

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

Prädiktiver Wert der Initialtherapie auf die Manifestation
motorischer Störungen und depressiver Verstimmungen
bei HIV-Infizierten

Dissertation

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

Vorgelegt von
Anne-Katrin Schlenger
2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. Eva Neuen-Jacob

Zweitgutachterin: PD Dr. Katja Biermann-Ruben

I Zusammenfassung

Durch Entwicklung der heute gebräuchlichen hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART), ist die Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz als gravierendste Manifestationsform neurokognitiver Störungen stark zurück gegangen. Dennoch ist es bisher nicht gelungen, auch das Auftreten milder neurokognitiver Defizite zu verhindern oder diese effektiv zu therapieren. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern sich die in der Initialtherapie HIV-seropositiver Patienten eingesetzte Medikamenten-Klasse auf deren neurokognitive Entwicklung auswirkt. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer prospektiven observativen Kohortenstudie 2108 HIV-seropositive, therapie-naive Patienten regelmäßig laborchemisch, neurologisch und neuropsychologisch untersucht. Eine Gruppe erhielt eine Tripeltherapie mit zwei Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und einem Protease-Inhibitor (PI) (n=1127), Patienten der anderen Gruppe wurden mit zwei NRTIs und einem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) (n=981) behandelt. In dieser Arbeit wurden quantitative feinmotorische Untersuchungen (Tremor Peak Frequenz (TPF), schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen (engl. *Most Rapid Alternating Movements* (MRAMs), Reaktionszeit (RT) und Kontraktionszeit (engl. *Contraction Time* (CT)), die Hamilton Depression Scale (HDS) und die Laborparameter Viruslast und CD4⁺-Zellzahl als Messinstrumente neurokognitiver Defizite bzw. als Korrelationsparameter benutzt. Zunächst wurden getrennt für beide Gruppen die Mittelwerte und Standardabweichungen für die motorischen Test- und die Infektionsparameter berechnet. Im nächsten Schritt wurden beide Gruppen mittels des T-Tests für unverbundene Stichproben miteinander verglichen. Ein Vergleich der beiden Gruppen erfolgte zudem anhand der Ausprägung der Kategorien Depression, Suizidgedanken, Arbeitsbeeinträchtigung und Schuldgefühle der HDS. Bezüglich der systemischen Surrogatmarker der HIV-Infektion bestand in beiden Initialtherapie-Gruppen ein ausgeprägter und dauerhafter positiver Therapieeffekt, die Patienten der NNRTI-Gruppe zeigten im Vergleich zu den PI-behandelten Patienten eine signifikant positivere Entwicklung. Bei den Ergebnissen der motorischen Untersuchungen setzte sich dieser anhaltend positive Therapieeffekt leider nicht fort. Patienten beider Gruppen verbesserten zwar kurzfristig ihre motorischen Testergebnisse, dieser Effekt war jedoch zeitlich begrenzt. Zurzeit wichtigstes therapeutisches Ziel bei der Behandlung neurokognitiver Defizite HIV-Infizierter ist die möglichst frühzeitige Einleitung der Therapie, um von

I Zusammenfassung

vornherein cerebrale Schäden zu vermeiden. Zukünftige Studien unter diesen Bedingungen müssen zeigen, ob auch der Einsatz einer bestimmten Medikamenten-Klasse bei einer frühzeitigen Gabe von Vorteil für die Behandlung neurokognitiver Defizite ist.

II Summary

Due to the development of highly active antiretroviral therapy (HAART) as a combination of at least three different drugs from at least two different drug-classes, which is standard treatment today, incidence of HIV-associated dementia as the most serious manifestation of neurocognitive disorders has clearly declined in frequency. Nevertheless, it could not yet prevent the occurrence of mild cognitive deficits as well nor treat them effectively. The presented study examined whether the first-line antiretroviral combination influences the patients' neurocognitive status.

2108 HIV-seropositive, therapy-naïve patients from the Neuro-AIDS outpatient department of University Hospital of Duesseldorf underwent laboratory, neurological, and neuropsychological examinations as part of a prospective observational cohort study. One group received a triple therapy of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and one protease inhibitor (PI) (n=1127), patients of the other group were treated with two NRTIs and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) (n=981). Quantitative fine motor skills (tremor peak frequency (TPF), most rapid alternating movements (MRAMs), reaction time (RT) and contraction time (CT)), the Hamilton depression scale and laboratory surrogate markers (viral load and CD4⁺-cell-count) were evaluated. Mean values and standard deviations of the motor tests and the infection parameters were evaluated. In a next step, both groups were compared by using the t-test for unconnected samples. Furthermore, categories of the Hamilton depression scale (depression, suicidal ideation, disability to work and guilty feelings) were compared.

Regarding the systemic surrogate markers of HIV-infection, there was a marked and persistent positive effect of the initial therapy in both groups, with patients in the NNR-TI-group showing a significantly better development compared to patients who were treated with PIs. In contrast, this positive effect was not observed in the motor test results. Although patients of both groups improved for a while, this effect was transient. Currently, the most important option in treating or even preventing neurocognitive deficits in HIV-patients remains the initiation of antiretroviral therapy as early as possible after diagnosis of seropositivity. Future studies will have to show, which ART-combinations in case of early application will be most effective in the treatment of neurocognitive deficits.

III Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
ANI	engl.: <i>asymptomatic neurocognitive disorder</i> ; dt.: asymptomatisches neurokognitives Defizit
ANPD	asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cART	engl.: <i>combination antiretroviral treatment</i> ; dt. antiretrovirale Kombinationstherapie
CPE	engl.: <i>central nervous system penetration effectiveness</i>
CT	engl.: <i>contraction time</i> ; dt.: Kontraktionszeit
EC	engl.: <i>effective concentration</i> ; dt.: effektive Konzentration
et al.	lat.: <i>et alii</i> ; dt.: und andere
ggf.	gegebenenfalls
HAD	HIV-assoziierte Demenz
HAND	engl.: <i>HIV-associated neurocognitive disorders</i> ; dt.: HIV-assoziierte neurokognitive Dysfunktionen
HAART	engl.: <i>highly active antiretroviral therapy</i> ; dt.: Hochaktive antiretrovirale Therapie
HDS	engl.: Hamilton Depression Scale; dt.: Hamilton Depressionsskala
HIV	engl.: <i>human immunodeficiency virus</i> ; dt.: Humanes Immundefizienz-Virus
IC	engl.: <i>inhibitory concentration</i> ; dt.: inhibitorische Konzentration
i.v.	intravenös
MND	engl.: <i>mild neurocognitive disorder</i> ; dt.: milde neurokognitive Störung

III Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
MRAM	engl.: <i>most rapid alternating movement</i> ; dt.: schnellstmögliche alternierende Zeigefingerbewegungen
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
o.g.	oben genannte
PI	Protease Inhibitor
PI/r	mit Ritonavir geboosteter Protease-Inhibitor
RT	Reverse Transkriptase
SD	Standardabweichung
s.	siehe
S.	Seite
TPF	engl.: <i>tremor peak frequency</i> ; dt.: Tremor Peak Frequenz
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	lt.: <i>versus</i> ; dt.: gegenüber
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung der Tremor Peak Frequenz	35
Abbildung 2: Messung von Reaktionszeit (RT) und Kontraktionszeit (CT) (Universitätsklinikum Düsseldorf – Klinik für Neurologie; 2013)	37
Abbildung 3: Darstellung des Patientenkollektivs zum Startzeitpunkt der Studie	41
Abbildung 4: Altersaufteilung nach Gruppen in Anzahl Personen	42
Abbildung 5: Risikogruppen-Verteilung innerhalb der beiden Therapiegruppen	42
Abbildung 6: Verteilung der Patienten in beiden Gruppen über die CDC-Stadien	43
Abbildung 7: Darstellung der TPF-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1	44
Abbildung 8: Darstellung der MRAM-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1	45
Abbildung 9: Darstellung der RT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1	46
Abbildung 10: Darstellung der CT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1	47
Abbildung 11: Darstellung der TPF-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2	49
Abbildung 12: Darstellung der MRAM-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2	50
Abbildung 13: Darstellung der RT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2	51
Abbildung 14: Darstellung der CT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2	52
Abbildung 15: Vergleich der MRAM-Mittelwerte vor Therapiebeginn	54
Abbildung 16: Vergleich der RT-Mittelwerte vor Therapiebeginn	55
Abbildung 17: Vergleich der CT-Mittelwerte vor Therapiebeginn	55
Abbildung 18: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 6 Monaten	56
Abbildung 19: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 6 Monaten	56
Abbildung 20: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 6 Monaten	56

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 21: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 12 Monaten.....	57
Abbildung 22: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 12 Monaten	58
Abbildung 23: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 12 Monaten	58
Abbildung 24: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 18 Monaten.....	59
Abbildung 25: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 18 Monaten	59
Abbildung 26: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 18 Monaten	60
Abbildung 27: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 24 Monaten.....	61
Abbildung 28: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 24 Monaten	61
Abbildung 29: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 24 Monaten	61
Abbildung 30: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach mehr als 24 Monaten	62
Abbildung 31: Vergleich der RT-Mittelwerte nach mehr als 24 Monaten.....	63
Abbildung 32: Vergleich der CT-Mittelwerte nach mehr als 24 Monaten.....	63
Abbildung 33: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Depression der HDS Gruppe 1.....	64
Abbildung 34: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Suizidgedanken der HDS Gruppe 1	65
Abbildung 35: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Arbeitsbeeinträchtigung der HDS Gruppe 1	66
Abbildung 36: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Schuldgefühle der HDS Gruppe 1.....	67
Abbildung 37: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Depression der HDS Gruppe 2.....	67
Abbildung 38: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Suizidgedanken der HDS Gruppe 2	68
Abbildung 39: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Arbeitsbeeinträchtigung der HDS Gruppe 2	69

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 40: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Schuldgefühle der HDS Gruppe 2.....	70
Abbildung 41: Mittelwerte der CD ₄ ⁺ -Zellzahl Gruppe 1.....	74
Abbildung 42: Mittelwerte der Viruslast Gruppe 1	75
Abbildung 43: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Viruslast-Gruppen Gruppe 1	75
Abbildung 44: Mittelwerte der CD ₄ ⁺ -Zellzahl Gruppe 2.....	76
Abbildung 45: Mittelwerte der Viruslast Gruppe 2	77
Abbildung 46: prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Viruslast-Gruppen Gruppe 2	77
Abbildung 47: Vergleich Infektionsparameter vor Therapiebeginn.....	78
Abbildung 48: Vergleich Infektionsparameter nach 6 Monaten	79
Abbildung 49: Vergleich Infektionsparameter nach 12 Monaten	79
Abbildung 50: Vergleich Infektionsparameter nach 18 Monaten	79
Abbildung 51: Vergleich Infektionsparameter nach 24 Monaten	80
Abbildung 52: Vergleich Infektionsparameter nach >24 Monaten	80

V Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neun Gruppen der CDC-Klassifikation.....	34
Tabelle 2: Normwerte motorische Testbatterie (Median).....	37
Tabelle 3: CD4 ⁺ -Zellzahl- und Viruslast-Gruppen.....	39
Tabelle 4: Anteil der Patienten mit motorischen Werten im Normalbereich in Gruppe 1, angegeben in Prozent.....	48
Tabelle 5: Anteil der Patienten mit motorischen Werten im Normalbereich in Gruppe 2, angegeben in Prozent.....	53
Tabelle 6: Statistisch signifikante Unterschiede der motorischen Testparameter zwischen beiden Initialtherapie-Gruppen, Mittelwerte angegeben in ms	64
Tabelle 7: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Schuldgefühle der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	71
Tabelle 8: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Depression der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	72
Tabelle 9: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Arbeitsbeeinträchtigung der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	73
Tabelle 10: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Suizidgedanken der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.....	73
Tabelle 11: prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen CD4 ⁺ -Zellzahl-Gruppen Gruppe 1	74
Tabelle 12: prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen CD4 ⁺ -Zellzahl-Gruppen Gruppe 2	76
Tabelle 13: Statistisch signifikante Unterschiede der Surrogatmarker CD4 ⁺ -Zellzahl (Zellen/ μ l) und Viruslast (Kopien/ml) zwischen beiden Initialtherapiegruppen....	81

V Tabellenverzeichnis

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen der motorischen Testbatterie von Patienten in Gruppe 1	140
Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der motorischen Testbatterie von Patienten in Gruppe 2	141
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der CD ₄ ⁺ -Zellzahl Gruppe 1	141
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Viruslast Gruppe 1	141
Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der CD ₄ ⁺ -Zellzahl Gruppe 2	142
Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Viruslast Gruppe 2	142

VI Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen neurokognitiver Störungen bei HIV-Infizierten	3
2.1	Neuropathogenese.....	3
2.2	Klinik	5
2.3	Morphologie	5
2.4	Diagnostische Verfahren.....	6
3	Therapie der HIV-Infektion	11
3.1	Replikationszyklus des HI-Virus	11
3.2	Antiretrovirale Therapie	12
3.3	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).....	14
3.4	Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs)	15
3.5	Protease-Inhibitoren (PI).....	16
3.6	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	17
3.7	Integrase Inhibitoren	19
3.8	Entry-Inhibitoren	20
3.8.1	Fusions-Inhibitoren.....	20
3.8.2	CCR5-Antagonisten.....	21
3.9	Therapiebeginn	22
3.10	Resistenzen	24
3.11	Behandlung neurokognitiver Störungen	25
3.12	Fragestellung.....	30
4	Methodik.....	32
4.1	Patientenkollektiv:	32
4.2	CDC-Stadium zu Beginn der Studie:.....	33
4.3	Motorische Testbatterie:	34
4.3.1	Messung des posturalen Tremors der ausgestreckten Hände (Tremor Peak Frequenz [TPF]).....	35
4.3.2	Messung der schnellstmöglichen willkürlichen alternierenden Zeigefingerbewegungen („ <i>Most rapid alternating movement</i> “ [MRAM])	35

VI Inhaltsverzeichnis

4.3.3	Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, isometrischen Zeigefingerextensionen (Parameter: Reaktionszeit [RT] und Kontraktionszeit [CT])	36
4.3.4	Normwerte motorische Testbatterie.....	37
4.4	Hamilton-Depression-Scale (HMD):.....	37
4.5	Bestimmung der Infektionssurrogatmarker im Plasma (Viruslast & CD4 ⁺ -Zellzahl).....	38
4.6	Statistische Auswertung.....	40
5	Ergebnisse.....	41
5.1	Epidemiologie.....	41
5.2	Ergebnisse der motorischen Testbatterie.....	44
5.2.1	Ergebnisse Gruppe 1 (2 NRTI + 1 PI).....	44
5.2.2	Ergebnisse Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI).....	49
5.2.3	Vergleich der Mittelwerte der motorischen Testbatterie beider Gruppen.....	54
5.3	Ergebnisse Hamilton-Depression-Scale.....	64
5.3.1	Ergebnisse Gruppe 1 (2 NRTI + 1 PI).....	64
5.3.2	Ergebnisse Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI).....	67
5.3.3	Vergleich der Ergebnisse der Hamilton-Depression-Scale beider Gruppen.....	70
5.4	Ergebnisse der Infektionsmarker im Plasma.....	74
5.4.1	Ergebnisse Gruppe 1 (2 NRTI + 1 PI).....	74
5.4.2	Ergebnisse Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI).....	76
5.4.3	Vergleich der Mittelwerte der Infektionsmarker beider Gruppen.....	78
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	81
6	Diskussion.....	84
	Limitationen.....	100
7	Literaturverzeichnis.....	102
8	Anhang.....	140
9	Danksagung.....	143

1 Einleitung

Zum ersten Mal wurden die Symptome einer erworbenen Immunschwäche im Jahre 1981 in den USA publiziert (Gottlieb et al., 1981). Besonders homosexuelle Männer und Drogenabhängige erkrankten zahlreich an opportunistischen Infektionen, insbesondere der *Pneumocystis carinii* Pneumonie, heute *Pneumocystis jirovecii* genannt, Pilzerkrankungen und viralen Infektionen. Daraufhin durchgeführte immunologische Untersuchungen ergaben drastische Veränderungen der zellulären Immunität mit Verminderung der absoluten Lymphozytenzahlen, T-Zellen und der Lymphozytenproliferation, während die humorale Abwehr keinerlei Veränderungen zeigte (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981).

Bereits 1982 gingen Forscher aufgrund des Verbreitungsmusters davon aus, dass es sich bei dem Verursacher des sogenannten „*acquired immunodeficiency syndrome*“ um ein Virus handeln müsste, welches über Spermen und Blut übertragen wird. Doch erstmals aus den Lymphknoten Infizierter isoliert, wurde das seit 1986 HIV genannte Virus von Barré-Sinoussi und Mitarbeitern 1983 im Pasteur-Institut (Barré-Sinoussi et al., 1983; Quagliarello, 1982).

1984 beschrieb Klatzmann die Eigenschaft des Virus, nur die CD4-positiven Zellen zu infizieren, während es nicht in der Lage ist, sich in CD8-positiven Lymphozyten zu vermehren. Zusätzlich verhinderte eine Zugabe von monoklonalen Antikörpern, die gegen das CD4-Glykoprotein auf Lymphozyten gerichtet sind, eine Infektion der Zellen mit dem neuen Virus, woraufhin er schon hier annahm, dass für die Infektion der Zellen die Interaktion eines spezifischen Membranrezeptors – dem CD4-Glykoprotein – mit Molekülen der Virushülle notwendig ist (Klatzmann et al., 1984).

Im März 1985 präsentierte Abbott (heute AbbVie) den ersten zugelassenen Test, mit dem es möglich war, HIV-Antikörper nachzuweisen – die Grundlage für die weltweite Testung von Blutspenden und Risikopatienten auf HIV (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1985; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1986).

Ebenfalls 1985 wurde das erste wirksame antiretrovirale Medikament – das Triphosphat Azidothymidin (3'-Azido-3'-Deoxythymidin) entdeckt – ein Nukleosidanalogon, welches *in vitro* über eine Blockade der reversen Transkriptase als Schlüsselenzym des Virus seine Replikation inhibierte, ohne dabei die Immunfunktion der normalen Helfer-

zellen zu behindern (Mitsuya et al., 1985). Die klinische Erprobung folgte im März 1986. Sie zeigte bei 15 von 19 Patienten sowohl einen Anstieg der CD4⁺-Zellen als auch eine Besserung klinischer Symptome (Yarchoan et al., 1986). Zugelassen wurde Azidothymidin ein Jahr später (AIDS info, 2016).

10 Jahre später, im Juli 1996 kam es auf dem 11. Internationalen Welt-Aids-Kongress in Vancouver zum Durchbruch in der Therapie. Nach der Einführung zusätzlich verfügbar gewordener Wirkstoffgruppen – der NNRTIs und der PIs – wurden hier die ersten Kombinationstherapien mit Medikamenten aus zwei verschiedenen Wirkstoffgruppen vorgestellt (Elliot, 1996; Jäger, 1996), damit wurde der Baustein für die noch heute gebräuchliche „*highly active antiretroviral therapy*“ (HAART) gelegt, bei der mindestens drei antiretrovirale Medikamente aus zwei verschiedenen Wirkstoffgruppen zur erfolgreichen Hemmung der Virusreplikation eingesetzt werden (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2015). Hierdurch konnte das Fortschreiten der Erkrankung in das Endstadium „AIDS“ bedeutend verzögert werden. Sowohl Morbidität als auch Mortalität wurden seit der allgemeinen Verfügbarkeit von HAART drastisch reduziert bei einer anhaltend hohen Neuinfektionsrate (Mocroft et al., 2003; Quinn, 2008).

Weltweit gab es 2020 ca. 38 Mio. HIV-Infizierte (UNAIDS 2021). Allein in Deutschland lebten 2020 81.900 Menschen mit gesicherter HIV-Diagnose, zusätzlich 9.500 Menschen, mit HIV-Infektionen, die noch nicht diagnostiziert wurden, davon waren ca. 73.700 Männer (80,5%), 17.800 Frauen (19,5%) und <0,9% Kinder und Jugendliche. Neu haben sich etwa 2.000 Menschen mit dem Virus infiziert, davon etwa 1.600 Männer und 420 Frauen (Robert Koch Institut, 2021). Hauptübertragungsweg ist mit 55% immer noch der Sex zwischen Männern, gefolgt von heterosexuellen Kontakten (26,5%), i.v. Drogengebrauch (18,5%) und vertikaler Transmission von Mutter zu Kind (<0,5%) (Robert Koch Institut, 2021).

2 Grundlagen neurokognitiver Störungen bei HIV-Infizierten

Im folgenden Kapitel werden die Pathogenese der zerebralen HIV-Infektion, Mechanismen der Schädigung des ZNS, deren morphologische und klinische Korrelate und diagnostische Möglichkeiten erläutert.

2.1 Neuropathogenese

Das HI-Virus, ein Retrovirus aus der Gruppe der Lentiviren, gehört in die Gruppe der neurotrophen Viren (Ghorpade et al., 1998). Somit besteht neben einer Destruktion des zellulären Immunsystems – mit Prädisposition für opportunistische Infektionen – die Gefahr einer Schädigung des zentralen und peripheren Nervensystems bei betroffenen Patienten.

In das zentrale Nervensystem gelangt das HI-Virus bereits in frühen Stadien der Infektion über einen Transport durch infizierte Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten. Es kommt zu einer Vermehrung des Virus in Makrophagen und in der Mikroglia. Zudem erfolgt eine Aktivierung von Astrozyten (Ances und Ellis, 2007; Letendre, 2011). Während es zu Beginn noch eines aktiven Austauschs von Viren zwischen der Peripherie und dem zentralen Nervensystem bedarf, scheint die Virenproduktion im ZNS in späteren Stadien der Erkrankung unabhängig von der peripheren Virusproduktion zu werden (Ances und Ellis, 2007; Staprans et al., 1999; Ellis et al., 2000; Abreu et al., 2019). Letztlich folgt eine Zerstörung des komplexen Netzwerks synaptodendritischer Verbindungen von Neuronen durch das Virus an sich, Faktoren des Wirts – des Patienten – und durch Kofaktoren (Ellis et al., 2009). Neuronen selbst werden jedoch nicht produktiv infiziert (de Almeida et al., 2006).

Als virale neurotoxische Faktoren kommen vor allem das Hüllprotein gp120, welches zur Schädigung synaptodendritischer Verbindungen, reaktiver Astrozytose, Mikrogliose und einem Verlust großer Pyramidenzellen führt, und der „*transactivator of transcription*“ (Tat), welcher einen Verlust von Dendriten und den Untergang neuronaler Zellen bewirkt, in Frage (Ellis et al., 2009). Zudem gibt es Mutationen, die sowohl eine Resistenz des Virus gegen Medikamente als auch einen geringeren Neurotropismus bewirken (Hightower et al., 2009). Mutationen im gp120-kodierenden Gen können außerdem den

Eintritt und die Replikation von HIV in Makrophagen fördern und somit die Abhängigkeit der Virusvermehrung von CD4⁺-Rezeptoren auf Lymphozyten verringern (Dunfee et al., 2007).

Eine zusätzlich bedeutsame Rolle spielen neurotoxische Reaktionen des Patienten auf das Virus. Die Aktivierung des Immunsystems – auch der Mikroglia – durch die dauerhafte Infektion ist in der Lage, die Zerstörung des Nervensystems durch HIV selbst noch zu potenzieren. Hierbei sind Zytokine und Chemokine – Mediatoren der Immunreaktion und Entzündung – primär von Bedeutung (Clifford, 2008; McArthur und Johnson, 2020). Außerdem ist scheinbar der Polymorphismus in Genen, die die Proteine TNF-alpha, IL1, BAT1, MCP1 und ApoE kodieren, wichtig (Pemberton et al., 2008). Die Reaktionen des Immunsystems sind zudem von Patient zu Patient individuell verschieden und somit schwer vorherzusehen. Auch das Alter der Patienten spielt mit Sicherheit eine entscheidende Rolle in der Entwicklung neurologischer Komplikationen durch HIV (Clifford, 2008).

Während die viralen Faktoren eine besonders große Rolle in der Entwicklung neurokognitiver Störungen bei Patienten ohne antiretrovirale Therapie zu spielen scheinen und eher mit neuronalen Zellverlusten assoziiert sind, sind die chronische Aktivierung des Immunsystems und die dadurch verursachte Funktionsstörung der Nervenzellen während einer laufenden Therapie mit antiretroviralen Substanzen wichtiger (Clifford, 2008).

Als letzter Punkt sind schließlich noch die Kofaktoren und Komorbiditäten einer HIV-Infektion zu erwähnen, die den Verlauf nennenswert beeinflussen können. Beispiele sind eine genetische Prädisposition, Drogen- oder Alkoholgebrauch, Depressionen, begleitende metabolische oder vaskuläre Erkrankungen oder auch eine zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, die den Effekt, den HIV auf das Nervensystem hat, verstärken können (Letendre, 2011). Ebenso können antiretrovirale Medikamente selbst – über Jahrzehnte gegeben - einen Effekt auf die Entwicklung neurokognitiver Dysfunktionen haben (Husstedt et al., 2009).

Neben diesen direkten oder indirekten Einflüssen des Virus auf das Nervensystem HIV-seropositiver Patienten sind opportunistische Infektionen des ZNS von großer Wichtigkeit. Hierzu zählen vornehmlich die Cytomegalievirus- und Toxoplasma-Enzephalitis, die durch Kryptokokken verursachte Meningitis, die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) und auch die Neurosyphilis (Smith et al., 2008).

2.2 Klinik

Klinisch manifestieren sich die neurokognitiven Störungen, die zu den subkortikalen Demenzformen gehören, als eine typische Trias aus kognitiven Defiziten, psychischen Veränderungen und motorischen Beeinträchtigungen, die sich über Wochen und Monate stetig entwickeln (Ances und Ellis, 2007).

Frühe Stadien bemerkt der Patient selbst ggf. nicht. Es kann zu Problemen im täglichen Leben kommen, da Betroffene oft leicht abzulenken sind und sowohl Gedanken als auch Handlungen nicht zu Ende führen. Auch in neurologischen Untersuchungen sind Auffälligkeiten – bis auf minimale Konzentrationsschwächen und Aufmerksamkeitsdefizite – nur sehr schwer zu erkennen (Ances und Ellis, 2007).

Fortgeschrittene Formen bis hin zur HIV-assoziierten Demenz kommen heute dank der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) seltener vor. Hier sind Patienten sowohl kognitiv als auch motorisch stark beeinträchtigt, was in den meisten Fällen zu einer starken Beeinträchtigung des täglichen Lebens mit Hilfsbedürftigkeit führt. Kognitiv fallen Schwierigkeiten besonders in den Bereichen Lernen, Gedächtnis und Merkfähigkeit, Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Konzentration, Abstraktion, Problemlösung und Sprachflüssigkeit auf. Auch finden sich häufig Veränderungen des Sozialverhaltens und der Emotionalität. Beispiele sind ein Verlust an Spontaneität, Apathie, Passivität, Gleichgültigkeit und Motivationsverlust, soziale Isolation, Verlust der emotionalen Kontrolle, Depressionen sowie selten Psychosen. Motorisch zeigen Betroffene oft Auffälligkeiten im Sinne von verlangsamten feinmotorischen Bewegungen, Ungeschicklichkeit und mangelnder Koordinationsfähigkeit, Gangunsicherheit und Gleichgewichtsstörungen. Außerdem sind oftmals Spastik und Hyperreflexie, besonders ausgeprägt in den Beinen, bis hin zu einer spastischen Tetraparese mit Blasen- und Darminkontinenz zu sehen. Daneben kann es in einigen Fällen zu extrapyramidalmotorischen Symptomen wie Tremor, Bradykinesie oder Hypomimie kommen (Arendt und Nolting, 2008; Ances und Ellis, 2007; Antinori et al., 2007; Dubé et al., 2005).

Neben der Affektion des zentralen Nervensystems durch HIV wird bei mehr als 30% der Patienten auch das periphere Nervensystem mit sensorischen und motorischen Störungen beeinträchtigt (Evans et al., 2008).

2.3 Morphologie

Morphologisch manifestiert sich der Befall des ZNS durch einzeln betrachtet relativ unspezifische Befunde, die jedoch als Gesamtbild und noch dazu in Zusammenhang mit

einer bekannten HIV-Infektion typisch für die Auswirkungen des HI-Virus sind. Dazu gehören meist eine Blässe der weißen Substanz, mikrogliale Knötchen, vielkernige Riesenzellen und eine Gliose (Ances und Ellis, 2007).

In der klinisch-radiologischen Diagnostik zeigen sich multiple, ungleichmäßig konfluierende Areale hoher Signalintensität in der weißen Substanz, wobei subkortikale U-Fasern ausgespart werden. Weiterhin kann es im Verlauf zu einer ebenfalls im MRT erkennbaren kortikalen Atrophie mit Vergrößerung der Ventrikel kommen. Allerdings zeigen die Ergebnisse aus Autopsien und der Bildgebung lediglich eine relativ schwache Korrelation mit klinischen Symptomen. Selbst bei ausgeprägter HIV-assoziiierter Demenz werden gelegentlich nur gering ausgeprägte neuropathologische Auffälligkeiten gefunden (Ances und Ellis, 2007).

Mikroskopische Veränderungen umfassen vornehmlich Schäden an synaptodendritischen Verbindungen mit Rückbildung dendritischer Dornfortsätze, außerdem eine Mikrogliose, reaktive Astrozytose und einen Verlust großer Pyramidenzellen (Ellis et al., 2009).

In einer Studie, die im September 2009 von Everall und Mitarbeitern veröffentlicht wurde, wurden bei 17,5% von insgesamt knapp 600 an HIV und AIDS verstorbenen Patienten pathologische parenchymale Befunde bei der Autopsie des Gehirns gefunden, die außerdem eine positive Korrelation mit dem Nadir der CD4⁺-Zellen und der HIV-RNA im Plasma zeigten. Lediglich 22% hatten neuropathologisch unauffällige Autopsieergebnisse. Die höchsten HIV-Konzentrationen finden sich in den Basalganglien, besonders im Globus Pallidus und im frontalen Kortex (Ances und Ellis, 2007). Außerdem stark betroffen sind Striatum, Hippokampus und die weiße Substanz, die Striatum und präfrontalen Kortex miteinander verbindet (Ellis et al., 2009).

2.4 Diagnostische Verfahren

Um bei HIV-seropositiven Patienten die neurokognitiven Funktionen zu untersuchen, ist vor allem die klinische Untersuchung von großer Bedeutung. Dabei stehen besonders eine gründliche neurologische und psychiatrische Untersuchung im Vordergrund.

Außerdem notwendig und auch zum Screening sehr sinnvoll, sind standardisierte neuropsychologische Tests. Diese sollten mindestens fünf Leistungsbereiche aus den folgenden abdecken: Sprache, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis, Abstraktion und Problemlösung, Gedächtnis, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Sensorik und Motorik – und außerdem unbedingt an die zu untersuchende Studienpopulation im

Bezug auf Alter, Geschlecht, Bildung und den ethnischen Hintergrund angepasst werden. Nur so können die Ergebnisse mit anderen Patienten vergleichbar ausgewertet werden. Für die Diagnose einer neurokognitiven Störung reichen dabei pathologische Ergebnisse in mindestens zwei von fünf der untersuchten Bereiche aus, wobei wenigstens ein pathologisches Ergebnis kognitiver Art sein muss. Bei weiter fortgeschrittener Beteiligung des ZNS sind außerdem funktionelle Probleme des Patienten bei täglichen Aktivitäten zu beurteilen. Dazu können entweder die Betroffenen selbst oder Personen aus ihrem direkten Umfeld anhand standardisierter Fragebögen zur Häufigkeit des Auftretens von Problemen bei alltäglichen kognitiven Aufgaben befragt oder auch standardisierte Aufgaben entworfen werden, welche diese Tätigkeiten objektiv widerspiegeln (Antinori et al., 2007). Die Schwere einer HIV-bedingten Depression kann mit Hilfe der 1960 von Max Hamilton entwickelten „Hamilton Depression Scale“ eingeschätzt werden. Dabei quantifiziert der Untersucher die im Gespräch mit dem Patienten erhaltenen Informationen zu einer Depression (Hamilton, 1960). Besonders sensitiv für die Erkennung subklinischer Veränderungen und damit auch von positiv prädiktivem Wert für die Manifestation von AIDS, einer zukünftigen zerebralen Beteiligung und erhöhten Mortalität, sind quantitative feinmotorische Untersuchungen. Dazu gehören die Messung des posturalen Tremors der horizontal ausgestreckten Hände (TPF), die schnellstmöglichen alternierenden Bewegungen des Zeigefingers (MRAM), die Reaktionszeit (RT) sowie die Kontraktionszeit (CT) der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC). Untersuchungen zeigten schon 1990, dass hier relativ früh im Infektionsverlauf subklinische Veränderungen sichtbar sind, die besonders auf eine Affektion der Basalganglien zurückzuführen sind (Arendt et al., 1990; Grant et al., 2014). In einer Studie von Giesen et al. (2001) zeigten sich zwischen klinisch asymptomatischen HIV-seropositiven Patienten und HIV-seronegativen Kontrollen deutliche Unterschiede in den schnellstmöglichen alternierenden willkürlichen Zeigefingerbewegungen (MRAM) und der Kontraktionszeit der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (CT). In beiden Fällen hatten HIV-positive Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechtere Leistungen. Jedoch zeigten hier weder die Tremor-Peak-Frequenz (TPF) noch die Reaktionszeit (RT) der isometrischen Zeigefingerextension signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Neben diesen neuropsychologischen Untersuchungsmethoden gibt es eine Reihe laborchemischer Methoden, um die Wahrscheinlichkeit einer Affektion des Nervensystems zu erfassen. So können Laborparameter wie die CD4⁺-Zellzahlen, die Viruslast im

Plasma oder auch im Liquor indirekte Hinweise auf eine Beteiligung des ZNS geben (Robertson et al., 1998). Außerdem gibt es weitere indirekte Methoden, um eine Schädigung von Synapsen und Dendriten im Labor zu erfassen, wie z.B. die Messung von Neurofilamenten im Liquor und im Plasma. Diese sind ein struktureller Bestandteil myelinisierter Axone, die von geschädigten Nervenzellen freigesetzt werden und somit in erhöhter Konzentration im Extrazellulärraum nachweisbar sind (Ellis et al., 2009; Letendre und Ellis, 2006). Dabei kann zwar kein Rückschluss auf die Art, dafür aber auf die Schwere der Schädigung des Nervensystems gezogen werden (Letendre und Ellis, 2006).

Neben der Diagnose HIV-assoziiertes neurokognitiver Störungen ist auch das Aufdecken von Erkrankungen, welche in der Lage sind, die Diagnose HIV-induzierter neurokognitiver Dysfunktionen zu verdecken oder die Symptome zu verschlimmern, wichtig, um optimal therapieren zu können. Hier kommen opportunistische ZNS-Infektionen, Malignome im Nervensystem, eine Neuroleues oder Depressionen in Frage. Um zwischen HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen und neurologischen Störungen anderer Genese zu differenzieren, können bildgebende Verfahren wie MRT, CT, PET oder auch das EEG hilfreich sein. Weiterhin gibt es die Möglichkeit einer Untersuchung mit Hilfe multimodal evozierter Potentiale (Rothenhäusler, 2006; Antinori et al., 2007). Um endgültig die Diagnose einer HIV-bedingten neurokognitiven Störung stellen zu können, sind mindestens zwei Untersuchungen mit Hilfe neuropsychologischer Tests im Abstand von mindestens vier Wochen notwendig (Arendt und Nolting, 2008). Die Einteilung HIV-assoziiertes neurokognitiver Störungen (HAND) erfolgt nach der American Academy for Neurology (AAN) in drei Gruppen, welche alle einen prädiktiven Wert bezüglich des späteren Auftretens einer autoptisch gesicherten HIV-Enzephalopathie haben: asymptomatische neuropsychologische Defizite (ANPD), mildes neuropsychologisches Defizit (MND) und die HIV-assoziierte Demenz (HAD) (Antinori et al., 2007). Bei dem HIV-induzierten, asymptomatischen, neuropsychologischen Defizit, von dem etwa 20% aller HIV-positiven Patienten betroffen sind, handelt es sich um eine Verschlechterung kognitiver Funktionen in mindestens zwei von wenigstens fünf untersuchten Leistungsbereichen um mindestens eine Standardabweichung unterhalb der Normwerte, die in Bezug auf Alter, Bildung, Herkunft und Geschlecht an die Patienten angepasst werden müssen. Bei dieser asymptomatischen Form kommt es zu keinerlei Beeinträchtigung von Aktivitäten und Leistungen des täglichen Lebens (Antinori et al., 2007). Die HIV-assoziierten milden Formen neuropsychologischer

Defizite zeichnen sich ebenfalls durch eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen wie bei den asymptomatischen neuropsychologischen Defiziten aus. Zusätzlich kommt es hier aber zu einer wenigstens geringen, vom Patienten selbst oder Personen in seinem nahen Umfeld bemerkten Einschränkung des täglichen Lebens (Antinori et al., 2007). Die HIV-assoziierte Demenz beschreibt die stärkste Ausprägung neurokognitiver Defizite, die in Zeiten der hochaktiven antiretroviralen Therapie nur noch selten beobachtet wird. Dabei sind meist mehrere Bereiche von einer Leistungseinschränkung betroffen, besonders die Konzentrationsfähigkeit sowie das Erlernen und Verarbeiten neuer Informationen. Im Unterschied zu den beiden leichteren Manifestationsgraden wird hier eine Abweichung in mindestens zwei Domänen um zwei Standardabweichungen verlangt. Außerdem interferieren die neurokognitiven Probleme hier stark mit der Arbeit oder dem täglichen Leben, sodass Betroffene oftmals nicht mehr in der Lage sind, ihren Beruf weiter auszuüben und auch im Haushalt Hilfe benötigen (Antinori et al., 2007).

Alle drei Grade der HIV-bedingten neurokognitiven Störungen sind Ausschlussdiagnosen. Es dürfen weder Kriterien einer Demenz anderer Genese oder eines Delirs vorliegen, noch darf es Hinweise auf eine schon bestehende Erkrankung geben, die als Ursache für alle durch HAND bedingten Dysfunktionen in Betracht kommt (Antinori et al., 2007).

Insgesamt ist die Affektion des Nervensystems eine relativ häufige Komplikation im Rahmen einer Infektion mit dem HI-Virus. Vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) traten neurokognitive Störungen besonders bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und $CD4^+$ -Zahlen unterhalb von 200 Zellen/ μ l auf. So litten in frühen Zeiten der Epidemie mehr als 50% aller HIV/AIDS-Patienten vor ihrem Tod an einer HIV-assoziierten Demenz. Seit der allgemeinen Verfügbarkeit dieser neuen Therapieregime zumindest in der westlichen Welt ist die Inzidenz der HAD stark zurückgegangen, doch auch heute sind trotz optimaler Behandlung der Patienten bei oftmals normwertigen $CD4^+$ -Zellzahlen bei immerhin 30-50% der mit HIV infizierten Patienten noch milde neurokognitive Defizite zu verzeichnen. Neurokognitive Störungen sind heute allerdings weniger ausgeprägt und auch das Überleben mit diesen Defiziten hat sich wesentlich verlängert (Antinori et al., 2007; de Almeida et al., 2006; Ellis et al., 2009; Simioni et al., 2010; Letendre, 2011). Bei mehr als einem Drittel der initial als neuropsychologisch unauffällig eingestuften Patienten wird nach neurokognitiver Untersuchung eine ANI diagnostiziert. Insgesamt leiden etwa 20% aller HIV-positiven Patienten an einer asymptomatischen neurokognitiven Einschränkung, bei knapp 19%

können milde kognitive Dysfunktionen (MND) diagnostiziert werden (Antinori et al., 2007). Die Inzidenz der „HIV-assoziierten Demenz (HAD)“ wurde in einer Studie der CHARTER-Gruppe von Heaton et al. (2010) mit 2% angegeben. In 3% der Fälle ist die HIV-assoziierte Demenz sogar die erste Manifestation des Endstadiums AIDS (de Almeida et al., 2006).

HIV ist die häufigste vermeidbare Ursache für neurokognitive Störungen bei Personen im Alter unter 50 Jahren (de Almeida et al., 2006).

3 Therapie der HIV-Infektion

Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen der antiretroviralen Therapie durch verschiedene Medikamentenklassen mit unterschiedlichen Mechanismen der Suppression der Virusreplikation erläutert.

3.1 Replikationszyklus des HI-Virus

Um sich effektiv vermehren zu können, durchläuft das HI-Virus mehrere Stufen, wobei für jede einzelne Phase typische Enzyme und Proteine wichtig und somit essentielle Angriffspunkte antiretroviraler Medikamente sind. Die virale Replikation beginnt mit der Bindung des in die Doppellipid-Membran des Virus eingelagerten extrazellulären Virus-Hüllproteins gp120 an den CD4⁺-Rezeptor der Wirtszelle. Durch diese erste Bindung wird eine Konformationsänderung des gp120-Moleküls bewirkt, wodurch wiederum eine Bindung des CD4⁺-Rezeptors an die Chemokin-Corezeptoren CCR5 (auf Monozyten und Makrophagen) und CXCR4 (auf T-Zellen) möglich wird. Außerdem kommt es zu einer stabilisierenden Anlagerung der Protein-Disulfid-Isomerase (PDI) an den Komplex aus gp120 und CD4⁺-Rezeptor. Diese Kontakte zwischen Virus und Zielzelle bewirken in der Folge eine erneute Konformationsänderung des oberflächlichen Glykoproteins gp120 und des damit verbundenen transmembranösen Glykoproteins gp41, wodurch letztendlich eine weitere Annäherung des Virus an die Wirtszellmembran und schließlich eine Fusion beider Zellen entsteht (Kilby und Eron, 2003; Ryser und Flückiger, 2005). Daraufhin wird das virale Nukleokapsid mit der darin enthaltenen RNA und den drei Schlüsselenzymen der Virusvermehrung – reverse Transkriptase, Integrase und Protease – in das Zytosol der Wirtszelle entlassen, wo nach Spaltung der Virushülle die Produktion von Viruspartikeln beginnt (Bowerman et al., 1989; Arhel, 2010; Wilen et al., 2012). Die reverse Transkriptase wandelt virale einsträngige plus-RNA zunächst in einen minus-DNA-Strang um, welcher im nächsten Schritt dann als Vorlage für die Synthese der proviralen DNA-Doppelhelix dient (Hu und Hughes, 2012). Diese wird daraufhin mit Hilfe der Integrase an einer willkürlichen, bevorzugt transkriptionsaktiven Stelle in das Wirtszellgenom integriert und ab diesem Zeitpunkt als integriertes Provirus bezeichnet. Bei der nachfolgenden Aktivierung der Zelle wird neben den Genen für Proteine, die für normale Zellfunktionen benötigt werden, auch die nun im Wirtszellgenom enthaltene Virus-DNA umgesetzt, welche Infor-

mationen für Viruspartikel enthält (Craigie und Bushman, 2012; Rathbun et al., 2006). Die am endoplasmatischen Retikulum (gp 120 und gp 41) – und den freien Ribosomen (alle anderen Virusproteine) entstehenden Viruspartikel gruppieren sich dann – umschlossen von neu entstandenen Hüllproteinen – und treten über eine Abschnürung (Budding) der Plasmamembran als neue, unreife Viren aus der Zelle aus, um andere Zellen zu infizieren. Die letzte Reifung erfolgt erst außerhalb der Wirtszelle durch Bearbeitung einiger viraler Hüll- und Enzym-Vorläuferproteine durch die virale Protease, welche sich zuvor selbst aus einem der Vorläuferproteine herausschneidet (Sundquist und Kräusslich, 2012). Auf diese Weise werden täglich einige Milliarden neuer Viren produziert (Rong und Perelson, 2009; Ho et al., 1995).

Die reverse Transkriptase arbeitet mit einer relativ hohen Fehlerquote. Noch dazu gibt es kein Enzym, das die hier entstandenen Fehler korrigiert. Somit kommt es bei Milliarden von täglich neu entstehenden Viruspartikeln zu der relativ hohen Mutationsrate des HI-Virus und einer schnellen Resistenzentwicklung in der Folge (Rong und Perelson, 2009; Hu und Hughes, 2012; Ances und Ellis, 2007).

Ca. 1% der kaukasischen Bevölkerung weist eine homozygote Deletion des CCR5-Gens mit fehlender Expression dieses Rezeptors auf, was zur Resistenz dieser Bevölkerungsgruppe gegenüber HI-Viren, die diesen Rezeptortyp benutzen, führt (Liu et al., 1996).

3.2 Antiretrovirale Therapie

Antiretrovirale Medikamente sind in der Lage, an verschiedenen Phasen des Replikationszyklus anzugreifen und somit die Entstehung und Infektiosität neuer HI-Viren entscheidend zu vermindern. Eine Eradikation des Virus konnte bis heute aufgrund der Ausbildung eines Virenreservoirs in Zellpopulationen mit langer Lebensdauer, wie zum Beispiel dem zentralen Nervensystem, leider nicht realisiert werden, da diese in den Phasen, in denen keine Replikation stattfindet, nicht vom Virus befreit werden können (Rong und Perelson, 2009). So ist das Ziel der Behandlung unter heutigen Therapiebedingungen eine größtmögliche und dauerhafte Unterdrückung der Viruslast möglichst bis unter die Nachweisgrenze und ein stetiger Anstieg der CD4⁺-Helferzellzahlen bei möglichst geringer Toxizität, Neigung zur Resistenzbildung und Einfachheit der Therapieschemata – mit dem Resultat einer Besserung oder Erhaltung der Immunität und damit eines möglichst langen, krankheitsfreien Überlebens sowie einer verbesserten

Lebensqualität und einer erhöhten Lebenserwartung HIV-Infizierter (Rathbun et al., 2006; Hammer et al., 2008). Morbidität und Mortalität und folglich auch die Lebensqualität HIV-positiver Patienten konnten so in den letzten Jahren drastisch verbessert werden (Rathbun et al., 2006). Patienten lebten Dank der seit 1996 sehr effektiv in der Behandlung eingesetzten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) bereits 2006 durchschnittlich über 13 Jahre länger als Patienten, die sich 1988 mit dem Virus infiziert hatten (Walensky et al., 2006). Ford et al. beschrieben 2013 sogar eine in etwa einer gesunden Kontrollpopulation entsprechende Lebenserwartung.

