (London, England) 365 (9460), 682–686
- 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. (2007): Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion. Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer Verlag, Stuttgart
- Arendt, G., van Giesen, H. J. von (2002): Antiretroviral Therapy Regimens for Neuro-AIDS. *Current Drug Targets - Infectious Disorders* 2 (3), 187–192
- 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., Elsing, C., Neuen-Jakob, E., Strohmeyer, G., Freund, H.-J. (1989): Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete* 20 (04), 280–287
- Barre Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C. (1983): Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 220/1983, 868–871
- Bäumler, G., Stroop, JR (1985): Farbe-Wort-Interferenztest nach JR Stroop (FWIT). Hogrefe, Verlag für Psychologie
- Becker, J. T., Lopez, O. L., Dew, M. A., Aizenstein, H. J. (2004): Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS* (London, England) 18, 11–18
- Bour, S., Geleziunas, R., Wainberg, M. A. (1995): The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. *Microbiological Reviews* 59 (1), 63–93
- Brun-Vezinet, F., Barre-Sinoussi, F., Saimot, A. G., Christol, D., Montagnier, L., Rouzioux, C., Klatzmann, D., Rozenbaum, W., Gluckmann, J. C., Chermann, J. C. (1984): DETECTION OF IgG ANTIBODIES TO LYMPHADENOPATHY-ASSOCIATED VIRUS IN PATIENTS WITH AIDS OR LYMPHADENOPATHY SYNDROME. *Lancet* (London, England) 323 (8389), 1253–1256
- Cahn, P., Pozniak, A. L., Mingrone, H., Shuldyakov, A., Brites, C., Andrade-Villanueva, J. F., Richmond, G., Buendia, C. B., Fourie, J., Ramgopal, M., Hagins, D., Felizarta, F., Madruga, J., Reuter, T., Newman, T., Small, C. B., Lombaard, J., Grinsztejn, B., Dorey, D., Underwood, M., Griffith, S., Min, S. (2013): Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV. Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* (London, England) 382 (9893), 700–708
- 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. *Lancet* (London, England) 351 (9102), 543–549
- Canestri, A., Lescure, F.-X., Jaureguiberry, S., Moulignier, A., Amiel, C., Marcelin, A., Peytavin, G., Tubiana, R., Pialoux, G., Katlama, C. (2010): Discordance Between

- Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (5), 773–778
- Castagna, A., Maggiolo, F., Penco, G., Wright, D., Mills, A., Grossberg, R., Molina, J.-M., Chas, J., Durant, J., Moreno, S. (2014): Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir-and/or elvitegravir-resistant HIV-1. 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *The Journal of infectious diseases* 210 (3), 354–362
- Center of Disease Control (1993): From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 269 (6), 729–730
- Cespedes, M. S., Aberg, J. A. (2006): Neuropsychiatric Complications of Antiretroviral Therapy. *Drug Safety* 2006, 865–874
- Charles C., J. C., MA, F., SM, H., al. e. (1997): Antiretroviral therapy for hiv infection in 1997. Updated recommendations of the international aids society—usa panel. *JAMA* 277 (24), 1962–1969
- Clavel, F., Brun-Vézinet, F., Guétard, D., Chamaret, S., Laurent, A., Rouzioux, C., Rey, M., Katlama, C., Rey, F., Champelinaud, J. L. (1986): LAV type II. A second retrovirus associated with AIDS in West Africa. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* 302 (13), 485–488
- Clifford, D. B., Vaida, F., Kao, Y.-T., Franklin, D. R., Letendre, S. L., Collier, A. C., Marra, C. M., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., Grant, I., Heaton, R. K., [Nachname nicht vorhanden], Ellis, R. J., Marcotte, T. D., Franklin, D., McCutchan, J. A., Letendre, S., Smith, D. M., Atkinson, J. H., Dawson, M., Fennema-Notestine, C., Taylor, M. J., Theilmann, R., Gamst, A. C., Cushman, C., Abramson, I., Deutsch, R., McArthur, J., Rogalski, V., Simpson, D., Mintz, L., Phillips, K., Collier, A., Marra, C., Jones, T., Gelman, B., Clifford, D., Al-Lozi, M., Teshome, M. (2015): Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. *Neurology* 84 (3), 241–250