Dabei werden üblicherweise mindestens drei verschiedene Medikamente aus wenigstens zwei verschiedenen Medikamentengruppen kombiniert (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2015). So kann die Viruslast im Blut in den meisten Fällen unter die Nachweisgrenze gesenkt werden, und es kommt zu einem signifikanten Anstieg der CD4⁺-positiven T-Zellen. Außerdem hat die Kombination mehrerer wirksamer Substanzen durch die hochpotente Inhibition der Replikation des Virus den Vorteil der Verminderung von Resistenzentwicklungen durch Mutationen (Ances und Ellis, 2007). Kombinationen umfassen in aller Regel einen NNRTI oder PI bzw. Integrase-Inhibitor mit 2 NRTIs – in der Regel Tenofovir/ Emtricitabin oder Abacavir/ Lamivudin – bei Therapieunerfahrenen Patienten (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020). Heute sind aus den Gruppen der NRTIs und NNRTIs Wirkstoffe verfügbar, bei denen eine einmal tägliche Einnahme ausreicht. Auch die Einnahme der Protease-Inhibitoren konnte, Dank einer Boosterung mit niedrig dosiertem Ritonavir, auf ein- bis zweimal tägliche Gaben reduziert werden, was positive Auswirkungen auf die Compliance der Patienten hat. Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil ist wiederum das durch die erhöhte Dosis bedingte Potential für unerwünschte Wirkungen, was im Gegenzug die Compliance negativ beeinflussen kann (Rathbun et al., 2006; Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2015).

Insgesamt sind bisher in der HIV-Therapie sieben verschiedene Gruppen mit knapp 30 unterschiedlichen Wirkstoffen antiretroviraler Medikamente bekannt. Heute gebräuchlich sind Nukleoside Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), Nukleotide Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs), Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Protease Inhibitoren (PIs) und Fusions-Inhibitoren. Seit wenigen Jahren befinden sich auch CCR5-Korezeptor-Antagonisten und HIV-Integrase Inhibitoren auf dem Markt (AIDSinfo, 2016). Bei der Auswahl der Wirkstoffe müssen die

antiretrovirale Wirkstärke, pharmakokinetische Eigenschaften mit Einfluss auf die Häufigkeit der Einnahme und die Tablettenanzahl, die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzen und der Ausbildung von Kreuzresistenzen, das Nebenwirkungsprofil, eine Überlappung der Toxizität mit der übrigen eingesetzten Therapeutika, Begleiterkrankungen und natürlich auch die Therapiekosten berücksichtigt werden (Rathbun et al., 2006). Eine große Rolle spielt außerdem die individuelle Empfindlichkeit des Virus auf Medikamente, denn in 5-20% der Fälle erfolgt eine Übertragung bereits resistenter Stämme (Hammer et al., 2008).

3.3 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Entdeckt wurde die antiretrovirale Wirkung des Thymidin-Analogons 3'-Azido-3'-Deoxythymidin, dem ersten effektiven Wirkstoff in der Behandlung der HIV-Infektion, 1985 von Mitsuya und seinen Mitarbeitern. Als Triphosphat hemmt es *in vitro* die Funktion der reversen Transkriptase und den damit verbundenen zytopathischen Effekt des Virus bereits in Konzentrationen, die die normale Immunfunktion der T-Zellen nicht beeinträchtigten (Mitsuya et al., 1985). Auch klinisch zeigte sich das Thymidinanalogon wirksam (Yarchoan et al., 1986), sodass 1987 das erste Nukleosidanalogon – Zidovudin (Azidothymidin, Retrovir[®]) – als effektives Therapeutikum im Kampf gegen HIV zugelassen wurde (AIDSinfo, 2016). Auch heute ist diese Medikamentengruppe noch die in der Kombinationstherapie am meisten vertretene (Rathbun et al., 2006). So sind mittlerweile eine ganze Reihe verschiedener Nukleosidanaloga verfügbar, die alle nach dem gleichen Wirkprinzip in die Virusvermehrung eingreifen. Dazu gehören neben Zidovudin: Lamivudin (3TC, Epivir[®]), Abacavir (Ziagen[®]) und Emtricitabin (Emtriva[®]) (Zapor et al., 2004; AIDSinfo, 2016).

Nach der Aufnahme der Nukleosidanaloga in die Zelle müssen sie – wie auch die natürlichen Nukleoside – über eine Phosphorylierung durch zelluläre Kinasen zunächst aktiviert werden. Erst dann können sich die Triphosphate kompetitiv an das katalytische Zentrum der reversen Transkriptase anlagern (De Clercq, 2009; Wurtzer et al., 2005; Arts und Hazuda, 2012). Sie verfügen dabei über eine im Vergleich mit zellulären Polymerasen etwa 100-fach stärkere Affinität zur reversen Transkriptase (Furman et al., 1986). Bei der Transkription der viralen RNA in DNA wird von der reversen Transkriptase statt des normalen Nukleotids ein Nukleosidanalogon in die DNA eingebaut, was aufgrund einer fehlenden Hydroxylgruppe des Analogons zum Kettenabbruch führt (De

Clercq, 2009; Arts und Hazuda, 2012; Wurtzer et al., 2005). Somit kann die virale RNA nicht abgeschrieben, folglich auch nicht in das Genom der gerade infizierten Zelle integriert werden, sodass auch die Produktion viraler Proteine unterbleibt (Arts und Hazuda, 2012; Rathbun et al., 2006). Die Infektiösität des HI-Virus wird durch das Eingreifen in die Virusreplikation an dieser Stelle somit deutlich reduziert. NRTIs sind gegen beide Subtypen des Virus – HIV-1 und HIV-2 – effektiv (Rathbun et al., 2006).

Die Mehrzahl der NRTIs wird ein- bis zweimal täglich eingenommen (Hammer et al., 2008; Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020). Das führt dazu, dass die Medikamente im Regelfall zuverlässig eingenommen werden und somit optimale Wirkspiegel mit optimalen immunologischen und virologischen Ergebnissen erreicht werden können. Ein Nachteil der NRTIs ist die hohe Sensitivität der DNA-Polymerase gamma in Mitochondrien gegenüber den Präparaten (mitochondriale Toxizität), was gehäuft zu Nebenwirkungen (Hyperlaktatämie mit Laktatazidose, Steatosis hepatis, Pankreatitis, Hepatotoxizität, Lipodystrophie, Neuropathie und Hämatotoxizität) führt. Nennenswerte, aber selten vorkommende Nebenwirkungen sind das Hypersensitivitäts-Syndrom, welches bei 5-8% aller Patienten unter einer Abacavir-Therapie auftritt. Dabei kommt es zu Fieber, gastrointestinalen Symptomen und Abgeschlagenheit, gelegentlich können sich auch ein Erythem sowie eine lebensbedrohliche Hypotonie oder Dyspnoe entwickeln. Vereinzelt Komplikation einer Tenofovir-Medikation bei HIV-Infizierten kann eine proximale tubuläre Nekrose mit konsekutivem Nierenversagen sein, außerdem können sich ein Diabetes insipidus oder ein Fanconi-Syndrom entwickeln (Rathbun et al., 2006; Dieterich, 2003; Hammer et al., 2008), was zur Synthese einer alternativen Galenik (TAF) geführt hat.

3.4 Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs)

Nukleotidanaloga hemmen ebenfalls die reverse Transkriptase. Im Gegensatz zu den Nukleosiden besitzen diese Stoffe jedoch bereits einen Phosphatrest, sodass sie intrazellulär nur noch zweimal phosphoryliert werden müssen und nicht dreimal wie die Nukleoside (De Clercq, 2009; Fung et al., 2002). Das wiederum führt zu einem etwas schnelleren Wirkungseintritt (Fung et al., 2002). Ein Beispiel hierfür ist Tenofovir Disoproxil Fumarat (Viread®), welches als erstes Therapeutikum dieser Gruppe 2001 auf den Markt kam (Fung et al., 2002; AIDS info, 2016).

3.5 Protease-Inhibitoren (PI)

Die zweite Gruppe antiretroviraler Therapeutika, die entwickelt wurde, verhindert durch eine Hemmung der viralen Protease die Prozessierung und damit Reifung der Vorläuferproteine, sodass keine infektiösen Viren entstehen können (Flexner, 1998). Erst dieser Fortschritt ermöglichte die Entwicklung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie mit drastischer Reduktion von Morbidität und Mortalität (Jäger, 1996). Auch Protease-Inhibitoren sind gleichermaßen gegen HIV-1 und HIV-2 wirksam (Flexner, 1998). 1995 wurde mit Saquinavir (Invirase[®]/ Fortovase[®]) der erste Vertreter dieser Medikamentengruppe auf den Markt gebracht (Baker, 1995; AIDS info, 2016). Bald darauf folgten Ritonavir (Norvir[®]), Indinavir (Crixivan[®]), Nelfinavir (Viracept[®]) und Amprenavir (Agenerase[®]), außerdem Lopinavir (Kaletra[®]), Atazanavir (Reyataz[®]) und Fosamprenavir (Telzir[®]/Lexiva[®]) als „Prodrug“ von Amprenavir (AIDS info, 2016; De Clercq, 2009; Croteau et al., 2012). Danach wurden in zweiter Generation Tipranavir (Aptivus[®]) und Darunavir (Prezista[®]) entwickelt (Hughes et al., 2009). Von Bedeutung für die Therapie mit Substanzen dieser Wirkungsgruppe ist ihre Eigenschaft, das Cytochrom P-450 System zu inhibieren. Dadurch bedingte Anstiege der Plasmaspiegel anderer, vom Patienten gleichzeitig eingenommener Medikamente können Nebenwirkungen bis hin zur Toxizität verstärken. Im Gegenzug werden jedoch auch Protease-Inhibitoren selbst größtenteils über Cytochrom P450, bevorzugt von der CYP3A4-Isoform, verstoffwechselt, wodurch ihr Plasmaspiegel von anderen, mit diesem Enzym interferierenden, Substanzen beeinflusst wird (Piscitelli und Gallicano, 2001). Vorteilhaft ist dieser Effekt im Hinblick auf die gegenseitige Wirkungsverstärkung zweier gleichzeitig eingenommener Proteaseinhibitoren. Bedingt durch die relativ kurze Plasmahalbwertszeit vieler Proteaseinhibitoren müssen die meisten dieser Wirkstoffe zwei- bis dreimal täglich appliziert werden, damit ein ausreichender Wirkspiegel im Plasma erreicht wird. Um die dadurch erforderlichen, täglich hohen Dosen umgehen zu können, wird in vielen Fällen niedrig dosiertes Ritonavir dazugegeben. Es verlangsamt durch eine Inhibition des Cytochroms P450 – insbesondere des CYP3A4-Isoenzym – die Metabolisierung des eigentlichen Proteaseinhibitors, sodass die tägliche Dosis herabgesetzt werden kann (Flexner, 1998; Zeldin und Petruschke, 2004; Moyle und Back, 2001). So ist mittlerweile bei allen Stoffen dieser Wirkgruppe die zweimal tägliche Einnahme ausreichend, bei einigen ist sogar eine Verabreichung einmal täglich möglich. Ein Nachteil der Interaktion mit dem Cytochrom P450-System ist das gesteigerte Potential an Interaktionen mit anderen Therapeutika (Rathbun et al., 2006; Piscitelli und

Gallicano, 2001). An Nebenwirkungen stehen bei der Therapie mit Inhibitoren der viralen Protease gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, außerdem metabolische Komplikationen wie Hyperlipidämie oder eine gestörte Glukosetoleranz und die Lipodystrophie (Fettumverteilungsstörung) im Vordergrund. Daneben treten bei Einnahme von Atazanavir Hyperbilirubinämien auf. Protease-Inhibitoren sind die Gruppe der antiretroviralen Therapeutika mit den meisten unerwünschten Nebenwirkungen und den strengsten Einnahmenvorgaben (Flexner, 1998; Lesho und Gey, 2003; Oldörp und Lademann, 2009; Hammer et al., 2008). Eine Monotherapie wird aufgrund der relativ raschen Resistenzentwicklung nicht empfohlen (Flexner, 1998; Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020). Diese Resistenzentwicklung scheint hier, im Gegensatz zu der bei Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, graduell zu sein. Während einzelne Mutationen nur einen geringen Einfluss auf die Sensibilität des Virus zu haben scheinen, kann eine Akkumulation mehrerer Mutationen zu stärker ausgeprägten Resistenzen bis hin zu Kreuzresistenzen gegen andere Wirkstoffe dieser Gruppe führen (Flexner, 1998; Molla et al., 1996).

Heutzutage werden aus dieser Substanzgruppe noch Atazanavir und Darunavir, selten auch Lopinavir und Fosamprenavir, jeweils geboostet mit Ritonavir, eingesetzt. Die Vorteile von Atazanavir und Darunavir sind die nur einmal tägliche Gabe, bei Lopinavir sind zweimal tägliche Gaben notwendig, zudem wird unter Lopinavir ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben. Vorteil im Vergleich zu einer NNRTI-basierten Therapie ist die etwas höhere Schwelle der Resistenzentwicklung bei ebenso guter antiretroviraler Wirkstärke (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2015; Usach et al., 2013). Einen Nachteil bildet hingegen die schlechtere Toleranz infolge der Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten und der zudem strikten Einnahmenvorgaben, außerdem die hohe Einnahmefrequenz, sowie eine insgesamt größere Tablettenanzahl mit folglich geringerem Komfort und geringerer Compliance (Lesho und Gey, 2003; Aidsmap-Antiretroviral drug chart, 2016; Usach et al., 2013; Maggiolo et al., 2005).

3.6 Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Diese Wirkstoffgruppe zeichnet sich durch eine Hemmung der reversen Transkription durch Bindung an das Enzym unabhängig von seinen eigentlichen Substraten – also

nicht im aktiven Zentrum, sondern in einer hydrophoben Tasche 10Å vom katalytischen Zentrum entfernt - aus. Diese Bindung löst eine Konformationsänderung des gesamten Enzyms – insbesondere des aktiven Zentrums – aus, wodurch Nukleoside als eigentliche Substrate scheinbar fester an das aktive Zentrum der reversen Transkriptase gebunden werden. Jedoch wird gleichzeitig verhindert, dass die Substrate in die für den Einbau korrekte Stellung gebracht werden, sodass es auch hier zu einem Kettenabbruch mit Verhinderung einer Replikation des Virus kommt. Dabei hemmen die NNRTIs im Vergleich zu den NRTIs und PIs sehr spezifisch nur die HIV-1-Reverse-Transkriptase. Im Vergleich zu den Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren ist bei den Nicht-nukleosidischen Inhibitoren nach Eintritt in die Wirtszelle keine Aktivierung durch Phosphorylierung erforderlich (Sluis-Cremer et al., 2004; Xia et al., 2007). Als erster Wirkstoff dieser Medikamentengruppe wurde 1996 Nevirapin (Viramune®) auf den Markt gebracht, kurz darauf wurden auch Delavirdin (Rescriptor®) und Efavirenz (Sustiva®) zugelassen (AIDS info, 2016). Für Delavirdin besteht in Europa aktuell keine Zulassung (Usach et al., 2013). Auch NNRTIs beeinflussen das Cytochrom-P450-System, sowohl als Inhibitoren als auch als Induktoren, mit Auswirkungen auf die Wirkstoffspiegel sonstiger, gleichzeitig eingenommener und über dieses Enzym metabolisierter Medikamente (Piscitelli und Gallicano, 2001). Insgesamt werden diese Medikamente relativ gut vertragen und sind in der Regel als einmal täglich einzunehmende Präparate erhältlich. Ein Nachteil dieser NNRTIs erster Generation wurde jedoch relativ schnell erkannt, Ein-Schritt-Resistenzen (Usach et al., 2013; Das und Arnold, 2013). Außerdem werden oftmals Kreuzresistenzen zwischen verschiedenen NNRTIs beobachtet. Das führte dazu, dass Forscher intensiv an der Entwicklung neuer Substanzen dieser Gruppe arbeiteten, mit dem Ziel, Stoffe zu finden, die möglichst eine geringe Tendenz zur Entwicklung von Resistenzen zeigen und auch im Hinblick auf die Entwicklung von Kreuzresistenzen günstigere Eigenschaften besitzen (Usach et al., 2013; Pedersen und Pedersen, 1999). Zu diesen Substanzen nächster Generation gehören Etravirin (Intence®) und Rilpivirin (Edurant®) (Usach et al., 2013). Im Rahmen NNRTI-basierter Schemata wird bei der Initialtherapie HIV-seropositiver Patienten bevorzugt Rilpivirin eingesetzt, vorausgesetzt es liegt eine Ausgangs-Viruslast <100.000 Kopien/ml vor. Alternativ wird der Einsatz von Efavirenz empfohlen.

3.7 Integrase Inhibitoren

Die Gruppe der Integrase-Inhibitoren bildet den vierten empfohlenen Baustein der heutigen hochaktiven antiretroviralen Therapie (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020). Der erste Vertreter – Raltegravir (Isentress®) – wurde 2007 zugelassen (Temesgen und Siraj, 2008). Die Integration der viralen DNA in das Wirtszellgenom besteht aus drei Schritten, wobei die ersten beiden von der viralen Integrase katalysiert und durch Integrase-Inhibitoren gehemmt werden können. Zuerst findet nach der Bindung der HIV-Integrase an am Ende gelegene Abschnitte der viralen DNA eine Prozessierung der 3'-Enden statt, in welche durch die Integrase Dinukleotide von den 3'-OH-Enden der DNA getrennt werden. Nach dieser Vorbereitung der viralen DNA auf die Integration wird das weiterhin an die Integrase gebundene Virusgenom als sogenannter „Präintegrationskomplex (PIC)“ in den Zellkern transportiert. Dort findet dann der nächste Schritt statt: Die HIV-Integrase bindet zusätzlich zur viralen DNA das Wirtszellgenom und katalysiert die Bindung der 3'-Enden der viralen DNA an die 5'-Enden des zellulären Genoms (Jegade et al., 2008; Temesgen und Siraj, 2008). Für diese beiden Schritte benötigt die HIV-Integrase sowohl Magnesium als auch Mangan als Kofaktoren. Genau an dieser Stelle greift der erste verfügbare Integrase-Inhibitor Raltegravir an. Er wird aus diesem Grund auch als „Strand-Transfer-Inhibitor“ bezeichnet. Erst bei wesentlich höheren Konzentrationen wird auch die 3'-Prozessierung gehemmt (Espeseth et al., 2000; Jegede et al., 2008). Im letzten Schritt vor der Entstehung des Provirus entfernen schließlich zelluläre Enzyme die unverbundenen 5'-Enden der viralen DNA und füllen bei der Integration entstandene Lücken im Genom (Jegade et al., 2008; Temesgen und Siraj, 2008). Ein riesiger Vorteil von Raltegravir ist seine hohe Selektivität für die Inhibition der viralen Integrase, was seine Auswirkungen auf zelluläre Enzyme und damit verbundene Nebenwirkungen stark reduziert (Temesgen und Siraj, 2008; FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, 2007). Raltegravir erreicht bei einer sehr hohen oralen Bioverfügbarkeit mit zweimal täglicher Einnahme und Mahlzeiten-unabhängig stabile Wirkspiegel im Plasma. Die Metabolisierung erfolgt über eine UGT1A1 vermittelte Glucuronidierung und scheint das Cytochrom-P450-System nicht zu beeinflussen, was eine Kombination mit Medikamenten erleichtert, die über das Cytochrom-System verstoffwechselt werden (FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, 2007; Center for drug evaluation and research, 2007). Im Allgemeinen wird Raltegravir sehr gut vertragen. Zu den am häufigsten auftretenden, dosisunabhängigen unerwünschten Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Fieber,

daneben Müdigkeit und Nasopharyngitiden mit Hautausschlägen. Die häufigste durch diesen Wirkstoff verursachte Laborveränderung ist ein Anstieg der Creatinkinase (CK), die im Normalfall jedoch nicht zu einer Unterbrechung der Einnahme führt (FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, 2007; Center for drug evaluation and research, 2007). In den letzten Jahren erfolgte die Zulassung zweier weiterer Integrase-Inhibitoren – Dolutegravir (Tivicay[®]) und Elvitegravir (Vitekta[®]) (AIDS info, 2016).

3.8 Entry-Inhibitoren

3.8.1 Fusions-Inhibitoren

Mit Enfuvirtid (Fuzeon[®]), einem synthetischen Peptid, welches in seiner Entwicklungsphase als T-20 bezeichnet wurde, wurde 2003 der erste Wirkstoff einer neuen Klasse antiretroviraler Medikamente entwickelt, die zum ersten Mal an einer ganz anderen Stelle der HIV-Replikation angriff (Robertson, 2003; Cervia und Smith, 2003; Moyle, 2003). Enfuvirtid griff als erster Wirkstoff gegen HIV an keinem der für die Replikation bedeutsamen Virusenzyme an, sondern verhinderte schon vorher den Eintritt des Virus in die Wirtszelle. Das transmembranöse Glykoprotein gp41, welches für die Fusion des Virus mit der Wirtszelle essentiell ist, besteht aus zwei sogenannten „heptad-repeat“-Untereinheiten (HR1 und HR2). Bei der Konformationsänderung, die dieses Molekül vor der Fusion durchlaufen muss, handelt es sich um eine Anlagerung der HR1-Region an die HR2-Region. Genau an dieser Stelle greifen die Fusionsinhibitoren an. Enfuvirtid imitiert in seiner Struktur das HR2 Segment und lagert sich somit kompetitiv an die HR1-Region an, sodass es nicht zu einer Bindung zwischen den beiden Untereinheiten des gp41 kommen kann und somit die Fusion unterbleibt (Kilby und Eron, 2003; Cervia und Smith, 2003; Moyle, 2003). Damit zeigte der Fusionsinhibitor sogar bei therapieerfahrenen Patienten mit Resistenzen gegenüber zahlreichen Medikamenten eine signifikante, dosisabhängige Reduktion der Plasmaviruslast, verbunden mit einem Anstieg der CD4⁺-Zellzahlen, jedoch ausschließlich bei dem HIV-1 Subtyp (Lalezari et al., 2003; Kilby und Eron, 2003). Wichtig ist, dass Enfuvirtid nur während eines relativ kurzen Zeitraums an gp41 binden kann – erst nachdem gp120 an den CD4⁺-Rezeptor gebunden hat, aber noch bevor die Bindung an die Corezeptoren stattfindet – was den starken Synergismus mit Co-Rezeptor-Inhibitoren erklärt. Außerdem ist die Sensitivität des Virus gegenüber diesem Wirkstoff abhängig von seiner Corezeptor-Spezifität (Cervia und Smith, 2003). Aufgrund des Proteincharakters dieses Fusionsinhibitors ist leider keine orale Therapieform verfügbar. Verabreicht wird Enfuvirtid daher zweimal täglich

über subkutane Injektionen, was die Kompetenz und Verlässlichkeit des Patienten unbedingt erfordert, im Allgemeinen jedoch – bis auf leichte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei der Mehrzahl von Patienten – sehr gut toleriert wird (Kilby und Eron, 2003). In Bezug auf sonstige unerwünschte Nebenwirkungen gehört Enfuvirtid scheinbar zu den vergleichsweise gut verträglichen antiretroviralen Medikamenten (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2015; Fung und Guo, 2004; Lalezari et al., 2003; Moyle, 2003). Auch bei diesem Wirkstoff ist die Entwicklung von Resistenzen ein Problem, was die Kombination mit Medikamenten anderer Wirkgruppen erfordert (Cervia und Smith, 2003). Bis heute sind jedoch keine Kreuzresistenzen zu den übrigen antiretroviralen Therapeutika bekannt (Moyle, 2003). Ein weiterer Vorteil ist die fehlende negative Interaktion mit anderen Medikamenten, da Enfuvirtid als Peptid nicht über das Cytochrom P450-System metabolisiert wird (Genentech, 2015). Angewandt wird Enfuvirtid heute nur noch selten, vor allem aber bei Patienten, bei denen die Standard-Kombinationstherapie versagt hat, nachdem Ergebnisse der TORO (T-20 vs. Optimized Regimen Only) – Studien seinerzeit signifikante Verbesserungen der Laborparameter gezeigt haben (Lalezari et al., 2003).

3.8.2 CCR5-Antagonisten

Neben den Fusionsinhibitoren übt auch diese Gruppe ihre antiretrovirale Wirkung über eine Hemmung des Eintritts von HIV-1 in die Wirtszelle aus. Bisher einziger zugelassener Vertreter dieser Substanzgruppe ist Maraviroc (Celsentri[®]), das 2007 auf den Markt kam (AIDS info, 2016). Die Wirkung dieses zur Gruppe der sogenannten kleinmolekularen CCR5-Antagonisten gehörenden Wirkstoffs imitiert dabei die Bindung der physiologischen Liganden dieses Chemokinrezeptors. Maraviroc bindet an eine bestimmte Stelle einer transmembranösen Helix des Rezeptors, wodurch in seinen extrazellulären Anteilen eine Konformationsänderung bewirkt wird. Somit wird die für die Annäherung zwischen Virus und Wirtszelle unbedingt notwendige Bindung des viralen Glykoproteins gp120 an diesen Rezeptor verhindert (Schlecht et al., 2008; Briz et al., 2006). Wie wichtig die Bindung zwischen gp120 und dem CCR5-Corezeptor ist, verdeutlicht die bei immerhin 1% der kaukasischen Bevölkerung auftretende, homozygote Mutation des für diesen Co-Rezeptor kodierenden Genabschnitts. Schon 1996 entdeckten Forscher, dass diese homozygote Mutation eine Infektion mit dem HI-Virus bei Betroffenen nahezu unmöglich machte (Liu et al., 1996; Dean et al., 1996). Personen mit heterozygoten Mutationen dieses Genabschnitts waren zwar nicht vollständig immun gegen

HIV, dennoch wurden hier zumindest abgemilderte Verläufe registriert (Schlecht et al., 2008; Dean et al., 1996). Trotz dieses Defekts des auf Immunzellen lokalisierten Rezeptors scheinen Betroffene auch bei homozygoter Mutation keine schwerwiegenden immunologischen Schwierigkeiten zu haben, wohingegen defekte CXCR4-Rezeptoren bereits embryonal letal sind (Schlecht et al., 2008; Lapidot, 2001). Voraussetzung für die Wirkung von Maraviroc ist, dass sich der Patient mit einem Stamm infiziert hat, welcher für seinen Eintritt in die Wirtszelle ausschließlich den CCR5-Co-Rezeptor benutzt. Stämme, die vorwiegend über CXCR4-Co-Rezeptoren mit den Wirtszellen fusionieren, werden durch eine Blockade des CCR5-Co-Rezeptors hingegen wenig beeinflusst, sind jedoch bei Therapie-unerfahrenen Patienten glücklicherweise auch seltener als Erstere (Schlecht et al., 2008; Moyle et al., 2005). Maraviroc ist nach oraler Applikation bioverfügbar und muss in der Regel zweimal täglich eingenommen werden (ViiV Healthcare, 2010). Im Allgemeinen wird dieser Wirkstoff relativ gut vertragen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen, Kraftlosigkeit, Schwindel, Gingivitiden und Übelkeit, außerdem treten etwas häufiger als in Kontrollgruppen Infektionen der oberen Atemwege auf (Schlecht et al., 2008). Ein großer Vorteil im Hinblick auf die Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten ist außerdem die äußerst geringe Interaktion mit Medikamenten, die über das Cytochrom P450-System metabolisiert werden, wobei Maraviroc selbst über dieses System verstoffwechselt wird (Abel et al., 2009).

3.9 Therapiebeginn

Aktuelle Leitlinien empfehlen neueren Studienergebnissen zufolge das Einleiten einer antiretroviralen Therapie bei symptomatischen Patienten unabhängig von ihrer absoluten CD4⁺-Zahl oder Viruslast und unabhängig von der Art oder der Schwere der Symptomatik. Bei asymptomatischen Patienten mit CD4⁺-Zellzahlen <500 Zellen/ μ l soll ebenfalls eine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden, lediglich bei >500 CD4⁺-Zellen/ μ l kann hier ein zunächst abwartendes Verhalten noch gerechtfertigt werden. Jedoch wird auch bei dieser Patientengruppe nach den Ergebnissen der START-Studie 2015 (INSIGHT START Study Group, Lundgren et al.; Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020) der Beginn einer Initialtherapie empfohlen. Für ein zwingend schnelleres Einleiten der Therapie sprechen Komorbiditäten (Hepatitiden, Immunsuppression etc.), eine Schwangerschaft, ein höheres Lebensalter und außerdem ein rasches Absinken der CD4⁺-Zellzahlen (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020). Dem Nutzen der Therapie stehen zwar auch heute noch Risiken – wie vor allem unerwünschte Wirkungen der Medi-

kamente, sowie das Auftreten von Resistenzen – gegenüber. Neuere Medikamentenkombinationen sind jedoch dauerhaft und effektiv wirksam und zudem wesentlich nebenwirkungsärmer. Außerdem konnten die Schemata durch feste Kombinationen, längere Halbwertszeiten und Ritonavir- „geboostete“ Proteaseinhibitoren stark vereinfacht werden, was zu einer Verbesserung der Compliance und damit verbunden auch zu einer Ergebnisverbesserung und verlangsamten Entwicklung von Resistenzen geführt hat (Hammer et al., 2008). Dabei zeigte sich bereits bezüglich der Plasma-Viruslast und der CD4⁺-Zellzahlen ein deutlicher Vorteil der frühen Therapieeinleitung. Eine Studie von Lee et al. (2014) zeigte beispielsweise eine deutlich höhere Rate an Patienten mit vollständiger Suppression der Plasma-Viruslast bei Ausgangswerten <100.000 Kopien/ml Plasma im Vergleich zu Individuen mit >100.000 Kopien HIV-RNA/ml. Ebenso zeigte sich in Studien ein negativer Einfluss von niedrigen CD4⁺-Zellzahl-Ausgangswerten auf die immunologische Erholung. Dabei wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen sowohl ein geringerer CD4⁺-Zellzahl-Anstieg als auch eine anhaltende funktionelle Störung des Immunsystems bei Patienten mit schlechterer Ausgangslage, also vermutlich einem späteren Therapiebeginn, gefunden (Robbins et al., 2009; Vrisekoop et al., 2008). Auch bezüglich der Entwicklung neurokognitiver Defizite ist eine so früh wie möglich begonnene antiretrovirale Therapie wahrscheinlich von Vorteil, um die Schädigung von neuronalem Gewebe und die Ausbildung eines viralen Reservoirs im ZNS zu Beginn der Infektion zu reduzieren und einer ernststen Kompromittierung des Immunsystems mit niedrigem CD4⁺-Zellzahl-Nadir, welche vermutlich mit ihrer Entstehung in Zusammenhang steht, vorzubeugen (Heaton et al., 2010; Heaton et al., 2011; Kranick und Nath, 2012; Cysique et al., 2010; Ellis et al., 2011; Spudich et al., 2019). So wird in der Literatur mehrfach beschrieben, dass selbst nach einer immunologischen Erholung im Rahmen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie der CD4⁺-Zellzahl-Nadir als Indiz für die Vorgeschichte einer schweren Immunsuppression möglicherweise einen anhaltend negativen Einfluss auf die Entwicklung einer HIV-assoziierten neurokognitiven Dysfunktion hat (Heaton et al., 2010; Kranick und Nath, 2012; Ellis et al., 2011). Diesbezüglich werden zukünftige Studien unter den Bedingungen der START-Studie (allen Patienten wird bei Diagnosestellung der HIV-Positivität eine antiretrovirale Therapie unabhängig vom Immunstatus, also auch bei mehr als 500 CD4⁺-Zellen/ μ l, angeboten) zeigen, ob neurokognitive Defizite seltener werden. Immerhin scheint eine deutliche Schädigung des Immunsystems noch vor Therapiebeginn immernoch sehr viele Patienten zu betreffen; so zeigte in der CHARTER-Kohorte noch

vor wenigen Jahren immerhin ein Anteil von über 70% der Patienten unter cART einen CD4⁺-Zellzahl-Nadir von <200 Zellen/ μ l (Heaton et al., 2010).

3.10 Resistenzen

Trotz der Erfolge der cART stellen Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente ein immer größeres Problem in der Behandlung von HIV und AIDS mit der Folge eines Therapieversagens dar. Bei etwa 15% der Patienten liegt bereits vor Therapiebeginn eine Infektion mit resistenten HI-Viren vor (Ross et al., 2018), rund 25% aller Patienten erreichen mit ihrer Medikation keine ausreichende Suppression der Viruslast im Blut oder entwickeln Resistenzen mit sekundärem Therapieversagen innerhalb der ersten 2-3 Jahre nach Therapiebeginn (Schlecht et al., 2008). Bedingt durch die hohe Fehlerquote der reversen Transkriptase bei einer enormen Replikationsrate von HIV und der Unfähigkeit, bereits entstandene Fehler wieder zu korrigieren, kommt es zu einer rapiden genetischen Veränderung des Virus, oftmals verbunden mit Resistenzentwicklungen (Rong und Perelson, 2009; Hu und Hughes, 2012; Ances und Ellis, 2007). Durch die hohe Mutationsrate des HI-Virus ist es wichtig, nur Kombinationen mehrerer Wirkstoffklassen anzuwenden und zudem fortwährend an der Entwicklung neuer Medikamentenklassen zu arbeiten, um dieser Problematik entgegenzuwirken und somit die Effektivität der HIV-Therapie dauerhaft zu erhalten (Kilby und Eron, 2003; Briz et al., 2006).

Die Methode, den Erfolg einer antiretroviralen Therapie zuverlässig beurteilen zu können, ist die Messung der Plasmaviruslast; Ziel ist die vollständige Suppression bis unter die Nachweisgrenze von 20-50 Kopien/ml (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020; Marcus und Starker, 2006). Besonders bei bereits vorbehandelten Patienten scheint die dauerhafte Unterdrückung der Virusreplikation häufig aufgrund von Resistenzentwicklungen problematisch zu sein (Barnes et al., 2014). Insgesamt erreichten in einer 2003 von Holmberg et al. veröffentlichten Studie nur 23% der Patienten dauerhaft über mehr als 2 Jahre eine Suppression der Plasmaviruslast unter die Nachweisgrenze. Eine aktuellere Studie von Leierer et al. aus dem Jahr 2015 zeigte im Vergleich dazu bei fast 87% der Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie eine Plasma-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze – allerdings bei einer Studiendauer von nur 6-12 Monaten.

3.11 Behandlung neurokognitiver Störungen

Trotz der erwähnten Therapieerfolge treten weiterhin neurokognitive Störungen auf (Heaton et al., 2010, Sacktor et al., 2016). Die HIV-assoziierte Demenz als gravierenste Manifestationsform neurokognitiver Defizite gehört zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, sodass die Einleitung einer cART zu den Basismaßnahmen gehört. Auch bei leichteren Formen kann die cART zur Besserung der Symptome und Verlangsamung der Progredienz führen. (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020; Rothenhäusler, 2006). Dabei stellten Robertson et al. 2017 eine Studie vor, in der sich eine stärkere Verbesserung der neuropsychologischen Performance bei jenen Patienten zeigte, welche sofort nach Diagnosestellung der HIV-Infektion eine antiretrovirale Therapie erhielten, im Vergleich zu Patienten, welche erst nach 6 Monaten behandelt wurden (Spudich und Ances, 2017). Ein umgehender Therapiebeginn wird heute daher unabhängig von der Schwere der Defizite empfohlen (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020; Rothenhäusler, 2006). Bei den meisten Patienten kann eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung neurokognitiver Fähigkeiten erreicht werden, außerdem sind neurokognitive Defizite heute milder im Vergleich zu der Prä-cART-Ära (Sacktor et al., 2001; Cysique und Brew, 2009a; Carroll und Brew, 2017). Die Prävalenz neurokognitiver Störungen insgesamt hat sich jedoch seit der Einführung der cART nicht wesentlich verändert (Heaton et al., 2010; Cysique und Brew, 2009a; Tozzi et al., 2007; Sacktor et al., 2016). Die vollständige Verhinderung neurologischer Defizite oder die vollständige Regeneration des zentralen Nervensystems nach einer Schädigung ist auch bei systemisch erfolgreich behandelten Patienten mit niedriger Viruslast bis heute nicht gelungen, wie eine Studie von Tozzi et al. (2007) zur Reversibilität neurokognitiver Defizite zeigte. Die neurokognitiven Störungen waren hier zwar bei rund einem Drittel aller Patienten vollständig reversibel, etwa zwei Drittel der Patienten zeigten jedoch auch unter cART anhaltende neurokognitive Defizite. Dabei zeigte sich keinerlei Zusammenhang mit üblicherweise zur Erfolgskontrolle einer antiretroviralen Therapie herangezogenen Parametern wie der CD4⁺-Zellzahl oder der Viruslast im Blut.

Ein Erklärungsansatz für dieses Problem ist der möglicherweise unzureichende Übertritt der eingesetzten Wirkstoffe über die Blut-Hirn-Schranke in das Liquorsystem und damit eine geringere Wirksamkeit im ZNS (Letendre und Ellis, 2006). Außerdem denkbar sind eine Neurotoxizität antiretroviraler Medikamente, Komorbiditäten, Resistenzen gegen gängige antiretrovirale Medikamente oder eine geringe Compliance der Patienten

(Cysique und Brew, 2009a). Die Fähigkeit antiretroviraler Wirkstoffe, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu gehören die Protein-Bindung, wobei Medikamente, die zu einem großen Anteil Protein-gebunden und damit nur zu einem kleinen Teil frei im Plasma vorliegen, wie viele Protease-Inhibitoren, am Übertritt gehindert werden. Außerdem spielt aufgrund der *Tight-junctions* zwischen den Endothelzellen der zerebralen Gefäße die Polarität der Substanzen eine große Rolle, wobei nur lipophile Stoffe diese Barriere überwinden können, während polare Stoffe – wie z.B. einige NRTIs – zurückgehalten werden. Zusätzlich ist das Molekulargewicht von Bedeutung. Wirkstoffe mit einem hohen Molekulargewicht – wie bei einigen PIs – werden stärker zurückgehalten als Stoffe mit einem niedrigen Molekulargewicht. Weiterhin ist die Penetrationsfähigkeit davon abhängig, ob die Substanz Substrat eines Efflux-Transporters – wie z.B. des P-Glykoprotein-Komplexes – ist, wie die meisten PIs, und so aus dem Liquor heraus zurück in die Gefäße transportiert wird (Cysique und Brew, 2009a; Enting et al., 1998; Ellis et al., 2009; Gimenez et al., 2004). Diese schwierigen Bedingungen für antiretrovirale Substanzen können dazu führen, dass trotz erfolgreicher systemischer antiretroviraler Therapie die Replikation von HI-Viren im zentralen Nervensystem ungestört stattfinden kann (Letendre et al., 2004; Ellis et al., 2009).

Die Frage der Bedeutung der ZNS-Penetration antiretroviraler Wirkstoffe und ihrer Auswirkungen auf neuropsychologische Testleistungen der Patienten ist bis heute nicht abschließend geklärt und muss in prospektiven Langzeitstudien weiter untersucht werden (Ellis et al., 2009; Clifford, 2008; Tozzi et al., 2007). Verschiedene Studien präsentieren zu dieser Frage unterschiedliche Ergebnisse. So veröffentlichten Sacktor et al. 2001 eine Studie, die zeigte, dass die Anzahl ZNS-wirksamer antiretroviraler Medikamente keinen signifikanten Einfluss auf die CD4⁺-Zahl, die Plasmaviruslast und die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests hatte. Auch in einer 2019 von Santos et al. veröffentlichten Untersuchung an 909 HIV-seropositiven Patienten mit supprimierter Plasma-Viruslast bestand kein Zusammenhang zwischen dem *Central Nervous System Penetration Effectiveness- (CPE-)Score* nach Letendre der eingesetzten antiretroviralen Therapie und neurokognitiven Dysfunktionen. Demgegenüber stehen aber auch Studien wie die von Letendre et al. (2004), in welcher gezeigt werden konnte, dass unter Therapieschemata mit einer höheren Anzahl gut liquorgängiger Substanzen bessere Erfolge sowohl im Hinblick auf die Reduktion der Liquor-Virulast, als auch auf neuropsycholo-

gische Leistungen erzielt werden konnten. Auch Cysique et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, in welcher dieser Zusammenhang untersucht wurde. Insgesamt konnten hier zwar keine größeren Therapieerfolge beim Einsatz „neuroaktiver“ Substanzen festgestellt werden. Beim Vergleich nur der Patienten, die insgesamt schlechtere Leistungen zeigten, fiel jedoch auf, dass die Patienten, die liquorgängige Medikamente erhielten, im Verlauf eine bessere Gedächtnisleistung zeigten (Cysique et al., 2004). Ebenso scheint die Wahrscheinlichkeit HIV-bedingter auffälliger zerebraler MRT- und pathologischer Autopsiebefunde negativ mit der Neuroeffektivität der ausgewählten Medikamente zu korrelieren (Ances et al., 2008; Letendre et al., 2008b). 2011 wurde von Cysique et al. ein Review-Artikel zum Thema „ZNS-Effektivität einer antiretroviralen Therapie“ erstellt. Dabei wurden insgesamt 6 Studien ausgewertet. In allen Studien zeigten sich unter neuroeffektiver antiretroviraler Therapie eine niedrigere Liquor-Viruslast und zudem bessere neurokognitive Test-Ergebnisse. Zusätzlich waren in keiner Studie nachteilige Effekte einer neuroeffektiven antiretroviralen Therapie zu verzeichnen, sodass die Empfehlung ausgesprochen wurde, eine neuroeffektive Therapie bei jedem HIV-positiven Patienten mit neurokognitiver Symptomatik in Erwägung zu ziehen. Experten der „Mind Exchange Working Group“ kamen hingegen 2013 zu dem Konsens, dass ein neurokognitiver Benefit einer Therapieumstellung auf eine antiretrovirale Medikation mit höherer ZNS-Penetration zumindest bei Patienten mit serologisch gut kontrollierter HIV-Infektion nicht sicher ist. Sie empfahlen jedoch bei Patienten, die unter einer anhaltenden oder zunehmenden neurokognitiven Störung leiden, und bei denen HI-Viren im Liquor nachgewiesen werden können, eine Anpassung der antiretroviralen Therapie in Erwägung zu ziehen. Heutzutage ist allerdings nahezu jede Initialtherapie liquorgängig.

Bereits 1998 analysierte die Gruppe um Enting die unterschiedliche ZNS-Gängigkeit verschiedener antiretroviraler Medikamente. Einige Jahre später forschten Letendre et al. im Rahmen der „CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effects Research“ (CHARTER) - Studie ebenfalls auf dem Gebiet der Liquor- und ZNS-Gängigkeit antiretroviraler Medikamente und erstellten dabei schließlich ein Ranking-System, mit dem diese Penetrationsfähigkeit beurteilt und mit Punkten von 1 bis 4 bewertet wurde. Auch hier kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass Medikamente mit höher eingeschätzter ZNS-Permeabilität mit einer niedrigeren Viruslast im Liquor korrelierten und zudem die Viruslast bei einer höheren Anzahl dieser gut ins ZNS penetrierenden Substanzen in

Kombination weiter gesenkt werden konnte (Letendre et al., 2004; Letendre et al., 2010; Clifford, 2008). Zu den „ZNS-gängigsten“ Medikamenten gehört demnach in der Gruppe der NRTIs Zidovudin, bei den NNRTIs hat Nevirapin eine besonders hohe Penetrationsfähigkeit. PI zeigen insgesamt sehr unterschiedliche Konzentrationen im Liquor im Vergleich zum Plasma, wobei die besten Ergebnisse bei geboostetem Darunavir zu beobachten waren (Letendre et al., 2010). In zwei Arbeiten der Arbeitsgruppe um Letendre wurden bei diesen Medikamenten-Kombinationen eine stärkere Verbesserung neuropsychologischer Testleistungen im Vergleich zu Therapien ohne liquorgängige Medikamente gezeigt (Letendre et al., 2004; Letendre et al., 2008b).

Im Gegensatz dazu stellten Giancola et al. 2006 eine Studie vor, in der bei Patienten mit nur gering fortgeschrittener HIV-Infektion weder die Wirkklasse der eingesetzten Medikamente noch die Tatsache, ob diese gut über die Blut-Hirn-Schranke gelangen oder nicht, einen Einfluss auf neuropsychologische Testergebnisse zu haben schien. Eine Erklärung hierfür ist, dass in frühen Stadien der Infektion – bei $CD4^+$ -Zellzahlen >250 Zellen/ μ l – die Viruslast im Liquor und ZNS vor allem transitorisch durch die Produktion von Viren in infizierten $CD4^+$ -Lymphozyten, welche erst sekundär ins ZNS gelangen, aufrecht erhalten wird, sodass hier die Behandlung der systemischen Virusreplikation oft ausreichend ist, um auch im ZNS die Viruslast zu reduzieren - und nicht unbedingt Substanzen mit guter ZNS-Gängigkeit benötigt werden. In späteren Stadien hingegen – bei Patienten mit $CD4^+$ -Zellzahlen <250 Zellen/ μ l – ist vor allem eine autonome Infektion des ZNS über den Befall von lokalen Zellen wie Monozyten und Makrophagen zu beobachten. Bei dieser Patientengruppe reicht eine systemische antiretrovirale Therapie dann nicht mehr aus – eine Behandlung mit ZNS-gängigen Medikamenten wird erforderlich, um die Viruslast im Liquor und damit im ZNS zu senken (Giancola et al., 2006; Staprans et al., 1999). Auch hier ist anzumerken, dass die moderne antiretrovirale Kombinationstherapie durch Integrasehemmer, die alle gut liquorgängig sind, bestimmt wird.

Kritisch wurde die Bedeutung der Liquorgängigkeit antiretroviraler Medikamente von Groothuis und Levy betrachtet. Sie beschrieben 1997 in einem Artikel den möglicherweise nur sehr geringen Zusammenhang zwischen der Liquorkonzentration antiretroviraler Medikamente und jener im Hirngewebe. Auch Srinivas et al. zeigten in einer 2019 veröffentlichten Untersuchung den fehlenden Zusammenhang zwischen der Konzentra-

tion antiretroviraler Medikamente im Liquor und jener im Gehirn selbst. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Liquorgängigkeit antiretroviraler Medikamente bei HIV-positiven Patienten größer als erwartet ist, da unter der Infektion mit dem HI-Virus die Blut-Hirn-Schranke geschädigt und somit durchlässiger wird (Sacktor et al., 2001; Rahimy et al., 2017). Außerdem reichen eventuell auch niedrige Medikamentenkonzentrationen im Nervengewebe aus, um die Virusreplikation lokal ausreichend zu reduzieren und damit kognitive Defizite zu mildern (Sacktor et al., 2001).

Interessant sind neben der Frage der Liquorgängigkeit der antiretroviralen Medikamente auch die Unterschiede in der Wirkung verschiedener Wirkstoffklassen auf neurokognitive Defizite. So zeigten beispielsweise Patienten, deren Therapieschemata einen NNRTI enthielten, postmortal bei der Autopsie weniger auffällige Hirnbefunde (Letendre et al., 2008b). In anderen Studien wurde hingegen beobachtet, dass beim Gebrauch von NRTIs weniger Fälle einer HIV-assoziierten Demenz auftraten, während der Einsatz von PIs oder NNRTIs darauf keinen Einfluss zeigte (d'Arminio Monforte et al., 2004; Giancola et al., 2006). Ein bis dahin gänzlich unbekannter Zusammenhang war in der Studie von Cysique et al. (2004) außerdem die Verschlechterung motorischer Testergebnisse unter Ritonavir-geboosteten PI-Kombinationen. Eine schlüssige Erklärung für diese Ergebnisse fand sich nicht.