- Clifford, D. B., Evans, S., Yang, Y., Acosta, E. P., Goodkin, K., Tashima, K., Simpson, D., Dorfman, D., Ribaud, H., Gulick, R. M., Team*, f. t. A. S. (2005): Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals. *Annals of Internal Medicine* 143 (10), 714–721
- Clotet, B., Feinberg, J., van Lunzen, J., Khuong-Josses, M.-A., Antinori, A., Dumitru, I., Pokrovskiy, V., Fehr, J., Ortiz, R., Saag, M., Harris, J., Brennan, C., Fujiwara, T., Min, S. (2014): Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO). 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet (London, England)* 383 (9936), 2222–2231
- Cohen, M. S., McCauley, M., Gamble, T. R. (2012): HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Current opinion in HIV and AIDS* 7 (2), 99–105
- Cohen, R. A., Gullett, J. M., Porges, E. C., Woods, A. J., Lamb, D. G., Bryant, V. E., McAdams, M., Tashima, K., Cook, R., Bryant, K., Monnig, M., Kahler, C. W., Monti, P. M. (2019): Heavy Alcohol Use and Age Effects on HIV-Associated Neurocognitive Function. *Alcoholism, clinical and experimental research* 43 (1), 147–157
- Condra, J. H., Schleif, W. A., Blahy, O. M., Gabryelski, L. J., Graham, D. J., Quintero, J., Rhodes, A., Robbins, H. L., Roth, E., Shivaprakash, M. (1995): In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 374 (6522), 569–571
- Cusini, A., Vernazza, P. L., Yerly, S., Decosterd, L. A., Ledergerber, B., Fux, C. A., Rohrbach, J., Widmer, N., Hirschel, B., Gaudenz, R., Cavassini, M., Klimkait, T., Zenger, F., Gutmann, C., Opravil, M., Gunthard, H. F. (2013): Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 62 (1), 28–35

- 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
- Cysique, L. A., Brew, B. J. (2009): Neuropsychological Functioning and Antiretroviral Treatment in HIV/AIDS. A Review. *Neuropsychology Review* 19 (2), 169–185
- 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. *Lancet (London, England)* 348 (9023), 283–291
- Denissen, J. F., Grabowski, B. A., Johnson, M. K., Buko, A. M., Kempf, D. J., Thomas, S. B., Surber, B. W. (1997): Metabolism And Disposition of the HIV-1 Protease Inhibitor Ritonavir (ABT-538) in Rats, Dogs, and Humans. *Drug Metabolism and Disposition* 25 (4), 489
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2020): Deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion 2020
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2017b): Deutsch-österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion 2017
- Eggers, C. C., van Lunzen, J., Buhk, T., Stellbrink, H. J. (1999): HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in cerebrospinal fluid. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 20 (3), 259–264
- Elion, R., Cohen, C., Gathe, J., Shalit, P., Hawkins, T., Liu, H. C., Mathias, A. A., Chuck, S. L., Kearney, B. P., Warren, D. R., Team, f. t. G.-U.-2.-0. S. (2011): Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *AIDS (London, England)* 25 (15), 1881–1886
- Ellis, R. J., Badiie, J., Vaida, F., Letendre, S., Heaton, R. K., Clifford, D., Collier, A. C., Gelman, B., McArthur, J., Morgello, S. (2011): CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 25 (14)
- Eron, J. J., Cooper, D. A., Steigbigel, R. T., Clotet, B., Yeni, P., Strohmaier, K. M., Rodgers, A. J., Barnard, R. J., Nguyen, B.-Y. T., Teppler, H. (2015): Association between first-year virological response to raltegravir and long-term outcomes in treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *Antiviral therapy* 20 (3), 307–315