Die Frage der klinischen Bedeutung der ZNS-Penetrationsfähigkeit verschiedener Substanzen und der Messung der Viruslast im Liquor zur Therapieüberwachung bei Patienten mit HIV-assoziierten neurokognitiven Defiziten ist auch heute noch nicht abschließend geklärt (Underwood und Winston, 2016). Zurzeit wichtigstes therapeutisches Ziel bei der Behandlung neurokognitiver Defizite unter HIV ist eine frühzeitige Einleitung der Therapie, um von vornherein cerebrale Schäden zu vermeiden und die Klärung der Frage, ob eine Verbesserung der Liquorgängigkeit antiretroviraler Substanzen von Vorteil für die Behandlung neurokognitiver Defizite ist (Clifford, 2008). Außerdem ist die Entwicklung adjuvanter Therapien Hoffnungsträger für die Verbesserung der Therapie neurokognitiver Defizite (Ances und Ellis, 2007; Rothenhäusler, 2006). Insgesamt ist bei dem Auftreten neurokognitiver Einbußen das Einleiten einer cART mit möglichst gut liquorgängigen Substanzen zu empfehlen (Rothenhäusler, 2006; Husstedt et al., 2009) und heute auch Standard.

3.12 Fragestellung

Neurologische Manifestationen einer HIV-Infektion wurden erstmals 1983 beschrieben. Die Patienten erkrankten an Infektionen und Tumoren des zentralen Nervensystems, Gefäßkomplikationen, fokalen Hirnläsionen, aseptischen Meningitiden und peripheren Neuropathien (Snider et al., 1983). Bedingt durch den signifikanten Überlebensvorteil seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie spielt der Neurotropismus des HI-Virus mit daraus resultierenden neurokognitiven Defiziten eine zunehmende Rolle (Heaton et al., 2011). Obwohl auf dem Gebiet der HIV-Infektion in den letzten Jahren intensiv geforscht worden ist, ist leider immer noch unklar, wie genau HIV das periphere und zentrale Nervensystem schädigt. Vor allem bleibt weiterhin ungeklärt, wie diese Schädigung aufgehalten werden kann, wie daraus resultierende neurokognitive Störungen effektiv behandelt werden können und natürlich, wie idealerweise von Beginn an die Entstehung dieser neurologischen Dysfunktionen verhindert werden kann.

Seit in Studien 1993 aufgefallen ist, dass HIV-seropositive Patienten mit HIV-assoziiierter Demenz stärker von einer antiretroviralen Therapie mit Zidovudin profitieren als von einer Therapie mit Didanosin (Seditis et al., 1993; Kiebertz et al., 1996), stellen sich Wissenschaftler immer mehr die Frage nach einer möglicherweise unterschiedlichen Neuroeffektivität verschiedener antiretroviraler Medikamentenkombinationen. Es ist bis heute mit Hilfe der „*highly active antiretroviral therapy*“ (HAART) zumindest gelungen, die Inzidenz der Endform der neurokognitiven Dysfunktionen bei HIV-seropositiven Patienten – die HIV-assoziierte Demenz (HAD) – deutlich zu reduzieren. Auch die Inzidenz opportunistischer Infektionen, die das zentrale Nervensystem betreffen, und damit verbundene neurologische Störungen haben deutlich abgenommen (CDC, 2009; Clifford und Ances, 2013). Die Vermeidung auch der Vorstufen einer HAD ist bisher jedoch noch nicht geglückt (Heaton et al., 2011; Sacktor et al., 2016); hier bleibt der Effekt der Frühbehandlung abzuwarten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob und inwiefern sich die Initialtherapie, welche HIV-seropositive Patienten erhalten, auf die Entwicklung neurokognitiver Störungen auswirkt. Die Beantwortung dieser Frage könnte dabei helfen, direkt nach Diagnosestellung der HIV-Positivität, die Behandlung möglichst optimal auf die Vermeidung direkt Virus-assoziiierter ZNS-Manifestationen auszurichten.

Zu diesem Zweck wurden zwei Gruppen seropositiver HIV-Patienten mit unterschiedlicher Medikation vor Beginn ihrer Therapie und im Verlauf halbjährlich neuropsycholo-

gisch untersucht. Gruppe 1 wurde initial mit zwei Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und einem Protease-Inhibitor behandelt, Gruppe 2 erhielt zwei Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und einen Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor. Alle Patienten beantworteten regelmäßig Fragen der „Hamilton Depression Scale“ (HAMD), um den Schweregrad einer depressiven Störung beurteilen zu können. Zudem wurden sie im Verlauf der Studie halbjährlich motorischen und kognitiven Tests unterzogen, um frühzeitig Vorstufen der HAD erkennen zu können. Motorisch wurden die Reaktions- (RT) sowie die Kontraktionszeit (CT) der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC) nach Arendt et al. (1989) gemessen, kognitiv der Digit-Symbol-, Grooved-Pegboard- und Stroop-Color-Test, sowie der Trail-Making-Test Form A und B angewendet. Die Ergebnisse dieser Tests wurden anschließend auf unterschiedliche Tendenzen bezüglich der Prävalenz und des Musters pathologischer Ausprägungen in den zwei Medikamenten-Gruppen untersucht.

4 Methodik

Im folgenden Kapitel werden die Eigenschaften der Studienpopulation sowie Grundlagen zu durchgeführten Untersuchungen erläutert.

4.1 Patientenkollektiv:

In der neurologischen HIV-Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden im Rahmen einer prospektiven observativen Kohortenstudie von 1987 bis 31.12.2016 insgesamt 5000 HIV-positive Patienten in regelmäßigen Abständen neurologisch und neuro-psychologisch untersucht. Die folgende Arbeit basiert auf Daten von 2108 dieser Patienten. Möglich war die Durchführung der Studie nach Erteilung eines positiven Ethikvotums in den Jahren 2006, 2009 und 2010 mit der Studiennummer 2795, im Jahr 2011 Übergang in das Studienprotokoll mit der Studiennummer 3666.

Die Kriterien, welche die Patienten/ Patientinnen erfüllen mussten, um eingeschlossen zu werden, waren folgende:

Da die Effizienz sog. Start-Therapien untersucht werden sollte, wurden nur Patienten einbezogen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns therapie-naiv waren. Zum Zeitpunkt des Therapie-Beginns mussten sich die in Frage kommenden Patienten zudem einer ausführlichen neurologischen Untersuchung unterzogen haben, um die Ausgangssituation und den Verlauf beurteilen zu können. Dabei wurden nur Ausgangsuntersuchungen, welche in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Einleitung der Initialtherapie standen (ein Abweichen von bis zu 4 Wochen wurde akzeptiert) einbezogen. Es wurden zudem Patienten in die Studie eingeschlossen, die mit einer Tripel-Therapie starteten. Dies entspricht den heute gültigen Richtlinien für die Therapie HIV-positiver Patienten (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020). Hier wurden zwei Gruppen gebildet: Eine Gruppe erhielt eine Tripeltherapie mit zwei NRTIs und einem PI (Gruppe 1), die andere Gruppe wurde mit zwei NRTIs und einem NNRTI (Gruppe 2) therapiert. Die Patienten mussten nach Therapiebeginn in regelmäßigen Abständen an einer neurologischen Untersuchung teilgenommen haben, um die Auswirkungen der Starttherapie auf die neurologische Entwicklung beurteilen zu können.

Dabei wurden die folgenden Parameter regelmäßig untersucht:

- posturaler Tremor der ausgestreckten Hände (Tremor Peak Frequenz [TPF])
- schnellstmögliche willkürliche alternierende Zeigefingerbewegung („*Most rapid alternating movement*“ [MRAM])

- schnellstmögliche willkürliche isometrische Zeigefingerextensionen (Parameter: Reaktionszeit [RT] und Kontraktionszeit [CT])
- Beurteilung der psychologischen Befindlichkeit zum Untersuchungszeitpunkt anhand der Hamilton-Depression-Scale (HMD)
- Laborparameter: Viruslast und CD4⁺-Zellzahl

Die Patienten wurden über viele Jahre begleitet. Um zu gewährleisten, dass die neurologische Entwicklung auf den Einfluss der Therapie zurückzuführen ist, wurden nur Untersuchungen, die mindestens 6 Monate nach Beginn der Therapie durchgeführt wurden, in die Studie einbezogen. Die Ergebnisse der Studienteilnehmer flossen nur bis zu dem Zeitpunkt ein, an dem die initiale Therapie beendet beziehungsweise auf eine andere Therapie umgestellt wurde. Erlaubt waren Therapieänderungen, welche sich innerhalb derselben Medikamenten-Gruppen bewegten. Die Therapie-Naivität und die notwendige Eingangsuntersuchung im Zusammenhang mit der Einleitung der Initialtherapie reduzierte die Gruppe der möglichen Teilnehmer.

4.2 CDC-Stadium zu Beginn der Studie:

Die HIV-Infektion wird nach der Diagnosestellung von der asymptomatischen Infektion bis zum Vollbild der Erkrankung – AIDS – nach einer Klassifikation des Centers for Disease Control (CDC) seit 1993 unverändert in insgesamt neun verschiedene Stadien eingeteilt. Dabei spielt zum einen die CD4⁺-Zellzahl eine Rolle, wonach die Infektion in drei Kategorien (Kategorie 1: >499 CD4⁺-Zellen/ μ l oder >29%; Kategorie 2: 200-499 CD4⁺-Zellen/ μ l; Kategorie 3: CD4⁺-Zellzahlen von <200/ μ l oder <14%) unterteilt wird. Zum anderen wird die Erkrankung nach klinischen Kriterien in drei Kategorien A, B und C eingeteilt (s. Tabelle 1).

Kategorie A: asymptomatische HIV-Infektion, anhaltende generalisierte Lymphadenopathie, akute Primärinfektion mit begleitenden Allgemeinsymptomen.

Kategorie B: Symptome, welche nicht in Kategorie C vorkommen, aber entweder auf die HIV-Infektion oder einen zellulären Immundefekt zurückzuführen sind. Beispiele für Erkrankungen der Kategorie B sind: bazilläre Angiomatose; Candida-Infektionen (oral oder vulvovaginal); mittel- bis hochgradige cervikale Dysplasien bis zum *Carcinoma in situ*; konstitutionelle Symptome wie Fieber oder Diarrhoen über mehr als einen Monat; orale Haarleukoplakie; Herpes zoster, rezidivierend oder in mehr als zwei Segmenten; idiopathische thrombozytopenische Purpura; Listeriose; Entzündungen im Bereich des Beckens; periphere Neuropathien.

Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen: Candidainfektionen bronchial, pulmonal, ösophageal; rezidivierende Pneumonien; invasives Cervix-Carcinom; Coccidiomykose, disseminiert oder extrapulmonal; Kryptokokkeninfektion extrapulmonal; Cryptosporidien-Infektion intestinal, länger als einen Monat; Cytomegalievirus-Infektion (außer Leber-, Milz- oder Lymphknoten-Beteiligung), Cytomegalie-Retinitis; HIV-Demenz; Herpes-simplex-Infektionen, länger als einen Monat, Bronchitis, Pneumonitis oder Ösophagitis; Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal; Isosporiasis, chronisch intestinal; Kaposi-Sarkom; Burkitt-Lymphom; progressive multifokale Leukenzephalopathie; Pneumocystis-carinii-Pneumonie; Mykobacterium tuberculosis-Infektion, pulmonal oder extrapulmonal; Infektion mit *M. avium* oder *M. kansasii*, disseminiert oder extrapulmonal; Infektion mit atypischen Mykobakterien, extrapulmonal oder disseminiert; zerebrale Toxoplasmose; rezidivierende Salmonellen-Sepsis; zerebrales oder immunoblastisches Lymphom; Wasting-Syndrom.

Insgesamt können Patienten somit in neun verschiedene Gruppen eingeordnet werden. Eine Rückstufung aus einer einmal erreichten höheren Kategorie in eine niedrigere Kategorie ist nicht möglich (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1992).

CD ₄ -Zellzahl	Klinische Kategorisierung		
	A	B	C
1: >499	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: <200	A3	B3	C3

Tabelle 1: Neun Gruppen der CDC-Klassifikation

4.3 Motorische Testbatterie:

Besonders sensitiv für die Erkennung subklinischer Veränderungen und damit auch von positiv prädiktivem Wert für die Entwicklung von AIDS, eine zukünftige zerebrale Beteiligung und erhöhte Mortalität, sind quantitative feinmotorische Untersuchungen (Arendt et al., 1990; Arendt et al., 1994; Giesen et al., 2001; Grant et al., 2014). Eine regelmäßige motorische Verlaufskontrolle der an der Studie teilnehmenden Patienten erfolgte daher über eine Analyse des posturalen Tremors der ausgestreckten Hände, eine Messung der Frequenz der schnellstmöglichen willkürlichen alternierenden Zeigefingerbewegungen und der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen an

beiden Händen. Die Durchführung dieser Test-Verfahren wird im Folgenden kurz erläutert:

4.3.1 Messung des posturalen Tremors der ausgestreckten Hände (Tremor Peak Frequenz [TPF])

Zur Messung des posturalen Tremors wird beim sitzenden Patienten mit Hilfe eines Klebestreifens zunächst ein Akzelerometer (Firma Bruel & Kjaer GmbH) an der distalen Phalanx des Zeigefingers befestigt (s. Abbildung 1). Der Patient wird aufgefordert, den Arm in Pronationsstellung in einem 90°-Winkel nach vorne auszustrecken, mit allen Fingern ausgestreckt und leicht gespreizt. In dieser Stellung soll der Arm möglichst ruhig gehalten werden. Über 25 Sekunden wird dabei die Schwingungsfrequenz des Zeigefingers durch das Akzelerometer registriert, über einen Analog-Digital-Wandler digitalisiert und auf einem daran angeschlossenen Computer gespeichert (Arendt et al., 1989; Arendt et al., 1990).

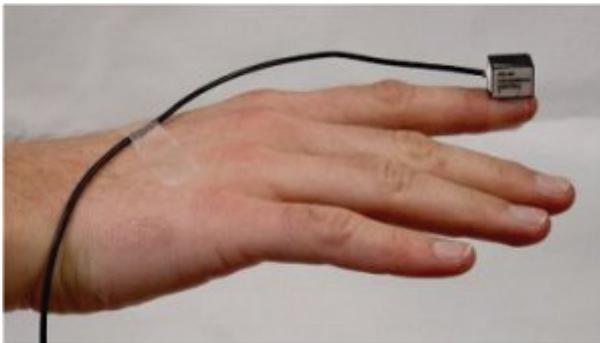


Abbildung 1: Messung der Tremor Peak Frequenz

Im Verlauf wird der gesamte Untersuchungszeitraum von einem Computerprogramm in acht gleich lange Abschnitte unterteilt. Diese werden einzeln spektralanalysiert und anschließend gemittelt. Die daraus resultierende dominante maximale Schwingungsfrequenz wird als „Tremor Peak Frequenz“ in Hz angegeben.

4.3.2 Messung der schnellstmöglichen willkürlichen alternierenden Zeigefingerbewegungen („*Most rapid alternating movement*“ [MRAM])

In derselben Versuchsanordnung wird der Patient nun gebeten, das Ellenbogengelenk in 90°-Stellung zu halten, den Unterarm semiproniert mit der lateralen Handkante nach unten zeigend, das Handgelenk gestützt durch den kontralateralen Arm. Nun sollen die Patienten eine Faust machen und lediglich den Zeigefinger strecken. Der Untersucher

führt daraufhin dem Patienten vor, wie er seinen gestreckten Zeigefinger schnellstmöglich im Metacarpophalangealgelenk abwechselnd flektieren und extendieren soll. Da bei diesen „schnell alternierenden Bewegungen“ die Muskeln rasch ermüden, wird vor der Aufzeichnung auf Probeableitungen verzichtet. Die maximal mögliche Frequenz tritt meist innerhalb der ersten Sekunden auf, sodass die Testdauer ausreichend ist, um die maximale Frequenz zu ermitteln (Arendt et al., 1989).

Die Messung wird direkt nach Beginn der Zeigefingerbewegungen des Patienten gestartet und über insgesamt 34 Sekunden aufgezeichnet, digitalisiert und gespeichert. Auch hier wird im Anschluss der gesamte Untersuchungszeitraum in 16 Abschnitte von 2 Sekunden Dauer unterteilt und einzeln analysiert. Innerhalb jedes Abschnitts wird eine durchschnittliche Frequenz errechnet. Die höchste Frequenz wird als „Frequenz der schnellstmöglichen willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen“ bezeichnet und ebenfalls in Hz angegeben.

4.3.3 Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, isometrischen Zeigefingerextensionen (Parameter: Reaktionszeit [RT] und Kontraktionszeit [CT])

Zur Messung dieser Parameter wird eine andere Versuchsanordnung gewählt. Der Patient soll dabei bei vollständig proniertem Unterarm seinen Zeigefinger mit der mittleren bis distalen Phalanx in einen an den Fingerdurchmesser anpassbaren Plastikring stecken, welcher wiederum an einen bidirektionalen Kraftaufnehmer angeschlossen ist (s. Abbildung 2). Zudem erhält der Patient einen Kopfhörer. Im Anschluss wird ihm erklärt, dass er während der Untersuchung etwa 15 Mal in unregelmäßigen Zeitabständen ein akustisches Signal mit einer Dauer von 50 ms hören wird. Dieses zeigt den Beginn der Aufzeichnung an, der Patient muss daraufhin schnellstmöglich eine Extension des Zeigefingers gegen den Kraftaufnehmer oberhalb des Zeigefingers durchführen. Es kommt dabei vor allem auf die Schnelligkeit der Reaktion an. Die dabei ausgeübte Kraft spielt für die Untersuchung keine Rolle, sollte jedoch möglichst nicht über die gesamte Aufzeichnung konstant sein.

Die aus den Extensionsbewegungen gegen den Kraftaufnehmer resultierenden Kontraktionskurven werden digitalisiert und aufgezeichnet. In der anschließenden *off-line* Analyse werden für jede Kurve getrennt die Zeit zwischen Beginn des Starttons und Reaktions-, d.h. Kontraktionsbeginn (Reaktionszeit [RT]) und die Zeit zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion (Kontraktionszeit [CT]) bestimmt (Arendt et al., 1989).



Abbildung 2: Messung von Reaktionszeit (RT) und Kontraktionszeit (CT) (Universitätsklinikum Düsseldorf – Klinik für Neurologie; 2013)

4.3.4 Normwerte motorische Testbatterie

Die Normwerte für die motorische Testbatterie wurden 1994 durch Untersuchungen an 98 HIV-seronegativen und auch sonst gesunden Probanden ermittelt (von Giesen et al., 1994) (s. Tabelle 2).

		<u>Rechts</u>	<u>Links</u>
TPF („Tremor-Peak-Frequenz“)	Median	9,5 Hz	9,4 Hz
	Median – 1 SD	7,3 Hz	7,3 Hz
	Median – 2 SD	5,1 Hz	5,2 Hz
MRAM („Schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegung“)	Median	6,5 Hz	5,6 Hz
	Median – 1 SD	5,4 Hz	4,7 Hz
	Median – 2 SD	4,3 Hz	3,8 Hz
RT („Reaktionszeit“) – Schnellstmögliche, isometrische, willkürliche Zeigefingerextension	Median	146,9 ms	147,4 ms
	Median – 1 SD	171,9 ms	173,3 ms
	Median – 2 SD	196,9 ms	199,2 ms
CT („Kontraktionszeit“) Schnellstmögliche, isometrische, willkürliche Zeigefingerextension	Median	115,4 ms	119,6 ms
	Median – 1 SD	135,4 ms	141,7 ms
	Median – 2 SD	155,4 ms	163,8 ms

Tabelle 2: Normwerte motorische Testbatterie (Median)

4.4 Hamilton-Depression-Scale (HMD):

Die Hamilton-Depressionsskala wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt. Sie war die erste Fremdbeurteilungs-Skala von Depressionsausprägung und Therapieerfolg, v.a.

durch Beobachtung von – unbeabsichtigtem und unbemerktem – Verhalten des Patienten. Auch heute ist die „Hamilton-Depression-Scale“ noch eine effiziente, einfache und daher eine der gebräuchlichsten Skalen, um die Schwere bei bereits diagnostizierter Depression zu beurteilen (Hamilton, 1960; Maier et al., 1988; Iannuzzo et al., 2006; Potts et al., 1990).

Dabei werden die Patienten im Rahmen eines strukturierten Interviews zu insgesamt 21 Items befragt (depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Ein- und Durchschlafstörungen, Arbeitsbeeinträchtigung und Beeinträchtigungen im Alltag, depressive Hemmung, Erregung, Angstgefühle und somatische Äußerungen von Angst, körperliche Symptome im Bereich des Gastrointestinaltrakts, allgemeine körperliche Symptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, fehlende Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation & Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome). Die Antworten des Patienten sollten sich dabei auf bis zu einer Woche vor dem Interview beziehen (Assessment Psychology Online, 2016; Hamilton, 1960; Maier et al., 1988; Iannuzzo et al. 2006). Die Items sind 3- bis 5-stufig, in der Regel mit ansteigender Ausprägungsschwere, bei einigen Bereichen bestehen auch gleichwertige Auswahlmöglichkeiten. Als Hilfestellung gibt es zu jeder „Antwortstufe“ kurze Vorgaben oder Beispiele. Der Untersucher sollte zur abschließenden Einschätzung dabei alle ihm verfügbaren Informationen benutzen. Die Depressionsschwere ergibt sich aus der Summe der Scores der ersten 17 Items (Hamilton, 1960; Assessment Psychology Online, 2016; Iannuzzo et al. 2006).

Da bei unseren Befragungen nicht immer alle Kategorien der Hamilton-Depressionsskala erfragt wurden, konnten die gängigen Normwerte in dieser Arbeit nicht angewandt werden. Wir haben uns stattdessen auf folgende Kategorien beschränkt: Depression, Suizidgedanken, Arbeitsbeeinträchtigung und Schuldgefühle. Ein Vergleich der beiden Therapiegruppen erfolgte anhand der Ausprägung der einzelnen Kategorien.

4.5 Bestimmung der Infektionssurrogatmarker im Plasma (Viruslast & CD4⁺-Zellzahl)

Viruslast: Als Viruslast wird die Menge an nachweisbaren Viren, in dem Fall HIV-RNA, pro Milliliter Plasma bezeichnet. Diese ist ein Indikator für die Anzahl Virusproduzierender Zellen im Patienten. Die Anzahl an HIV-RNA-Kopien wird dabei im Blut quantitativ über eine Polymerasekettenreaktion bestimmt. Der Referenzbereich

liegt bei <20 bis <50 Kopien/ml Blut (Mellors et al., 1997; Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Stürmer et al., 2014).

CD₄⁺-Zellen: Die Messung der CD₄⁺-Zellen erfolgt aus EDTA-Vollblut mittels Durchflusszytometrie. Normwerte liegen bei Erwachsenen im Bereich zwischen 300 und 2200 Zellen/ μ l (Laborlexikon, 2016).

1997 wurde die Bedeutung der Viruslast als stärkster prognostischer Parameter für den Verlauf einer HIV-Infektion erkannt, besonders in Kombination mit der CD₄⁺-Zellzahl. Seitdem gehört sie zur Routinekontrolle bei HIV-Infizierten, um den Erfolg oder die Notwendigkeit einer antiretroviralen Therapie beurteilen zu können. Zusätzlich besteht eine Korrelation zwischen der Entwicklung der Viruslast und der CD₄⁺-Zellzahl, welche sich reziprok zueinander verhalten. Je höher die Viruslast eines Patienten, desto stärker ist meist sein CD₄⁺-Zellzahl-Abfall. Eine kombinierte Beurteilung beider Werte – der Viruslast und der CD₄⁺-Zellzahlen, absolut oder prozentual gesehen – gehört somit heute zur regelmäßigen Standard-Laborkontrolle eines jeden HIV-Patienten. Beide zusammen sind hochsensitiv für den Krankheitsverlauf bzw. -progress sowie die Immundysfunktion und haben insgesamt den höchsten prädiktiven Wert für den Krankheitsverlauf (Mellors et al., 1997; Centers for Disease Control and Prevention, 2015; Chu und Selwyn, 2010).

Einteilung in verschiedene CD₄⁺-Zellzahl- und Viruslast-Gruppen

Patienten aus beiden Gruppen wurden zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bezüglich ihrer CD₄⁺-Zellzahl und Viruslast in folgende Gruppen eingeteilt (s. Tabelle 3):

Einteilung in verschiedene CD ₄ ⁺ -Zellzahl-Gruppen		Einteilung in verschiedene Viruslast-Gruppen	
CD ₄ -Zellzahl/ μ l	Gruppeneinteilung	Viruslast (Kopien/ml)	Gruppeneinteilung
>499	Gruppe 1	≤50	Gruppe 1
200-499	Gruppe 2	51-1000	Gruppe 2
<200	Gruppe 3	1001-9.999	Gruppe 3
		≥10.000	Gruppe 4

Tabelle 3: CD₄⁺-Zellzahl- und Viruslast-Gruppen

4.6 Statistische Auswertung

Aus den Daten aller in der HIV-Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf untersuchten Patienten wurden zunächst diejenigen Patienten ausgewählt, welche die Eingangskriterien dieser Studie erfüllten. Danach erfolgte die statistische Auswertung mit der Statistiksoftware SPSS 20. Zunächst wurden die Mittelwerte für die motorischen Testparameter und die Infektionsparameter getrennt für beide Gruppen berechnet, um diese im nächsten Schritt miteinander vergleichen zu können. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der Standardabweichung, um ein Maß für die Streuung der Parameter zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten zu erhalten. Der Vergleich der Mittelwerte sowohl der motorischen Testparameter TPF, MRAM, RT und CT, als auch der Infektionsparameter $CD4^+$ -Zellzahl und Viruslast der beiden Initialtherapiegruppen erfolgte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, also sowohl bezüglich der Ausgangswerte vor Therapiebeginn als auch für die Verlaufskontrollen nach 6, 12, 18, 24 und mehr als 24 Monaten mittels des T-Tests für unverbundene Stichproben. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ galt dabei als signifikant.

5 Ergebnisse

5.1 Epidemiologie

Das Patientenkollektiv beider Gruppen zeichnete sich zum Therapiestart durch folgende Kriterien aus (s. Abbildung 3):

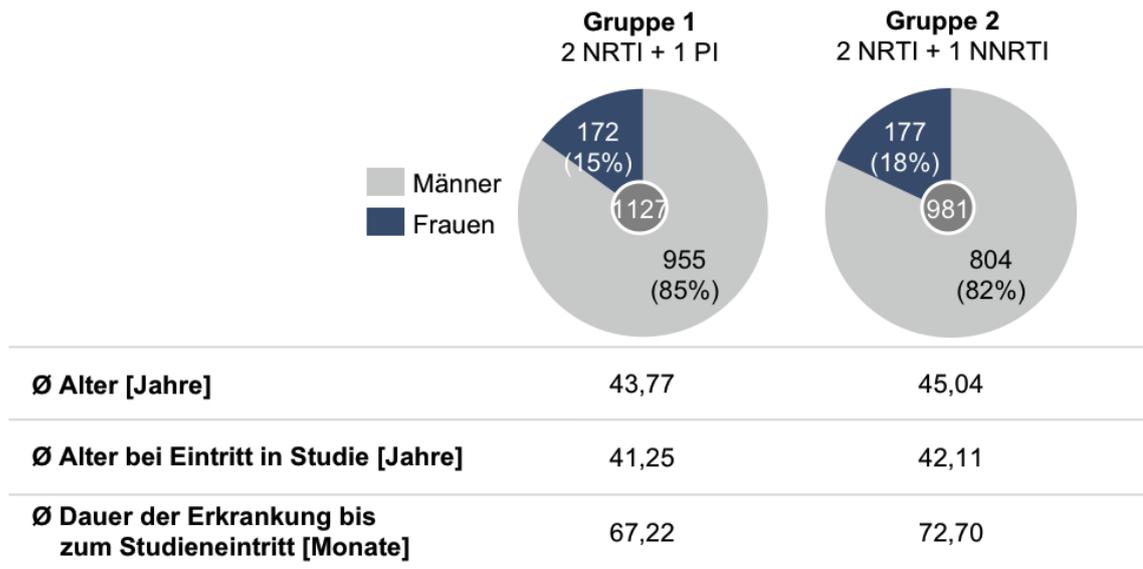


Abbildung 3: Darstellung des Patientenkollektivs zum Startzeitpunkt der Studie

Insgesamt fiel auf, dass die Gruppe der Patienten, welche eine Initialtherapie mit zwei NRTIs und einem PI erhielten, etwas größer war als das Patientenkollektiv, welches initial mit zwei NRTIs und einem NNRTI behandelt wurde, was auf dem Boden der etwas effektiveren PIs dem Bestreben der HIV-Therapeuten nach rascher Senkung der Viruslast im Blut geschuldet ist.

Ferner waren deutlich mehr Männer in der Studie vertreten als Frauen. So bestanden beide Gruppen gleichermaßen zu über 80% aus Männern. Da diese Geschlechterverteilung jedoch beide Gruppen in etwa gleichem Umfang betraf, war dadurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten.

Durchschnittlich waren die Patienten in beiden Gruppen etwa gleich alt. Auch das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie unterschied sich in beiden Gruppen kaum. Hier ist demnach ebenfalls kein Einfluss auf die Studienergebnisse zu erwarten.

Die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der HIV-Diagnose und dem initialen Therapie- und damit Studienbeginn betrug in Gruppe 1 5 ½ Jahre, in Gruppe 2 war diese mit knapp 6 Jahren nur unwesentlich länger.

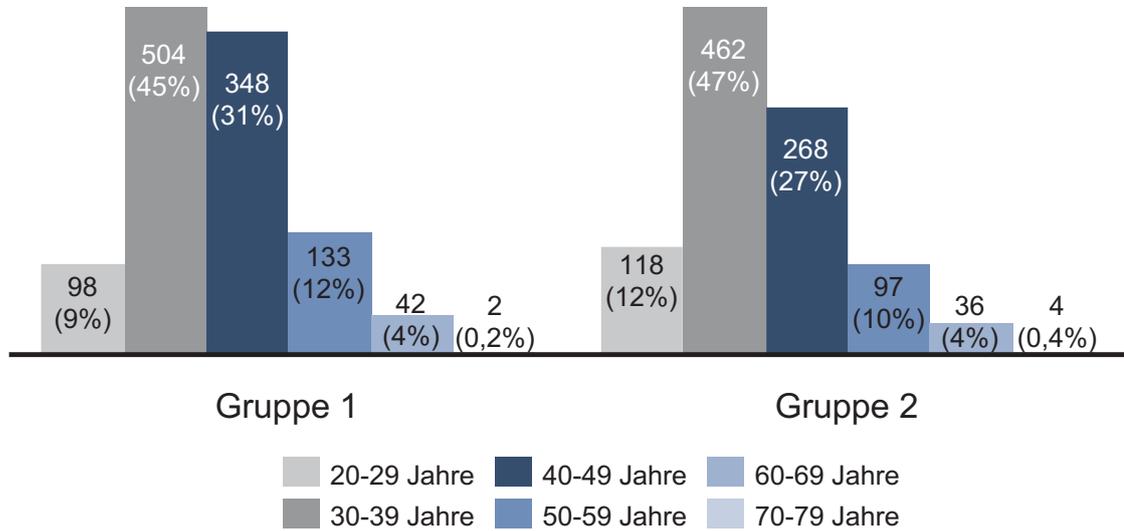


Abbildung 4: Altersaufteilung nach Gruppen in Anzahl Personen

Die vorangehende Abbildung (s. Abbildung 4) zeigt die Verteilung der Patienten über die verschiedenen Altersgruppen. Der größte Anteil der Patienten war 30-39 bzw. 40-49 Jahre alt. An dritter und vierter Stelle standen die Gruppen 20-29- und 50-59-jähriger Patienten, danach in absteigender Gruppengröße 60-69- und 70-79-Jährige. Die prozentuale Aufteilung der Patienten war in beiden Patientengruppen nahezu identisch.

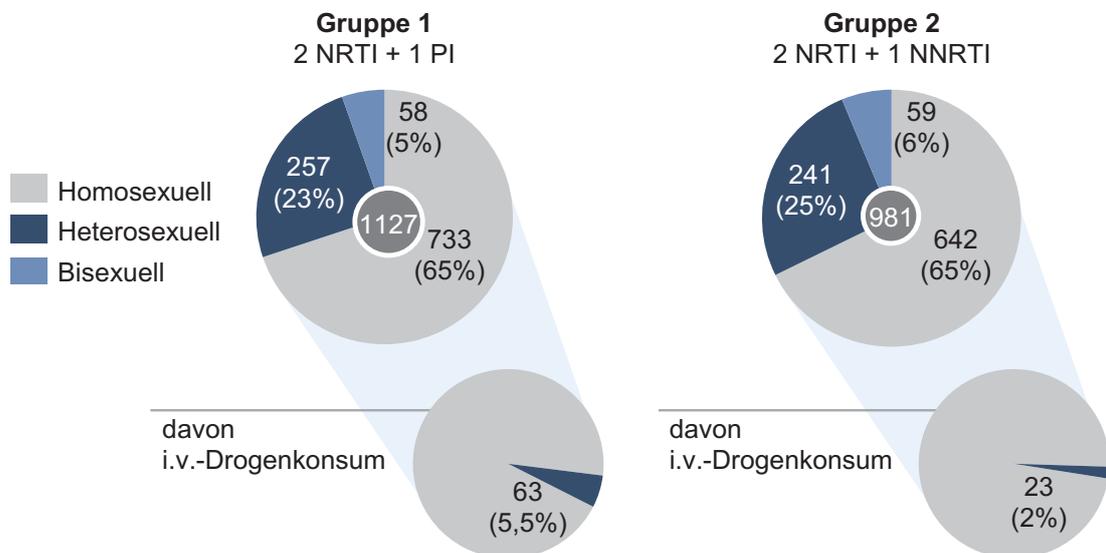


Abbildung 5: Risikogruppen-Verteilung innerhalb der beiden Therapiegruppen

Diese Abbildung (s. Abbildung 5) zeigt die Aufteilung der Patienten in die unterschiedlichen Hauptbetroffenen-Gruppen einer HIV-Infektion. Dabei zeigte sich in Gruppe 1 ein etwas größerer Anteil an i.v.-Drogenkonsumenten, während der Anteil der hetero- und bisexuellen Patienten in Gruppe 2 geringfügig größer war. Insgesamt zeigte sich jedoch eine sehr ähnliche Patientenverteilung, bei den geringfügigen Unterschieden handelt es sich um zufällige Effekte.

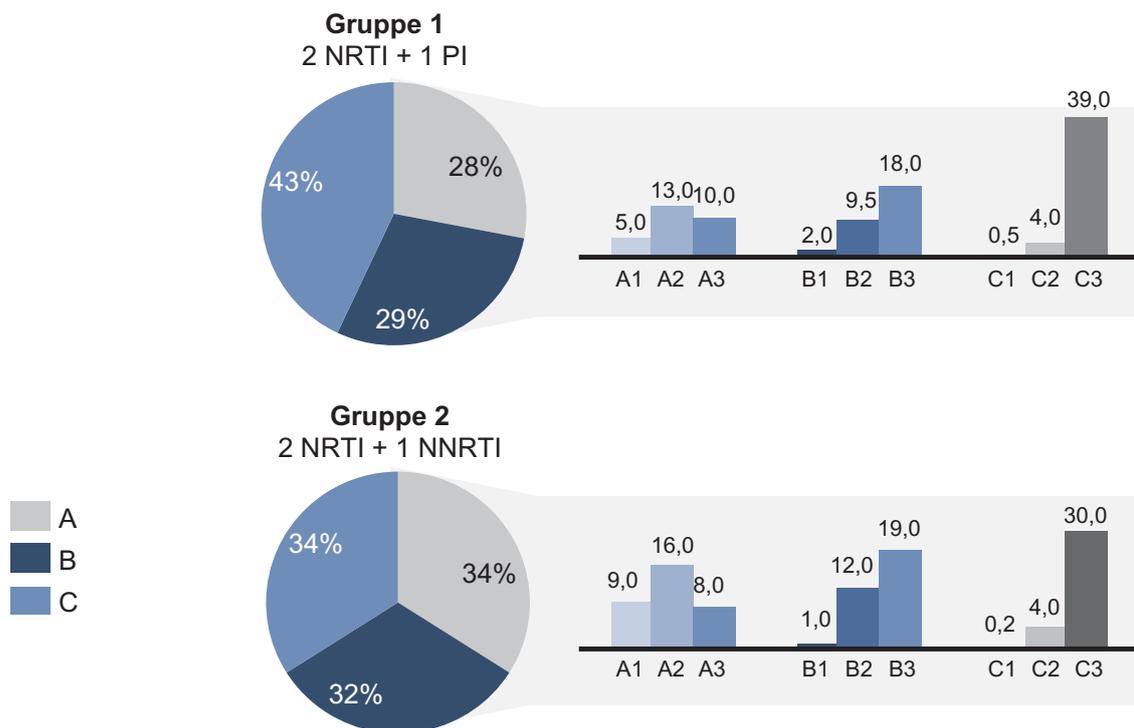


Abbildung 6: Verteilung der Patienten in beiden Gruppen über die CDC-Stadien

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen CDC-Stadien. In Gruppe 2 waren nahezu gleichgroße Anteile der Patienten den CDC-Stadien A (34%), B (32%) und CDC-Stadium C (34%) zuzuordnen. Im Vergleich dazu befand sich in Gruppe 1 mit 43% der Patienten ein Großteil – und deutlich mehr Patienten als in Gruppe 2 – in Kategorie C. Die übrigen Patienten gehörten zu etwa gleichen Anteilen der Kategorie A (28%) und B (29%) an. Dieser Anteil der Patienten der Gruppe 2 in den CDC-Kategorien A und B war im Vergleich zu dem Kollektiv der Gruppe 1 also deutlich höher. Insgesamt schienen also Patienten der Gruppe 1 im Vergleich zu dem Kollektiv der Gruppe 2 eher höheren CDC-Kategorien anzugehören, also häufiger an klinischen Manifestationen der HIV-Infektion erkrankt gewesen zu sein, was sowohl die Wahl der Therapieform als auch im weiteren Verlauf die Therapieeffekte beeinflusst hat.

Zusammenfassend bestand bei der Verteilung epidemiologischer Einflussfaktoren in beiden Gruppen ein sehr ähnliches Muster. Die Verteilung der Patienten auf die CDC-Stadien lässt jedoch vermuten, dass bei Patienten der Gruppe 1 (PI) der Immundefekt etwas weiter fortgeschritten war als in Gruppe 2 (NNRTI).

5.2 Ergebnisse der motorischen Testbatterie

5.2.1 Ergebnisse Gruppe 1 (2 NRTI + 1 PI)

Nachfolgend werden die Ergebnisse der motorischen Testbatterie der Patientengruppe 1 veranschaulicht. Die Erfassung erfolgte vom Startzeitpunkt an alle sechs Monate (vgl. Methodik).

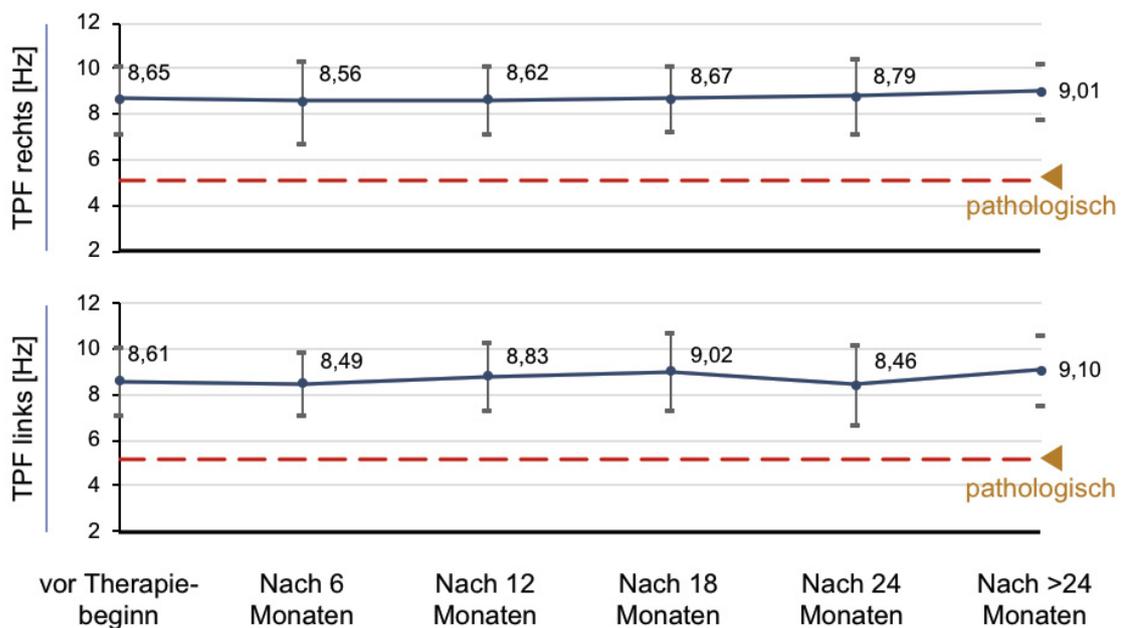


Abbildung 7: Darstellung der TPF-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1

Die Mittelwerte der Tremor-Peak-Frequenzen (TPF) (s. Abbildung 7) lagen in dieser Gruppe bds. geringfügig unterhalb der Mittelwerte der gesunden Vergleichspopulation. Die Werte lagen während des gesamten Beobachtungszeitraumes für beide Seiten im Normalbereich. Eine deutliche Beeinflussung durch die Einleitung der Therapie bestand nicht, war aber bei von Beginn an unauffälligen Werten auch nicht zu erwarten.

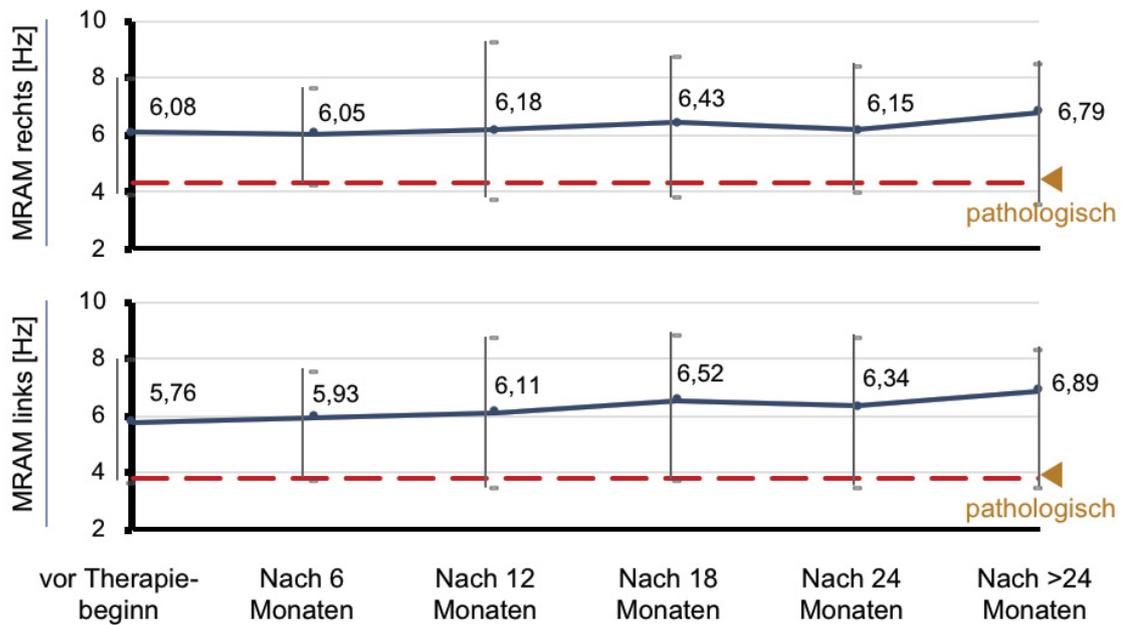


Abbildung 8: Darstellung der MRAM-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1

Auch die Ergebnisse der schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) (s. Abbildung 8) links waren den Mittelwerten der Normalgruppe sehr ähnlich. Nach Therapiebeginn war über den gesamten Beobachtungszeitraum dennoch eine deutliche Steigerung der Frequenzen zu erkennen, auch >24 Monate nach Einleitung der Initialtherapie lagen diese noch deutlich oberhalb des Ausgangswerts. Bezüglich der Mittelwerte der MRAM rechts fiel auf, dass die Frequenzen vor Therapiebeginn im Vergleich zur seronegativen Kontrollgruppe etwas reduziert waren. Es wurden dabei jedoch keine Werte erreicht, welche eine SD unterhalb der Normwerte lagen. Nach Therapiebeginn besserten sich die Mittelwerte auch hier und erreichten dabei >24 Monate nach Einleitung der Initialtherapie Werte einer gesunden Kontrollpopulation, deutlich oberhalb der Ausgangs-Mittelwerte.

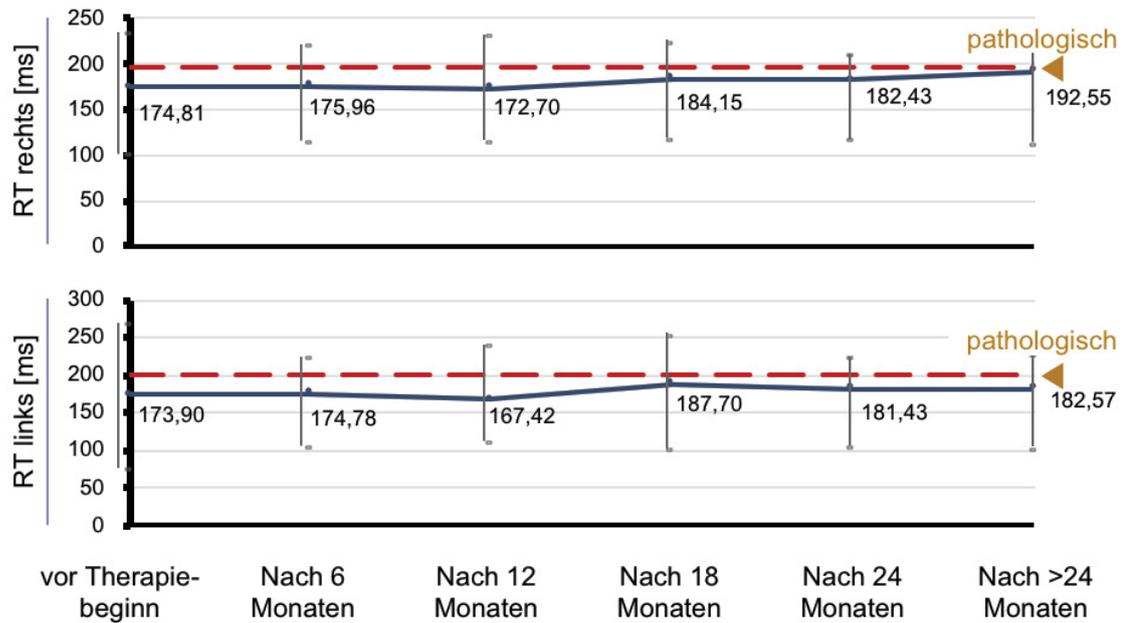


Abbildung 9: Darstellung der RT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1

Die Mittelwerte der Reaktionszeiten (RT) (s. Abbildung 9) lagen in der Gruppe mit einem PI-basierten Initialtherapie-Regime für beide Seiten bei Therapiebeginn zwar noch innerhalb des Normalbereichs, waren im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv jedoch deutlich verlängert mit einer Abweichung von den Normwerten um etwa eine Standardabweichung. Nach Therapiebeginn blieben die Werte im ersten Jahr auf der rechten Seite zunächst stabil, danach verschlechterte sich der Mittelwert, erreichte nach >24 Monaten fast einen pathologischen Wert 2 SD oberhalb des Normwerts. Auf der linken Seite kam es nach Einleitung der Initialtherapie zunächst zu einer leichten Verbesserung der Werte, nach 18 Monaten jedoch wieder zu einer Verschlechterung mit Werten deutlich oberhalb des Ausgangswerts. Die folgenden Mittelwerte waren konstant um etwas mehr als 1 SD verlängert, also noch nicht im pathologischen Bereich. Insgesamt schien die Initialtherapie mit einem Protease Inhibitor also nur einen leichten und nicht anhaltend positiven Einfluss auf den Verlauf der Reaktionszeit zu haben.

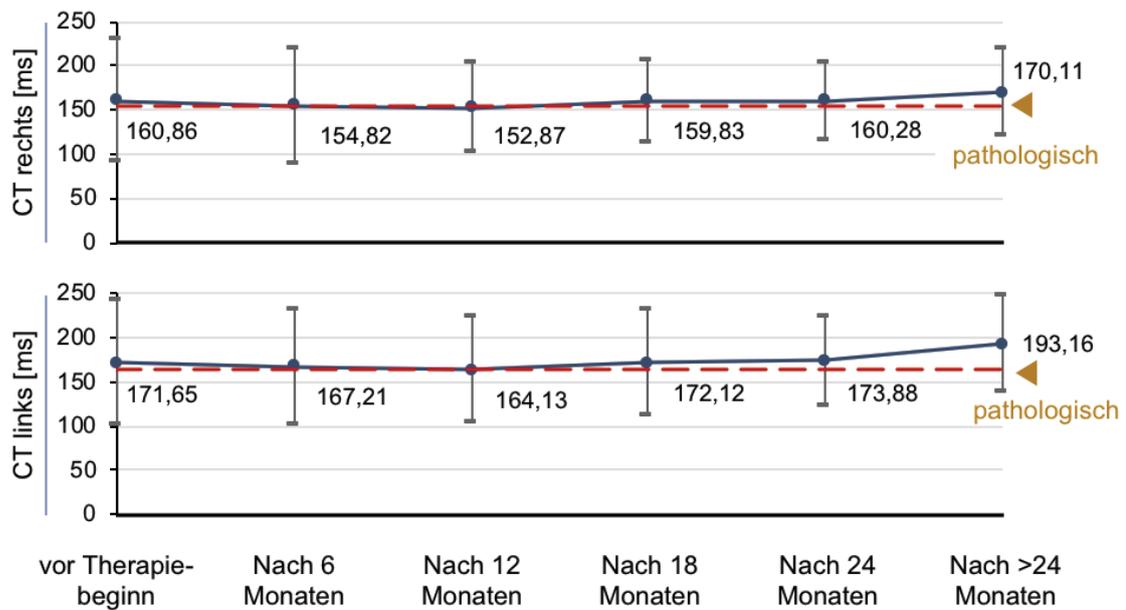


Abbildung 10: Darstellung der CT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 1

Die Kontraktionszeiten (CT) (s. Abbildung 10) waren auf beiden Seiten vor Therapiebeginn deutlich verlängert und lagen als einzige Mittelwerte auch im Verlauf zu den meisten Zeitpunkten im pathologischen Bereich. Auch in der vorliegenden Untersuchung schien dies also - wie in anderen Studien - der sensitivste Parameter für das Entdecken motorischer Defizite zu sein. Im Gegensatz zu den Reaktionszeiten verbesserten sich die Werte nach Einleitung der PI-basierten Initialtherapie auf beiden Seiten deutlich. Nach 18 Monaten verschlechterten sie sich jedoch wieder, lagen nach >24 Monaten deutlich oberhalb der Ausgangswerte und bds. im pathologischen Bereich. Es zeigte sich nach Einleitung der Initialtherapie mit einem PI also zwar eine Verbesserung der Kontraktionszeiten, dieser Einfluss war jedoch zeitlich begrenzt.

Die nachfolgende Tabelle (s. Tabelle 4) zeigt zusätzlich den Anteil der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten mit Werten im Normalbereich, angegeben in Prozent.

	vor Therapie -beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
TPF rechts	99,0	98,8	98,7	99,6	99,7	99,5
TPF links	98,6	99,0	98,5	99,3	97,5	98,8
MRAM rechts	74,0	63,3	69,8	72,4	69,0	75,0
MRAM links	60,5	54,2	44,1	44,1	45,5	37,9
RT rechts	79,7	76,5	79,4	72,1	68,8	65,5
RT links	81,4	80,5	84,3	66,2	72,7	65,5
CT rechts	60,2	63,9	53,9	52,9	49,4	55,2
CT links	58,0	58,2	54,9	55,9	49,4	27,6

Tabelle 4: Anteil der Patienten mit motorischen Werten im Normalbereich in Gruppe 1, angegeben in Prozent

Die TPF lag bei nahezu allen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum und für beide Seiten im Normbereich.

Bei den schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) lagen – trotz fast unauffälliger Mittelwerte - über den gesamten Beobachtungszeitraum vor allem links viele Werte im pathologischen Bereich. Vor Therapiebeginn lagen links nur etwa 60% der Patienten mit ihren Werten im Normbereich. Obwohl die MRAM-Mittelwerte links nach Einleitung der Therapie eine Zunahme der Frequenzen mit einem Mittelwert nach >24 Monaten oberhalb des Ausgangswertes zeigten, nahm hier der Anteil von Patienten mit Werten im Normalbereich im Verlauf kontinuierlich ab, bis nach >24 Monaten nur noch knapp 38% der Patienten MRAM-Werte im Normalbereich zeigten. Auf der rechten Seite zeigten vor Therapiebeginn immerhin 74% der Patienten Werte im Normbereich. Dieser Anteil veränderte sich im Therapieverlauf bis auf leichte Schwankungen kaum - mit einem Anteil von Patienten mit normalen Werten von 75% nach >24 Monaten.

Der Anteil von Patienten mit Reaktionszeiten im Normbereich am Gesamtkollektiv blieb im ersten Jahr nach Beginn der Initialtherapie zunächst relativ konstant bei etwa 80%. Im weiteren Therapieverlauf kam es zu einer Verschlechterung der Werte mit einem Abfall des Anteils von Patienten mit normalen Reaktionszeiten auf 65% auf beiden Seiten.

Im Bereich der Kontraktionszeit zeigte – wie es bei den deutlich verlängerten Mittelwerten zu erwarten war – der geringste Anteil von Patienten Werte im Bereich der Norm. Hier befanden sich vor Therapiebeginn auf der rechten Seite lediglich knapp 60% der Patienten im Normbereich, nach >24 Monaten Therapie sank dieser Anteil weiter auf 55%. Auf der linken Seite war diese Verschlechterung noch deutlicher mit initial 58% von Patienten im Normalbereich, dieser Anteil fiel im Verlauf bis auf 28% nach >24 Monaten Therapie ab. Hier zeigte sich also – trotz zumindest kurzzeitiger Verbesserung der Mittelwerte - kein dauerhaft positiver Therapieeffekt.

5.2.2 Ergebnisse Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI)

Die Ergebnisse der motorischen Tests der Gruppe 2 im Verlauf der Initialtherapie werden in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

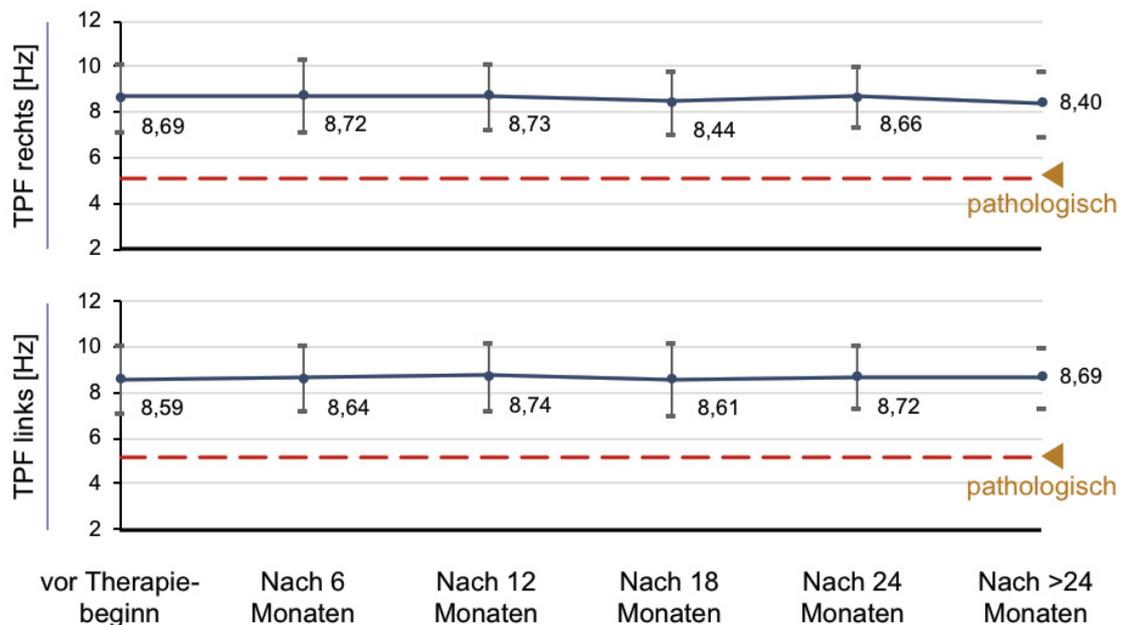


Abbildung 11: Darstellung der TPF-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2

Die Mittelwerte der Tremor-Peak-Frequenzen (TPF) (s. Abbildung 11) lagen auch in Gruppe 2 bds. nur leicht unterhalb der Mittelwerte des seronegativen Kontrollkollektivs. Dabei traten für beide Seiten zu keinem Zeitpunkt Mittelwerte im pathologischen Bereich auf. Auch hier war bei bereits ohne antiretrovirale Therapie unauffälligen Werten keine Veränderung nach Therapiebeginn zu erwarten.

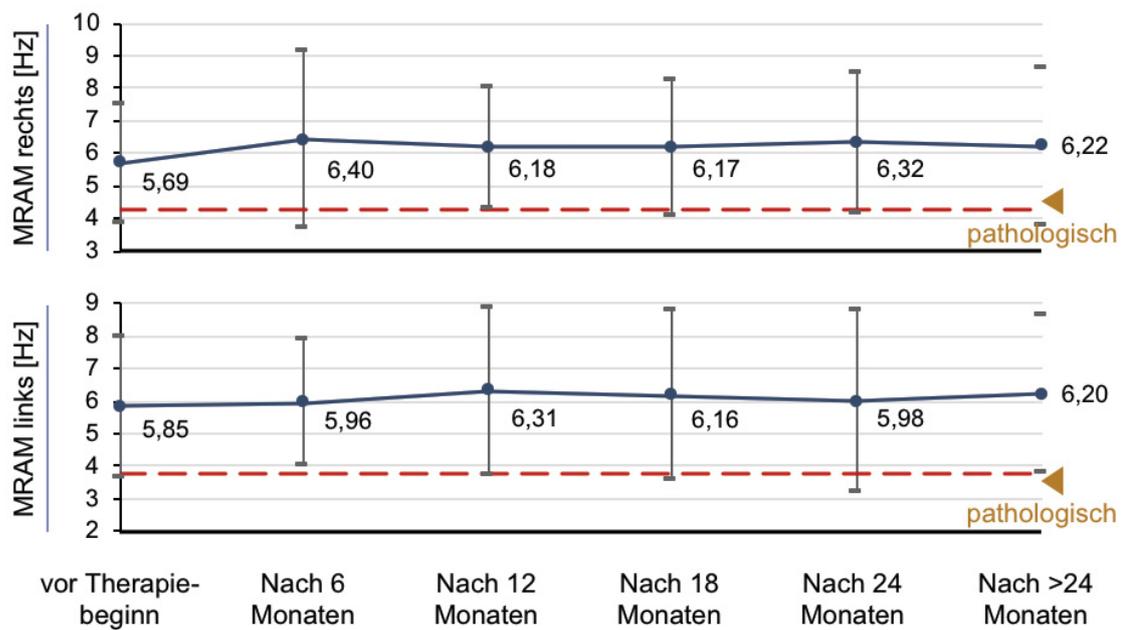


Abbildung 12: Darstellung der MRAM-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2

Der Ausgangs-Mittelwert für die schnellstmöglichen alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) rechts lag in Gruppe 2 (s. Abbildung 12) ähnlich wie in Gruppe 1 etwas unterhalb des Mittelwerts der gesunden Kontrollgruppe. Im Verlauf der Therapie stiegen die Frequenzen auch in dieser Gruppe leicht an, sie lagen nach >24 Monaten noch oberhalb der Ausgangswerte vor Therapiebeginn. Auf der linken Seite entsprach der Mittelwert vor Therapiebeginn nahezu dem der HIV-seronegativen Kontrollgruppe – ebenfalls ähnlich der Gruppe 1. Auch hier bestand im Therapieverlauf eine leichte Zunahme der Frequenzen, die zum Schluss ebenfalls noch oberhalb der Ausgangswerte lagen.

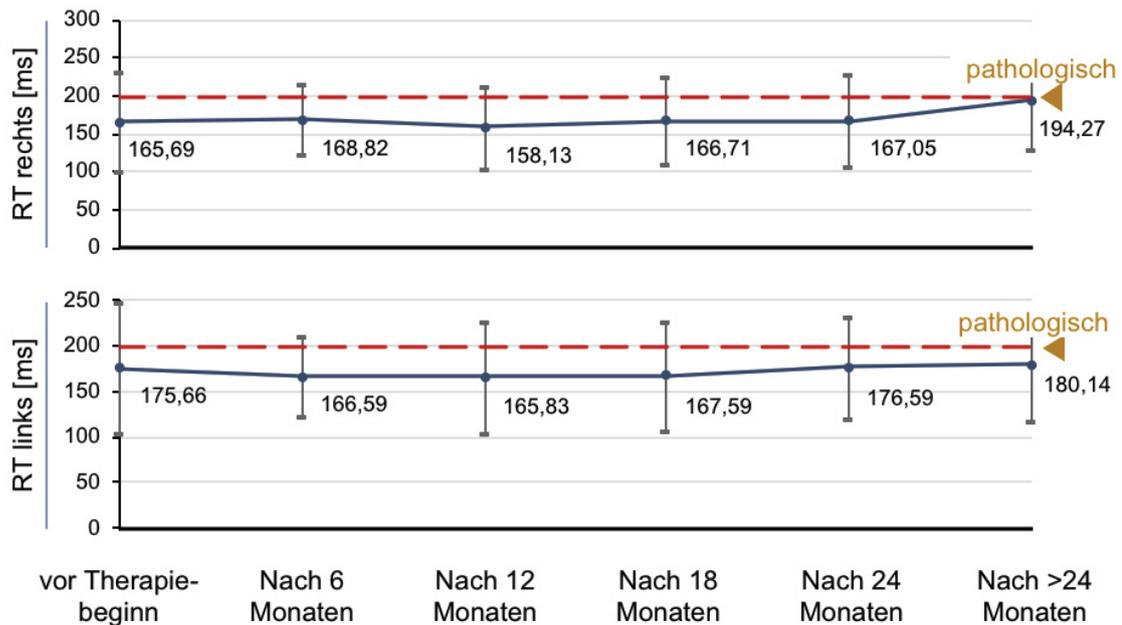


Abbildung 13: Darstellung der RT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2

Die Mittelwerte der Reaktionszeit waren in Gruppe 2 (s. Abbildung 13) vor Therapiebeginn auf beiden Seiten im Vergleich zur gesunden Kontrollpopulation erhöht, jedoch nur um eine Standardabweichung. Nach Therapiebeginn verbesserten sich die Zeiten in dieser Gruppe zunächst, diese Verbesserung hielt jedoch nicht an. Nach 24 Monaten entsprachen die Mittelwerte auf beiden Seiten wieder den Ausgangs-Mittelwerten. Nach >24 Monaten lagen die Mittelwerte auf beiden Seiten oberhalb der Ausgangs-Mittelwerte, auf der rechten Seite ausgeprägter mit einem Wert nur knapp unterhalb der Grenze des pathologischen Bereichs. In dieser Gruppe mit einem NNRTI-basierten Initialtherapie regime zeigte sich also ein positiver Therapieeffekt, der jedoch nach >24 Monaten abgeklungen war.

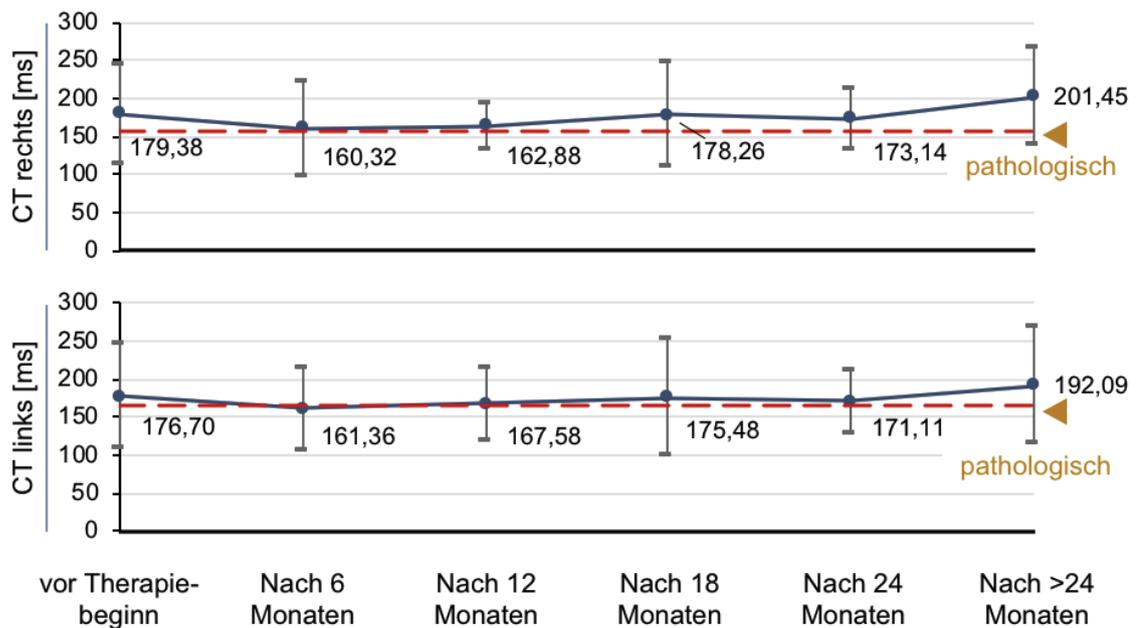


Abbildung 14: Darstellung der CT-Mittelwerte mit Standardabweichung Gruppe 2

Die Mittelwerte der Kontraktionszeiten waren auch in dieser Gruppe (s. Abbildung 14) auf beiden Seiten und über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich erhöht und lagen auf beiden Seiten kontinuierlich im pathologischen Bereich. Nach Therapiebeginn kam es zunächst zu einer deutlichen Verbesserung der Werte. Bereits nach 18 Monaten verschlechterten sich die Mittelwerte jedoch wieder und lagen nach >24 Monaten Therapie mit dem initialen NNRTI-basierten Therapieregime deutlich oberhalb der Ausgangswerte. Auch hier ließ sich also zunächst ein transient positiver Therapieeffekt nachweisen.

Die folgende Tabelle (s. Tabelle 5) veranschaulicht noch einmal, wie groß der Anteil der Patienten der Gruppe 2 zu den unterschiedlichen Studienzeitpunkten mit Werten im Normalbereich war.

	vor Therapie -beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
TPF rechts	99,0	98,6	99,4	99,4	98,8	99,0
TPF links	99,1	99,5	99,4	98,2	99,4	98,8
MRAM rechts	74,1	71,3	65,7	72,1	68,8	69,0
MRAM links	57,9	49,2	52,3	48,3	54,0	59,1
RT rechts	77,6	79,2	89,5	72,4	73,6	63,6
RT links	82,0	81,7	84,9	79,3	74,7	64,6
CT rechts	58,3	57,5	55,8	51,7	51,7	29,5
CT links	57,0	57,5	57,0	50,0	47,1	34,1

Tabelle 5: Anteil der Patienten mit motorischen Werten im Normalbereich in Gruppe 2, angegeben in Prozent

Im Bereich der TPF gab es auch in dieser Gruppe auf beiden Seiten über den gesamten Beobachtungszeitraum kaum pathologische Werte.

Ähnlich wie in Gruppe 1 lagen auch in Gruppe 2 bezüglich der MRAM trotz nur geringfügig im Vergleich zur Norm veränderter Mittelwerte viele Werte außerhalb des Normbereichs. Gerade auf der linken Seite, wo der Mittelwert vor Therapiebeginn im Bereich des HIV-seronegativen Kontrollkollektivs lag, erreichten vor Therapiebeginn lediglich 58% der Patienten Werte im Normalbereich. Nach Einleitung der NNRTI-basierten Initialtherapie sank dieser Anteil zunächst auf minimal 48% ab, obwohl sich die Mittelwerte hier sogar noch etwas besserten. Nach >24 Monaten wurde dann wieder der Ausgangswert erreicht. Die Ergebnisse der MRAM der rechten Hand lagen initial bei 74% der Patienten im Normalbereich, im Verlauf fiel auch hier der Anteil trotz gebesserter Mittelwerte zunächst ab und lag dann relativ konstant bei knapp 70%. Nach Therapiebeginn war in Gruppe 2 also sogar eine kurzfristige Zunahme des Anteils von Patienten mit pathologischen Werten zu verzeichnen, ein positiver Effekt der NNRTI-haltigen Initialtherapie blieb also aus.

Die Werte für die Reaktionszeit lagen initial bei 78% (rechts) bzw. 82% (links) der Patienten im Normbereich. Nach Beginn der Initialtherapie stieg dieser Anteil zunächst an, vor allem auf der rechten Seite. Nach 18 Monaten sank der Anteil von Patienten mit Reaktionszeiten im Normalbereich jedoch auf beiden Seiten wieder ab und lag nach >24

Therapiemonaten auf beiden Seiten nur noch bei etwa 64%. Hier zeichnet sich also – wie auch zuvor bei den Mittelwerten, ein positiver Therapieeffekt ab, welcher jedoch auch in dieser Analyse nicht lange anhielt.

Die Kontraktionszeiten bildeten – wie es bei den deutlich pathologischen Werten auch zu erwarten war – auch in dieser Gruppe den Parameter mit der größten Sensitivität für pathologische Befunde. Dabei lagen die Kontraktionszeiten initial bei lediglich 57-58% der Patienten im Normbereich. Dieser Anteil blieb nach Therapiebeginn zunächst relativ konstant, sank nach etwa 18 Monaten jedoch kontinuierlich und lag nach >24 Monaten nur noch bei 30% (rechts) bzw. 34% (links) der Patienten. Dieser Parameter zeigte also – trotz kurzzeitig verbesserter Mittelwerte – keine dauerhafte Beeinflussung durch den Beginn der NNRTI-haltigen Initialtherapie.

5.2.3 Vergleich der Mittelwerte der motorischen Testbatterie beider Gruppen

Im nächsten Schritt wurden die Mittelwerte der motorischen Testbatterie beider Patientengruppen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten getrennt für die einzelnen Parameter miteinander verglichen – verdeutlicht in den folgenden Abbildungen.

5.2.3.1 Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen vor Therapiebeginn

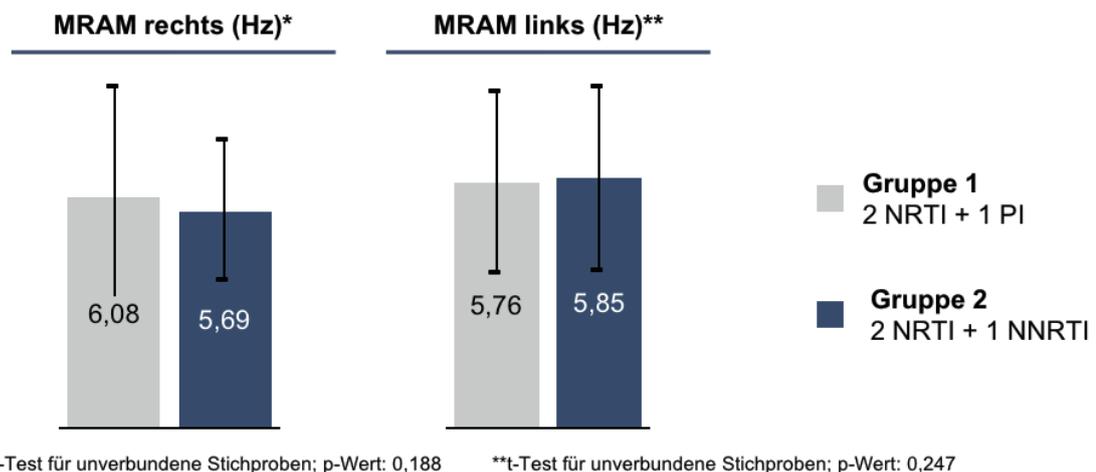


Abbildung 15: Vergleich der MRAM-Mittelwerte vor Therapiebeginn

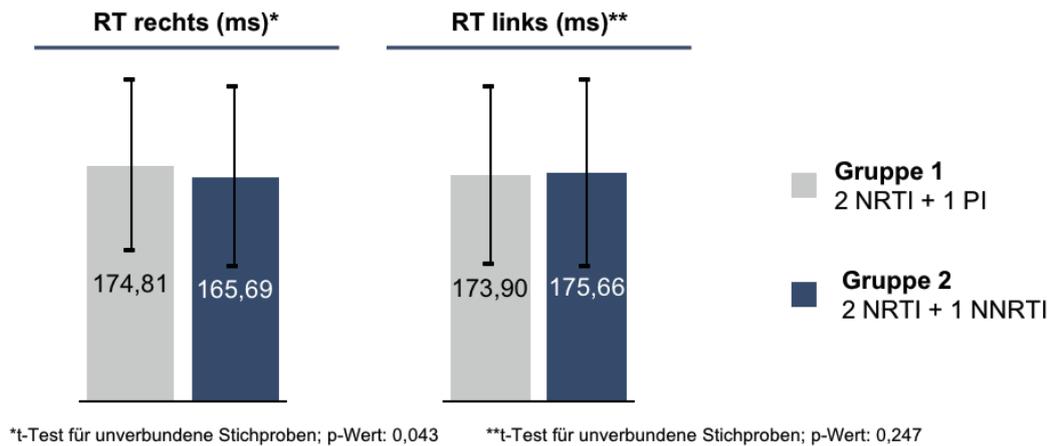


Abbildung 16: Vergleich der RT-Mittelwerte vor Therapiebeginn

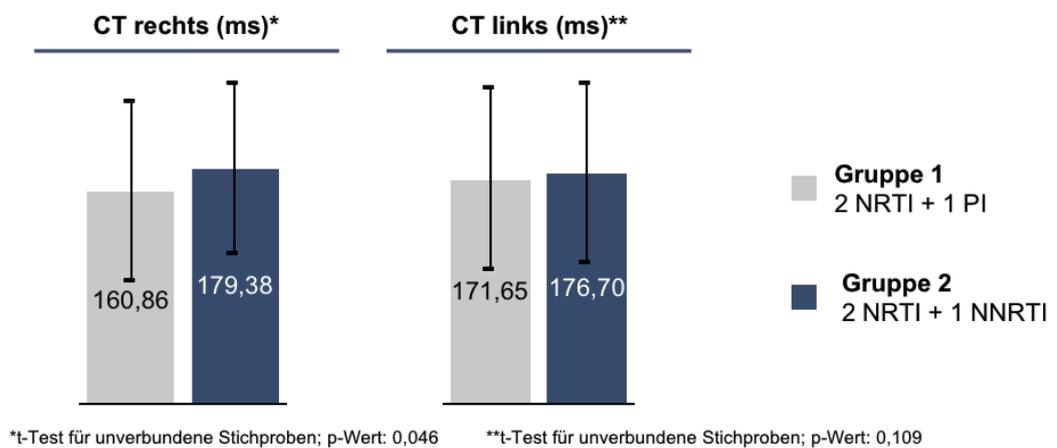


Abbildung 17: Vergleich der CT-Mittelwerte vor Therapiebeginn

Der Vergleich beider Gruppen bezüglich der Mittelwerte der motorischen Untersuchungen (s. Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17) vor Beginn der Initialtherapie zeigte bezüglich der Kontraktionszeit rechts in Gruppe 1 einen deutlich und signifikant besseren Mittelwert im Vergleich zu Gruppe 2. Der Mittelwert der Kontraktionszeit der linken Hand war in Gruppe 1 ebenfalls besser, dieser Unterschied erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. Auch im Bereich der Reaktionszeit der rechten Hand bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, dabei allerdings mit einem deutlich besseren Mittelwert in Gruppe 2. Die anderen motorischen Testparameter zeigten zu diesem Zeitpunkt kaum Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es bestanden hier also für Patienten, die im Verlauf mit einem PI-basierten Initialtherapie regime behandelt wurden, etwas bessere Ausgangswerte für die Kontraktionszeiten, wohingegen Patienten, die eine NNRTI-basierte Initialtherapie erhielten, einen besseren Mittelwert für die Reaktionszeit hatten.

5.2.3.2 Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen 6 Monate nach Therapiebeginn

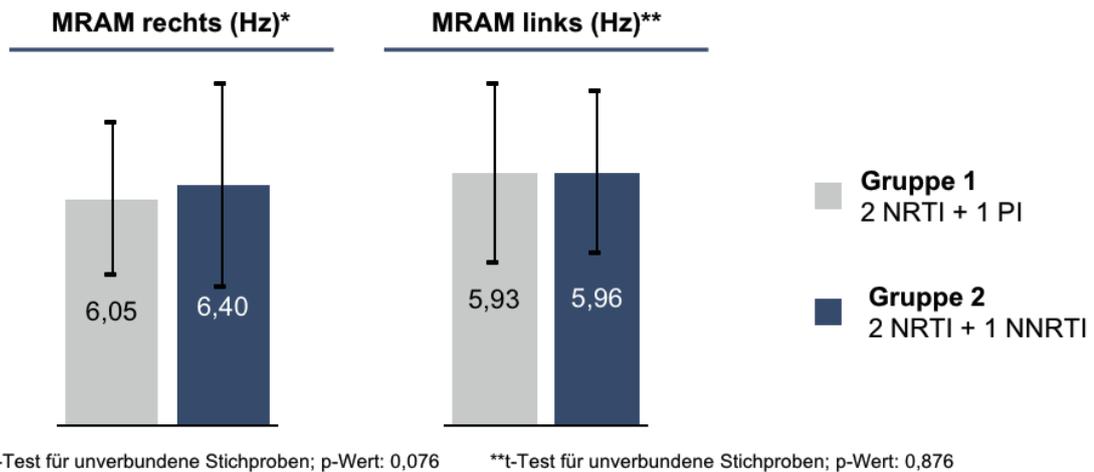


Abbildung 18: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 6 Monaten

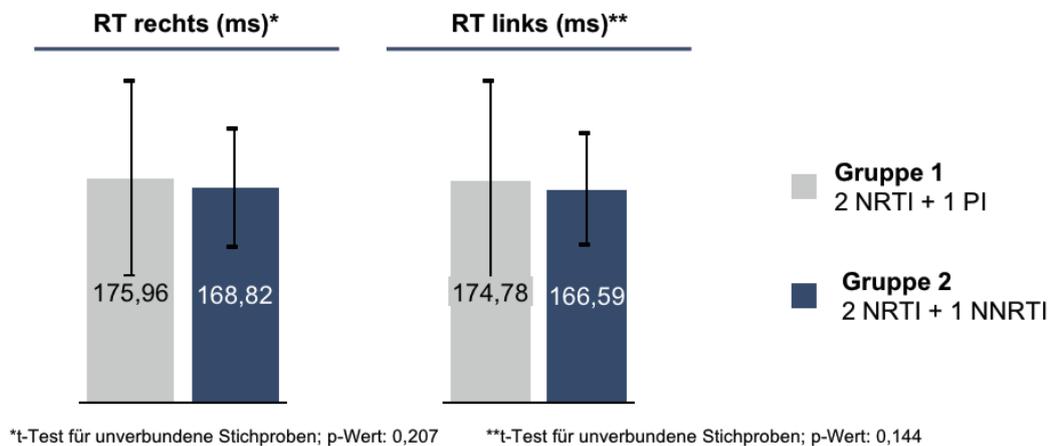


Abbildung 19: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 6 Monaten

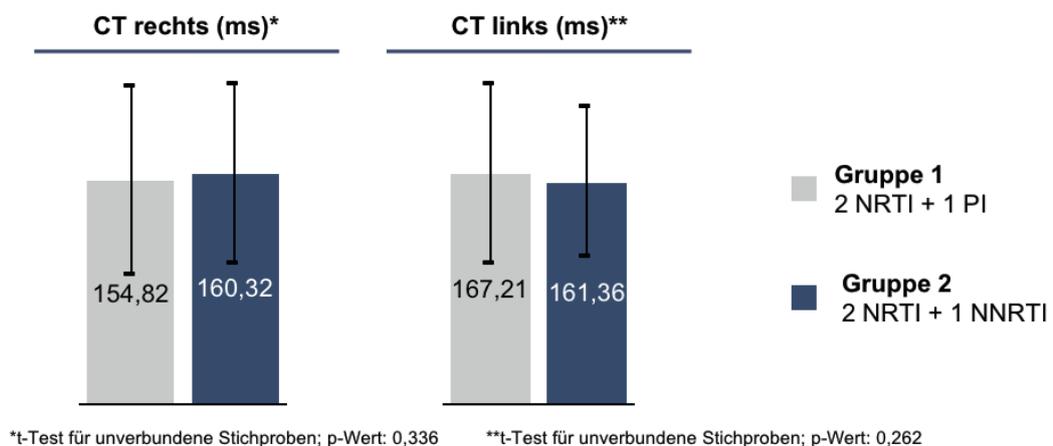


Abbildung 20: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 6 Monaten

Zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn (s. Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20) haben sich die Kontraktionszeiten in beiden Gruppen deutlich verbessert. Im direkten Vergleich zeigte Gruppe 1 („2 NRTI + 1 PI“) weiter einen deutlich besseren Mittelwert der Kontraktionszeit rechts, zu diesem Zeitpunkt ohne statistische Signifikanz. In der Gruppe „2 NRTI + 1 NNRTI“ war diese Verbesserung (bezogen auf den Ausgangswert) jedoch stärker. Der Mittelwert der Kontraktionszeit links war in Gruppe 2 („2 NRTI + 1 NNRTI“) geringfügig niedriger. Bezüglich der Reaktionszeiten zeigte sich zu diesem Zeitpunkt in Gruppe 1 keine Veränderung bezogen auf den Ausgangsmittelwert, während sich der Mittelwert in Gruppe 2 zumindest auf der linken Seite verbesserte. Die Mittelwerte der Reaktionszeiten waren auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt in Gruppe 2 („2 NRTI + 1 NNRTI“) deutlich niedriger und damit besser verglichen mit Gruppe 1, die Unterschiede verfehlten hier nur knapp eine statistische Signifikanz. Die anderen motorischen Testparameter zeigten kaum Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

5.2.3.3 Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen 12 Monate nach Therapiebeginn

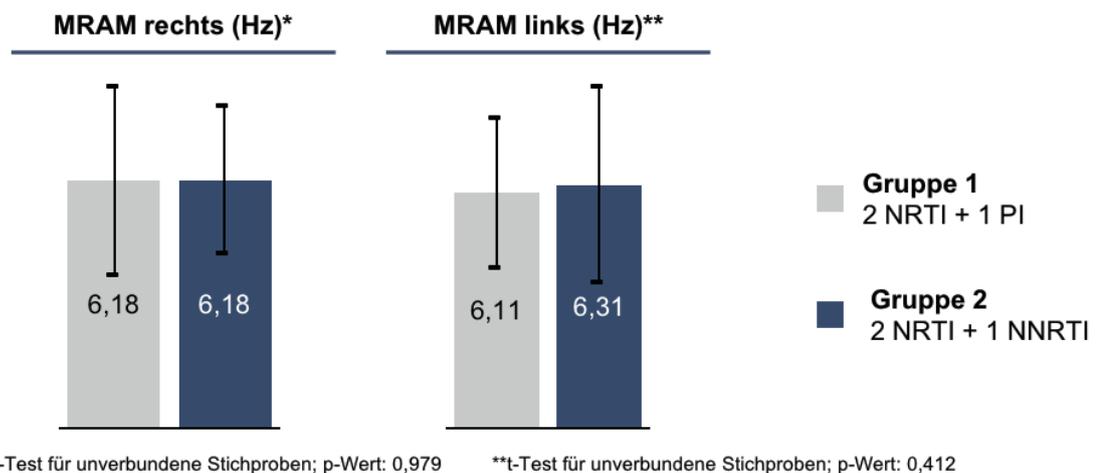


Abbildung 21: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 12 Monaten

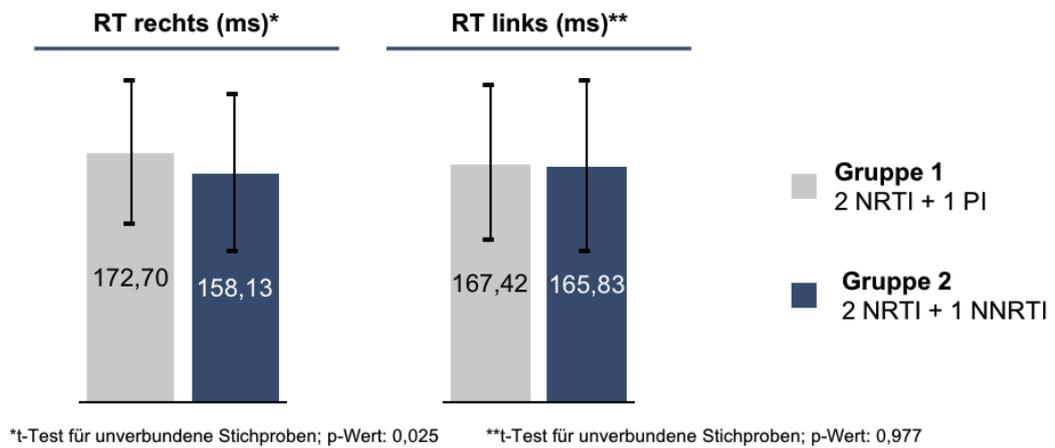


Abbildung 22: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 12 Monaten

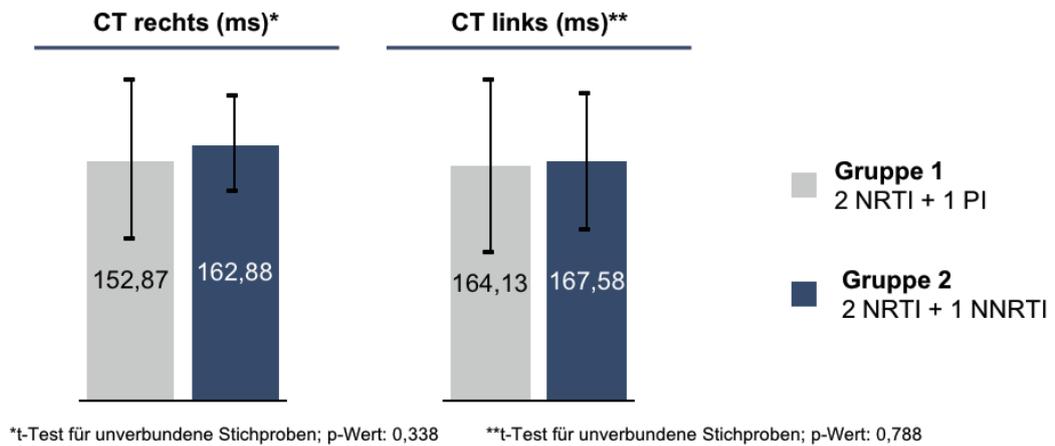


Abbildung 23: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 12 Monaten

Auch zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn (s. Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23) zeigte Gruppe 1 („2 NRTI + 1 PI“) vor allem rechts deutlich bessere Mittelwerte im Bereich der Kontraktionszeit, zu diesem Zeitpunkt allerdings ohne statistische Signifikanz, wohingegen auch hier die Mittelwerte der Reaktionszeiten in Gruppe 2 („2 NRTI + 1 NNRTI“) kürzer waren, auf der rechten Seite zeigte sich hier ein deutlicher Unterschied mit statistischer Signifikanz. Bezogen auf die Ausgangswerte war dabei die Verbesserung in der Gruppe, die mit zwei NRTIs und einem NNRTI behandelt wurde, etwas stärker – sowohl für die Kontraktions- als auch die Reaktionszeit-Mittelwerte.

5.2.3.4 Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen 18 Monate nach Therapiebeginn

Die folgenden Abbildungen (s. Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26) zeigen einen Vergleich der Mittelwerte 18 Monate nach Beginn der Initialtherapien.

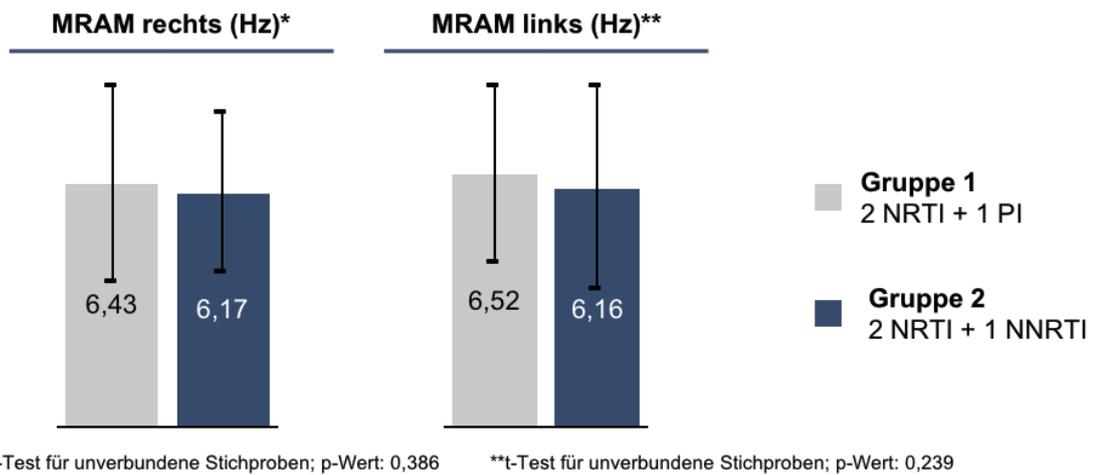


Abbildung 24: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 18 Monaten

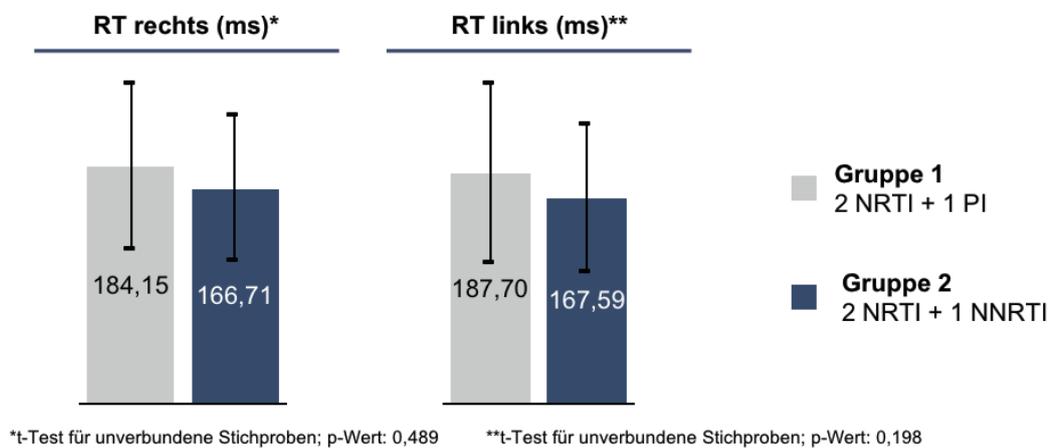


Abbildung 25: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 18 Monaten

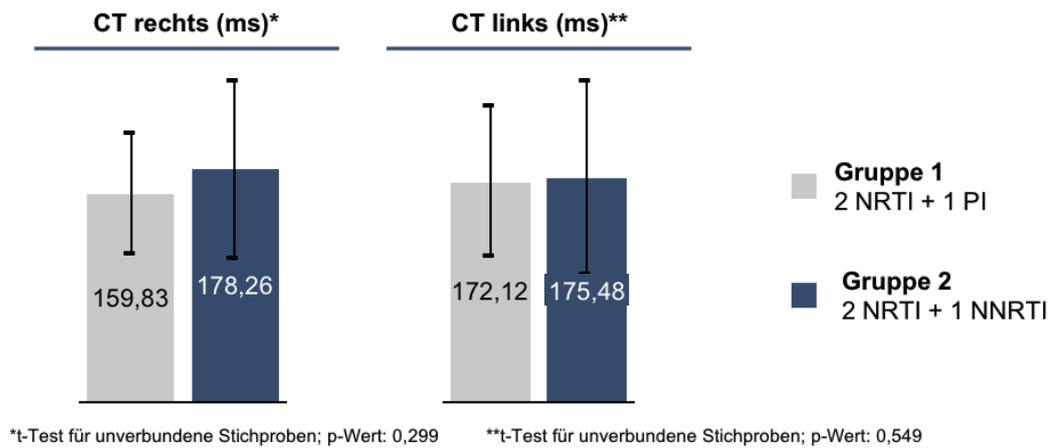


Abbildung 26: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 18 Monaten

Der Vergleich der Mittelwerte zum Zeitpunkt „18 Monate nach Therapiebeginn“ zeigte ein ähnliches Profil mit deutlich besseren Mittelwerten bezüglich der Kontraktionszeiten in Gruppe 1 („2 NRTI + 1 PI“) und deutlich besseren Mittelwerten der Reaktionszeiten in Gruppe 2 („2 NRTI + 1 NNRTI“). Dabei entsprachen die Kontraktionszeiten in beiden Gruppen wieder den Ausgangs-Mittelwerten vor Therapiebeginn. Die Mittelwerte der Reaktionszeiten haben sich zu diesem Zeitpunkt in Gruppe 1, bezogen auf den Ausgangswert, bereits deutlich verschlechtert, während der Therapieeffekt in Gruppe 2 noch anzuhalten schien. Dabei bestand trotz deutlicher Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei keinem der Parameter eine statistische Signifikanz. Die anderen motorischen Testparameter zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

5.2.3.5 Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen 24 Monate nach Therapiebeginn

Die nachfolgenden Abbildungen (s. Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29) zeigen die Mittelwerte der motorischen Testbatterie beider Patientengruppen nach 24 Monaten.