- Eron, J. J., Young, B., Cooper, D. A., Youle, M., DeJesus, E., Andrade-Villanueva, J., Workman, C., Zajdenverg, R., Fätkenheuer, G., Berger, D. S., Kumar, P. N., Rodgers, A. J., Shaughnessy, M. A., Walker, M. L., Barnard, R. J. O., Miller, M. D., DiNubile, M. J., Nguyen, B.-Y., Leavitt, R., Xu, X., Sklar, P. (2010): Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2). Two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 375 (9712), 396–407
- EuroCoord, T. C. o. O. H. E. R. E. i., Lewden, C., Bouteloup, V., Wit, S. de, Sabin, C., Mocroft, A., Wasmuth, J. C., van Sighem, A., Kirk, O., Obel, N., Panos, G., Ghosn, J., Dabis, F., Mary-Krause, M., Lepout, C., Perez-Hoyos, S., Sobrino-Vegas, P., Stephan, C., Castagna, A., Antinori, A., D'Arminio Monforte, A., Torti, C., Mussini, C., Isern, V., Calmy, A., Teira, R., Egger, M., Grarup, J., Chêne, G. (2012): All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population. Evidence from a large European observational cohort collaboration†. *International journal of epidemiology* 41 (2), 433–445
- Giesen, H.-J. von, Haslinger, B. A., Rohe, S., Köller, H., Arendt, G. (2005): HIV Dementia Scale and psychomotor slowing—the best methods in screening for neuro-AIDS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 17 (2), 185–191

- Giesen, H.-J. von, Hefter, H., Roick, H., Mauss, S., Arendt, G. (1994): HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. *Journal of Neurology* 242 (1), 20–25
- Goodkin, K., Miller, E. N., Cox, C., Reynolds, S., Becker, J. T., Martin, E., Selnes, O. A., Ostrow, D. G., Sacktor, N. C. (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
- Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M., Weisman, J. D. (1981): Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men — Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* 305/1981, 1425–1431
- Grant, I., Franklin, D. R., JR, Deutsch, R., Woods, S. P., Vaida, F., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Collier, A. C., Marra, C. M., Clifford, D. B., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., McCutchan, J. A., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Smith, D. M., Heaton, R. K. (2014): Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology* 82 (23), 2055–2062
- Group, T. I. S. S. (2015): Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine* 373 (9), 795–807
- Harrington, M., Carpenter, C. C. J. (2000): Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet* (London, England) 355 (9221), 2147–2152
- Harth, S., Müller, S. V., Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K. W. (2004): Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). *Zeitschrift Fur Neuropsychologie* 15 (4), 315–321
- 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., [Nachname nicht vorhanden] (2010a): HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. *Neurology* 75 (23), 2087–2096
- Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., JR, Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Rivera-Mindt, M., Vigil, O. R., Taylor, M. J., Collier, A. C., Marra, C. M., Gelman, B. B., McArthur, J. C., Morgello, S., Simpson, D. M., McCutchan, J. A., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T. L., Wong, J., Grant, I. (2010b): HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy. CHARTER Study. *Neurology* 75 (23), 2087–2096
- Herold, G. (Hrsg.) (2016): Innere Medizin 2016. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverlag, Köln
- Ho, D. D. (1995): Time to Hit HIV, Early and Hard. *New England Journal of Medicine* 333 (7), 450–451
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (2018): HIV 2018/19 2018
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (Hrsg.) (2016): HIV 2016/17. Medizin Focus Verlag
- Hoffmann, C., Rockstroh, J. K. (Hrsg.) (2020): HIV 2020/21. Medizin Focus Verlag
- Johnson, V. A. (1994). Combination therapy: more effective control of HIV type 1?. *AIDS research and human retroviruses*, 10(8), 907-912.