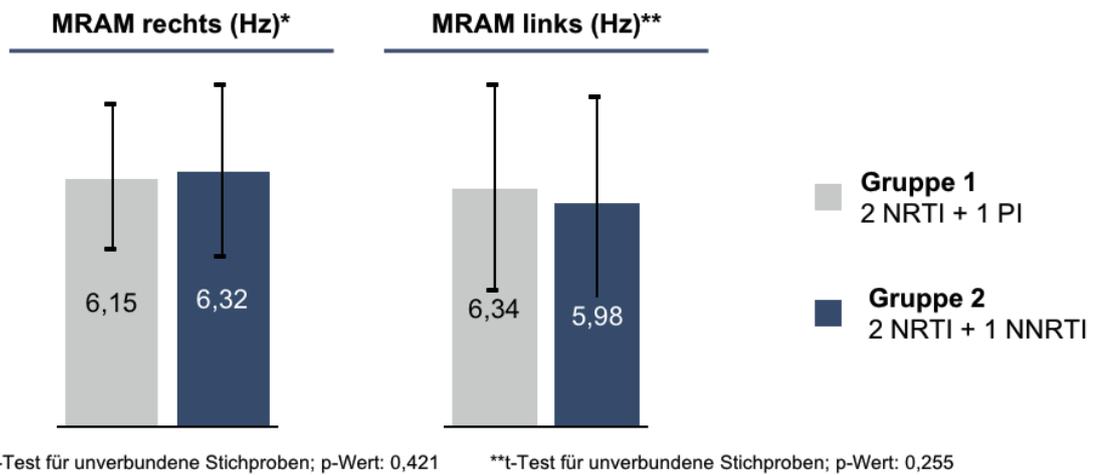


Abbildung 27: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach 24 Monaten

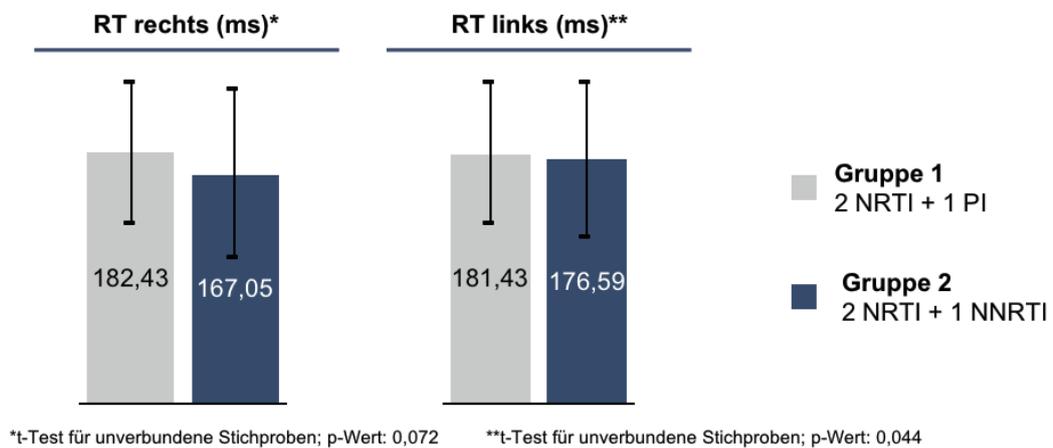


Abbildung 28: Vergleich der RT-Mittelwerte nach 24 Monaten

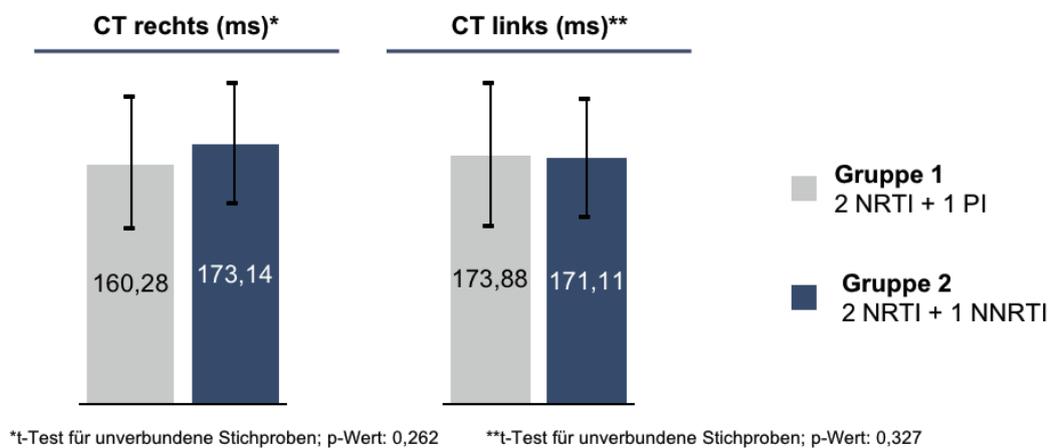


Abbildung 29: Vergleich der CT-Mittelwerte nach 24 Monaten

24 Monate nach Therapiebeginn zeigte der Vergleich der Untersuchungsergebnisse der motorischen Testbatterie weiter die gleichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bezüglich der Kontraktionszeit zeigte unverändert Gruppe 1 („2 NRTI + 1 PI“) einen deutlich besseren Mittelwert auf der rechten Seite, allerdings erneut ohne statistische Signifikanz. Auf der linken Seite bestand zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Auch zu diesem Zeitpunkt lagen die Kontraktionszeiten in beiden Gruppen noch im Bereich der Ausgangs-Mittelwerte. Bezüglich der Reaktionszeit waren erneut die Mittelwerte in Gruppe 2 („2 NRTI + 1 NNRTI“) deutlich kürzer und damit besser, verglichen mit Gruppe 1. Auf der linken Seite erreichte dieser Unterschied trotz einer geringen Differenz eine statistische Signifikanz. Die Mittelwerte der Reaktionszeiten haben sich dabei in Gruppe 1 bezogen auf die Ausgangswerte deutlich verschlechtert, während sie in Gruppe 2 noch stabil im Bereich der Ausgangs-Mittelwerte lagen. Die übrigen motorischen Testergebnisse zeigten – wie auch zu den anderen Zeitpunkten – keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen.

5.2.3.6 Vergleich der Mittelwerte beider Gruppen mehr als 24 Monate nach Therapiebeginn

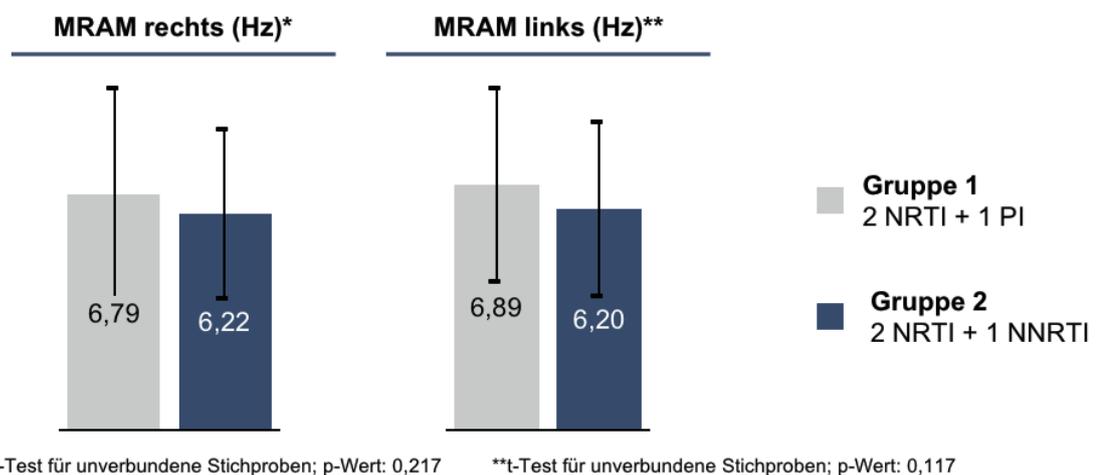


Abbildung 30: Vergleich der MRAM-Mittelwerte nach mehr als 24 Monaten

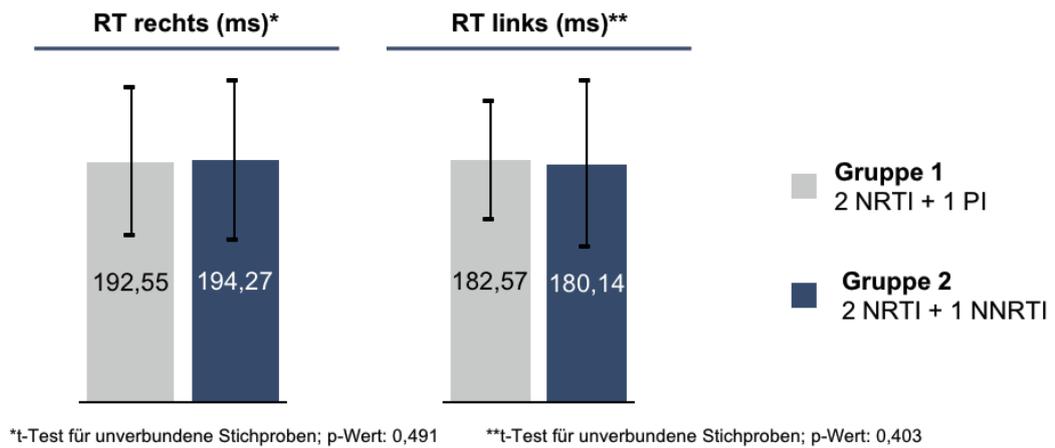


Abbildung 31: Vergleich der RT-Mittelwerte nach mehr als 24 Monaten

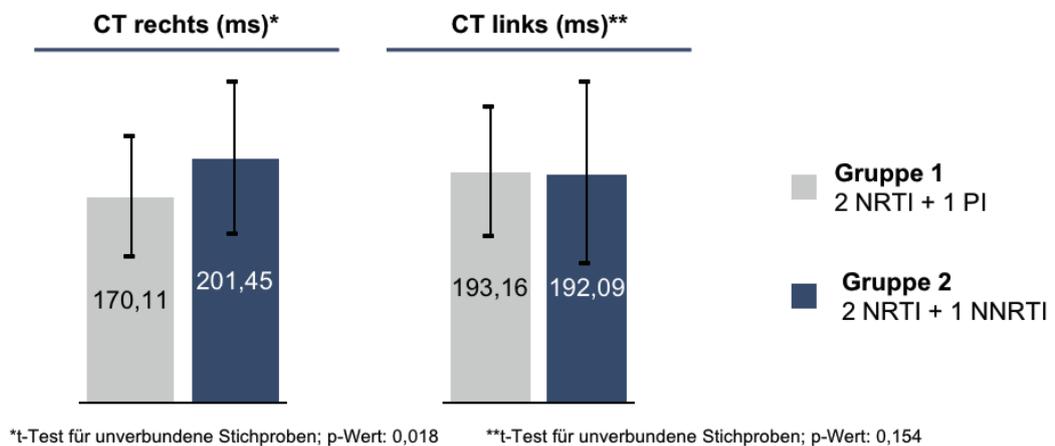


Abbildung 32: Vergleich der CT-Mittelwerte nach mehr als 24 Monaten

Zum Zeitpunkt „>24 Monate nach Therapiebeginn“ (s. Abbildung 30, Abbildung 31, Abbildung 32) bestand im Bereich der Kontraktionszeit der rechten Hand weiter ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied mit einem deutlich besseren Mittelwert in Gruppe 1 („2 NRTI + 1 PI“), verglichen mit Gruppe 2 („2 NRTI + 1 NNRTI“). Auch für die TPF der rechten Hand bestand zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, der allerdings in Betracht der insgesamt nahezu „normalen“ - im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv kaum veränderten TPF - vernachlässigt werden kann. Bezüglich der anderen Parameter, insbesondere der Reaktionszeit, bestanden zu diesem Zeitpunkt auf keiner Seite mehr Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Betrachtet man erneut die unterschiedlich starken Veränderungen der Mittelwerte bezogen auf die Ausgangs-Mittelwerte, fiel auf, dass sich die Mittelwerte in Gruppe 2, sowohl der Kontraktions- als auch der Reaktionszeit-

ten, mehr als 24 Monate nach Einleitung der Initialtherapien, etwas stärker verschlechtert hatten als bei Patienten aus Gruppe 1.

5.2.3.7 Statistisch signifikante Unterschiede

Zeitpunkt	Parameter	Mittelwert Gruppe 1	Mittelwert Gruppe 2	p-Wert
Vor Therapiebeginn	RT rechts (ms)	174,81	165,69	0,043
	CT rechts (ms)	160,86	179,38	0,046
12 Monate nach Therapiebeginn	RT rechts (ms)	172,7	158,13	0,025
24 Monate nach Therapiebeginn	RT links (ms)	181,43	176,59	0,044
>24 Monate nach Therapiebeginn	CT rechts (ms)	170,11	201,45	0,018

Tabelle 6: Statistisch signifikante Unterschiede der motorischen Testparameter zwischen beiden Initialtherapie-Gruppen, Mittelwerte angegeben in ms

5.3 Ergebnisse Hamilton-Depression-Scale

5.3.1 Ergebnisse Gruppe 1 (2 NRTI + 1 PI)

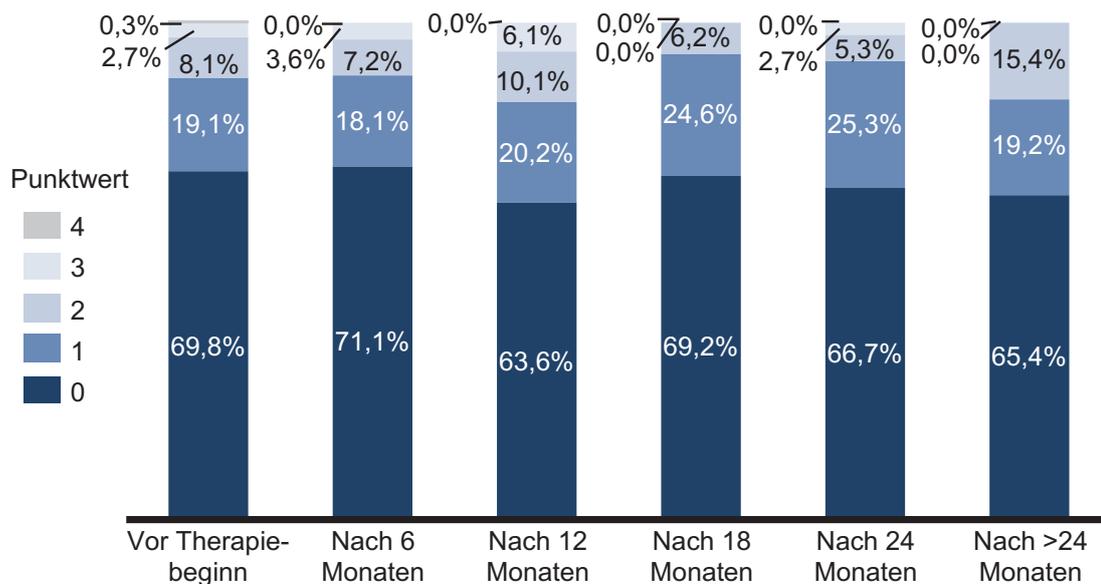


Abbildung 33: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Depression der HDS Gruppe 1

Bezüglich der Kategorie Depression (s. Abbildung 33) nahm der Anteil der Patienten mit 0 Punkten (keine Symptome) im gesamten Therapieverlauf den größten Anteil der Patienten ein. Dabei bestanden vor Therapiebeginn bei 70% der Patienten keine Zeichen einer Depression, nach >24 Monaten sank dieser Anteil leicht ab auf 65% der Patienten. Gleichzeitig stieg der Anteil der Patienten mit einem oder zwei Punkten im Therapieverlauf etwas an. Zusammenfassend kam es also nach Einleitung der Initialtherapie zu einer leichten Zunahme von Depressivität.

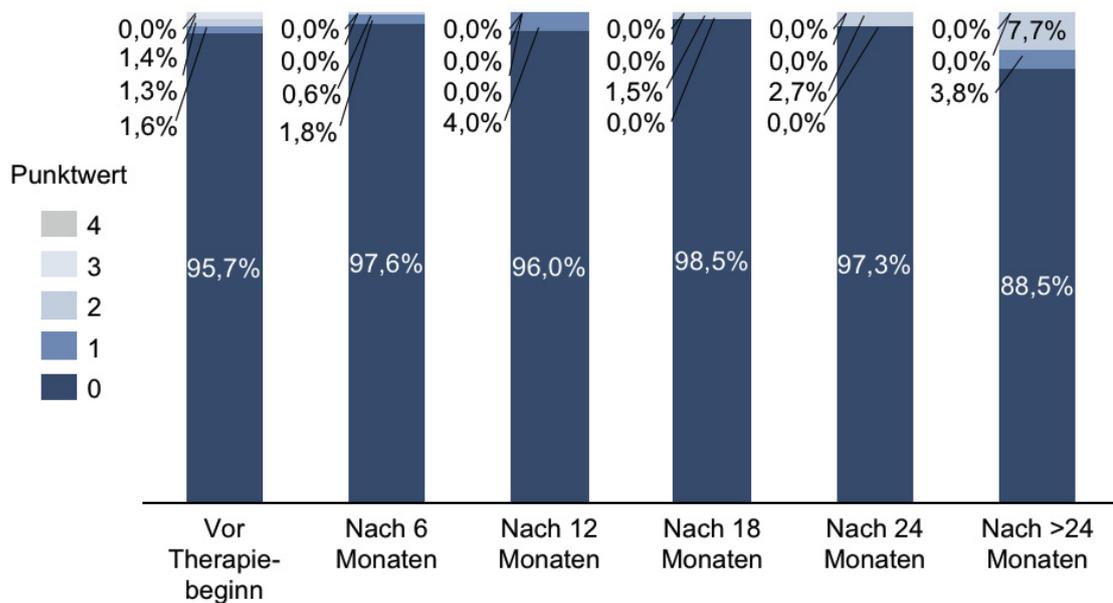


Abbildung 34: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Suizidgedanken der HDS Gruppe 1

In der Kategorie „Suizidgedanken“ (s. Abbildung 34) zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum die meisten Patienten einen Score von 0, also keine Suizidgedanken. Nur ein sehr geringer Prozentsatz erreichte zwischenzeitlich einen Wert von 1 oder 2 Punkten, kein Patient erreichte 4 Punkte. Im Verlauf der Initialtherapie veränderte sich diese Verteilung kaum, mit Ausnahme der Zeitpunkte >24 Monate nach Therapiebeginn. Hier gaben nur noch 89% der Patienten an, keine Suizidgedanken zu haben, während immerin knapp 8% einen „Todeswunsch“ äußerten.

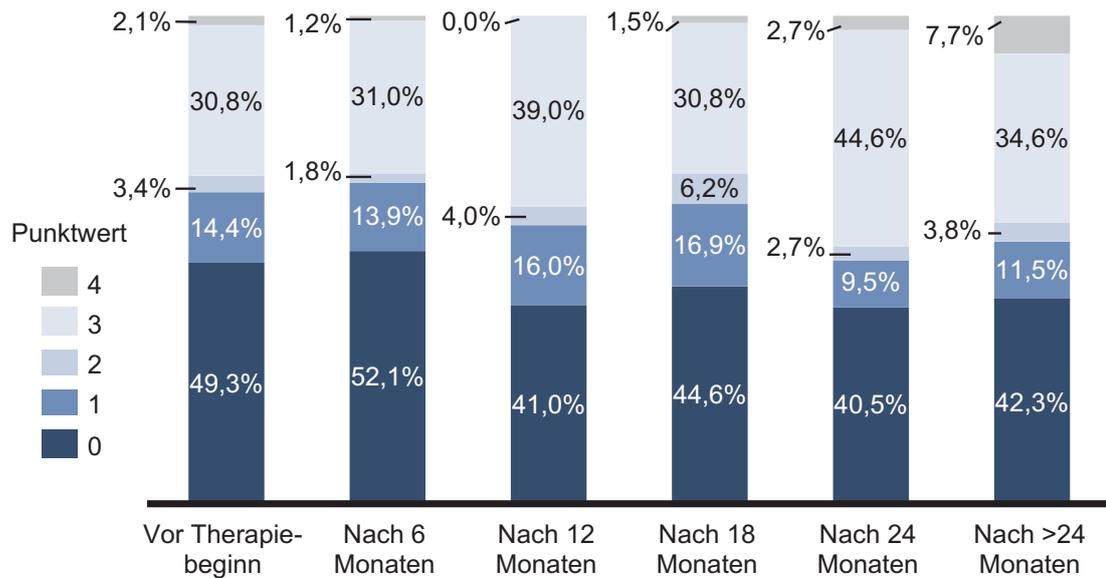


Abbildung 35: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Arbeitsbeeinträchtigung der HDS Gruppe 1

Zunächst fiel auf, dass die Arbeitsbeeinträchtigung (s. Abbildung 35) im Vergleich zu den anderen in der Hamilton-Depression-Scale abgefragten Symptomen relativ deutlich war. So gaben im gesamten Beobachtungszeitraum nur zwischen 40 und 50% der Patienten an, nicht in ihrer Arbeit beeinträchtigt zu sein. Dieser Anteil wurde im Laufe der Therapiezeit tendenziell etwas geringer. Der zweitgrößte Anteil der Patienten erreichte in dieser Kategorie bereits 3 Punkte. Der Anteil von Patienten, die angaben, in ihrer Arbeit eingeschränkt zu sein, nahm im Therapieverlauf zu und erreichte 24 Monate nach Therapiebeginn sein Maximum.

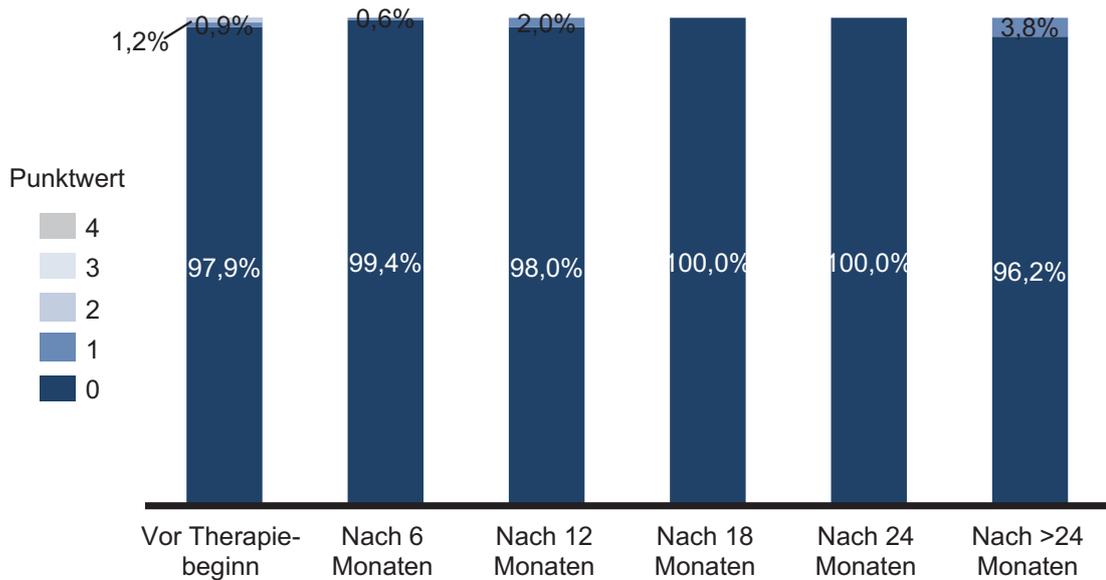


Abbildung 36: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Schuldgefühle der HDS Gruppe 1

Schuldgefühle (s. Abbildung 36) fanden sich über den gesamten Beobachtungszeitraum nahezu bei keinem Patienten.

5.3.2 Ergebnisse Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI)

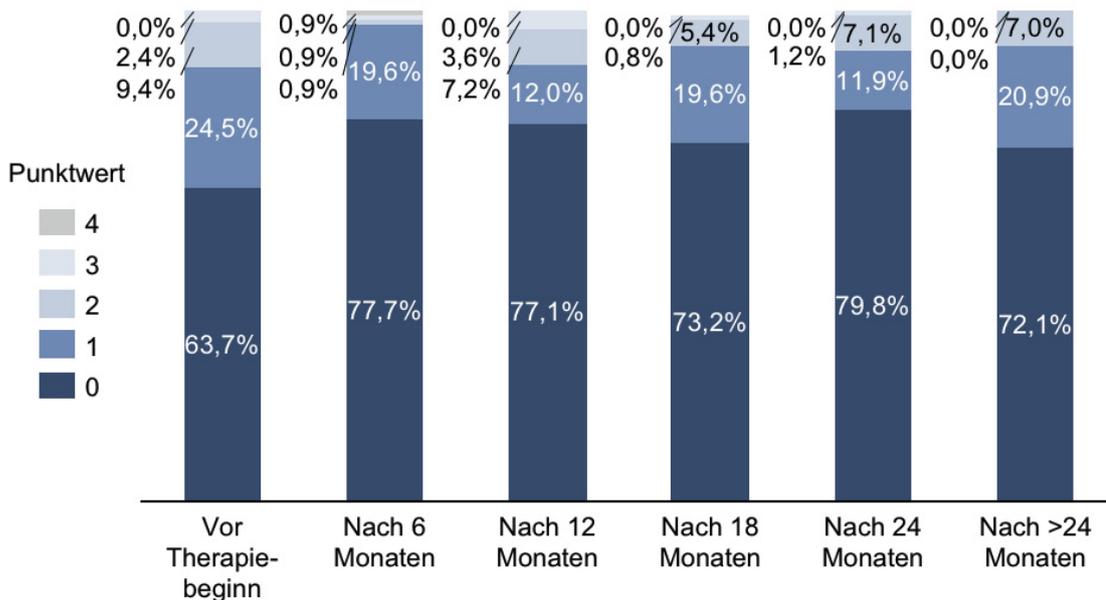


Abbildung 37: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Depression der HDS Gruppe 2

Bei dem Item „Depression“ (s. Abbildung 37) fiel in Gruppe 2 auf, dass die Gruppengrößen im Therapieverlauf insgesamt sehr stark schwankten. Der mit etwa 75% der Patienten größte Anteil zeigte – ähnlich wie in Gruppe 1 – über alle Untersuchungszeitpunkte keine Symptome einer Depression. Der mit rund 20% zweitgrößte Anteil erreichte einen Punkt, dann folgten in absteigender Häufigkeit die Punktwerte 2, 3 und 4. Dabei zeigte sich nach Beginn der Initialtherapie mit einem NNRTI ein leicht positiver Therapieeffekt.

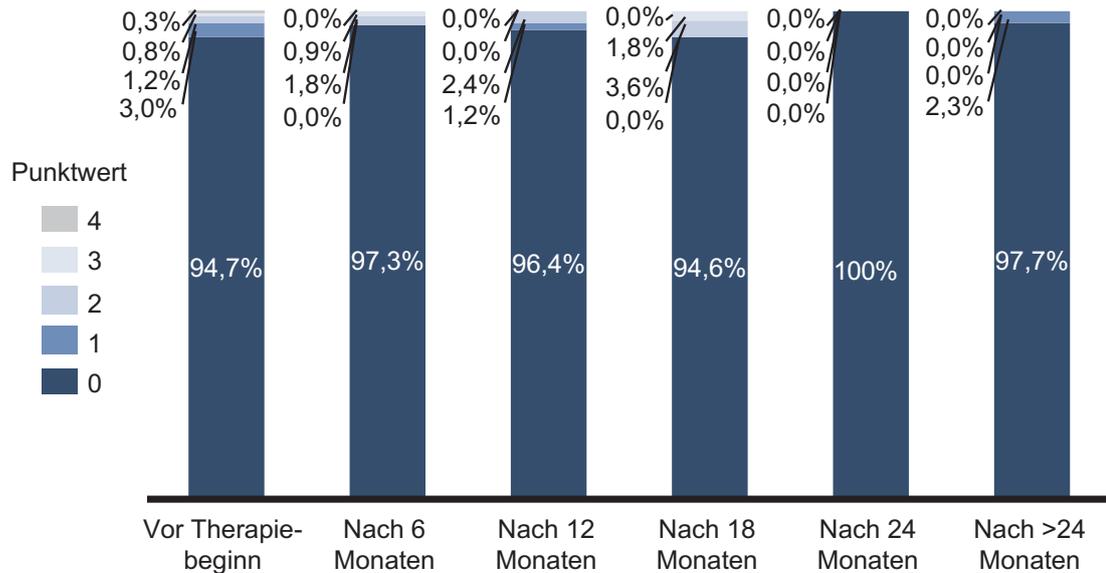


Abbildung 38: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Suizidgedanken der HDS Gruppe 2

Die Patienten zeigten größtenteils keine Anzeichen für Suizidalität (s. Abbildung 38). Nur ein sehr geringer Prozentsatz des Kollektivs zeigte leichte Hinweise für eine Suizidalität. Ein verschwindend geringer Anteil der Patienten erreichte zwischenzeitlich einen Score von 3 oder 4.

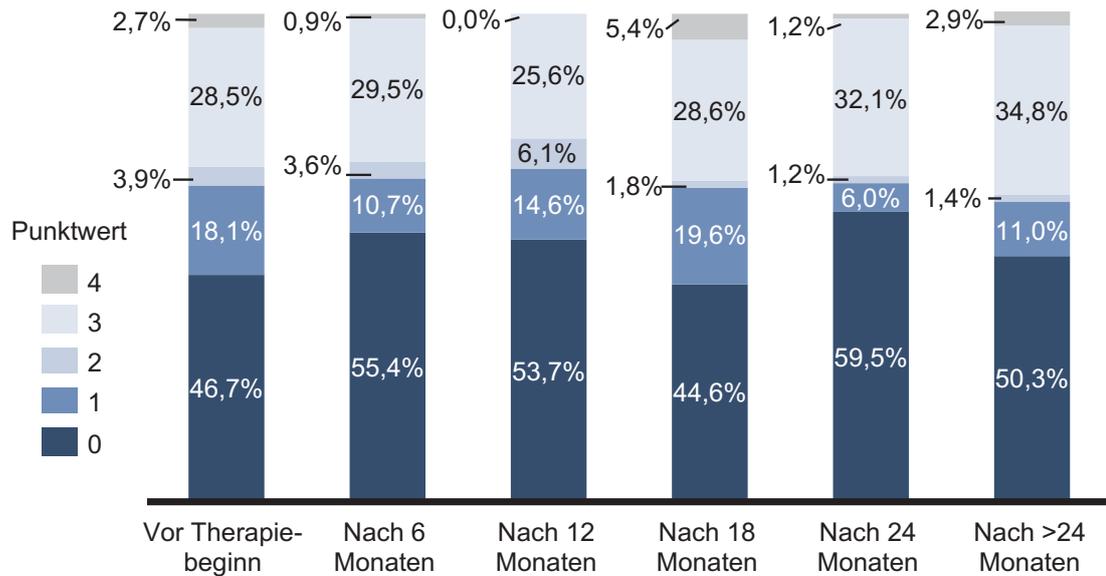


Abbildung 39: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Arbeitsbeeinträchtigung der HDS Gruppe 2

Auch in dieser Therapiegruppe schien die Arbeitsbeeinträchtigung (s. Abbildung 39) der Bereich zu sein, in dem sich die Patienten am stärksten beeinträchtigt fühlten. Rund 50% der Patienten gaben über den gesamten Beobachtungszeitraum eine leichte Beeinträchtigung bei der Arbeit an. Zumindest im ersten Jahr nahm der Anteil der Patienten, die sich stärker beeinträchtigt fühlten, etwas ab. Begleitend kam es zu einer Zunahme der Gruppengröße von Patienten mit 0 Punkten. >24 Monate nach Therapiebeginn erreichten die Gruppen bis auf eine leichte Abnahme des Patientenanteils, der 0 oder 1 Punkt erreichte, zugunsten der höheren Beeinträchtigungsstufen nahezu wieder die Ausgangsverteilung.

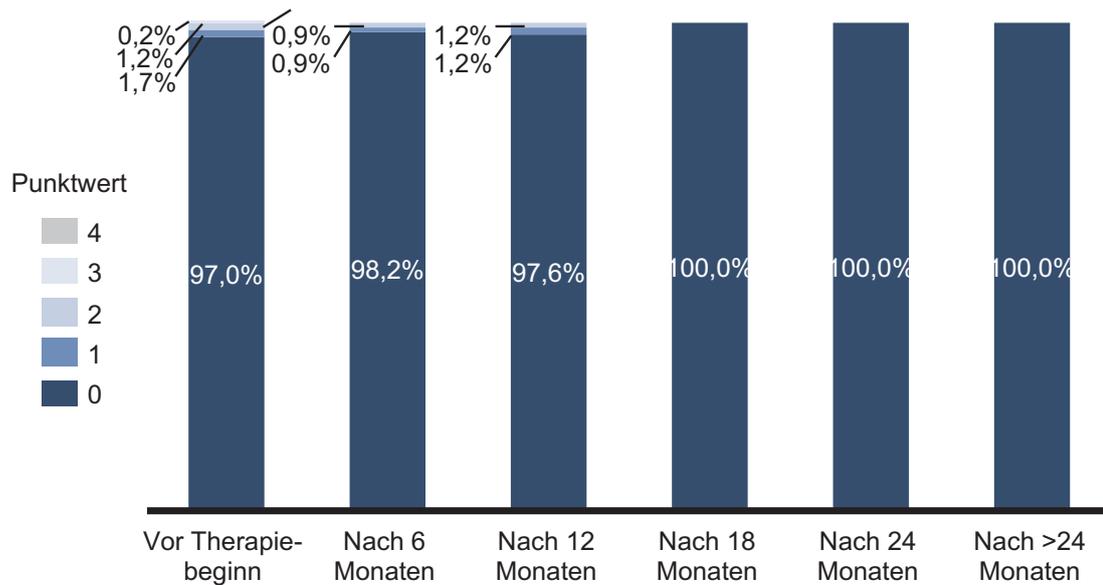


Abbildung 40: Darstellung der prozentualen Patientenverteilung auf die verschiedenen Schweregrade der Kategorie Schuldgefühle der HDS Gruppe 2

Ähnlich wie in Gruppe 1 hatten auch in Gruppe 2 (s. Abbildung 40) über den gesamten Studienzeitraum kaum Patienten Schuldgefühle.

5.3.3 Vergleich der Ergebnisse der Hamilton-Depression-Scale beider Gruppen

5.3.3.1 Schuldgefühle

In beiden Therapiegruppen und konstant über den gesamten Beobachtungszeitraum gaben nahezu alle Patienten an, keine Schuldgefühle im Zusammenhang mit ihrer HIV-Infektion zu haben.

Punktwert	Vor Ther.-beginn		Nach 6 Monaten		Nach 12 Monaten		Nach 18 Monaten		Nach 24 Monaten		Nach >24 Monaten	
	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2	Gr.1	Gr.2
0	97,9	97,0	99,4	98,2	98,0	97,6	100	100	100	100	96,2	100
1	0,9	1,7	0,6	0,9	2,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	0,0
2	1,2	1,2	0,0	0,9	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 7: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Schuldgefühle der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

5.3.3.2 Depression

Der Bereich, den der zweitgrößte Anteil der in der Studie untersuchten Patienten bejahete, war die Depressivität. Dabei fand sich in beiden Therapiegruppen eine ähnliche Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Schweregrade der Depression. In beiden Gruppen wies der größte Anteil der Patienten (65-80%) keine Anzeichen für eine Depression auf. Bei dem zweitgrößten Teil der Patienten, in beiden Gruppen etwa 15-25%, konnten immerhin leichte Symptome von Depressivität gefunden werden. Dann folgten in absteigender Gruppengröße Patienten mit 2 oder 3 Punkten. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 erreichte im Verlauf der Initialtherapie kaum ein Patient 4 Punkte. In der Patientengruppe, die eine PI-basierte Therapie erhielt, war der Anteil von Patienten, die keine Symptome einer Depression zeigten, über den gesamten Beobachtungszeitraum etwas kleiner als in der Gruppe, in der eine NNRTI-basierte Initialtherapie erfolgte. Zudem schien es in der „PI-Gruppe“ im Verlauf der Initialtherapie eine leichte Zunahme der Depressivität zu geben. In Gruppe 2 hingegen ließ sich bei sehr starken Schwankungen ein minimaler positiver Therapieeffekt erkennen.

Punktwert	Vor Ther.-beg.		Nach 6 Monaten		Nach 12 Monaten		Nach 18 Monaten		Nach 24 Monaten		Nach >24 Monaten	
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2
0	69,8	63,7	71,1	77,7	63,6	77,1	69,2	73,2	66,7	79,8	65,4	72,1
1	19,1	24,5	18,1	19,6	20,2	12,0	24,6	19,6	25,3	11,9	19,2	20,9
2	8,1	9,4	7,2	0,9	10,1	7,2	6,2	5,4	5,3	7,1	15,4	7,0
3	2,7	2,4	3,6	0,9	6,1	3,6	0,0	0,8	2,7	1,2	0,0	0,0
4	0,3	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 8: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Depression der Hamilton Depressionskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

5.3.3.3 Arbeitsbeeinträchtigung

Die Arbeitsbeeinträchtigung stellte den Bereich dar, welcher Patienten unabhängig von der Art der Initialtherapie mit Abstand am stärksten belastete. Sowohl in Gruppe 1, als auch in Gruppe 2, war die Arbeitsbeeinträchtigung der Bereich, in dem die meisten Patienten – in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum rund 50% – bestenfalls eine leichte Beeinträchtigung durch die bestehende HIV-Infektion angaben. Im Vergleich beider Gruppen zeigte Gruppe 1 über den gesamten Beobachtungszeitraum etwas weniger Patienten mit einem Score von 0 Punkten und gleichzeitig einen etwas höheren Patientenanteil mit 3 Punkten, also einer höheren Beeinträchtigung im Bereich der Arbeit als Gruppe 2 mit einer NNRTI-beinhaltenen Initialtherapie. Dabei nahm der Anteil von Patienten, die eine Arbeitsbeeinträchtigung angaben in Gruppe 1 im Therapieverlauf etwas zu. In Gruppe 2 hingegen nahm der Anteil von Patienten, welche Beeinträchtigungen im Bereich der Arbeit oder sonstiger alltäglicher Tätigkeiten angaben, zumindest im 1. Jahr der Initialtherapie, leicht ab. Nach mehr als 24 Monaten nahm der Patientenanteil mit einer Arbeitsbeeinträchtigung jedoch auch hier wieder zu, Gruppe 2 erreichte nach über 2 Jahren nahezu wieder die Ausgangswerte.

Punktwert	Vor Ther.-beginn		Nach 6 Monaten		Nach 12 Monaten		Nach 18 Monaten		Nach 24 Monaten		Nach >24 Monaten	
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2
0	49,3	46,7	52,1	55,4	41,0	53,7	44,6	44,6	40,5	59,5	42,3	53,5
1	14,4	18,1	13,9	10,7	16,0	14,6	16,9	19,6	9,5	6,0	11,5	11,6
2	3,4	3,9	1,8	3,6	4,0	6,1	6,2	1,8	2,7	1,2	3,8	1,4
3	30,8	28,5	31,0	29,5	39,0	25,6	30,8	28,6	44,6	32,1	34,6	34,8
4	2,1	2,7	1,2	0,9	0,0	0,0	1,5	5,4	2,7	1,2	7,7	2,9

Tabelle 9: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Arbeitsbeeinträchtigung der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

5.3.3.4 Suizidgedanken

In der Kategorie „Suizidgedanken“ zeigte sich zwischen beiden Gruppen kaum ein Unterschied bezüglich der Gruppengröße. Über den gesamten Beobachtungszeitraum gaben in beiden Gruppen etwa 95% der Patienten an, keine Suizidgedanken zu haben. Einzige Ausnahme bildeten die Zeitpunkte „mehr als 24 Monate“. Hier gaben in Gruppe 1 immerhin etwa 10% der Patienten an, ihr Leben nicht lebenswert zu finden oder äußerten sogar einen Todeswunsch.

Punktwert	Vor Ther.-beginn		Nach 6 Monaten		Nach 12 Monaten		Nach 18 Monaten		Nach 24 Monaten		Nach >24 Monaten	
	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 1	Gr. 2
0	95,7	94,7	97,6	97,3	96,0	96,4	98,5	94,6	97,3	100	88,5	97,7
1	1,6	3,0	1,8	0,0	4,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	2,3
2	1,3	1,2	0,6	1,8	0,0	2,4	1,5	3,6	2,7	0,0	7,7	0,0
3	1,4	0,8	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0	0,0
4	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 10: Patientenaufteilung beider Gruppen in der Kategorie Suizidgedanken der Hamilton Depressionsskala, angegeben in Prozent, zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

5.4 Ergebnisse der Infektionsmarker im Plasma

5.4.1 Ergebnisse Gruppe 1 (2 NRTI + 1 PI)

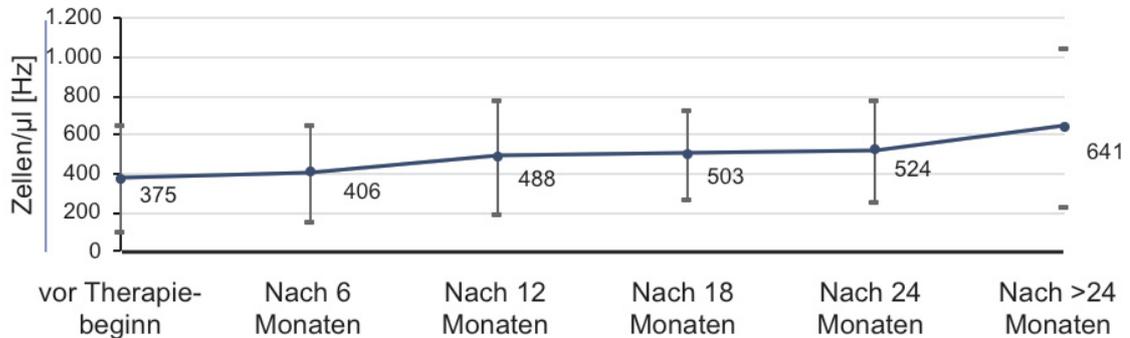


Abbildung 41: Mittelwerte der CD₄⁺-Zellzahl Gruppe 1

Die vorangehende Abbildung (s. Abbildung 41) zeigt den Verlauf der Mittelwerte der CD₄⁺-Zellzahl in Gruppe 1 zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Nach einem Ausgangswert von 375 Zellen/µl stieg der CD₄⁺-Mittelwert kontinuierlich bis zu einem Maximum von 641 Zellen/µl nach >24 Monaten Initialtherapie an. Hier zeigte sich also ein deutlicher und - im Vergleich zu den Auswirkungen auf die motorischen Testparameter - andauernder Therapieeffekt durch die Einleitung der Initialtherapie mit einem PI-haltigen Therapieregime.

	vor Therapie -beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
≤ 200/µl	39,7	31,5	26,8	10,6	13,3	4,2
201-499/µl	32,7	37,8	30,9	47,0	44,0	20,8
≥ 500/µl	27,6	30,7	42,3	42,4	42,7	75,0

Tabelle 11: prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen CD₄⁺-Zellzahl-Gruppen Gruppe 1

Diese Tabelle (s. Tabelle 11) stellt die prozentuale Verteilung der Patienten in den unterschiedlichen Zellzahl-Gruppen über die Zeit der Initialtherapie dar. Auch in dieser Ansicht ist der positive und anhaltende Effekt der PI-basierten Initialtherapie sehr deutlich. Nach Einleitung der Initialtherapie nahm der Anteil der Patienten, die weniger als 200 CD₄⁺-Zellen hatten, deutlich von initial knapp 40% vor Therapiebeginn auf 4 % nach >24 Monaten ab. Gleichzeitig stieg der Anteil der Patienten mit mehr als 500

CD4⁺-Zellen im Verlauf von knapp 30% vor Therapiebeginn auf etwa 42% im zweiten Therapiejahr und 75% nach >24 Monaten an. Der Anteil der Patienten, deren CD4⁺-Zellzahl zwischen 201 und 499 Zellen/ μ l lag, blieb relativ konstant, nahm nach >24 Monaten unter Initialtherapie eher etwas ab.

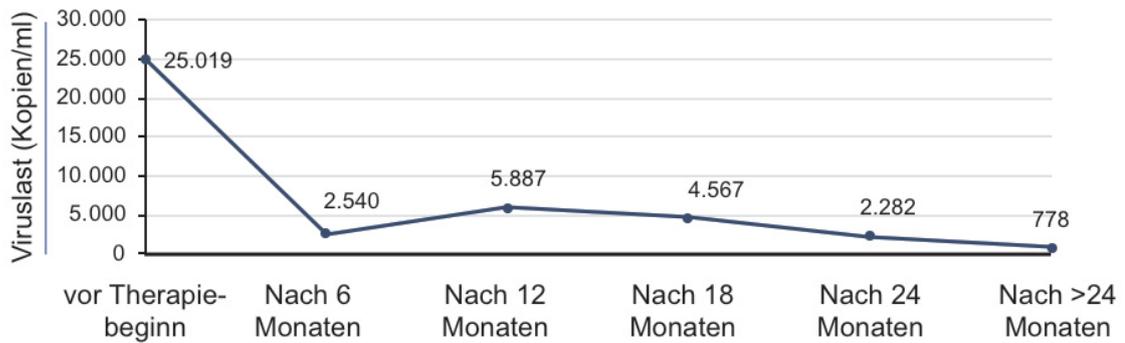


Abbildung 42: Mittelwerte der Viruslast Gruppe 1

In dieser Abbildung (s. Abbildung 42) wird der Verlauf der Viruslast über den Zeitraum der Initialtherapie mit zwei NRTIs und einem PI dargestellt. Nach einem Ausgangswert vor Therapiebeginn von etwa 25.000 Viruskopien/ml Plasma fiel die Anzahl der Viren im Plasma relativ rasch ab und erreichte >24 Monate nach Beginn der Initialtherapie ein Minimum von 780 Viren/ml. Auch bezüglich der Viruslast bestand also ein ausgeprägter und langanhaltender positiver Effekt der PI-basierten Initialtherapie.