- Kahouadji, Y., Dumurgier, J., Sellier, P., Lapalus, P., Delcey, V., Bergmann, J. F., Hugon, J., Paquet, C. (2013): Cognitive function after several years of antiretroviral therapy with stable central nervous system penetration score. *HIV medicine* 14 (5), 311–315

- Koh, Y., Nakata, H., Maeda, K., Ogata, H., Bilcer, G., Devasamudram, T., Kincaid, J. F., Boross, P., Wang, Y.-F., Tie, Y., Volarath, P., Gaddis, L., Harrison, R. W., Weber, I. T., Ghosh, A. K., Mitsuya, H. (2003): Novel *bis*-Tetrahydrofuranylurethane-Containing Nonpeptidic Protease Inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with Potent Activity against Multi-PI-Resistant Human Immunodeficiency Virus In Vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 47 (10), 3123–3129
- Kravcik, S., Victor, G., Houston, S., Sutherland, D., Garber, G. E., Hawley-Foss, N., Angel, J. B., Cameron, W. D. (1998): Effect of Antiretroviral Therapy and Viral Load on the Perceived Risk of HIV Transmission and the Need for Safer Sexual Practices. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 19 (2)
- Lehrl, S. (1999): Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. MWT-B. Spitta
- Letendre, Scott, et al. "Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system." *Archives of neurology* 65.1 (2008): 65-70.
- Liu, R., Paxton, W. A., Choe, S., Ceradini, D., Martin, S. R., Horuk, R., MacDonald, M. E., Stuhlmann, H., Koup, R. A., Landau, N. R. (1996): Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection. *Cell* 86 (3), 367–377
- Luzie J. Almenräder: Replikationszyklus des humanen (HIV) bzw. Affenimmundefizienzvirus (SIV). Das Virus vermehrt sich unter anderem in körpereigenen CD4+-T-Helferzellen
- Mahmoudian, M., Baines, B. S., Drake, C. S., Hale, R. S., Jones, P., Piercey, J. E., Montgomery, D. S., Purvis, I. J., Storer, R., Dawson, M. J., Lawrence, G. C. (1993): Enzymatic production of optically pure (2'R-cis)-2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC, lamivudine). A potent anti-HIV agent. *Enzyme and Microbial Technology* 15 (9), 749–755
- Malan, D. R., Krantz, E., David, N., Wirtz, V., Hammond, J., McGrath, D., Group, f. t. O. S. (2008): Efficacy and Safety of Atazanavir, With or Without Ritonavir, as Part of Once-Daily Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens in Antiretroviral-Naive Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 47 (2), 161–167
- Michael S. Gottlieb, JE, G., WM, W., JL, F., R, D. (1983): The acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 99 (2), 208–220
- Mocroft, A., Brettle, R., Kirk, O., Blaxhult, A., Parkin, J. M., Antunes, F., Francioli, P., d'Arminio Monforte, A., Fox, Z., Lundgren, J. D. (2002): Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe. Results from the EuroSIDA study. *AIDS (London, England)* 16 (12), 1663–1671
- Nair, V. (2002): HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Reviews in Medical Virology* 12 (3), 179–193
- Nakagawa, F., Lodwick, R. K., Smith, C. J., Smith, R., Cambiano, V., Lundgren, J. D., Delpech, V., Phillips, A. N. (2012): Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS (London, England)* 26 (3), 335–343
- Nath, A., Jankovic, J., Pettigrew, L. C. (1987): Movement disorders and AIDS. *Neurology* 37 (1), 37
- Navia, Eun-Sook, C., K, P. C., W, P. R. (1986): The AIDS dementia complex. II. Neuropathology. *Annals of Neurology* 6/1986, 525–535
- Nolan, D. (2003): Metabolic Complications Associated with HIV Protease Inhibitor Therapy. *Drugs* 63 (23), 2555–2574
- Palacios, R., Mayorga, M., González-Domenech, C. M., Hidalgo-Tenorio, C., Gálvez, C., Muñoz-Medina, L., La Torre, J. de, Lozano, A., Castaño, M., Omar, M., Santos, J. (2018): Safety and Efficacy of Dolutegravir Plus Rilpivirine in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients. The DORIVIR Study. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* 17, 2325958218760847
- 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 (London, England)* 26 (14), 1765–1774
- Peluso, M. J. (2012): Cerebrospinal Fluid HIV Escape Associated with Progressive Neurologic Dysfunction in Patients on Antiretroviral Therapy with Well-Controlled Plasma Viral Load. *AIDS (London, England)* 26 (14)
- Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., Ho, D. D. (1996): HIV-1 Dynamics in Vivo. Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time. *Science* 271 (5255), 1582–1586
- Popovic, M., Sarngadharan, M., Read, E., Gallo, C. (1984): Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* 1984
- Price, R. W., Spudich, S. (2008): Antiretroviral Therapy and Central Nervous System HIV Type 1 Infection. *The Journal of infectious diseases* 197 (Supplement_3), S294-S306
- Price, R. W., Brew, B., Sidtis, J., Rosenblum, M., Scheck, A. C., Cleary, P. (1988): The brain in AIDS. Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 239 (4840), 586–592
- Raffi, F., Rachlis, A., Brinson, C., Arasteh, K., Górgolas, M., Brennan, C., Pappa, K., Almond, S., Granier, C., Nichols, W. G., Cuffe, R. L., Eron, J., Walmsley, S. (2015): Dolutegravir efficacy at 48 weeks in key subgroups of treatment-naive HIV-infected individuals in three randomized trials. *AIDS (London, England)* 29 (2), 167–174
- Raffi, F., Rachlis, A., Stellbrink, H.-J., Hardy, W. D., Torti, C., Orkin, C., Bloch, M., Podzamczar, D., Pokrovsky, V., Pulido, F., Almond, S., Margolis, D., Brennan, C., Min, S. (2013): Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection. 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet (London, England)* 381 (9868), 735–743
- Raven, J. (1989): The Raven Progressive Matrices. A Review of National Norming Studies and Ethnic and Socioeconomic Variation Within the United States. Bd. 26
- Reitan, R. M., Wolfson, D. (2009): The Halstead–Reitan neuropsychological test battery for adults—Theoretical, methodological, and validation bases. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders* 1, 36
- Robert Koch-Institut (2021): HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung
- Robert Koch-Institut (2018): Epidemiologisches Bulletin des Robert Koch-Instituts Ausgabe 47/2018 2018
- Robert Koch-Institut (2006): Epidemiologisches Bulletin 4 / 2006. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health 4/2006, 29–40
- Robert-Koch-Institut (2021): Epidemiologisches Bulletin 47/2021. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2020 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2020 mit HIV in Deutschland leben 47/2021
- Robertson, D. L., Anderson, J. P., Bradac, J. A., Carr, J. K., Foley, B., Funkhouser, R. K., Gao, F., Hahn, B. H., Kalish, M. L., Kuiken, C., Learn, G. H., Leitner, T., McCutchan, F., Osmanov, S., Peeters, M., Pieniazek, D., Salminen, M., Sharp, P. M., Wolinsky, S., Korber, B. (2000): HIV-1 Nomenclature Proposal. *Science* 288 (5463), 55
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Moxley, R., Wang, S., Mielke, M. M., Munro, C., Steiner, J., Nath, A., Haughey, N., McArthur, J. (2018): Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment. Results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of neurovirology* 24 (1), 16–27
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J. T., Martin, E., Ragin, A., Levine, A., Miller, E. (2016a): Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 86 (4), 334–340
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Seaberg, E., Munro, C., Becker, J. T., Martin, E., Ragin, A., Levine, A., Miller, E. (2016b): Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 86 (4), 334–340

- Sacktor, N. C., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., Robertson, K., McArthur, J. C., Ronald, A., Katabira, E. (2005): The International HIV Dementia Scale. A new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS (London, England)* 19 (13), 1367–1374