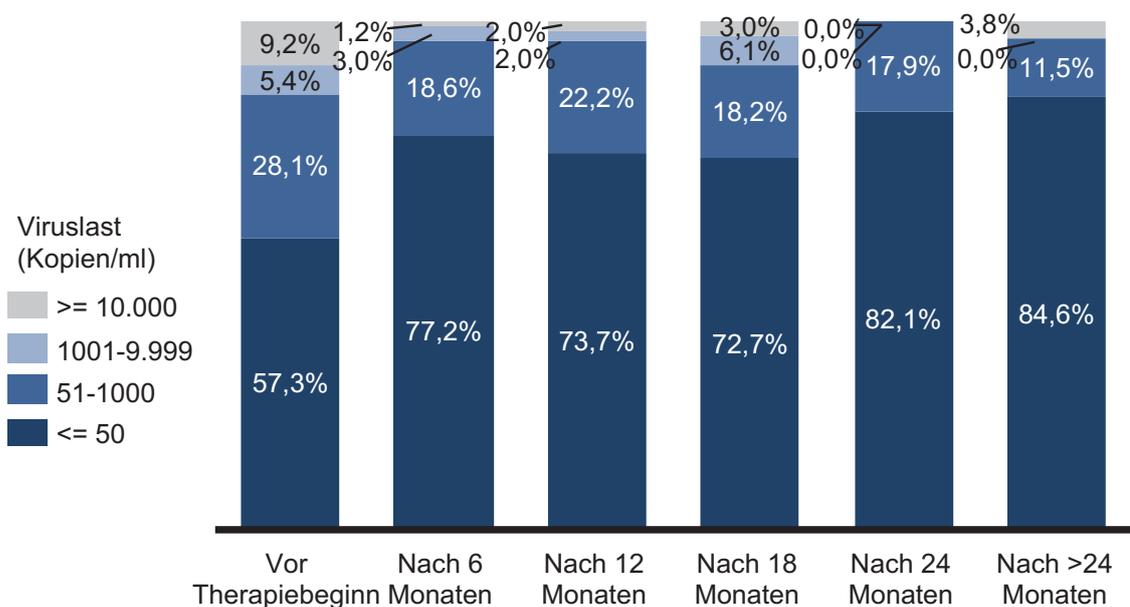


Abbildung 43: Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Viruslast-Gruppen Gruppe 1

Diese Abbildung (s. Abbildung 43) verdeutlicht, wie es nach Einleitung der Initialtherapie erwartungsgemäß zu einer raschen und deutlichen Zunahme des Patientenanteils mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze kam. Im Gegenzug nahmen die Patientenanteile in den Viruslastgruppen „51-1000 Kopien pro ml“, „1001-9.999 Kopien pro ml“ und „mehr als 10.000 Kopien pro ml“ deutlich ab.

5.4.2 Ergebnisse Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI)

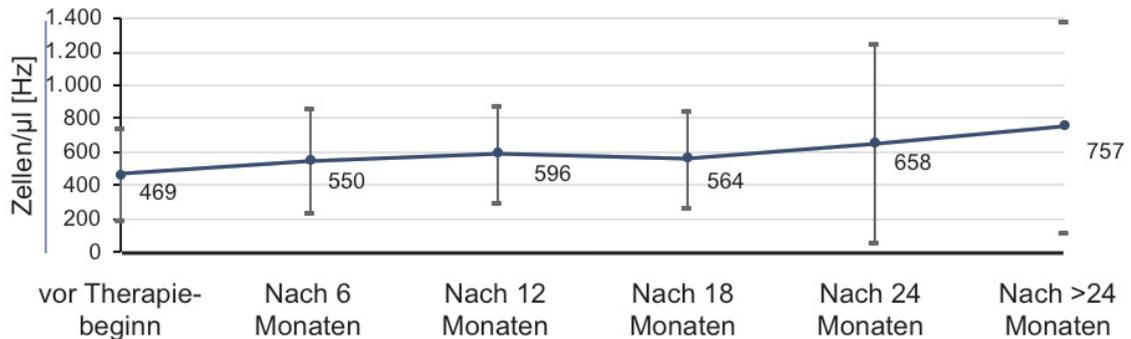


Abbildung 44: Mittelwerte der CD₄⁺-Zellzahl Gruppe 2

In der vorangehenden Abbildung (s. Abbildung 44) wird der Verlauf der Mittelwerte der CD₄⁺-Zellzahl in Gruppe 2 dargestellt. Vor Beginn der Initialtherapie lag die durchschnittliche CD₄⁺-Zellzahl bei 469 Zellen/µl. Dieser Wert stieg nach Beginn der Initialtherapie kontinuierlich an und lag zum Zeitpunkt >24 Monate nach Therapiebeginn bei 757 Zellen/µl. Auch in dieser Gruppe von Patienten, welche eine NNRTI-basierte Initialtherapie erhielten, zeigte sich also ein deutlicher und anhaltender CD₄⁺-Zellzahl-Anstieg, vergleichbar mit Patienten aus Gruppe 1.

	vor Therapie -beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
≤ 200/µl	22,1	13,6	8,4	12,3	9,3	2,4
201-499/µl	38,4	38,1	41,0	33,3	22,1	14,3
≥ 500/µl	39,5	48,3	50,6	54,4	68,6	83,3

Tabelle 12: prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen CD₄⁺-Zellzahl-Gruppen Gruppe 2

Auch in Gruppe 2 nahm die Gruppe „≤200 CD₄⁺-Zellen/µl“ kontinuierlich ab (s. Tabelle 12), während die Gruppe „≥500 CD₄⁺-Zellen“, die während des gesamten Beobach-

tungszeitraums den größten Patientenanteil hatte, im Therapieverlauf deutlich an Größe gewann. Den zweitgrößten Patientenanteil hatte zu jedem Zeitpunkt die „Gruppe 201-499 CD4⁺-Zellen“. Dieser Anteil nahm im Verlauf deutlich ab - zugunsten der Gruppe mit mehr als 500 CD4⁺-Zellen.

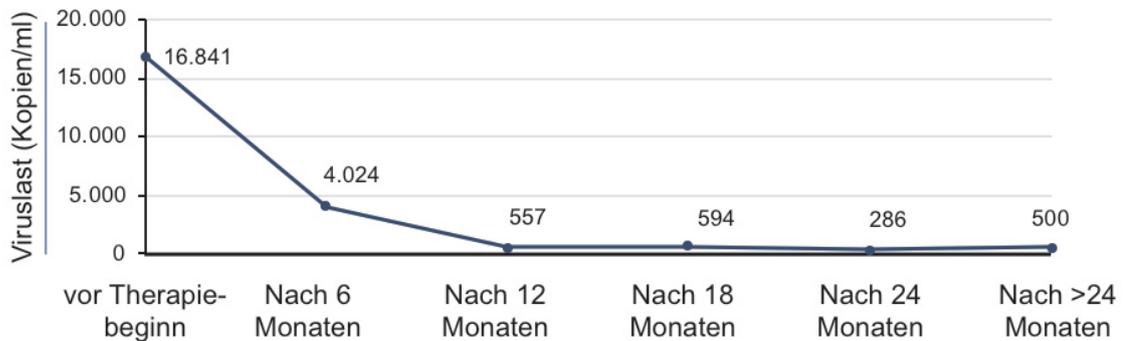


Abbildung 45: Mittelwerte der Viruslast Gruppe 2

Diese Abbildung (s. Abbildung 45) zeigt den Verlauf der Viruslast-Mittelwerte im Verlauf der Initialtherapie mit zwei NRTIs und einem NNRTI. Der Ausgangswert der Viruslast vor Therapiebeginn betrug in Gruppe 2 16.800 Kopien/ml. Nach Beginn der Initialtherapie kam es auch in dieser Gruppe zu einem deutlichen Abfall der Viruslast im Plasma. Zum Zeitpunkt >24 Monate nach Therapiebeginn stieg diese dann wieder leicht an, lag mit 500 Kopien/ml aber weiterhin deutlich unterhalb des Ausgangswertes.

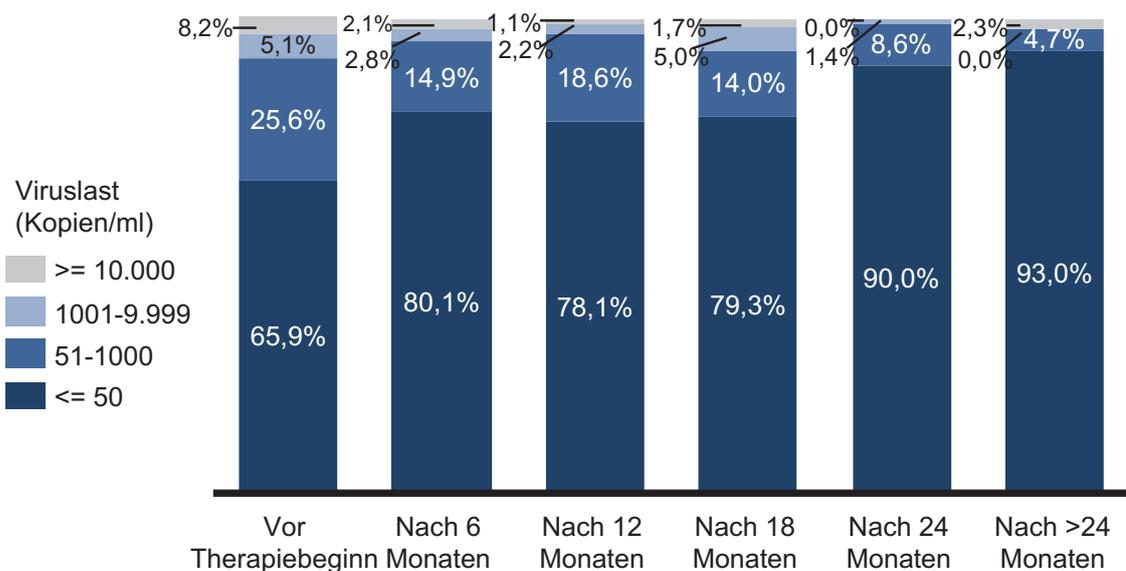


Abbildung 46: prozentuale Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Viruslast-Gruppen Gruppe 2

Auch in Gruppe 2 kam es nach Einleitung der Initialtherapie zu einer starken und kontinuierlichen Zunahme des Patientenanteils mit einer nicht nachweisbaren Viruslast – von 66% vor Therapiebeginn auf 93% nach >24 Monaten (s. Abbildung 46). Im Gegenzug kam es zu einem deutlichen Abfall des Patientenanteils in allen anderen Gruppen mit einer höheren Viruslast („51-1000/ml“, „1001-9.999/ml“ und „mehr als 10.000/ml“). Auch in dieser Darstellung der Verteilung von Patienten in verschiedenen Viruslast-Gruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten ist also ein deutlicher und dauerhaft positiver Therapieeffekt erkennbar.

5.4.3 Vergleich der Mittelwerte der Infektionsmarker beider Gruppen

Folgende Abbildungen (s. Abbildung 47, Abbildung 48, Abbildung 49, Abbildung 50, Abbildung 51, Abbildung 52) zeigen einen Vergleich der Mittelwerte der Infektionsparameter CD4⁺-Zellzahl und Viruslast zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten, jeweils mit Angabe der Signifikanz des Unterschiedes.

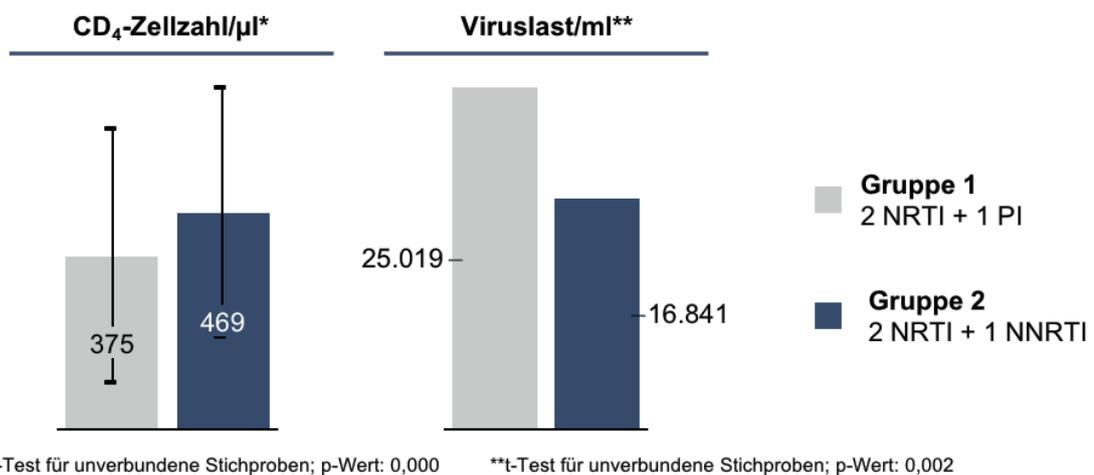


Abbildung 47: Vergleich Infektionsparameter vor Therapiebeginn

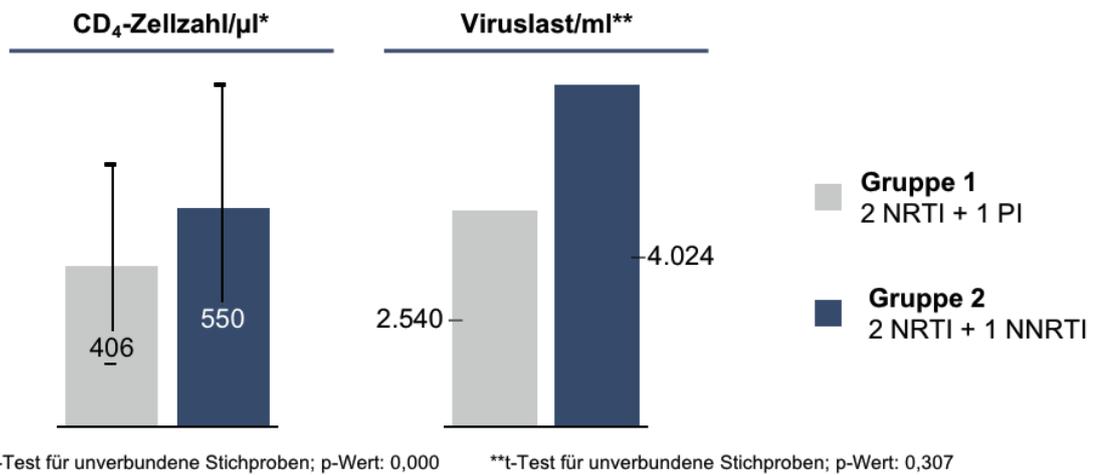


Abbildung 48: Vergleich Infektionsparameter nach 6 Monaten

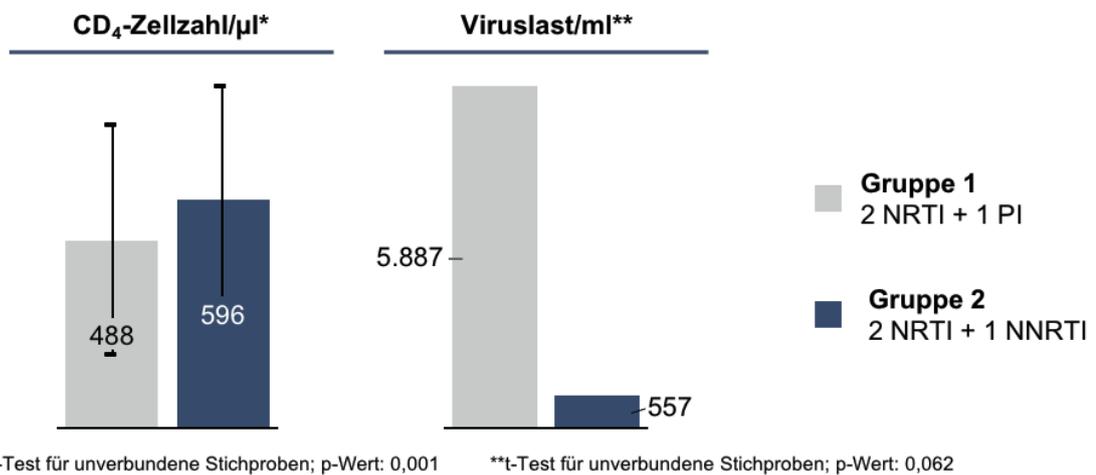


Abbildung 49: Vergleich Infektionsparameter nach 12 Monaten

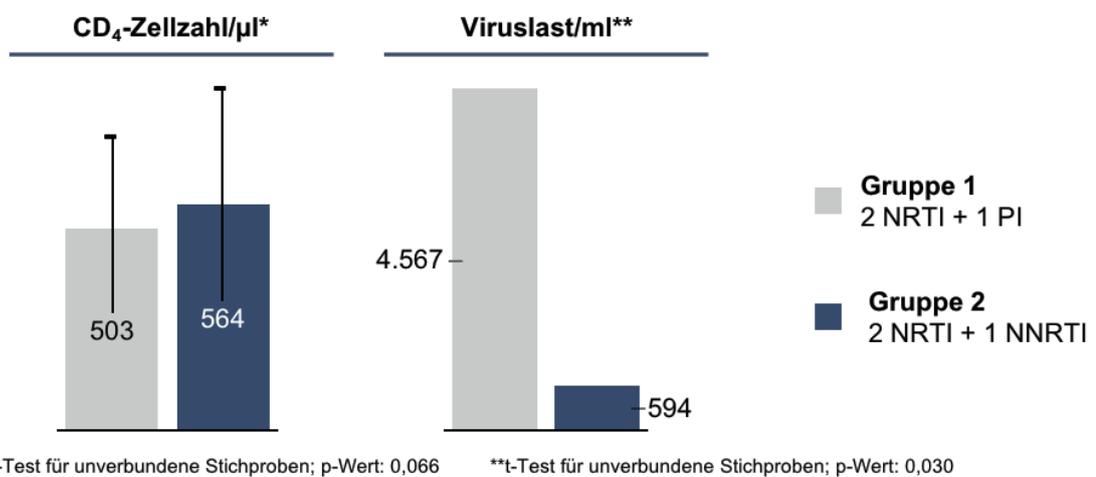


Abbildung 50: Vergleich Infektionsparameter nach 18 Monaten

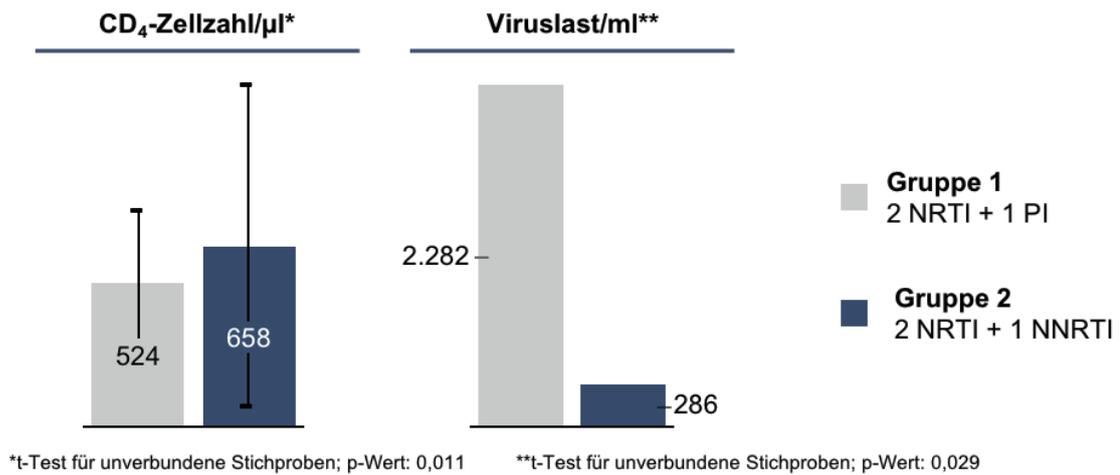


Abbildung 51: Vergleich Infektionsparameter nach 24 Monaten

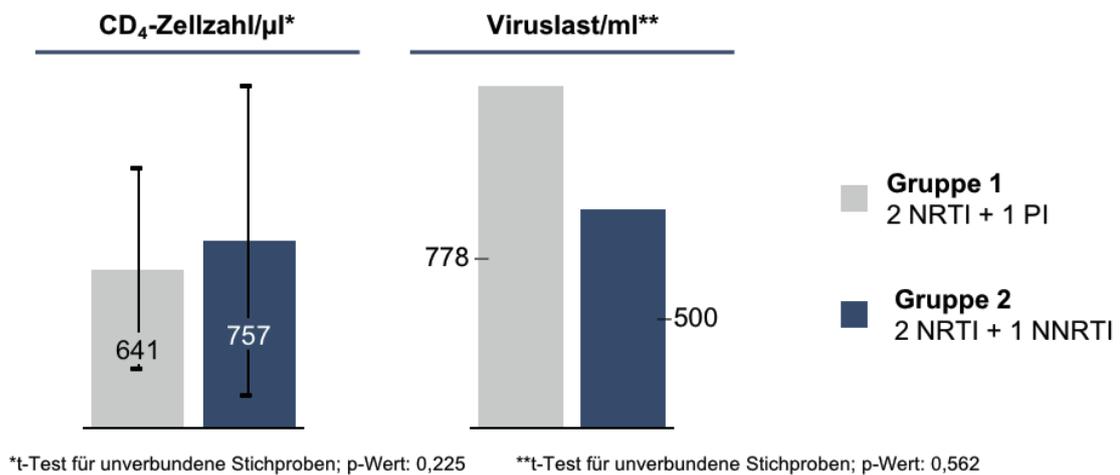


Abbildung 52: Vergleich Infektionsparameter nach >24 Monaten

Bei dem Vergleich der Infektionsparameter beider Gruppen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten fiel zunächst auf, dass bereits vor Beginn der verschiedenen Initialtherapien die Ausgangswerte sowohl der CD₄⁺-Zellzahlen als auch der Viruslasten signifikant unterschiedlich waren mit besseren Werten für Gruppe 2 (2 NRTI + 1 NNRTI). Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit bestehen, zu vielen Untersuchungszeitpunkten mit statistischer Signifikanz. In beiden Therapiegruppen zeigte sich nach Einleitung der Initialtherapie eine deutliche und bis zum Zeitpunkt >24 Monate nach Therapiebeginn kontinuierliche Zunahme der CD₄⁺-Zellzahl bei einem gleichzeitigen Abfall der Plasma-Viruslast. Dabei waren im Therapieverlauf die Mittelwerte der CD₄⁺-Zellzahlen von Patienten aus Gruppe 2 zu jedem Untersuchungszeitpunkt höher und die Viruslasten niedriger als die

Mittelwerte von Patienten aus Gruppe 1. Auch 24 Monate nach Beginn der Initialtherapie zeigten Patienten mit einer NNRTI-basierten Therapie eine signifikant höhere CD4⁺-Zellzahl bei gleichzeitig signifikant geringerer Viruslast als diejenigen mit einer PI enthaltenden Therapie. Nach mehr als 24 Monaten bestand dieser Unterschied weiter, hier allerdings ohne statistische Signifikanz.

Zusätzlich gab es in Gruppe 2 zu allen Untersuchungszeitpunkten deutlich mehr Patienten, die mehr als 500 CD4⁺-Zellen pro μ l und eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien pro ml hatten. Allerdings bestanden in Gruppe 2 bereits signifikant bessere Ausgangswerte, was die Wahl der Initialtherapie beeinflusst hat.

Zeitpunkt	Parameter	Mittelwert Gruppe 1	Mittelwert Gruppe 2	p-Wert
Vor Therapiebeginn	CD4 ⁺ -Zellzahl	375,18	468,91	0
	Viruslast	25.019,38	16.841,11	0,002
6 Monate nach Therapiebeginn	CD4 ⁺ -Zellzahl	405,8	550,23	0
12 Monate nach Therapiebeginn	CD4 ⁺ -Zellzahl	487,89	596,19	0,001
18 Monate nach Therapiebeginn	Viruslast	4.567,12	593,82	0,03
24 Monate nach Therapiebeginn	CD4 ⁺ -Zellzahl	524,04	657,65	0,011
	Viruslast	2.282,35	286,44	0,029

Tabelle 13: Statistisch signifikante Unterschiede der Surrogatmarker CD4⁺-Zellzahl (Zellen/ μ l) und Viruslast (Kopien/ml) zwischen beiden Initialtherapiegruppen

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigt sich also, dass Patienten aus Gruppe 2 bezüglich der systemischen Surrogatmarker eine signifikant positivere Entwicklung zeigten – also einen signifikant stärkeren Abfall der Viruslast und zudem einen signifikant stärkeren Anstieg der CD4⁺-Zellzahl – im Vergleich zu Patienten mit einer PI-basierten Therapie in Gruppe 1. Bei einer großen Differenz zwischen den jeweiligen Werten im Therapieverlauf bis >24 Monate nach Einleitung der Initialtherapie, meist verbunden mit einer starken

Signifikanz, bestand dabei bei den Patienten mit einer NNRTI-basierten antiretroviralen Therapie (Gruppe 2) ein etwas größerer Therapieeffekt als bei Patienten, welche eine Initialtherapie mit einem PI (Gruppe 1) erhielten. Dabei muss jedoch die bereits vor Therapiebeginn bestehende deutliche Differenz zwischen beiden Gruppen sowohl bezüglich der CD4⁺-Zellzahl als auch der Viruslast bedacht werden, die die Wahl der Initialtherapie beeinflusst hat. Die bereits vor Therapiebeginn bestehende Differenz im Bereich der Surrogatmarker blieb dabei bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt mehr als 24 Monate nach Therapiebeginn bestehen.

Dieser so deutliche Gruppenunterschied war bei den Ergebnissen der motorischen Untersuchungen nicht zu beobachten. Jedoch bestand auch hier ein Therapieeffekt, allerdings nicht in beiden Therapiegruppen gleichermaßen. Dabei zeigten die Patienten, die mit einem NNRTI-basierten Therapieregime behandelt wurden, einen etwas deutlicheren Therapieeffekt bezüglich der Entwicklung der Reaktionszeiten – verglichen mit den Patienten, die eine Tripeltherapie mit einem PI erhielten. Nach Beginn der Initialtherapie verbesserten sich auf beiden Seiten die Mittelwerte der Reaktionszeit über etwa 18 Monate, dabei nahm – zumindest auf der rechten Seite (dominante Hand) – auch der Patientenanteil mit Werten im Normalbereich in diesem Zeitraum zu. Nach mehr als 24 Monaten mit der NNRTI-basierten Initialtherapie bestand jedoch kein Therapieeffekt mehr, zu diesem Zeitpunkt haben sich die Werte – bezogen auf die Ausgangsmittelwerte – noch verschlechtert. In der Gruppe von Patienten, die eine Therapie mit einem PI erhielt, bestand im Vergleich ein deutlich schwächerer Therapieeffekt. Hier kam es auf der linken Seite (nicht-dominante Hand) zu einer geringfügigen Verbesserung des Mittelwertes im ersten Therapiejahr, auf der rechten Seite blieb der Mittelwert unter der Initialtherapie zumindest stabil. Auch in dieser Gruppe kam es dann im Verlauf auf beiden Seiten wieder zu einer Verschlechterung der Mittelwerte. In der NNRTI-Gruppe bestanden im direkten Vergleich zu fast allen Untersuchungszeitpunkten bessere Mittelwerte, meist sogar mit statistischer Signifikanz.

Im Gegenzug zeigten Patienten der „PI-Initialtherapie-Gruppe“ kürzere und damit bessere Kontraktionszeiten – verglichen mit Patienten aus der „NNRTI-Initialtherapie-Gruppe“. Auf der rechten Seite (dominante Hand) bestand bereits vor Therapiebeginn ein signifikant besserer Mittelwert in der „PI-Gruppe“. Nach Einleitung der Initialtherapie verbesserten sich die Mittelwerte beider Gruppen zunächst deutlich, nach 18 Monaten wurden jedoch wieder die Ausgangswerte erreicht, nach mehr als 24 Monaten waren die Mittelwerte der Kontraktionszeit der rechten Hand in beiden Gruppen schlechter als

die Ausgangswerte vor Therapiebeginn. Diese Verschlechterung war besonders ausgeprägt in der „NNRTI-Gruppe“. Patienten, welche mit einem PI-haltigen Initialtherapie-regime behandelt wurden, zeigten im direkten Vergleich mit Patienten, welche ein NNRTI-basiertes Therapieregime erhielten, zu jedem Untersuchungszeitpunkt bessere Mittelwerte, nach mehr als 24 Monaten bestand dabei sogar ein signifikanter Unterschied. Auf der linken Seite waren bei bereits ähnlichen Ausgangs-Mittelwerten auch die Verläufe unter den verschiedenen Initialtherapien ähnlich. Auch hier verbesserten sich die CT-Mittelwerte im 1. Jahr der Initialtherapie, nach 18 Monaten wurden Werte im Bereich der Ausgangs-Mittelwerte erreicht, nach mehr als 24 Monaten haben sich die Mittelwerte in beiden Gruppen ähnlich stark verschlechtert.

Bezüglich der MRAM beider Seiten zeigten beide Initialtherapie-Gruppen trotz bereits vor Beginn der Initialtherapien maximal geringfügig im Vergleich zur Norm reduzierter Mittelwerte einen positiven und über mehr als 24 Monate anhaltenden Therapieeffekt, signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab es dabei zu keinem Zeitpunkt.

Zusammenfassend sind die systemischen Surrogatmarker der HIV-Infektion (CD4⁺-Zellzahl und Plasma-Viruslast) direkt Therapie-abhängig, die neurologischen Manifestationen sind es nicht.

6 Diskussion

In einem Vergleich verschiedener Studienergebnisse bezüglich der Effektivität einer hochaktiven antiretroviralen Initialtherapie wurde in einer Arbeit von Lee et al. (2014) eine nicht zufriedenstellende Effektivität von durchschnittlich 60% nach einer Dauer von 82 Wochen, also etwa 1,5 Jahren, beschrieben – abhängig von der Art des eingesetzten Therapieregime und mit großen Schwankungen zwischen den einzelnen Studien. Im Verlauf kam es zu einer weiteren Abnahme der Effektivität, nach 2,5 Jahren wurde nur noch bei durchschnittlich 52% der Patienten eine vollständige Viruslast-Suppression erreicht, was bei lebenslanger Behandlungsnotwendigkeit ein Problem darstellt.

Faktoren, die zu einer reduzierten Effektivität führen können, sind zum Beispiel das Maß, in dem die HIV-Infektion bereits fortgeschritten ist – reflektiert durch die CD4⁺-Zellzahl und die Höhe der Plasma-Viruslast vor Therapiebeginn (Stephan et al., 2013), eine mögliche vorherige antiretrovirale Therapie (Rong und Perelson, 2009), ebenso die Therapie-Adhärenz der Patienten oder Resistenzen gegen antiretrovirale Medikamente (Stephan et al., 2013; McCluskey et al., 2019). Auch ist mit verschiedenen Wirkstoffen oder gar ganzen Klassen antiretroviraler Medikamente eine unterschiedlich hohe Effektivität verbunden (Stephan et al., 2013; Haubrich et al., 2011), oder es treten ungünstige Interaktionen auf, welche Adhärenz und Effektivität beeinflussen (Kryst et al., 2015; Hughes et al., 2011).

Die Beeinflussung der Effektivität durch die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn wurde unter anderem in Metaanalysen von Stephan et al. (2013) und Lee et al. (2014) deutlich: in der Gruppe von Patienten mit einer Viruslast von unter 100.000 HIV-RNA-Kopien pro ml Plasma vor Therapiebeginn erreichte im Verlauf ein signifikant größerer Patientenanteil eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze als bei Patienten, die initial eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien pro ml Plasma aufwiesen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Chen et al. in einer 2020 erschienenen Studie – Patienten mit einer Viruslast von mehr als 500.000 Kopien pro ml Plasma vor Therapiebeginn erreichten erst später und insgesamt seltener eine vollständige Suppression der Viruslast als Patienten mit einer geringeren Viruslast vor Therapiebeginn.

Einem biphasischen Verlauf der Reduktion der Plasma-Viruslast folgt eine dritte Phase, in der es trotz antiretroviraler Therapie zu einer in sehr geringem Maße anhaltenden Virusproduktion in langlebigeren Zellen und anderen Kompartimenten wie zum Bei-

spiel dem ZNS kommt, selbst im Falle einer eigentlich effektiven Therapie (Rong und Perelson, 2009).

Unter effektiven Therapien kommt es bei vielen Patienten intermittierend zu einer vorübergehenden, in der Regel unter drei Tage andauernden Erhöhung der Plasma-Viruslast, sogenannten „Blips“. Als Ursache wird eine kurzzeitige Virusreplikation durch Aktivierung latent-infizierter Zellen, z.B. durch Infektionen oder Impfungen diskutiert, auch Messfehler sind möglich. Ein Versagen der antiretroviralen Therapie ist kein Auslöser für diese kurzen Virämien (Rong und Perelson, 2009; Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020).

Auch in der vorliegenden Untersuchung kam es nach Einleitung der Initialtherapien in beiden Gruppen zu einem deutlichen Abfall der mittleren Viruslast, in der Folge auch zu einem drastischen Anstieg des Patientenanteils mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Diese Entwicklung verlief insgesamt in beiden Gruppen ähnlich. Dabei zeigten Patienten der Gruppe 2 zu allen Untersuchungszeitpunkten niedrigere Viruslasten und gleichzeitig einen höheren prozentualen Anteil an Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast verglichen mit Patienten aus Gruppe 1. Insgesamt nahm im Verlauf der Therapie der Anteil von Patienten mit einer effektiven Suppression der Plasma-Viruslast in beiden Gruppen deutlich und kontinuierlich zu und war nach über 24 Monaten in beiden Gruppen mit 85% in Gruppe 1 und 93% in Gruppe 2 sehr hoch. Dabei zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. In Gruppe 2 war dieser Anteil zu jedem Untersuchungszeitpunkt größer als in Gruppe 1. Allerdings muss dabei auch der bereits vor Therapiebeginn bestehende schlechtere Ausgangswert in Gruppe 1 berücksichtigt werden, was zu einem Einsatz der antiretroviral „potenteren“ PIs bei Patienten mit bereits fortgeschrittener HIV-Infektion zurückzuführen war. So war auch der Anteil an AIDS-definiert erkrankten Patienten in Gruppe 1 deutlich höher.

Insgesamt ist es erfreulicherweise in beiden Therapiegruppen bei einem relativ großen Teil der Patienten mit der Initialtherapie gelungen, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Ursachen für den bei den übrigen Patienten mangelhaften Therapieerfolg könnten – wie bereits erwähnt – Adhärenzprobleme oder Resistenzen sein.

Die Literatur zur Effektivität unterschiedlicher Initialtherapieregime zeigt unterschiedliche Ergebnisse. Während eine große Metaanalyse keinen Unterschied bezüglich der Effektivität verschiedener Therapieregime (NNRTI-basierte Regime oder Ritonavir-geboostete, PI-haltige Regime) im Hinblick auf Krankheitsprogression, Tod oder Errei-

chen einer Plasma-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze und auch das Risiko einer Therapieunterbrechung zeigte (Kryst et al., 2015), wies eine große Studie an 227 therapienaiven, HIV-positiven Patienten zumindest in Phase 1 der Reduktion der Viruslast einen signifikant größeren Abfall der Viruslast in einer Efavirenz-behandelten Gruppe verglichen mit Patienten einer Ritonavir-geboosteten Lopinavir- oder Atazanavir-Behandlungsgruppe, jeweils kombiniert mit zwei NRTIs, aus (Edén et al., 2010a). Ähnlich war auch in der vorliegenden Untersuchung besonders der Abfall der Viruslast-Mittelwerte in den ersten 12-18 Monaten nach Therapiebeginn in der „NNRTI-Gruppe“ deutlich ausgeprägter als in der „PI-Gruppe“. Auch erreichten die Patienten in Gruppe 1 erst nach mehr als 24 Monaten eine durchschnittliche Viruslast unter 1000 Kopien/ml, was in Gruppe 2 bereits nach 12 Monaten gelang. Allerdings gibt es in der Literatur auch innerhalb der Gruppe der Protease-Inhibitoren Unterschiede mit einem stärkeren Abfall der Viruslast unter Ritonavir-geboostetem Lopinavir verglichen mit Ritonavir-geboostetem Atazanavir. Phase 2 des Abfalls der Viruslast zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen zwei verschiedenen PI-haltigen Kombinationen, auch in dieser Arbeit jedoch einen deutlich stärkeren Viruslast-Abfall unter Efavirenz-basierter Initialtherapie (Edén et al., 2010a). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie der AIDS Clinical Trials Group an 179 therapienaiven Patienten, in der unter der Initialtherapie mit Efavirenz und zwei NRTIs ein stärkerer Abfall der Viruslast in Woche eins, zwei und vier auftrat als unter Kombinationen mit geboostetem Atazanavir. Eine geringere Viruslast-Suppression nach 4 Wochen war zudem prädiktiv für ein Versagen des Initialregimes im Verlauf. Interessanterweise zeigte sich dennoch kein Unterschied zwischen den untersuchten NNRTI- und PI-basierten Therapieregimen bezüglich des virologischen Versagens nach 24 Wochen. In derselben Studie wurde zudem der Unterschied zwischen zwei verschiedenen Kombinationen von NRTIs in den Therapieregimen untersucht; es trat kein Unterschied bezüglich der Effektivität auf (Grant et al., 2013). Eine Studie zeigte desweiteren eine hervorragende Effektivität einer Efavirenz-basierten Initialtherapie bei Patienten mit akuter HIV-Infektion. So wurde nach 24 Wochen bei 92% der Patienten eine Viruslast von weniger als 200 Kopien pro ml Plasma erreicht. Die Effektivität war nach 48 Wochen mit einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze bei 85% der Patienten anhaltend – und etwas besser als in unserer Untersuchung. Ein Vergleich mit anderen Therapieregimen erfolgte in dieser Studie nicht. Der Anteil von Patienten mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro ml Plasma lag in der besag-

ten Studie zwar etwas über dem Anteil in unserer Untersuchung, jedoch auch deutlich über der in anderen Quellen angegebenen Effektivität (Gay et al., 2011).

Zur Effektivität der Viruslast-Suppression im Liquor zeigten Studien eine ähnliche Hemmung der Virusreplikation im zentralen Nervensystem wie im Plasma, zum Teil wurde im Rahmen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie sogar trotz einer unbefriedigenden Unterdrückung der Plasma-Viruslast die Viruslast im Liquor ausreichend kontrolliert (Spudich und Gonzáles-Scarano, 2012; Mellgren et al., 2005; Sanmarti et al., 2014; Ellis et al., 2014; Clifford und Ances, 2013). Das sog. „*viral escape*“-Phänomen, also eine Virusreplikation im zentralen Nervensystem bei Suppression im Blut, kommt nur bei etwa 10% der Patienten vor (Edén et al., 2010b; Ellis et al., 2014; Spudich und Gonzáles-Scarano, 2012; Mellgren et al., 2005; Sanmarti et al., 2014). Eine Studie von Marra und Kollegen zeigte hingegen bei keinem Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast im Plasma eine nachweisbare Viruslast im Liquor (Marra et al., 2009). Eine unterschiedliche Effektivität verschiedener Medikamenten-Klassen zeigten Pérez-Valero et al. 2019 – dabei bestand ein „*viral escape*“-Phänomen häufiger bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie mit einem PI erhielten, verglichen mit Patienten, die mit einem NNRTI-basierten Therapieregime behandelt wurden. Es gab allerdings keinen Zusammenhang mit den neurokognitiven Leistungen der Patienten. Auch in einer 2018 von Mukerji et al. veröffentlichten Studie mit insgesamt 1063 Patienten wurde bei denen, die ein PI-basiertes Therapieregime erhielten, deutlich häufiger eine Virusreplikation im ZNS bei supprimierter Plasma-Viruslast nachgewiesen als bei NNRTI-behandelten Patienten - der Unterschied blieb auch nach Adjustierung für CD4⁺-Nadir, Plasma-Viruslast und Dauer der HIV-Infektion signifikant. Zusätzlich zeigte diese Patientengruppe gehäuft symptomatische neurokognitive Defizite. Ein Unterschied bezüglich des mittleren CPE-Scores bestand zwischen den PI- und NNRTI-behandelten Patienten nicht.

Immunologisch kommt es unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie zu einem im Vergleich zur Entwicklung der Plasma-Viruslast etwas langsameren, ebenfalls biphasischen, Anstieg der peripheren CD4⁺-Zellen (Wu et al., 1999; Geng und Deeks, 2009) und damit zur immunologischen Erholung mit einer deutlichen Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression und das Auftreten opportunistischer Infektionen (Geng und Deeks, 2009; Lewden et al., 2007; Childs et al., 1999; Hughes et al., 2011; Bartlett et al., 2012).

Dabei steigen auch die CD4⁺-Zellen in den ersten Monaten nach Therapiebeginn zunächst schnell an, im Verlauf nimmt die Anstiegsrate langsam ab, es kommt jedoch – im Idealfall – zu einer weiteren Zunahme der CD4⁺-Zellzahl bis normale Werte erreicht werden (Geng und Deeks, 2009). Im Rahmen einer effektiven hochaktiven antiretroviralen Therapie mit einer kontinuierlichen Suppression der Viruslast zeigte eine Studie von Hughes et al. (2011) einen anhaltenden Anstieg der CD4⁺-Lymphozyten über einen Zeitraum von acht Jahren nach Therapiebeginn. Zumindest bis zum Zeitpunkt >24 Monate nach Therapiebeginn war auch in unserer Analyse ein stetiger Anstieg in beiden Therapiegruppen zu verzeichnen. Im ersten Jahr nach Beginn der Initialtherapie war dieser CD4⁺-Zell-Anstieg – bezogen auf die Ausgangs-Mittelwerte - in beiden Gruppen ähnlich stark. Im weiteren Verlauf war der Anstieg dann zunächst in der Gruppe, die eine Initialtherapie mit einem NNRTI erhielt, etwas stärker ausgeprägt als in der Gruppe mit einer PI-basierten Therapie. Nach mehr als 24 Monaten zeigten beide Gruppen dann wieder einen ähnlich starken Anstieg der CD4⁺-Zellzahl – bezogen auf die Ausgangs-Mittelwerte. Damit war in beiden Therapiegruppen ein anhaltender Therapieeffekt zu verzeichnen. Die Autoren der o.g. Studie (Hughes et al., 2011) untersuchten zudem den Einfluss der Ausgangswerte der CD4⁺-Zellzahlen auf den Anstieg nach Therapiebeginn, indem sie die Patienten je nach Höhe ihrer CD4⁺-Zellzahl in verschiedene Gruppen einteilten. Dabei kam es unter effektiver Therapie zwar zu einem CD4⁺-Zell-Anstieg in allen Gruppen, die anfänglichen Unterschiede blieben aber über den gesamten Untersuchungszeitraum von 8 Jahren bestehen, wenn sich auch die Werte mit der Zeit einander annäherten. Je höher aber der Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl vor Therapiebeginn war, desto höher war auch die CD4⁺-Zellzahl im Verlauf. Auch in der vorliegenden Untersuchung blieb der schon vor Therapiebeginn bestehende Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einer höheren CD4⁺-Zellzahl in Gruppe 2 bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt bestehen. Ein anhaltender Effekt der CD4⁺-Zellzahl vor Therapiebeginn hat zu den im Verlauf besseren Ergebnissen in dieser Gruppe beigetragen, ist also unabhängig von der Initialtherapie. Zusätzlich zeigte sich in dieser Studie der Einfluss der Viruslast im Rahmen eines Therapieversagens mehr als 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Den größten negativen Effekt zeigte eine Viruslast von mehr als 10.000 Kopien/ml, die mit einer deutlichen Reduktion der CD4⁺-Zellzahl, insbesondere in den ersten 6 Wochen nach Auftreten einer erneuten Virusreplikation, verbunden war. Insgesamt war dieser Effekt in abnehmender Intensität über ein Jahr nachweisbar. Auch ein Anstieg der Viruslast bis zu 10.000 Kopien/ml zeigte einen negativen Einfluss auf die

Entwicklung der CD4⁺-Zellzahl, bei allerdings deutlich geringerer Effektgröße und nur vorübergehender Dauer (Hughes et al., 2011).

Dabei könnte auch eine Belastung des Immunsystems durch eine länger bestehende, hohe Viruslast noch vor Einleiten der Initialtherapie bestehen, die in den meisten Fällen mit einer niedrigeren CD4⁺-Zellzahl vor Therapiebeginn verbunden ist (Hughes et al., 2011) und allein darüber einen Einfluss auf die Entwicklung der CD4⁺-Zellzahlen im Verlauf der Initialtherapie hat. Dieser negative Effekt auf die weitere CD4⁺-Zellzahl-Entwicklung könnte ebenso in unserer Untersuchung durch die signifikant höhere Viruslast in Gruppe 1 vor Therapiebeginn bestanden haben.

In einer bereits oben zitierten Studie von Geng und Deeks (2009) und einer Arbeit von Vrisekoop et al. (2008) wurden neben der alleinigen Anzahl der CD4⁺-Zellen auch der Einfluss ihrer Funktionalität auf das Immunsystem diskutiert. Dabei zeigten Patienten, die die antiretrovirale Therapie erst spät, also bei einem niedrigen Nadir aufnahmen, ein höheres Risiko für eine anhaltende Immundefizienz als Patienten, die bereits frühzeitig bei einer nur gering erniedrigten CD4⁺-Zellzahl eine hochaktive antiretrovirale Therapie erhielten. Eine mögliche Ursache könnte – neben den auch im Verlauf anhaltend niedrigeren CD4⁺-Zellzahlen – sein, dass gerade die Patienten, die bei Therapiebeginn bereits eine sehr niedrige CD4⁺-Zellzahl hatten, auch nach immunologischer Teilerholung ein verzerrtes T-Zell-Profil zugunsten der T-Gedächtniszellen und zu Lasten der naiven T-Zellen aufwiesen. Ähnliche Effekte zeigte auch eine Studie von Robbins et al. (2009). Hintergrund war dabei ein geringerer Anstieg der naiven CD4⁺-Zellen bei einer gleichzeitig verstärkten Zunahme der CD4⁺-Gedächtniszellen bei Patienten mit niedrigem CD4⁺-Zell-Nadir. Die Autoren betonen dabei, dass durch einen initial stärkeren Abfall der CD4⁺-Lymphozyten ein immunologischer Dauerschaden verursacht werden könnte, der auch nach Einleitung und Fortführung einer antiretroviralen Therapie mit der Entwicklung scheinbar normaler CD4⁺-Gesamtzahlen nicht mehr vollständig zu beheben ist. Infolgedessen wurde angeregt, die Empfehlung eines Therapiebeginns erst bei CD4⁺-Zellzahlen <350 Zellen/ μ l zu überdenken und stattdessen bereits bei möglichst hohen CD4⁺-Zellzahlen und vor allem noch intaktem Verhältnis von naiven CD4⁺-Zellen zu CD4⁺-Gedächtniszellen eine antiretrovirale Therapie einzuleiten (Robbins et al., 2009). Unterstützt wurde diese Empfehlung von den Autoren der START („Strategic Timing of Antiretroviral Therapy“)-Studie (Lundgren et al., 2015). Hier wurden insgesamt 4685 therapienaive HIV-positive Patienten mit mehr als 500 CD4⁺-Zellen pro μ l aus verschiedenen Ländern in 2 Gruppen eingeteilt. Bei Patienten der ersten Gruppe

wurde direkt nach Studienbeginn eine antiretrovirale Therapie eingeleitet, Patienten der Vergleichsgruppe erhielten erst verzögert eine antiretrovirale Therapie – entweder nach einem Abfall der CD4⁺-Zellen auf unter 350 Zellen pro μl oder bei dem Auftreten von AIDS. Dabei bestanden signifikante Vorteile durch einen unverzüglichen Therapiebeginn - sowohl bezüglich der Entwicklung AIDS-definierender als auch der Entwicklung nicht HIV-bedingter Erkrankungen – ohne nachteilige Effekte durch zum Beispiel Therapie-Nebenwirkungen.

Gleichermaßen wurden in einer Studie von Lima et al. (2015) Vorteile einer Therapie-Initiierung bei hohen CD4⁺-Zellzahlen im Hinblick auf den Effekt einer hochaktiven antiretroviralen Therapie betont. Der Cut-off-Wert lag für alle Parameter bei >500 Zellen/ μl . Einzige Ausnahme bildete die Therapie-Adhärenz, dabei zeigte sich bereits ab einer CD4⁺-Zellzahl >350 Zellen/ μl kein signifikanter Unterschied mehr. Insgesamt fanden sich in dieser Studie zahlreiche Vorteile bei einem Therapiebeginn bei hohen CD4⁺-Zellzahlen, wie z.B. eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine vollständige Suppression der HI-Viruslast im Blut zu erreichen, eine signifikant niedrigere Mortalität, eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen und von Resistenzen gegenüber antiretroviralen Medikamenten sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit einer ausreichenden Adhärenz. Eine CD4⁺-Zellzahl $>500/\mu\text{l}$ war dabei zudem mit einer niedrigeren Viruslast vor Therapiebeginn assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein deutlicher Unterschied der CD4⁺-Zellzahl bereits vor Therapiebeginn. Dabei zeigten Patienten, die im Verlauf eine Therapie mit einem PI erhielten, einen mit 375 Zellen/ μl signifikant niedrigeren Mittelwert als Patienten, die eine NNRTI-haltige Therapie aufnahmen. Damit hat ein Einfluss der unterschiedlich hohen Ausgangswerte auf die Entwicklung der CD4⁺-Zellzahl im Verlauf bestanden. Damit war auch ein Einfluss auf die Funktionalität des CD4⁺-Zell-Systems möglich, wurde aber in dieser Studie nicht untersucht. Eine Beeinflussung der Therapieergebnisse über signifikant unterschiedliche Viruslast-Mittelwerte bereits vor Therapiebeginn mit höheren Ausgangs-Viruslasten in Gruppe 1 hat ebenfalls bestanden.

Ähnlich einer Studie von Bartlett et al. (2012), in der unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie ein Anstieg von etwa 50 CD4⁺-Zellen jährlich über mehrere Jahre beschrieben wurde, wurde auch in der vorliegenden Untersuchung ein solch dauerhafter Anstieg nach Einleitung der Initialtherapie in beiden Therapiegruppen erreicht. Nach >24 Monaten war bezüglich der CD4⁺-Zellzahl in Gruppe 1 weiter ein deutlicher Therapieeffekt mit einem Anstieg um 117 Zellen über die nachfolgenden Jahre nachweisbar.

Es fiel in Gruppe 1 vor Therapiebeginn ein mit 40% relativ großer Patientenanteil mit weniger als 200 CD4⁺-Zellen/ μ l auf (verglichen mit 22% in Gruppe 2) – also eine Gruppe, bei der es sich laut oben zitierter Studien schwierig gestaltet, eine komplette Erholung des Immunsystems zu erreichen, was für einen Therapiebeginn bei >500 CD4⁺-Zellen/ μ l – wie heute empfohlen – spricht.

Im Vergleich dazu zeigte sich bei Patienten der Gruppe 2 vor Therapiebeginn zunächst ein mit durchschnittlich 469 CD4⁺-Zellen/ μ l deutlich und signifikant höherer Ausgangswert als in Gruppe 1. Zudem stiegen die CD4⁺-Zellzahlen in dieser Patientengruppe um 80 Zellen/ μ l in den ersten 6 Monaten und 127 Zellen/ μ l im ersten Therapiejahr an, im zweiten Therapiejahr wurde ein weiterer Anstieg um 62 Zellen/ μ l erreicht, in den nachfolgenden Jahren stieg der Mittelwert um 99 CD4⁺-Zellen pro μ l. Dies entspricht in der ersten Therapiephase einer etwas stärkeren Steigerung im Vergleich zu Patienten der Gruppe 1. Im weiteren Verlauf fiel die Anstiegsgeschwindigkeit auch in Gruppe 2 etwas ab, es kam jedoch zu einem anhaltenden Anstieg der CD4⁺-Zellzahl über den gesamten Beobachtungsverlauf. Dieser Abfall der Anstiegsgeschwindigkeit könnte evtl. dadurch erklärt werden, dass der Mittelwert nach >24 Monaten mit 757 Zellen/ μ l bereits im Normalbereich lag. Im Vergleich zu Patienten mit einer PI-basierten Initialtherapie war also bei Patienten mit einer einen NNRTI-enthaltenden Initialtherapie bei einem insgesamt höheren mittleren Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl ein stärkerer Therapieerfolg zu verzeichnen. Auch dies entspricht – unabhängig von der Art der Initialtherapie – den Ergebnissen der späteren START-Studie, die einen frühen Therapiebeginn empfiehlt.

Ähnlich wie bei der Viruslast im Blut ist auch die Studienlage bezüglich der CD4⁺-Zellzahl-Entwicklung unter verschiedenen Therapie-Regimen uneinheitlich.

So zeigte eine Studie von Althoff et al. 2010, dass eine NNRTI-basierte Therapie bei therapienaiven Patienten zwar mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze zu erreichen, verbunden war, die Wahl zwischen einer Initialtherapie mit einem NNRTI oder einem PI im Gegensatz dazu aber keinen Einfluss auf das immunologische Ergebnis nach 2 Jahren antiretroviraler Therapie hatte.

In einer Studie von Miro et al. (2015) zeigte sich – ebenfalls bei therapienaiven Patienten – zwischen Patientengruppen, die mit Efavirenz, Ritonavir-geboostetem Lopinavir oder Atazanavir, kombiniert jeweils mit zwei NRTIs, behandelt wurden, im Verlauf von 48 Wochen weder hinsichtlich der CD4⁺-Zellzahl noch der Viruslast ein Unterschied. Ein Unterschied bestand allerdings bezüglich des Anteils der Patienten, die nach einer

Dauer von 3 Monaten 200 CD4⁺-Zellen/ μ l überschritten. Dieser Anteil war signifikant höher unter den mit Efavirenz- oder Ritonavir-geboostetem Atazanavir therapierten Patienten im Vergleich zu mit Ritonavir-geboostetem Lopinavir Behandelten. In einer anderen Studie von Miró et al. erreichten Patienten der Efavirenz-Gruppe nach 2 und 3 Jahren signifikant häufiger eine Plasma-Viruslast unter der Nachweisgrenze (Miró et al., 2010).

Eine Studie, die die Ergebnisse zum Teil therapieerfahrener Patienten auswertete, zeigte ebenfalls einen größeren Erfolg von Efavirenz im Vergleich zu Protease-Inhibitor basierten Therapieregimen. Dieser Unterschied war signifikant im Bezug auf die Viruslastsuppression, bezüglich des Anstiegs der CD4⁺-T-Lymphozyten bestand jedoch auch in dieser Studie keine statistische Signifikanz (Lucas et al., 2001).

Alle zitierten Studien zeigten also – wie auch die vorliegende Untersuchung – einen Vorteil nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren im Vergleich zu Protease-Inhibitor-basierten Regimen, wobei in der vorliegenden Arbeit die besseren Ausgangswerte der Patienten mit einer NNRTI-basierten Initialtherapie berücksichtigt werden müssen.

Neurokognitive Entwicklung

Neben dem Einfluss der ZNS-Gängigkeit antiretroviraler Therapieregime auf die Entwicklung neurokognitiver Defizite bei HIV-positiven Patienten (Letendre et al., 2008b) könnte auch die eingesetzte Medikamenten-Klasse einen Einfluss haben. Hinsichtlich des unterschiedlichen Einflusses von NNRTI- oder PI-basierten Therapieregimen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie auf die Entwicklung neurokognitiver Störungen im Rahmen einer HIV-Infektion gibt es dabei kaum Studien mit direkten Vergleichen. Eine der wenigen neuropathologischen Studien ist die von Everall et al. (2009), die zeigte, dass Patienten mit einer NNRTI-basierten antiretroviralen Therapie mit 12% deutlich seltener HIV-bedingte Gehirn-Veränderungen hatten als Patienten mit PI-basierten Kombinationen (22%). Im Gegensatz dazu berichteten Ciccarelli et al. (2010) von einer häufiger auftretenden kognitiven Beeinträchtigung bei Patienten unter einer antiretroviralen Therapie mit Efavirenz, einem der am häufigsten eingesetzten NNRTIs, was auf neurotoxische Nebenwirkungen von Efavirenz zurückzuführen ist. Eine Studie von Winston und Kollegen (2010) zeigte in einem Vergleich dreier unterschiedlicher Therapieregime über 48 Wochen bei insgesamt 30 therapie-naiven Patienten eine stärkere neurokognitive Verbesserung bei Patienten, welche entweder vier NRTIs oder zwei

NRTIs, kombiniert mit Ritonavir-geboostetem Atazanavir erhielten, im Vergleich zu Patienten, die zwei NRTIs, kombiniert mit Efavirenz erhielten, wobei der Unterschied zwischen dem NNRTI- und dem PI-Regime keine statistische Signifikanz erreichte. Gleichzeitig zeigten überraschenderweise die Patienten in der Efavirenz-Gruppe mit dem schlechteren neurokognitiven Ergebnis die stärkste neuronale Erholung in einer cerebralen Magnetresonanztomographie. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine zwei Jahre später erneut von der Arbeitsgruppe um Winston (2012) veröffentlichte Studie, in der die selben Therapieregime an 28, erneut therapienaiven und neurologisch asymptomatischen Patienten verglichen wurden. Dabei zeigten die Patienten, die mit einer Tripeltherapie mit zwei NRTIs und einem NNRTI behandelt wurden, eine geringere Verbesserung der neurokognitiven Testergebnisse, verglichen mit den Patientengruppen, die zwei NRTIs und einen PI oder vier NRTIs erhielten. In einer Studie von Garvey et al. (2011b) wiederum zeigte weder der CPE-Score nach Letendre et al. der eingesetzten Therapieregime noch die Medikamenten-Klasse einen Einfluss auf die untersuchten neurokognitiven Parameter. Daraus leiteten Autoren wie Cysique et al. (2004) die Vermutung ab, dass die ZNS-Gängigkeit antiretroviraler Medikamente in frühen Infektionsstadien noch keine entscheidende Rolle spielt. Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die Arbeitsgruppe um Giancola et al. (2006). In einer Studie an 165 HIV-infizierten Personen unter hochaktiver antiretroviraler Therapie zeigte sich kein Einfluss der Medikamenten-Klasse oder der ZNS-Gängigkeit der Therapieregime auf neurologische Testparameter der Studienteilnehmer. In der bereits oben erwähnten Studie von Mukerji et al. (2018) zeigten die Patienten, bei denen eine Virusreplikation im ZNS bei supprimierter Plasma-Viruslast vorlag – häufiger Patienten, die mit einem PI-basierten Therapieregime behandelt wurden im Vergleich zu NNRTI-behandelten Patienten – ebenfalls häufiger symptomatische neurokognitive Defizite.

Hinsichtlich der Eigenschaften der **Protease-Inhibitoren**, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und somit ins zentrale Nervensystem zu gelangen, ist diese Medikamentengruppe auf der einen Seite lipidlöslich, was die Penetrationsfähigkeit begünstigt. Eine zu hohe Lipidlöslichkeit, wie sie die meisten Protease-Inhibitoren aufweisen, kann jedoch auch dazu führen, dass die Moleküle innerhalb der Zellmembran verbleiben. Zum anderen besteht die Gruppe der Protease-Inhibitoren aus großen Molekülen mit einem Molekulargewicht von meist über 600 Dalton (mit der Ausnahme von Amprenavir mit einem Molekulargewicht von 505 Dalton), die zudem zu mehr als 90% proteingebunden sind (eine Ausnahme bildet dabei Indinavir mit nur etwa 60% proteingebun-

denem Anteil) – Eigenschaften, welche eine Penetration der Blut-Hirn-Schranke schwierig machen. Desweiteren sind viele Wirkstoffe aus der Gruppe der Protease-Inhibitoren aufgrund ihrer vorgenannten Eigenschaften, sowie ihres Stickstoff-Atoms und ihrer Neigung, Wasserstoffbrücken zu bilden, häufig Substrate des P-Glykoproteins, einer Protein-Pumpe, die Medikamente aktiv daran hindert, die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren. Dabei gibt es innerhalb der Gruppe der Protease-Inhibitoren einige Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen (Gimenez et al., 2004), von denen Indinavir – das wegen seiner Nephrotoxizität heute nicht mehr im Handel ist (Yilmaz et al., 2012) – aufgrund der relativ geringen Proteinbindung etwas günstigere Voraussetzungen hatte (Letendre et al., 2000), was die gute Positionierung im Letendre CPE-Score von 2008 erklärt und auch die geringen Unterschiede zwischen den Gruppen der vorliegenden Arbeit, da in Gruppe 1 noch 78 Indinavir-behandelte Patienten eingeschlossen waren.

In einer Studie über Liquor-Konzentrationen von **Darunavir** an insgesamt 16 HIV-infizierten Patienten ließen sich in 28 von 29 analysierten Liquorproben nicht-proteingebundene Darunavir-Konzentrationen deutlich oberhalb der IC₉₀ nachweisen. Zudem bestand eine deutlich differente Proteinbindung in Plasma (93,5%) und Liquor (2,8%) (Croteau et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Effektivität von Ritonavir-geboostetem Darunavir beschrieben Yilmaz et al. (2009), hier erreichten alle untersuchten Wirkstoffspiegel den Bereich der 50% inhibitorischen Konzentration im Liquor und 78% der Probanden eine Liquor-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml. Gleichmaßen überstiegen in einer Studie von Letendre et al. (2009) alle gemessenen Darunavir-Konzentrationen im Liquor die IC₅₀ um ein Vielfaches und nur 10% der Patienten wiesen eine nachweisbare Viruslast im Liquor auf. In Gruppe 1 der vorliegenden Arbeit waren auch 102 Darunavir-behandelte Patienten, was ebenfalls die geringen Test-Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 erklärt.

Verglichen mit den Protease-Inhibitoren fällt bei der Gruppe der **Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren** bezüglich des von Letendre et al. aufgestellten „CPE-Rankings“ auf, dass der durchschnittliche CPE-Score bei den NNRTIs bei drei liegt, also eine relativ gute Liquorgängigkeit voraussagt, während die Gruppe der PIs einen mittleren CPE-Score von zwei aufweist, also eine deutlich schlechtere Liquor-Penetrationsfähigkeit (Letendre et al., 2010). Dabei sind die NNRTIs einerseits – ähnlich wie auch die Protease-Inhibitoren – stark lipophile Substanzen und zudem – ähnlich den NRTIs – eher kleine Moleküle mit einem Molekulargewicht von

etwa 300-400 Dalton. Sie weisen somit zwei günstige Eigenschaften für eine erhöhte ZNS-Penetrationsfähigkeit auf. Der Anteil plasmaprotein-gebundenen Wirkstoffs an der Gesamtkonzentration ist bei Efavirenz und Etravirin – ähnlich wie bei den meisten Protease-Inhibitoren – mit über 99% sehr hoch. Bei Nevirapin ist dieser Anteil mit nur 60% im Vergleich dazu gering (Yilmaz et al., 2012). Eine weitere Eigenschaft, die die Gruppe der NNRTIs begünstigt hinsichtlich der Liquor-Penetrationsfähigkeit, ist, dass diese Substanzen – im Gegensatz zu den Protease-Inhibitoren – keine Substrate des Efflux-Transporters P-Glykoprotein sind (Varatharajan und Thomas, 2009).

Für **Efavirenz**, einen der im Zeitraum der vorliegenden Studie am häufigsten eingesetzten NNRTIs, konnten trotz einer sehr hohen Plasma-Proteinbindung von 99% und einem deutlichen Konzentrationsgradienten von Liquor zu Plasma von 0,5% in einer Studie von Best et al. (2011) bei 78 von insgesamt 80 untersuchten Patienten Liquorkonzentrationen deutlich oberhalb der 50% inhibitorischen Konzentration nachgewiesen werden. Im Mittel übertrafen die im Liquor gemessenen Efavirenz-Konzentrationen die IC₅₀ dabei um das 26-fache. Auch die geschätzte EC₉₀, also die Dosis, die notwendig ist, um 90% der HIV-Replikation effektiv zu hemmen, wurde in über 95% der untersuchten Liquorproben überschritten. Da die mittlere Liquorkonzentration in etwa dem Anteil des freien, nicht proteingebundenen Wirkstoffs im Plasma entsprach, vermuteten die Autoren, dass der ungebundene Wirkstoff ohne Beteiligung aktiver Transportmechanismen in den Liquor gelangt. Gleichzeitig wurde in der Studie eine Suppression der Viruslast im Liquor unter 50 Kopien/ml bei 85% der Patienten erreicht. Inwieweit diese Ergebnisse durch die gleichzeitig applizierten NRTIs mitbeeinflusst waren, bleibt in der Studie unklar. In einer von Winston und Puls (2014) durchgeführten Analyse wurden bei allen untersuchten Liquorproben Efavirenzkonzentrationen oberhalb der IC₅₀ und eine Liquorviruslast unterhalb der Nachweisgrenze erreicht, ebenso wurden jedoch potentiell neurotoxische Efavirenz-Metabolite im Liquor nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Efavirenz-Metabolite zeigte auch eine Studie von Avery et al. (2013a). Somit sind ein besonderer Nachteil von Efavirenz die bei etwa 50% der Patienten auftretenden zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schlafstörungen mit lebhaften Träumen und Albträumen, aber auch Schwindelgefühle, Verwirrtheit, Unruhe oder Konzentrationsstörungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem zu Beginn der Therapie auf und sistieren in den meisten Fällen spontan in den ersten zwei bis vier Wochen der Therapie (Zhang et al., 2004). Neurokognitive Leistungen scheinen von diesen Nebenwirkungen unbeeinflusst zu bleiben. Diese verbesserten sich in einer Studie von

Clifford und Kollegen (2005) ähnlich gut bei mit Efavirenz-Primär-Kombinationen Behandelten. Ein Vorteil von Efavirenz könnte zudem die Fähigkeit sein, die HIV-Replikation in der Mikroglia effektiv zu hemmen – bei einer dafür erforderlichen IC90, die deutlich unterhalb der im Liquor erreichten mittleren Konzentrationen liegt (Albright et al., 2000).

Eine hinsichtlich der Effektivität nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren im zentralen Nervensystem aufschlussreiche Arbeit publizierten Gray et al. (2013). Sie zeigten die unterschiedliche Fähigkeit verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe aus der Gruppe der nukleosidischen und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren die HIV-Replikation in Makrophagen und Astrozyten, also Zellpopulationen, welche in der Pathogenese der ZNS-Infektion eine bedeutende Rolle spielen, und vergleichend in peripheren Lymphozyten zu hemmen. Dabei erwies sich, dass zwar alle Wirkstoffe in der Lage waren, effektiv die HIV-Replikation in Makrophagen zu hemmen, in Astrozyten jedoch nur Efavirenz, Nevirapin und Etravirin sowie Abacavir als einziger getesteter NRTI oberhalb der EC90 lagen. Vor dem Hintergrund, dass Astrozyten eine bedeutende Rolle in der Pathogenese HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen spielen, könnte diese unterschiedliche Fähigkeit der effektiven Inhibition der Virusreplikation in dieser Zellpopulation wichtig in der Therapie HIV-assoziiierter neurokognitiver Defizite sein. Ähnlich zeigten auch Pasternak et al. (2021), dass NNRTI-basierte Therapieregime in langlebigeren Zellen und Virusreservoirs wie zum Beispiel dem ZNS effektiver in der Lage sind die Virusreplikation zu hemmen im Vergleich zu Therapieregimen, die einen PI enthalten.

Ein Nachteil der NNRTIs ist die geringe genetische Barriere bei der Ausbildung von Resistenzen. So genügte bei Wirkstoffen der ersten Generation – Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin – nur eine einzige Mutation des HI-Virus, um sich der Wirkung dieser Substanzen zu entziehen. Zudem kommt es dabei nicht selten zur Ausbildung sogenannter Kreuzresistenzen gegen die gesamte erste Generation der NNRTIs. Substanzen aus der zweiten Generation wie Etravirin oder Rilpivirin setzen dagegen an mehreren Stellen des HI-Virus gleichzeitig an, sodass einzelne Mutationen nicht zur Resistenz gegen das Medikament führen. Auch Kreuzresistenzen sind hier seltener (Usach et al., 2013). Insgesamt scheint die Gruppe der NNRTIs das zentrale Nervensystem in etwas höheren Konzentrationen zu erreichen oder zumindest sicherer die 50% inhibitorische Konzentration als Wirkstoffe aus der Gruppe der PIs, wobei in beiden pharmakologischen Gruppen die ZNS-Penetrations-begünstigenden Faktoren bei den unterschiedlichen

Präparaten mehr oder weniger günstig verteilt sind. Es gibt PIs, die ZNS-effektiv sind (z.B. Indinavir und Darunavir) bzw. NNRTIs, die diesbezüglich weniger effizient (Etravirine) bzw. gar neurotoxisch sind (Efavirenz). Konsekutiv gab es in der vorliegenden Arbeit keinen eindeutigen und signifikanten Vorteil einer Medikamentenklasse bezüglich der Entwicklung der motorischen Testparameter.

Zusammenfassend bestand in beiden Patientengruppen eine sehr ähnliche Verteilung epidemiologischer Einflussfaktoren. Im Hinblick auf die Gesamt-Situation schien die Ausgangslage der Patientengruppe mit einer NNRTI-basierten Initialtherapie positiver (bessere immunologische Situation, niedrigere CDC-Kategorisierung).

Bezüglich der Entwicklung der motorischen Parameter im Verlauf der Initialtherapie war die Kontraktionszeit der Parameter, welcher über den gesamten Zeitraum und gleichermaßen in beiden Therapiegruppen am deutlichsten pathologisch war. Die Kontraktionszeit scheint damit – ähnlich wie in einer 2001 von Giesen et al. veröffentlichten Studie – der sensitivste Parameter zu sein, um subklinische neurologische Defizite zu detektieren. Im Verlauf der NNRTI-basierten Initialtherapie war dabei zumindest kurzfristig eine deutliche Verbesserung dieses Parameters zu erkennen, es bestand also ein positiver Therapieeffekt, welcher jedoch nur bis 18 Monate nach Therapiebeginn anhielt. Mehr als 24 Monate nach Einleitung der Initialtherapie waren die Mittelwerte auf beiden Seiten deutlich schlechter als vor Therapiebeginn und lagen damit auf beiden Seiten im pathologischen Bereich, ein anhaltender Therapieeffekt blieb also aus. In Gruppe 1 bestand ebenfalls eine Verbesserung der Mittelwerte; dabei kam es zu einer deutlichen Verkürzung der Kontraktionszeiten bis 18 Monate nach Therapiebeginn. Auch hier war dieser positive Effekt jedoch nicht anhaltend. Nach 18 Monaten kam es zu einer Verschlechterung der Mittelwerte, über 24 Monate nach Therapiebeginn erreichten beide Seiten Werte im pathologischen Bereich und oberhalb der Ausgangswerte vor Therapiebeginn. Es scheint also bei beiden Initialtherapie-Regimen einen transienten positiven Therapieeffekt zu geben. Im direkten Vergleich der CT-Mittelwerte beider Gruppen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten zeigte Gruppe 1 zu jedem Zeitpunkt bessere Mittelwerte, vor allem auf der rechten Seite. Zugleich zeigten in dieser Gruppe konstant über den gesamten Beobachtungszeitraum etwas mehr Patienten Kontraktionszeiten im Normalbereich als in Gruppe 2. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass in dieser Gruppe bereits vor Therapiebeginn auf beiden Seiten signifikant bessere Mittelwerte vorlagen. Betrachtet man hingegen die Therapieeffekte beider Regime jeweils bezogen auf die Ausgangs-Mittelwerte vor Therapiebeginn, ist

der positive Therapieeinfluss auf der rechten Seite zunächst in Gruppe 2 mit einem NNRTI-basierten Therapieregime etwas stärker, auf der linken Seite ist der Therapieeffekt in beiden Gruppen ähnlich stark. Jedoch ist der positive Therapieeffekt in Gruppe 1 deutlich anhaltender, hier verschlechtert sich der Mittelwert (bezogen auf den Ausgangswert vor Therapiebeginn) nach mehr als 24 Monaten nur geringfügig, während es in Gruppe 2 zu einer deutlich ausgeprägteren Verschlechterung nach 24 Monaten kommt. Der (bezogen auf die Ausgangswerte) kurzfristig positivere Effekt des NNRTI-Initialtherapieregimes muss wahrscheinlich indirekt – über eine Verbesserung der Immunsituation – erklärt werden. Das gute Abschneiden der PI-Gruppe kann eine weitere Ursache im Einschluss Indinavir- und Darunavir- behandelter Patienten haben.

Auch die Mittelwerte der Reaktionszeiten waren in beiden Gruppen im gesamten Therapieverlauf deutlich verlängert, lagen jedoch nicht im pathologischen Bereich. Durch den Beginn der PI-basierten Initialtherapie konnte auf der rechten Seite keine Verbesserung der Mittelwerte erzielt werden. Die Werte blieben zunächst stabil, nach 18 Monaten verschlechterten sie sich jedoch, der Mittelwert erreichte nach mehr als 24 Monaten fast den pathologischen Bereich. Auf der linken Seite verbesserten sich die Mittelwerte in den ersten 12 Monaten der Initialtherapie zumindest geringfügig, auch hier kam es im Verlauf dann zu einer Verschlechterung. Insgesamt gab es bezüglich der Reaktionszeit also kaum einen positiven Therapieeffekt durch die PI-basierte Initialtherapie. Im Verlauf der NNRTI-basierten Initialtherapie zeigte sich nach Therapiebeginn auf beiden Seiten eine Verbesserung, auch hier war die Verbesserung jedoch nicht anhaltend, nach 18-24 Monaten erreichten die Mittelwerte auf beiden Seiten wieder die Ausgangswerte, nach mehr als 24 Monaten lagen die Mittelwerte deutlich darüber mit einem Wert, der auf der rechten Seite nur kurz unterhalb des pathologischen Bereichs lag. Zusammenfassend war hier also zumindest ein kurzzeitiger Therapieeffekt zu verzeichnen, der aber nicht von Dauer war. Dazu passend zeigte im direkten Vergleich der RT-Mittelwerte zu jedem Zeitpunkt die Gruppe, deren Patienten mit einem NNRTI-basierten Initialtherapieregime behandelt wurden, bessere Mittelwerte, allerdings bei bereits vor Therapiebeginn deutlich besseren Werten. Einzige Ausnahme bildete die Analyse nach mehr als 24 Monaten. Hier ist es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Verschlechterung der Mittelwerte gekommen, dabei war zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied mehr zwischen beiden Therapiegruppen erkennbar.

Bezüglich der MRAM gab es trotz bereits vor Beginn der beiden Initialtherapien maximal geringfügig im Vergleich zur Norm reduzierter Mittelwerte in beiden Therapie-

gruppen einen positiven Therapieeffekt, der hier sogar länger als 24 Monate anhielt. Dabei gab es zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Ein wichtiger Faktor, der bei der Frage nach der Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit berücksichtigt werden sollte, ist die Tatsache, dass antiretrovirale Initialtherapien in der Regel nicht willkürlich angesetzt werden. Die Auswahl erfolgt üblicherweise nach systemischen Gesichtspunkten – also nach CD4⁺-Zellzahl, Viruslast im Blut, Resistenz- und Nebenwirkungsprofil bzw. der ZNS-Gängigkeit (Deutsche AIDS-Gesellschaft, 2020; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Das wiederum könnte bedeuten, dass die neuropsychologisch stärker beeinträchtigten Patienten Medikamente erhalten, denen eine bessere Wirksamkeit im zentralen Nervensystem zugesprochen wird. Die Ausgangsbedingungen bezüglich der systemischen Surrogatmarker oder der CDC-Klassifizierung könnten bei der Wahl des Initialtherapie-Regimes eine Rolle gespielt haben, da zu den Indikationen für den Einsatz von potent antiretroviral wirksamen PIs unter anderem eine stärkere Krankheitsaktivität zählt. Dabei bestanden wie oben bereits erwähnt, etwas schlechtere Ausgangsbedingungen (CDC-Klassifizierung, CD4⁺-Zellzahl und Viruslast, i.v.-Drogenkonsum) für die Patienten, die im Verlauf eine PI-basierte Initialtherapie erhielten. Bezüglich der neurologischen Defizite vor Therapiebeginn bestanden dagegen ähnliche Voraussetzungen für beide Gruppen.

Es gibt viele Studien, die eine kognitive Verbesserung nach Therapieeinleitung zum Ergebnis haben. So z.B. eine 2009 veröffentlichte Arbeit von Cysique et al. (2009b), in der bei fast 41% der Patienten eine Verbesserung der Testergebnisse im ersten Jahr auftrat, ebenso eine Studie von Tozzi et al. (2001) – in der trotz einer anhaltenden Differenz zwischen anfangs beeinträchtigten und unbeeinträchtigten Patienten ein Therapieeffekt über 3 Jahre zu erkennen war – oder McCutchan et al. (2007) – ebenfalls mit einem positiven Einfluss der Therapie über 3 bis 5 Jahre. Zumindest scheint die HIV-assoziierte neurokognitive Dysfunktion – wie auch in der vorliegenden Arbeit – bei der Mehrheit der Patienten unter antiretroviraler Therapie kein rasch progredienter Prozess zu sein (Heaton et al., 2015; Sacktor et al., 2016).

Die nur noch geringe Assoziation zwischen neurokognitiver Beeinträchtigung und systemischen Infektionsparametern wie der CD4⁺-Zellzahl und der Viruslast wurde seit der Einführung der HAART bereits mehrfach beschrieben. Dabei treten HIV-assoziierte neurokognitive Störungen häufig im Rahmen einer therapeutisch eigentlich gut kontrollierten HIV-Infektion auf, was immer häufiger die Frage aufkommen lässt, ob auch

andere – nicht HIV-assoziierte Faktoren – zu derartigen Einbußen führen können (Bonnet et al., 2013; Tozzi et al., 2007; Sacktor et al., 2016; Simioni et al., 2010; Clifford und Ances, 2013; Heaton et al., 2015).

Limitationen

Eine wichtige Rolle bei der neurokognitiven Beeinträchtigung HIV-Infizierter spielen die sog. Komorbiditäten (Heaton et al., 2010; Heaton et al., 2015; Sacktor et al., 2016; Letendre, 2011) – dabei vor allem kardiovaskuläre oder metabolische Risikofaktoren wie eine Hypercholesterinämie, eine Hyperlipidämie, eine Hypertonie oder eine erhöhte Karotis Intima-Media-Dicke (Wright et al., 2010; Becker et al., 2009; Sacktor et al., 2016), die mit cerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (Gupta et al., 2012). Dabei waren metabolische Risikofaktoren in einigen Studien stärker mit dem Entstehen einer neurokognitiven Dysfunktion assoziiert als die systemischen Infektionsparameter, wie Studien von Becker et al. (2009) und Wright et al. (2010) zeigten. Auf der anderen Seite sind diese Parameter nicht ganz unabhängig von der HIV-Infektion. Diese kann über eine chronische Immunaktivierung – wie sie auch unter antiretroviraler Therapie anhält – ebenfalls Veränderungen im Gefäßsystem bewirken (Spudich und González-Scarano, 2012; Clifford und Ances, 2013). Auch im Rahmen einer Therapie mit Protease-Inhibitoren werden häufig metabolische Nebenwirkungen beschrieben, die zu einer Schädigung vaskulärer Strukturen führen können (Gupta et al., 2012). Zudem können psychiatrische Diagnosen wie eine Depression neurokognitive Funktionen beeinflussen (Letendre, 2011; Heaton et al., 2015). Auch eine Koinfektion mit dem Hepatitis C-Virus kann – sowohl über einen direkten Befall des ZNS, als auch über einen erhöhten Lipopolysaccharid-Spiegel mit einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und einer gesteigerten Monozyten-Migration ins ZNS – zu einer weiteren Verschlechterung neurokognitiver Funktionen führen (Letendre et al., 2007; Letendre et al., 2008b). Positiv können sich zudem eine gute Therapie-Adhärenz (Hinkin et al., 2002; Stephan et al., 2013), ein höherer Ausbildungsstand sowie ein höherer prämorbid-der Intelligenzquotient auswirken (Heaton et al., 2015; Tozzi et al., 2007). Diese Faktoren wurden in unserer Analyse nicht berücksichtigt, was einen limitierenden Faktor darstellt.

Faktoren, die in der Lage sind die Entwicklung neurokognitiver Dysfunktionen im Rahmen einer HIV-Infektion nachhaltig zu beeinflussen und in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden (Cofaktoren und Komorbiditäten), könnten dazu geführt

haben, dass es trotz eines eindeutigen Therapieeffekts bezüglich der systemischen Infektionsparameter zu keiner eindrucksvollen positiven Beeinflussung der neurokognitiven Testergebnisse gekommen ist. Weitere Studien, die bei der großen Heterogenität der beiden Therapiegruppen die einzelnen Wirkstoffe getrennt voneinander untersuchen, dabei ggf. auch die unterschiedlichen NRTIs berücksichtigen sollten, könnten zu anderen Ergebnissen führen. Ferner lag in der vorliegenden Studie der Therapiebeginn im Schnitt bei 5,5 bis 6 Jahren nach Diagnosestellung. In früheren Infektionsstadien könnten die unterschiedlichen Wirkstoffe oder Wirkstoff-Gruppen ggf. einen größeren Einfluss auf die Entwicklung neurokognitiver Störungen haben, indem eine Schädigung von vornherein durch die richtigen Wirkstoffe eingegrenzt wird, Faktoren, denen seit 2015 und nach den START-Studien-Ergebnissen Rechnung getragen wird, sodass abzuwarten bleibt, ob die verbesserten Therapiebedingungen den negativen Einfluss von Komorbiditäten und Kofaktoren kompensieren werden.

Zusammenfassend zeigte sich ein gutes Ansprechen der systemischen Surrogatmarker einer HIV-Infektion ($CD4^+$ -Zellzahlen und Plasma-Viruslast) auf die antiretrovirale Therapie gleich welcher Kombination mit deutlichen Vorteilen einer NNRTI-basierten Medikation, wobei die PI-basiert behandelten Patienten eine schlechtere Ausgangssituation hatten, wie es der Indikation für die – potent antiretroviral wirksamen PIs entspricht. Bei den motorischen Testparametern zeigten sowohl die – als sensitiv bekannten – Kontraktionszeiten, als auch die Reaktionszeiten transient eine Verbesserung - mit deutlichen Unterschieden zwischen beiden Initialtherapiegruppen - und zudem nicht homogen in den jeweiligen Gruppen verteilt mit einer starken Streuung der Werte innerhalb der Gruppen, erkennbar an den zum Teil hohen Standardabweichungen. Dabei konnten aufgrund der hohen Fallzahl dennoch positive Therapieeffekte und Unterschiede zwischen den beiden Initialtherapie-Gruppen deutlich gemacht werden. Sowohl die Kontraktions- als auch die Reaktionszeiten verschlechterten sich aber nach spätestens 2 Jahren wieder, was dem relativ großen Anteil AIDS-definiert erkrankter Patienten in beiden Gruppen geschuldet sein kann, bei denen nicht nur infektiöse, sondern auch – langfristig entstehende – Pathomechanismen wirksam werden. Es bleibt abzuwarten, ob der seit 2015 allgemein gebräuchliche frühe Therapiebeginn erreicht, die vorhandenen Effekte früher und somit hoffentlich langfristig bessere neuropsychologische Ergebnisse zu erzielen, so dass frühe und gegebenenfalls dauerhafte Schädigungen des zentralen Nervensystems verhindert werden können.

7 Literaturverzeichnis

A:

Abel S., Back D.J., Vourvahis M.

Maraviroc: pharmacokinetics and drug interactions

Antiviral Therapy (2009);14(5):607-18

Abreu C., Shirk E.N., Queen S.E., Beck S.E., Mangus L.M., Metcalf Pate K.A., Mankowski J.L., Gama L., Clements J.E.

Brain Macrophages Harbor Latent, Infectious SIV

AIDS (2019); 33(2):181–188

AIDSinfo (2016) – HIV Overview; FDA-Approved HIV Medicines [online]

<https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/58/fda-approved-hiv-medicines> [23.05.2016, 15:04 Uhr]

Aidsmap (2016) – Resources – Antiretroviral drugs chart [online]

http://www.aidsmap.com/v636108409673330000/file/1213110/drug_chart_Sep_2016_WEB_ready.pdf [03.10.2016; 00:31]

Albright A.V., Erickson-Viitanen S., O'Connor M., Frank I., Rayner M.M., González-Scarano F.

Efavirenz Is a Potent Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor of HIV Type 1 Replication in Microglia *in Vitro*

AIDS Research and Human Retroviruses (2000);16(15):1527-37

de Almeida S.M., Letendre S., Ellis R.

Human Immunodeficiency Virus and the Central Nervous System

The Brazilian Journal of Infectious Diseases (2006);10(1):41-50

Althoff K.N., Justice A.C., Gange S.J., Deeks S.G., Saag M.S., Silverberg M.J., Gill M.J., Lau B., Napravnik S., Tedaldi E., Klein M.B., Gebo K.A.; the North American AIDS Cohorts Collaboration on Research

Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class

AIDS (2010);24(16):2469-79

Ances B.M., Ellis R.J.

Dementia and Neurocognitive Disorders Due to HIV-1 Infection

Seminars in Neurology (2007);27(1):86-92

Ances B.M., Roc A.C., Korczykowski M., Wolf R.L., Kolson D.L.

Combination antiretroviral therapy modulates the blood oxygen level–dependent amplitude in human immunodeficiency virus–seropositive patients

Journal of NeuroVirology (2008);14(5):418

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.

Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders

Neurology (2007);69(18):1789-99

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Neuen-Jakob E., Strohmeyer G., Freund H.-J.

Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten

EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete (1989); 20(4):280-7

Arendt G., Hefter H., Elsing C., Strohmeyer G., Freund H.-J.

Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit

Journal of Neurology (1990);237(6):362-8

Arendt G., Hefter H., Hilperath F., von Giesen H.-J., Stromeyer G., Freund H.-J.

Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease

Journal of the Neurological Sciences (1994);123(1-2):180-5

Arendt G., Nolting T.

Neurologische Komplikationen der HIV-Infektion

Der Nervenarzt (2008);79(12):1449-62

Arhel N.

Revisiting HIV-1 uncoating

Retrovirology (2010);7:96

d'Arminio Monforte A., Cinque P., Mocroft A., Goebel F.-D., Antunes F., Katlama C., Justesen U.S., Vella S., Kirk O., Lundgren J.; EuroSIDA Study Group

Changing Incidence of Central Nervous System Disease in the EuroSIDA Cohort

Annals of Neurology (2004);55(3):320-8

Arts E.J., Hazuda D.J.

HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012);2(4):1-23

Assessment Psychology Online (2016): Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)

[online] www.assessmentpsychology.com/HAM-D.pdf [07.06.2016; 13:25 Uhr]

Avery L.B., VanAusdall J.L., Hendrix C.W., Bumpus N.N.

Compartmentalization and Antiviral Effect of Efavirenz Metabolites in Blood Plasma, Seminal Plasma, and Cerebrospinal Fluid

Drug Metabolism and Disposition (2013a);41(2):422-9

Avery L.B., Sacktor N., McArthur J.C., Hendrix C.W.

Protein-Free Efavirenz Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Blood Plasma Are Equivalent: Applying the Law of Mass Action To Predict Protein-Free Drug Concentration

Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2013b);57(3):1409-14

B:

Baker R.

FDA approves 3TC and Saquinavir. Food and Drug Administration.

BETA – Bulletin of Experimental Treatments for AIDS. A publication of the San Francisco AIDS Foundation. (1995)

Barenes H., Guillet S., Limsreng S., Him S., Nouhin J., Hak C., Srun C., Viretto G., Ouk V., Delfraissy J.F., Ségéral O.

Virological Failure and HIV-1 Drug Resistance Mutations among Naive and Antiretroviral Pre-Treated Patients Entering the ESTHER Program of Calmette Hospital in Cambodia

PLoS One (2014);9(8):e105736

Bartlett J., Young J., Psychogiou M., Meyer L., Ayayi S., Grabar S., Raffi F., Reiss P., Gazzard B., Sharland M., Gutierrez F., Obel N., Kirk O., Miro J.M., Furrer H., Castagna A., De Wit S., Muñoz J., Kjaer J., Grarup J., Chêne G., Bucher H.; The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord

CD4 Cell Count and the Risk of AIDS or Death in HIV-Infected Adults on Combination Antiretroviral Therapy with a Suppressed Viral Load: A Longitudinal Cohort Study from COHERE

PLoS Medicine (2012);9(3):e1001194

Barré-Sinoussi F., Cherman J.C., Rey F., Nugeyre M.T., Chamaret S., Gruest J., Dautet C., Axler-Blin C., Vézinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L.

Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Science (1983);220(4599):868-71

Becker J.T., Kingsley L., Mullen J., Cohen B., Martin E., Miller E.N., Ragin A., Sacktor N., Selnes O.A., Visscher B.R.: the Multicenter AIDS Cohort Study

Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men

Neurology (2009);73(16):1292-9

Best B.M., Koopmans P.P., Letendre S.L., Capparelli E.V., Rossi S.S., Clifford D.B., Collier A.C., Gelman B.B., Mbeo G., McCutchan J.A., Simpson D.M., Haubrich R., Ellis R., Grant I.; the CHARTER Group

Efavirenz concentrations in CSF exceed IC₅₀ for wild-type HIV

The Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2011);66(2):354-7

Bonnet F., Amieva H., Marquant F., Bernard C., Bruyand M., Dauchy F.-A., Mercié P., Greib C., Richert L., Neau D., Catheline G., Dehail P., Dabis F., Morlat P., Dartigues J.-F., Chêne G.; the ANRS CO3 Aquitaine Cohort

Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related?

AIDS (2013);27(3):391-400

Bowerman B., Brown P.O., Bishop J.M., Varmus H.E.

A nucleoprotein complex mediates the integration of retroviral DNA

Genes & Development (1989);3(4):469-78

Briz V., Poveda E., Soriano V.

HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006);57(4):619-27

C:

Carroll A., Brew B.

HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment

F1000Research (2017);6:312

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Current Trends Update: Public Health Service Workshop on Human T-Lymphotropic Virus Type III Antibody Testing -- United States

MMWR. Morbidity and mortality weekly report (1985);34(31):477-8

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Current Trends Human T-Lymphotropic Virus Type III/ Lymphadenopathy-Associated Virus Antibody Testing at Alternate Sites

MMWR. Morbidity and mortality weekly report (1986);35(17):284-7

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults

MMWR. Morbidity and mortality weekly report (1992);41(RR-17)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents – Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

MMWR. Morbidity and mortality weekly report (2009);58(RR04):1-198

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015) – HIV/AIDS: State Laboratory Reporting Laws: Viral Load and CD4 Requirements [online]
<http://www.cdc.gov/hiv/policies/law/states/reporting.html> [27.05.2016, 14:14 Uhr]

Center for drug evaluation and research (2007): Application number: 22-145 – Summary review [online]

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022145_SumR.pdf

[02.03.2010; 11:27 Uhr]

Cervia J.S., Smith M.A.

Enfuvirtide (T-20): A Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Fusion Inhibitor
Clinical Infectious Diseases (2003);37(8):1102-6

Chen S., Han Y., Song X.-J., Li Y.-l., Zhu T., Lu H.-Z., Tang X.-P., Zhang T., Zhao M., He Y., He S.-H., Wang M., Li Y.-Z., Huang S.-B., Li Y., Liu J., Cao W., Li T.-S.

Very high baseline HIV viremia impairs efficacy of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based ART: a long-term observation in treatment-naïve patients

Infectious Diseases of Poverty (2020);9:75

Childs E.A., Lyles R.H., Selnes O.A., Chen B., Miller E.N., Cohen B.A., Becker J.T., Mellors J., McArthur J.C.

Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy

Neurology (1999);52(3):607-13

Chu C., Selwyn P.A.

Diagnosis and Initial Management of Acute HIV Infection

American Family Physician (2010);81(10):1239-44

Ciccarelli N., Fabbiani M., Di Giambenedetto S., Fanti I., Colafigli M., Bracciale L., Tamburrini E., Cauda R., De Luca A., Silveri M.C. (Conference Reports for NATAP – 17th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) (2010)

Prevalence (59%) and Correlates of Minor Neurocognitive Disorders in Asymptomatic HIV-Infected Outpatients [online]

http://www.natap.org/2010/CROI/croi_99.htm [13.08.2016; 19:47 Uhr]

De Clercq E.

Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV

International Journal of Antimicrobial Agents (2009);33(4):307-20

Clifford D.B., Evans S., Yang Y., Acosta E.P., Goodkin K., Tashima K., Simpson D., Dorfman D., Ribaud H., Gulick R.M.; the A5097s Study Team

Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals

Annals of Internal Medicine (2005);143(10):714-21

Clifford D.B.

HIV-Associated Neurocognitive Disease Continues in the Antiretroviral Era

Topics in HIV Medicine: a publication of the International AIDS Society-USA (2008);16(2):94-8

Clifford D.B., Ances B.M.

HIV-associated neurocognitive disorder

The Lancet Infectious Diseases (2013);13(11):976-86

Craigie R., Bushman F.D.

HIV DNA Integration

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012);2(7):1-18

Croteau D., Letendre S., Best B.M., Rossi S.S., Ellis R.J., Clifford D.B., Collier A.C., Gelman B.B., Marra C.M., McArthur J., McCutchan J.A., Morgello S., Simpson D.M., Way L., Capparelli E., Grant I.; CHARTER Group

Therapeutic Amprenavir Concentrations in Cerebrospinal Fluid

Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2012);56(4):1985-9

Croteau D., Rossi S.S., Best B.M., Capparelli E., Ellis R.J., Clifford D.B., Collier A.C., Gelman B.B., Marra C.M., McArthur J., McCutchan J.A., Morgello S., Simpson D.M., Grant I., Letendre S.; CHARTER Group

Darunavir is predominantly unbound to protein in cerebrospinal fluid and concentrations exceed the wild-type HIV-1 median 90% inhibitory concentration

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2013);68(3):684-9

Cysique L.A.J., Maruff P., Brew B.J.

Antiretroviral Therapy in HIV Infection – Are Neurologically Active Drugs Important?