- Sanford, R., Fellows, L. K., Ances, B. M., Collins, D. L. (2018): Association of Brain Structure Changes and Cognitive Function With Combination Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals. *JAMA Neurology* 75 (1), 72–79
- Scarlatti, G., Tresoldi, E., Björndal, Å., Fredriksson, R., Colognesi, C., Kui Deng, H., Malnati, M. S., Plebani, A., Siccardi, A. G., Littman, D. R., Maria Fenyö, E., Lusso, P. (1997): In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nature medicine* 3, 1259 EP -
- Schmidt, S. L., Oliveira, R. M., Rocha, F. R., Abreu-Villaca, Y. (2000): Influences of handedness and gender on the grooved pegboard test. *Brain and cognition* 44 (3), 445–454
- Scott M. Hammer, MS, S., M, S., al, e. (2006): Treatment for adult hiv infection. 2006 recommendations of the international aids society–usa panel. *JAMA* 296 (7), 827–843
- Sevigny, J. J., Albert, S. M., McDermott, M. P., Schifitto, G., McArthur, J. C., Sacktor, N., Conant, K., Selnes, O. A., Stern, Y., McClernon, D. R., Palumbo, D., Kiebertz, K., Riggs, G., Cohen, B., Marder, K., Epstein, L. G. (2007): An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Archives of neurology* 64 (1), 97–102
- 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 (London, England)* 24 (9), 1243–1250
- Snedecor, S. J., Radford, M., Kratochvil, D., Grove, R., Puneekar, Y. S. (2019): Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1. A systematic review and network meta-analysis. *BMC infectious diseases* 19 (1), 484
- Snider, William D., et al. "Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 14.4 (1983): 403-418.
- Squires, K., Kityo, C., Hodder, S., Johnson, M., Voronin, E., Hagins, D., Avihingsanon, A., Koenig, E., Jiang, S., White, K., Cheng, A., Szwarcberg, J., Cao, H. (2016): Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES). A randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *The lancet. HIV* 3 (9), e410-e420
- Squires, K. E., Bekker, L.-G., Eron, J. J., Cheng, B., Rockstroh, J. K., Marquez, F., Kumar, P., Thompson, M., Campo, R. E., Mounzer, K., Strohmaier, K. M., Lu, C., Rodgers, A., Jackson, B. E., Wenning, L. A., Robertson, M., Nguyen, B.-Y. T., Sklar, P. (2013): Safety, tolerability, and efficacy of raltegravir in a diverse cohort of HIV-infected patients. 48-week results from the REALMRK Study. *AIDS research and human retroviruses* 29 (6), 859–870
- Suerbaum, S., Burchard, G. D., Kaufmann, S. H. E., Schulz, T. F. (Hrsg.) (2016): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 8. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg/s.I.
- Tashima, K., Crofoot, G., Tomaka, F. L., Kakuda, T. N., Brochot, A., van de Casteele, T., Opsomer, M., Garner, W., Margot, N., Custodio, J. M., Fordyce, M. W., Szwarcberg, J. (2014): Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults. Week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Research and Therapy* 11 (1), 39
- Teeraananchai, S., Kerr, S. J., Amin, J., Ruxrungtham, K., Law, M. G. (2017): Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy. A meta-analysis. *HIV medicine* 18 (4), 256–266
- Tewes, U. (1991): Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. HAWIE-R. Huber

- Tombaugh, T. N. (2004): Trail Making Test A and B. Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (2), 203–214
- Tuofu Zhu et al. (1998): An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 391/1998, 594–597
- UNAIDS (2019): People living with HIV 2019
- Vassallo, M., Durant, J., Biscay, V., Lebrun-Frenay, C., Dunais, B., Laffon, M., Harvey-Langton, A., Cottalorda, J., Tichioni, M., Carsenti, H. (2014): Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS (London, England)* 28 (4), 493–501
- Vivithanaporn, P., Heo, G., Gamble, J., Krentz, H. B., Hoke, A., Gill, M. J., Power, C. (2010): Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival. *Neurology* 75 (13), 1150–1158
- Wandeler, G., Johnson, L. F., Egger, M. (2016): Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe. Comparisons with general population. *Current opinion in HIV and AIDS* 11 (5), 492–500
- Winston, A., Stöhr, W., Antinori, A., Amieva, H., Perré, P., Wit, S. de, Reynes, J., Gompels, M., d'Arminio Monforte, A., Gatell, J.-M., Grarup, J., Pozniak, A., Babiker, A., Raffi, F., Richert, L. (2017): Changes in Cognitive Function Over 96 Weeks in Naive Patients Randomized to Darunavir-Ritonavir Plus Either Raltegravir or Tenofovir-Emtricitabine. A Substudy of the NEAT001/ANRS143 Trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 74 (2), 185–192
- Winston, A., Duncombe, C., Li, P. C. K., Gill, J. M., Kerr, S. J., Puls, R., Petoumenos, K., Taylor-Robinson, S. D., Emery, S., Cooper, D. A. (2010a): Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, 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., Duncombe, C., Li, P. C. K., Gill, J. M., Kerr, S. J., Puls, R., Petoumenos, K., Taylor-Robinson, S. D., Emery, S., Cooper, D. A., Group, A. S. (2010b): Does Choice of Combination Antiretroviral Therapy (cART) Alter Changes in Cerebral Function Testing after 48 Weeks in Treatment-Naive, 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
- Yang, L.-L., Li, Q., Zhou, L.-B., Chen, S.-Q. (2019): Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019
- Youle, M. (2007): Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60 (6), 1195–1205
- 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-naive HIV-infected individuals. *Journal of neurovirology* 23 (5), 704–712

6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2021)
- Abb. 2: Aufbau eines HIV-Virions (modifiziert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Abb. 3: Replikationszyklus des HI-Virus (adaptiert nach Luzie J. Almenräder)
- Abb. 4: Natürlicher Verlauf einer HIV-Infektion (adaptiert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Abb. 5: Die Angriffspunkte der verschiedenen Wirkstoffklassen im Replikationszyklus des HI-Virus modifiziert nach Hoffmann und Rockstroh, 2016
- Abb. 6: Verteilung der Hauptbetroffenengruppe in den Studiengruppen
- Abb. 7: Verteilung CDC-Stadien in den Studiengruppen
- Abb. 8: Verteilung CD4+-Zellzahl in den Studiengruppen
- Abb. 9: prozentuale Verteilung der Summe der Differenz
- Abb. 10: prozentuale Verteilung nach Verbesserung/ gleich/ Verschlechterung und nach Gruppen
- Abb. 11: Verteilung der neuroeffizient behandelten Fälle in Gruppen
- Abb. 12: Verteilung neuroeffizient behandelte Fälle nach Gruppen
- Abb. 13: Verteilung des Behandlungserfolges nach Gruppen
- Abb. 14: Korrelation von Neuroeffizienz mit Alter, Dauer und T4-Helferzellen
- Abb. 15: Häufigkeiten Verbesserung unter primärer Therapie
- Abb. 16: Häufigkeiten verbesserte oder konstante Ergebnisse unter primärer Therapie
- Abb. 17: Häufigkeiten Neuroeffiziente unter primärer Therapie
- Abb. 18: Häufigkeiten Verbesserung nach Therapiewechsel
- Abb. 19: Häufigkeiten verbesserte oder konstante Ergebnisse nach Therapiewechsel
- Abb. 20: Häufigkeit Neuroeffiziente nach Therapiewechsel

7 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation (CDC = Center of Disease Control USA) (nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Tabelle 2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Tabelle 3: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2008 (nach Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Tabelle 4: „HAND“-Symptome (Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Tabelle 5: Befunde bei der „HAND“ (Hoffmann und Rockstroh, 2016)
- Tabelle 6: CNS penetration effectiveness score (CPE), aktualisiert nach Letendre et al, 2008 (nach Hoffmann und Rockstroh, 2018)
- Tabelle 7: Normwerte der motorischen Testbatterie
- Tabelle 8: Durchschnittsalter nach Gruppen
- Tabelle 9: demographische Daten zum ersten Untersuchungszeitpunkt
- Tabelle 10: prozentuale Verteilung der Summe der Differenz
- Tabelle 11: Verteilung der Ratio in den verschiedenen Gruppen
- Tabelle 12: prozentuale Verteilung der Gruppen