Archives of Neurology (2004);61(11):1699-704

Cysique L.A., Brew B.J.

Neuropsychological Functioning and Antiretroviral Treatment in HIV/AIDS: A Review

Neuropsychology Review (2009a);19(2):169-85

Cysique L.A., Vaida F., Letendre S., Gibson S., Cherner M., Woods S.P., McCutchan J.A., Heaton R.K., Ellis R.J.

Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy

Neurology (2009b);73(5):342-8

Cysique L.A., Letendre S.L., Ake C., Jin H., Franklin D.R., Gupta S., Shi C., Yu X., Wu Z., Abramson I.S., Grant I., Heaton R.K.; the HIV Neurobehavioral Research Center group

Incidence and Nature of Cognitive Decline Over One Year Among HIV-infected Former Plasma Donors in China

AIDS (2010);24(7):983-90

Cysique L.A., Waters E.K., Brew B.J.

Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research

BMC Neurology (2011);11:148

D:

Das K., Arnold E.

HIV-1 Reverse Transcriptase and Antiviral Drug Resistance (Part 1 of 2)

Current Opinion in Virology (2013);3(2):111-8

Dean M., Carrington M., Winkler C., Huttley G.A., Smith M.W., Allikmets R., Goedert J.J., Buchbinder S.P., Vittinghoff E., Gomperts E., Donfield S., Vlahov D., Kaslow R., Saah A., Rinaldo C., Detels R., O'Brien S.J.; Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study

Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the CKR5 Structural Gene

Science (1996);273(5283):1856-62

Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS Gesellschaft (2015): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Version 6 [online]

<http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%20055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf> [24.05.2016; 11:20 Uhr]

Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS Gesellschaft (2020): Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 9 [online]

<https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/view> [09.02.2022; 21:13 Uhr]

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiertes neurologischer Erkrankungen [online]

http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-0441_S1_HIV-1_assoziierte_Erkrankungen_2013_verlaengert.pdf [09.09.2016; 10:56 Uhr]

Dieterich D.T.

Long-Term Complications of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy
The AIDS Reader (2003);13(4):176-84

Dubé B., Benton T., Cruess D.G., Evans D.L.

Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS
Journal of Psychiatry & Neuroscience (2005);30(4):237-46

Dunfee R.L., Thomas E.R., Wang J., Kunstman K., Wolinsky S.M., Gabuzda D.

Loss of the N-linked glycosylation site at position 386 in the HIV envelope V4 region enhances macrophage tropism and is associated with dementia

Virology (2007);367(1):222-34

E:

Edén A., Andersson L.M., Andersson O., Flamholc L., Josephson F., Nilsson S., Ormaasen V., Svedhem V., Säll C., Sönerborg A., Tunbäck P., Gisslén M.

Differential effects of efavirenz, lopinavir/r, and atazanavir/r on the initial viral decay rate in treatment naïve HIV-1-infected patients

AIDS Research and Human Retroviruses (2010a);26(5):533-40

Edén A., Fuchs D., Hagberg L., Nilsson S., Spudich S., Svennerholm B., Price R.W., Gisslén M.

HIV-1 Viral Escape in Cerebrospinal Fluid of Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment

The Journal of Infectious Diseases (2010b);202(12):1819-25

Elliott E.B.

The time has come – One world, one hope

Canadian Family Physician (1996);42:2302-03

Ellis R.J., Gamst A.C., Capparelli E., Spector S.A., Hsia K., Wolfson T., Abramson I., Grant I., McCutchan J.A.

Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources

Neurology (2000);54(4):927-36

Ellis R.J., Calero P., Stockin M.D.

HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer

Neuropsychology Review (2009);19(2):144-51

Ellis R.J., Badiee J., Vaida F., Letendre S., Heaton R.K., Clifford D., Collier A.C., Gelman B., McArthur J., Morgello S., McCutchan J.A., Grant I.; CHARTER Group

CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy

AIDS (2011);25(14):1747-51

Ellis R.J., Letendre S., Vaida F., Haubrich R., Heaton R.K., Sacktor N., Clifford D.B., Best B.M., May S., Umlauf A., Cherner M., Sanders C., Ballard C., Simpson D.M., Jay C., McCutchan J.A.

Randomized Trial of Central Nervous System-Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Disorder

Clinical Infectious Diseases (2014);58(7):1015-22

Enting R.H., Hoetelmans R.M.W., Lange J.M.A., Burger D.M., Beijnen J.H., Portegies P.

Antiretroviral drugs and the central nervous system

AIDS (1998);12(15):1941-55

Espeseth A.S., Felock P., Wolfe A., Witmer M., Grobler J., Anthony N., Egbertson M., Melamed J.Y., Young S., Hamill T., Cole J.L., Hazuda D.J.

HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2000);97(21):11244-9

Evans S.R., Clifford D.B., Kitch D.W., Goodkin K., Schifitto G., McArthur J.C., Simpson D.M.

Simplification of the Research Diagnosis of HIV-Associated Sensory Neuropathy

HIV Clinical Trials (2008);9(6):434-9

Everall I., Vaida F., Khanlou N., Lazzaretto D., Achim C., Letendre S., Moore D., Ellis R., Cherner M., Gelman B., Morgello S., Singer E., Grant I., Masliah E.; for the National NeuroAIDS Tissue Consortium (NNTC)

Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy

Journal of NeuroVirology (2009);15(5-6):360-70

F:

FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting (Merck Research Laboratories; Merck & Co., Inc.) (2007): ISENTRESS™ (raltegravir) 400 mg For Treatment of HIV (NDA 22-145) – Briefing Document (Background Package) [online]

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4314b1-01-Merck.pdf>

[24.05.2016; 12:43 Uhr]

Flexner C.

HIV-Protease Inhibitors

The New England Journal of Medicine (1998);338(18):1281-92

Ford N., Vitoria M., Hirsch G., Doherty M.

Getting to zero HIV deaths: progress, challenges and ways forward

Journal of the International AIDS Society (2013);16:18927

Fung H.B., Stone E.A., Piacenti F.J.

Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection

Clinical Therapeutics (2002);24(10):1515-48

Fung H.B., Guo Y.

Enfuvirtide: A Fusion Inhibitor for the Treatment of HIV Infection

Clinical Therapeutics (2004);26(3):352-78

Furman P.A., Fyfe J.A., St. Clair M.H., Weinhold K., Rideout J.L., Freeman G.A., Lehrman S.N., Bolognesi D.P., Broder S., Mitsuya H., Barry D.W.

Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (1986);83(21):8333-7

G:

Garvey L., Surendrakumar V., Winston A.

Low Rates of Neurocognitive Impairment Are Observed in Neuro-Asymptomatic HIV-Infected Subjects on Effective Antiretroviral Therapy

HIV Clinical Trials (2011b);12(6):333-8

Gay C., Mayo A.J., Mfalila C.K., Chu H., Barry A.C., Kuruc J.D., McGee K.S., Kerkau M., Sebastian J., Fiscus S.A., Margolis D.M., Hicks C.B., Ferrari G., Eron J.J.; The Duke-UNC Acute HIV Infection Consortium

Efficacy of NNRTI-Based Antiretroviral Therapy Initiated During Acute HIV Infection
AIDS (2011);25(7):941-9

Genentech, Inc. and Alexion Pharmaceuticals (2015): Highlights of prescribing information – FUZEON[®] (enfuvirtide) for Injection [online]

https://www.gene.com/download/pdf/fuzeon_prescribing.pdf [24.05.2016; 15:24 Uhr]

Geng E.H., Deeks S.G.

CD4⁺ T Cell Recovery with Antiretroviral Therapy: More Than the Sum of the Parts
Clinical Infectious Diseases (2009);48(3):362-4

Ghorpade A., Nukuna A., Che M., Haggerty S., Persidsky Y., Carter E., Carhart L., Shafer L., Gendelman H.E.

Human Immunodeficiency Virus Neurotropism: an Analysis of Viral Replication and Cytotoxicity for Divergent Strains in Monocytes and Microglia
Journal of Virology (1998);72(4):3340-50

Giancola M.L., Lorenzini P., Balestra P., Larussa D., Baldini F., Corpolongo A., Narciso P., Bellagamba R., Tozzi V., Antinori A.

Neuroactive Antiretroviral Drugs Do Not Influence Neurocognitive Performance in Less Advanced HIV-Infected Patients Responding to Highly Active Antiretroviral Therapy
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2006);41(3):332-7

von Giesen H.-J., Hefter H., Roick H., Mauss S., Arendt G.

HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers
Journal of Neurology (1994);242(1):20-5

von Giesen H.-J., Bäcker R., Hefter H., Arendt G.

Depression Does Not Influence Basal Ganglia-Mediated Psychomotor Speed in HIV-1 Infection
The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences (2001);13(1):88-94

Gimenez F., Fernandez C., Mabondzo A.

Transport of HIV Protease Inhibitors Through the Blood-Brain Barrier and Interactions With the Efflux Proteins, P-Glycoprotein and Multidrug Resistance Proteins
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2004);35(2):649-58

Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., Weisman J.D., Fan P.T. Wolf R.A., Saxon A.

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency

The New England Journal of Medicine (1981); 305(24):1425-31

Grant I., Franklin D.R., 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.; for the CHARTER Group

Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline

Neurology (2014);82(23):2055-62

Grant P.M., Tierney C., Budhathoki C., Daar E.S., Sax P.E., Collier A.C., Fischl M.A., Zolopa A.R., Balamane M., Katzenstein D.

Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG 5202

HIV Clinical Trials (2013);14(6):284-91

Gray L.R., Tachedjian G., Ellett A.M., Roche M.J., Cheng W.-J., Guillemin G.J., Brew B.J., Turville S.G., Wesselingh S.L., Gorry P.R., Churchill M.J.

The NRTIs Lamivudine, Stavudine and Zidovudine Have Reduced HIV-1 Inhibitory Activity in Astrocytes

PLoS One (2013);8(4):e62196

Groothuis D.R., Levy R.M.

The entry of antiviral and antiretroviral drugs into the central nervous system

Journal of NeuroVirology (1997);3(6):387-400

Gupta S., Knight A.G., Losso B.Y., Ingram D.K., Keller J.N., Bruce-Keller A.J.
Brain Injury Caused by HIV Protease Inhibitors: role of Lipodystrophy and Insulin Resistance
Antiviral Research (2012);95(1):19-29

H:

Hamilton M.

A RATING SCALE FOR DEPRESSION

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatrie (1960);23:56-62

Hammer S.M., Eron J.J., Reiss P., Schooley R.T., Thompson M.A., Walmsley S., Pedro C., Fischl M.A., Gatell J.M., Hirsch M.S., Jacobsen D.M., Montaner J.S.G., Richman D.D., Yeni P.G., Volberding P.A.

Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection – 2008 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel

JAMA (2008);300(5):555-70

Haubrich R.H., Riddler S.A., Ribaldo H., DiRienzo A.G., Klingman K.L., Garren K.W., Butcher D.L., Rooney J.F., Havlir D.V., Mellors J.W.; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5160 and A5142 Study Teams

Initial Viral Decay to Assess the Relative Antiretroviral Potency of PI-, NNRTI- and NRTI-Sparing Regimens for First Line Therapy of HIV Infection

AIDS (2011);25(18):2269-78

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.; CHARTER Group

HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy – CHARTER Study

Neurology (2010);75(23):2087-96

Heaton R.K., Franklin D.R., Ellis R.J., McCutchan J.A., Letendre S.L., LeBlanc S., Corkran S.H., Duarte N.A., Clifford D.B., Woods S.P., Collier A.C., Marra C.M., Morgello S., Mindt M.R., Taylor M.J., Marcotte T.D., Atkinson J.H., Wolfson T., Gelman B.B., McArthur J.C., Simpson D.M., Abramson I., Gamst A., Fennema-Notestine C., Jernigan T.L., Wong J., Grant I.; CHARTER and HNRC Groups
HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors
Journal of NeuroVirology (2011);17(1):3-16

Heaton R.K., Franklin D.R., Deutsch R., Letendre S., Ellis R.J., Casaletto K., Marquine M.J., Woods S.P., Vaida F., Atkinson J.H., Marcotte T.D., McCutchan J.A., Collier A.C., Marra C.M., Clifford D.B., Gelman B.B., Sacktor N., Morgello S., Simpson D.M., Abramson I., Gamst A.C., Fennema-Notestine C., Smith D.M., Grant I.; CHARTER Group
Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Study
Clinical Infectious Diseases (2015);60(3):473-80

Hightower G.K., Letendre S.L., Cherner M., Gibson S.A., Ellis R.J., Wolfson T.J., Gamst A.C., Ignacio C.C., Heaton R.K., Grant I., Richman D.D., Smith D.M.; HNRC Group
Select resistance-associated mutations in blood are associated with lower CSF viral loads and better neuropsychological performance
Virology (2009);394(2):243-8

Hinkin C.H., Castellon S.A., Durvasula R.S., Hardy D.J., Lam M.N., Mason K.I., Thrasher D., Goetz M.B., Stefaniak M.
Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity
Neurology (2002);59(12):1944-50

Hirsch M.S., Kaplan J.C.
Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infections
Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1987);31(6):839-43

Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S., Chen W., Leonard J.M., Markowitz M.
Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection
Nature (1995);373(6510):123-6

Holmberg S.D., Hamburger M.E., Moorman A.C., Wood K.C., Palella F.J.; HIV Outpatient Study Investigators
Factors Associated with Maintenance of Long-Term Plasma Human Immunodeficiency Virus RNA Suppression
Clinical Infectious Diseases (2003);37(5):702-7

Hu W.S., Hughes S.H.
HIV-1 Reverse Transcription
Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012);2(10):1-22

Hughes C.A., Robinson L., Tseng A., MacArthur R.D.
New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir
Expert Opinion on Pharmacotherapy (2009);10(15):2445-66

Hughes R.A., Sterne J.A.C., Walsh J., Bansi L., Gilson R., Orkin C., Hill T., Ainsworth J., Anderson J., Gompels M., Dunn D., Johnson M.A., Phillips A.N., Pillay D., Leen C., Eaasterbrook P., Gazzard B., Fisher M., Sabin C.A.
Long-term trends in CD4 cell counts and impact of viral failure in individuals starting antiretroviral therapy: UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study
HIV Medicine (2011);12(10):583-93

Husstedt I.W., Reichelt D., Neuen-Jakob E., Hahn K., Kästner F., von Einsiedel R., Vielhaber B., Arendt G., Evers S.
Hochaktive antiretrovirale Therapie bei Neuro-AIDS – Nebenwirkungen auf das Nervensystem und Interaktionen
Der Nervenarzt (2009);80(10):1133-42

I:

Iannuzzo R.W., Jaeger J., Goldberg J.F., Kafantaris V., Sublette M.E.

Development and reliability of the HAM-D/MADRS Interview: An integrated depression symptom rating scale

Psychiatry Research (2006);145(1):21-37

J:

Jäger H.

11. Internationaler AIDS-Kongreß in Vancouver – Therapie der HIV-Infektion im Aufwind

Deutsches Ärzteblatt (1996);93(31-32):A-2015-2020

Jegade O., Babu J., Santo R. Di, McColl D.J., Weber J., Quiñones-Mateu M.E.

HIV Type 1 Integrase Inhibitors: From Basic Research to Clinical Implications

AIDS Reviews (2008);10(3):172-89

K:

Kiebertz K.D., Price R.W., Siditis J.J., Hall C., Grundman M., McLaren C.

Pilot Study of Didanosine in Patients with HIV Dementia

Journal of Neuro-AIDS (1996);1(4):1-5

Kilby J.M., Eron J.J.

Novel Therapies Based on Mechanisms of HIV-1 Cell Entry

The New England Journal of Medicine (2003);348(22):2228-38

Klatzmann D., Champagne E., Chamaret S., Gruest J., Guetard D., Hercend T., Gluckman J.C., Montagnier L.

T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV.

Nature (1984/1985);312(5996):767-8

Kranick S.M., Nath A.

Neurologic Complications of HIV-1 Infection and Its Treatment in the Era of Antiretroviral Therapy

Continuum (2012);18(6):1319-37

Kryst J., Kawalec P., Pilc A.

Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

PLoS One (2015);10(5):e0124279

L:

Laborlexikon® (2016): Lymphozyten-Differenzierung [online]

<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/l/Lymphozyten-Differenzierung.htm>

[17.09.2016; 15:43]

Lalezari J.P., Henry K., O'Hearn M., Montaner J.S.G., Piliero P.J., Trottier B., Walmsley S., Cohen C., Kuritzkes D.R., Eron J.J., Chung J., DeMasi R., Donatacci L., Drobnes C., Delehanty J., Salgo M.; TORO 1 Study Group

Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America

The New England Journal of Medicine (2003);348(22):2175-85

Lapidot T.

Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions

Annals of the New York Academy of Sciences (2001);938:83-95

Lee F.J., Amin J., Carr A.

Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up

PLoS One (2014);9(5):e97482

Leierer G., Grabmeier-Pfistershammer K., Steuer A., Geit M., Sarcletti M., Haas B., Kanatschnig M., Rappold M., Zangerle R., Ledergerber B., Taylor N.; Austrian HIV Cohort Study Group

Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study

PLoS One (2015);10(11):e0142923

Lesho E.P., Gey D.C.

Managing Issues Related to Antiretroviral Therapy

American Family Physician (2003);68(4):675-86

Letendre S.L., Capparelli E.V., Ellis R.J., McCutchan J.A.; THE HIV NEUROBEHAVIORAL RESEARCH CENTER GROUP

Indinavir Population Pharmacokinetics in Plasma and Cerebrospinal Fluid

Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2000);44(8):2173-5

Letendre S.L., McCutchan J.A., Childers M.E., Woods S.P., Lazzaretto D., Heaton R.K., Grant I., Ellis R.J.; HNRC Group

Enhancing Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Cognitive Disorders

Annals of Neurology (2004);56(3):416-23

Letendre S., Ellis R.J.

Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatments

Topics in HIV Medicine: a publication of the International AIDS Society-USA (2006);14(1):21-6

Letendre S., Paulino A.D., Rockenstein E., Adame A., Crews L., Cherner M., Heaton R., Ellis R., Everall I.P., Grant I., Masliah E.; the HIV Neurobehavioral Research Center Group

Pathogenesis of Hepatitis C Virus Coinfection in the Brains of Patients Infected with HIV

The Journal of Infectious Diseases (2007);196(3):361-70

Letendre S., Marquie-Beck J., Capparelli E., Best B., Clifford D., Collier A.C., Gelman B.B., McArthur J.C., McCutchan J.A., Morgello S., Simpson D., Grant I., Ellis R.J.; CHARTER Group

Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System
Archives of neurology (2008a);65(1):65-70

Letendre S., McCutchan J.A., Ellis R.J.

Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatment
Topics in HIV Medicine: a publication of the International AIDS Society-USA (2008b);16(1):15-22

Letendre S., Rossi S. Best B., Way L., Ueland S., Grant I., Ellis R.J., Capparelli E.; HNRC Group (49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) (2009): Darunavir concentrations in CSF exceed the median inhibitory concentration [online]

https://publications.hivresearch.ucsd.edu/index.php?token=bf37fbe0db3a250dd62c98d86d2150d9&sort_type=abs&abstract_id=1474 [23.09.2016; 18:28 Uhr]

Letendre S.L., Ellis R.J., Ances B.M., McCutchan J.A.

Neurologic Complications of HIV Disease and Their Treatment
Topics in HIV Medicine: a publication of the International AIDS Society-USA (2010);18(2):45-55

Letendre S.

Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder
Topics in Antiviral Medicine (2011);19(4):137-42

Lewden C., Chêne G., Morlat P., Raffi F., Dupon M., Dellamonica P., Pellegrin J.-L., Katlama C., Dabis F., Leport C.; Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) CO3 AQUITAINE Study Group

HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2007);46(1):72-7

Lima V.D., Reuter A., Harrigan P.R., Lourenço L., Chau W., Hull M., Mackenzie L., Guillemi S., Hogg R.S., Barrios R., Montaner J.S.G.

Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes

AIDS (2015);29(14):1871-82

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.

Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection

Cell (1996);86(3):367-77

Lucas G.M., Chaisson R.E., Moore R.D.

Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, ritonavir and saquinavir, or efavirenz

AIDS (2001);15(13):1679-86

Lundgren J.D., Babiker A.G., Gordin F., Emery S., Grund B., Sharma S., Avihingsanon A., Cooper D.A., Fätkenheuer G., Llibre J.M., Molina J.M., Munderi P., Schlechter M., Wood R., Klingman K.L., Collins S., Lane H.C., Phillips A.N., Neaton J.D.; INSIGHT START Study Group

Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection

The New England Journal of Medicine (2015);373(9):795-807

M:

Maggiolo F., Ravasio L., Ripamonti D., Gregis G., Quinzan G., Arici C., Airoidi M., Suter F.

Similar Adherence Rates Favor Different Virologic Outcomes for Patients Treated with Nonnucleoside Analogues or Protease Inhibitors

Clinical Infectious Diseases (2005);40(1):158-63

- Maier W., Philipp M., Heuser I., Schlegel S., Buller R., Wetzel H.
Improving depression severity assessment-I. reliability, internal validity and sensitivity to change of three observer depression scales
Journal of Psychiatric Research (1988);22(1):3-12
- Marcus U., Starker A. (Robert Koch-Institut – Statistisches Bundesamt; Gesundheitsberichterstattung des Bundes) (2006): HIV und AIDS, Heft 31 [online]
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hiv_aids.pdf?__blob=publicationFile [25.05.2016; 15:34 Uhr]
- Marra C.M., Lockhart D., Zunt J.R., Perrin M., Coombs R.W., Collier A.C.
Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy
Neurology (2003);60(8):1388-90
- Marra C.M., Zhao Y., Clifford D.B., Letendre S., Evans S., Henry K., Ellis R.J., Rodriguez B., Coombs R.W., Schifitto G., McArthur J.C., Robertson K.; the AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team
Impact of Combination Antiretroviral Therapy on Cerebrospinal Fluid HIV RNA and Neurocognitive Performance
AIDS (2009);23(11):1359-66
- Masur H., Michelis M.A., Greene J.B., Onorato I., Stouwe R.A., Holzman R.A., Wormser G., Brettmann L., Lange M., Murray H.W., Cunningham-Rundles S.
An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction.
The New England Journal of Medicine (1981); 305(24):1431-8
- McArthur J.C., Johnson T.P.
Chronic inflammation mediates brain injury in HIV infection: relevance for cure strategies
Current Opinion in Neurology (2020);33(3):397-404
- McCluskey S.M., Siedner M.J., Marconi V.C.

Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance

Infectious Disease Clinics of North America (2019);33(3):707–742

McCutchan J.A., Wu J.W., Robertson K., Koletar S.L., Ellis R.J., Cohn S., Taylor M., Woods S., Heaton R., Currier J., Williams P.L.

HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients

AIDS (2007);21(9):1109-17

Mellgren A., Antinori A., Cinque P., Price R.W., Eggers C., Hagberg L., Gisslén M.

Cerebrospinal fluid HIV-1 infection usually responds well to antiretroviral treatment

Antiviral Therapy (2005);10(6):701-7

Mellors J.W., Muñoz A., Giorgi J.V., Margolick J.B., Tassoni C.J., Gupta P., Kingsley L.A., Todd J.A., Saah A.J., Detels R., Phair J.P., Rinaldo C.R.

Plasma Viral Load and CD4⁺ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection

Annals of Internal Medicine (1997);126(12):946-54

Mind Exchange Working Group

Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program.

Clinical Infectious Diseases (2013);56(7):1004-17

Miró J.M., Manzardo C., Pich J., Domingo P., Ferrer E., Arribas J.R., Ribera E., Arrizabalaga J., Loncá M., Cruceta A., de Lazzari E., Fuster M., Podzamczar D., Plana M., Gatell J.M.; the Advanz Study Group

Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naive HIV Type 1-Infected Patients Using a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based or a Boosted Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Regimen: Three-Year Results (The Advanz Trial): A Randomized, Controlled Trial

AIDS Research and Human Retroviruses (2010);26(7):747-57

Miro J.M., Manzardo C., Ferrer E., Loncà M., Guardo A.C., Podzamczar D., Domingo P., Curran A., Clotet B., Cruceta A., Lozano F., Pérez I., Plana M., Gatell J.M.; the Advanz-3 Study Group

Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients Starting Efavirenz, Lopinavir-Ritonavir, or Atazanavir-Ritonavir Plus Tenofovir/Emtricitabine: Final 48-Week Results (The Advanz-3 Trial)

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2015);69(2):206-15

Mitsuya H., Weinhold K.J., Furman P.A., St. Clair M.H., Lehrman S.N., Gallo R.C., Bolognesi D., Barry D.W., Broder S.

3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (1985);82(20):7096-100

Mocroft A., Ledergerber B., Katlama C., Kirk O., Reiss P., d'Arminio Monforte A., Knysz B., Dietrich M., Phillips A.N., Lundgren J.D.; EuroSIDA study group

Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA Study: An Observational Study
Lancet (2003);362(9377):22-9

Molla A., Korneyeva M., Gao Q., Vasavanonda S., Schipper P.J., Mo H.-M., Markowitz M., Chernyavskiy T., Niu P., Lyons N., Hsu A., Granneman G.R., Ho D.D., Boucher C.A.B., Leonard J.M., Norbeck D.W., Kempf D.J.

Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir
Nature Medicine (1996);2(7):760-6

Moyle G.J., Back D.

Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement
HIV Medicine (2001);2(2):105-13

Moyle G.

Stopping HIV fusion with enfuvirtide: the first step to extracellular HAART
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003);51(2):213-7

Moyle G.J., Wildfire A., Mandalia S., Mayer H., Goodrich J., Whitcomb J., Gazzard B.G.

Epidemiology and Predictive Factors for Chemokine Receptor Use in HIV-1 Infection
The Journal of Infectious Diseases (2005);191(6):866-72

Mukerji S.S., Misra V., Lorenz D.R., Uno H., Morgello S., Franklin D., Ellis R.J., Letendre S., Gabuzda D.

Impact of Antiretroviral Regimens on Cerebrospinal Fluid Viral Escape in a Prospective Multicohort Study of Antiretroviral Therapy-Experienced Human Immunodeficiency Virus-1–Infected Adults in the United States
Clinical Infectious Diseases (2018);67(8):1182-90

O:

Oldörp M., Lademann M. (Thieme – Via medici) (2009): Therapie der HIV-Infektion [online]

<https://www.thieme.de/viamedici/klinik-faecher-innere-1535/a/therapie-von-hiv-4327.htm> [09.09.2016; 09:41 Uhr]

P:

Pasternak A.O., Vroom J., Kootstra N.A., Wit F.W., de Bruin M., De Francesco D., Bakker M., Sabin C.A., Winston A., Prins J.M., Reiss P., Berkhout B.; The Co-morBidity in Relation to Aids (COBRA)

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy is associated with lower cell-associated HIV RNA and DNA levels compared to protease inhibitor-based therapy

eLife 2021;10:e68174; DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.68174>

Pedersen O.S., Pedersen E.B.

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom
Antiviral Chemistry & Chemotherapy (1999);10(6):285-314

Pemberton L.A., Stone E., Price P., van Bockxmeer F., Brew B.J.

The relationship between ApoE, TNFA, IL 1a, IL 1b and IL 12b genes and HIV-1-associated dementia

HIV medicine (2008);9(8):677-80

Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M., Leonard J.M., Ho D.D.

HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span, and Viral Generation Time

Science (1996);271(5255):1582-6

Pérez-Valero I., Ellis R., Heaton R., Deutsch R., Franklin D., Clifford D.B., Collier A., Gelman B., Marra C., McCutchan J.A., Navis A., Sacktor N., Simpson D., Grant I., Letendre S.

CSF Viral Escape in Aviremic HIV-Infected Patients Receiving ART: Prevalence, Risk Factors and Neurocognitive Effects

AIDS (2019);33(3):475–481

Piscitelli S.C., Gallicano K.D.

Interactions among Drugs for HIV and Opportunistic Infections

The New England Journal of Medicine (2001);344(13):984-96

Potts M.K., Daniels M., Burnam M.A., Wells K.B.

A structured interview version of the Hamilton Depression Rating Scale: evidence of reliability and versatility of administration

Journal of Psychiatric Research (1990);24(4):335-50

Q:

Quagliarello V.

The Acquired Immunodeficiency Syndrome: Current Status

The Yale journal of biology and medicine (1982);55(5-6):443-52

Quinn T.C.

HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences

AIDS (2008);22(3):7-12

R:

Rahimy E., Li F.-Y., Hagberg L., Fuchs D., Robertson K., Meyerhoff D.J., Zetterberg H., Price R.W., Gisslén M., Spudich S.

Blood-Brain Barrier Disruption Is Initiated During Primary HIV Infection and Not Rapidly Altered by Antiretroviral Therapy

The Journal of Infectious Diseases (2017); 215:1132–40

Rathbun R.C., Lockhart S.M., Stephens J.R.

Current HIV Treatment Guidelines – An Overview

Current Pharmaceutical Design (2006);12(9):1045-63

Robbins G.K., Spritzler J.G., Chan E.S., Asmuth D.M., Gandhi R.T., Rodriguez B.A., Skowron G., Skolnik P.R., Shafer R.W., Pollard R.B.; AIDS Clinical Trials Group 384 Team

Incomplete Reconstitution of T Cell Subsets on Combination Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group Protocol 384

Clinical Infectious Diseases (2009);48(3):350-61

Robert Koch Institut (RKI) (47/2021): Epidemiologisches Bulletin – HIV in Deutschland 2020 [online]

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47_21.pdf?__blob=publicationFile

[05.03.2022; 07:16 Uhr]

Robertson K., Fiscus S., Kapoor C., Robertson W., Schneider G., Shepard R., Howe L., Silva S., Hall C.

CSF, plasma viral load and HIV associated dementia

Journal of NeuroVirology (1998);4(1):90-4

Robertson D.

US FDA approves new class of HIV therapeutics

Nature Biotechnology (2003);21(5):470-1

Rong L., Perelson A.S.

Modeling HIV persistence, the latent reservoir, and viral blips

Journal of Theoretical Biology and Biophysics (2009);260(2):308-31

Ross L.L., Shortino D., Shaefer M.S.

Changes from 2000 to 2009 in the Prevalence of HIV-1 Containing Drug Resistance-Associated Mutations from Antiretroviral Therapy-Naive, HIV-1-Infected Patients in the United States

AIDS Research and Human Retroviruses (2018);34(8):672-679

Rothenhäusler H.-B.

Klinik, Diagnostik und Therapie HIV-induzierter neuropsychiatrischer Störungen

Wiener Medizinische Wochenschrift (2006);156(23-24):644-56

Ryser H.J.-P., Flückiger R.

Progress in targeting HIV-1 entry

Drug Discovery Today (2005);10(16):1085-94

S:

Sacktor N., Tarwater P.M., Skolasky R.L., McArthur J.C., Selnes O.A., Becker J., Cohen B., Miller E.N.; Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)

CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing

Neurology (2001);57(3):542-4

Sacktor N., Skolasky R.L., Seaberg E., Munro C., Becker J.T., Martin E., Ragin A., Levine A., Miller E.

Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study

Neurology (2016);86(4):334-40

Sanmarti M., Ibáñez L., Huertas S., Badenes D., Dalmau D., Slevin M., Krupinski J., Popa-Wagner A., Jaen A.

HIV-associated neurocognitive disorders

Journal of Molecular Psychiatry (2014);2(1):2

Santos G.M.A., Locatelli I., Métral M., Calmy A., Lecompte T.D., Nadin I., Hauser C., Cusini A., Hasse B., Kovari H., Tarr P., Stoeckle M., Fux C., Di Benedetto C., Schmid P., Darling K.E.A., Du Pasquier R., Cavassini M.; for the Neurocognitive Assessment in the Metabolic and Aging Cohort (NAMACO) Study Group

Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland

Open Forum Infectious Diseases (2019);6(7):ofz277; DOI:10.1093/ofid/ofz277

Schlecht H.P., Schellhorn S., Dezube B.J., Jacobson J.M.

New approaches in the treatment of HIV/AIDS – focus on maraviroc and other CCR5 antagonists

Therapeutics and Clinical Risk Management (2008);4(2):473-85

Siditis J.J., Gatsonis C., Price R.W., Singer E.J., Collier A.C., Richman D.D., Hirsch M.S., Schaerf F.W., Fischl M.A., Kiebertz K.

Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group.

Annals of neurology (1993);33(4):343-9

Simioni S., Cavassini M., Annoni J.-M., Abraham A.R., Bourquin I., Schiffer V., Calmy A., Chave J.-P., Giacobini E., Hirschel B., Pasquier R.A. Du

Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia

AIDS (2010);24(9):1243-50

Sluis-Cremer N., Temiz N.A., Bahar I.

Conformational Changes in HIV-1 Reverse Transcriptase Induced by Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Binding

Current HIV Research (2004);2(4):323-32

Smith A.B., Smirniotopoulos J.G., Rushing E.J.

From the Archives of the AFIP: Central Nervous System Infections Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation

RadioGraphics (2008);28(7):2033-58

Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., Gold J.W., Metroka C.E., Posner J.B.

Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients

Annals of neurology (1983);14(4):403-18

Spudich S., González-Scarano F.

HIV-1-Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012);2(6):a007120

Spudich S.S., Ances B.M.

CROI 2017: Neurologic Complications of HIV Infection

Topics in Antiviral Medicine (2017);25(2):69-76

Spudich S., Peterson J., Fuchs D., Price R.W., Gisslen M.

Potential for early antiretroviral therapy to reduce central nervous system HIV-1 persistence

AIDS (2019);33(2):135-144

Srinivas N., Rosen E.P., Gilliland Jr. W.M., Kovarova M., Remling-Mulder L., De La Cruz G., White N., Adamson L., Schauer A.P., Sykes C., Luciw P., Garcia J.V., Akkina R., Kashuba A.D.M.

Antiretroviral Concentrations and Surrogate Measures of Efficacy in the Brain Tissue and CSF of Preclinical Species

Xenobiotica (2019);49(10):1192–1201

Staprans S., Marlowe N., Glidden D., Novakovic-Agopian T., Grant R.M., Heyes M., Aweeka F., Deeks S., Price R.W.

Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection

AIDS (1999);13(9):1051-61

Stephan C., Hill A., Sawyer W., van Delft Y., Moecklinghoff C.

Impact of baseline HIV-1 RNA levels on initial highly active antiretroviral therapy outcome: a meta-analysis of 12,370 patients in 21 clinical trials

HIV Medicine (2013);14(5):284-92

Stürmer M., Obermeier M., Kaiser R.

HIV-Viruslast – Stellenwert von Ergebnissen über/unter der Nachweisgrenze

HIV&more (2014);1:26-7

Sundquist W.I., Kräusslich H.-G.

HIV-1 Assembly, Budding, and Maturation

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012);2(7):1-24

T:

Temesgen Z., Siraj D.S.

Raltegravir: first in class HIV integrase inhibitor

Therapeutics and Clinical Risk Management (2008);4(2):493-500

Tozzi V., Balestra P., Galgani S., Narciso P., Sampaolesi A., Antinori A., Giulianelli M., Serraino D., Ippolito G.

Changes in Neurocognitive Performance in a Cohort of Patients Treated With HAART for 3 Years

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2001);28(1):19-27

Tozzi V., Balestra P., Bellagamba R., Corpolongo A., Salvatori M.F., Visco-Comandini U., Vlassi C., Giulianelli M., Galgani S., Antinori A., Narciso P.

Persistence of Neuropsychologic Deficits Despite Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients With HIV-Related Neurocognitive Impairment – Prevalence and Risk Factors

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (2007);45(2):174-82

U:

UNAIDS (2021): FACT SHEET – WORLD AIDS DAY 2021 [online]

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf

[05.03.2022; 07:16 Uhr]

Underwood J., Winston A.

Guidelines for Evaluation and Management of Cognitive Disorders in HIV-Positive Individuals

Current HIV/AIDS Reports (2016);13:235-240

Universitätsklinikum Düsseldorf – Klinik für Neurologie (2013): Motorik [online]

[http://www.google.de/imgres?sa=X&espv=210&es_sm=93&biw=945&bih=925&tbnid=eubWC6NHGboXEM:&imgrefurl=http://www.uniklinik-](http://www.google.de/imgres?sa=X&espv=210&es_sm=93&biw=945&bih=925&tbnid=eubWC6NHGboXEM:&imgrefurl=http://www.uniklinik-duessel-)

[duessel-](http://www.uniklinik-duessel-)

[dorf.de/index.php%3Fid%3D10192&docid=tMXcZx_6bkwYFM&imgurl=http://www.](http://www.uniklinik-duessel-)

[uniklinik-](http://www.uniklinik-)

[duessel-](http://www.uniklinik-)

[dorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/neurologische_hiv_ambulanz_id412/bilder/4](http://www.uniklinik-)

[154.jpg&w=300&h=171&ei=x6CTUryIGqrpwOSl4D4Ag&zoom=1&iact=hc&vpx=1](http://www.uniklinik-)

[2&vpy=233&dur=5288&hovh=136&hovw=240&tx=168&ty=47&page=1&tbnh=136&](http://www.uniklinik-)

[tbnw=228&start=0&ndsp=27&ved=1t:429,r:0,s:0,i:83](http://www.uniklinik-) [25.11.2013, 21:37 Uhr]

Universitätsklinikum Düsseldorf – Klinik für Neurologie (2016): Neuro-AIDS [online]

<http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/klinik-fuer->

[neurologie/klinik/spezialsprechstunden/neuro-aids/](http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/klinik-fuer-) [27.05.2016; 11:32 Uhr]

Universitätsklinikum Düsseldorf – Institut für Virologie (2015): Retrovirale Infektionen

[online] <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/institute/institut-fuer->

[virologie/diagnostik/klinische-diagnose/](http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/institute/institut-fuer-) [16.09.2016; 17:07 Uhr]

Usach I., Melis V., Peris J.-E.

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability

Journal of the International AIDS Society (2013);16:1-14

V:

Varatharajan L., Thomas S.A.

The transport of anti-HIV drugs across blood-CNS interfaces: Summary of current knowledge and recommendations for further research

Antiviral Research (2009);82(2):A99-A109

ViiV Healthcare (2010): Highlights of prescribing information – SELZENTRY (maraviroc) Tablets [online]

https://hivdb.stanford.edu/pages/linksPages/MVC_EI.pdf [24.05.2016; 15:59 Uhr]

Vrisekoop N., van Gent R., de Boer A.B., Otto S.A., Borleffs J.C.C., Steingrover R., Prins J.M., Kuijpers T.W., Wolfs T.F.W., Geelen S.P.M., Vulto I., Lansdorp P., Tesselaar K., Borghans J.A.M., Miedema F.

Restoration of the CD4 T Cell Compartment after Long-Term Highly Active Antiretroviral Therapy without Phenotypical Signs of Accelerated Immunological Aging

The Journal of Immunology (2008);181(2):1573-81

W:

Walensky R.P., Paltiel A.D., Losina E., Mercincavage L.M., Schackman B.R., Sax P.E., Weinstein M.C., Freedberg K.A.

The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States

The Journal of Infectious Diseases (2006)194(1):11-9

Wilén C.B., Tilton J.C., Doms R.W.

HIV: Cell Binding and Entry

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine (2012);2(8):1-13

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.; the Altair Study Group
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 (2010);50(6):920-9

Winston A., Puls R., Kerr S.J., Duncombe C., Li P.C.K., Gill J.M., Taylor-Robinson S.D., Emery S., Cooper D.A.; the Altair Study Group
Dynamics of cognitive change in HIV-infected individuals commencing three different initial antiretroviral regimens: a randomized, controlled study
HIV Medicine (2012);13(4):245-51

Winston A., Puls R.; CSF Sub-study group Encore
Cerebrospinal-fluid exposure of efavirenz and its major metabolites when dosed at 400 and 600 mg once daily; a randomized controlled trial
Journal of the International AIDS Society (2014);17(3):19541

Wright E.J., Grund B., Robertson K., Brew B.J., Roediger M., Bain M.P., Drummond F., Vjecha M.J., Hoy J., Miller C., Pumpradit W., Shlay J.C., El-Sadr W., Price R.W.; the INSIGHT SMART Study Group
Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons
Neurology (2010);75(10):864-73

Wu H., Kuritzkes D.R., McClernon D.R., Kessler H., Connick E., Landay A., Spear G., Heath-Chiozzi M., Rousseau F., Fox L., Spritzler J., Leonard J.M., Lederman M.M.
Characterization of Viral Dynamics in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients Treated with Combination Antiretroviral Therapy: Relationships to Host Factors, Cellular Restoration, and Virologic End Points
The Journal of Infectious Diseases (1999);179(4):799-807

Wulff E.A., Wang A.K., Simpson D.M.

HIV-Associated Peripheral Neuropathy – Epidemiology, Pathophysiology and Treatment

Drugs (2000);59(6):1251-60

Wurtzer S., Compain S., Benech H., Hance A.J., Clavel F.

Effect of Cell Cycle Arrest on the Activity of Nucleoside Analogues against Human Immunodeficiency Virus Type 1

Journal of Virology (2005);79(23):14815-21

X:

Xia Q., Radzio J., Anderson K.S., Sluis-Cremer N.

Probing nonnucleoside inhibitor-induced active-site distortion in HIV-1 reverse transcriptase by transient kinetic analyses

Protein Science (2007);16:1728-37

Y:

Yarchoan R., Klecker R.W., Weinhold K.J., Markham P.D., Lyerly H.K., Durack D.T., Gelmann E., Lehrman S.N., Blum R.M., Barry D.W.

Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex.

Lancet (1986);1(8481):575-80

Yilmaz A., Izadkhashti A., Price R.W., Mallon P.W., de Meulder M., Timmerman P., Gisslén M.

Darunavir Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Blood in HIV-1-Infected Individuals

AIDS Research and Human Retroviruses (2009);25(4):457-61

Yilmaz A., Price R.W., Gisslén M.

Antiretroviral drug treatment of CNS HIV-1 infection

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2012);67(2):299-311

Z:

Zapor M.J., Cozza K.L., Wynn G.H., Wortmann G.W., Armstrong S.C.

Antiretrovirals, Part II: Focus on Non-Protease Inhibitor Antiretrovirals (NRTIs, NNR-TIs, and Fusion Inhibitors)

Psychosomatics (2004);45(6):524-35

Zeldin R.K., Petruschke R.A.

Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004);53(1):4-9

Zhang Z., Hamatake R., Hong Z.

Clinical utility of current NNRTIs and perspectives of new agents in this class under development

Antiviral Chemistry & Chemotherapy (2004);15(3):121-34

8 Anhang

	Vor Therapie-Beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
TPF rechts (Hz)	8,65 ± 1,50	8,56. ± 1,78	8,62 ± 1,49	8,67 ± 1,43	8,79 ± 1,66	9,01 ± 1,21
TPF links (Hz)	8,61 ± 1,52	8,49. ± 1,40	8,83 ± 1,50	9,02 ± 1,68	8,46 ± 1,72	9,10 ± 1,52
MRAM rechts (Hz)	6,08 ± 2,89	6,05. ± 2,03	6,18 ± 2,38	6,43 ± 2,58	6,15 ± 1,80	6,79 ± 3,08
MRAM links (Hz)	5,76 ± 2,15	5,93 ± 2,11	6,11 ± 1,94	6,52 ± 2,28	6,34 ± 2,75	6,89 ± 2,73
RT rechts (ms)	174,81 ± 63,44	175,96 ± 77,62	172,70 ± 49,89	184,15 ± 64,35	182,43 ± 51,72	192,55 ± 58,91
RT links (ms)	173,90 ± 68,14	174,78 ± 77,59	167,42 ± 54,63	187,70 ± 73,31	181,43 ± 50,51	182,57 ± 44,69
CT rechts (ms)	160,86 ± 68,37	154,82 ± 65,21	152,87 ± 51,05	159,83 ± 46,52	160,28 ± 44,30	170,11 ± 49,75
CT links (ms)	171,65 ± 69,73	167,21 ± 65,59	164,13 ± 60,41	172,12 ± 58,78	173,88 ± 49,71	193,16 ± 54,75

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen der motorischen Testbatterie von Patienten in Gruppe 1

	Vor Therapie-Beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
TPF rechts (Hz)	8,69 ± 1,48	8,72 ± 1,61	8,73 ± 1,43	8,44 ± 1,35	8,66 ± 1,34	8,40 ± 1,41
TPF links (Hz)	8,59 ± 1,48	8,64 ± 1,45	8,74 ± 1,45	8,61 ± 1,57	8,72 ± 1,39	8,69 ± 1,31
MRAM rechts (Hz)	5,69 ± 1,84	6,40 ± 2,72	6,18 ± 1,85	6,17 ± 2,10	6,32 ± 2,15	6,22 ± 2,42
MRAM links (Hz)	5,85 ± 2,16	5,96 ± 1,92	6,31 ± 2,56	6,16 ± 2,60	5,98 ± 2,78	6,20 ± 2,43
RT rechts (ms)	165,69 ± 66,62	168,82 ± 47,06	158,13 ± 54,59	166,71 ± 56,70	167,05 ± 61,29	194,27 ± 64,03
RT links (ms)	175,66 ± 71,74	166,59 ± 43,92	165,83 ± 60,22	167,59 ± 60,23	176,59 ± 56,55	180,14 ± 62,96
CT rechts (ms)	179,38 ± 64,92	160,32 ± 62,29	162,88 ± 30,27	178,26 ± 68,04	173,14 ± 40,54	201,45 ± 63,55
CT links (ms)	176,70 ± 68,49	161,36 ± 54,59	167,58 ± 47,72	175,48 ± 75,88	171,11 ± 41,08	192,09 ± 76,91

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der motorischen Testbatterie von Patienten in Gruppe 2

	Vor Therapie-beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
Zellen/ μ l	375,18 ± 273,591	405,8 ± 250,428	487,89 ± 297,733	503 ± 229,209	524,04 ± 262,951	641,46 ± 411,740

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der CD₄⁺-Zellzahl Gruppe 1

	Vor Therapie-beginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
Viruslast (Kopien/ml)	25.019,38 ± 126.197,196	2.540,33 ± 14.652,556	5.887,32 ± 36.730,507	4.567,12 ± 18.924,371	2.282,35 ± 11.746,203	777,89 ± 2.239,964

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Viruslast Gruppe 1

	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
Zellen/ μ l	468,91 \pm 271,411	550,23 \pm 311,89	596,19 \pm 291,324	564,09 \pm 288,274	657,65 \pm 589,793	757,40 \pm 629,312

Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen der CD₄⁺-Zellzahl Gruppe 2

	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten	Nach 18 Monaten	Nach 24 Monaten	Nach >24 Monaten
Viruslast (Kopien/ml)	16.841,11 \pm 86.978,011	4.023,78 \pm 19.780,665	556,94 \pm 2.954,780	593,82 \pm 2.365,870	286,44 \pm 2.106,165	500,12 \pm 3.066,970

Tabelle 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Viruslast Gruppe 2

9 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle zunächst bei Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt und Frau PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit anzufertigen und ihre über viele Jahre andauernde und geduldige Betreuung bedanken.

Für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich außerdem Herrn Eser Orhan.

Ein riesiges Dankeschön auch an meinen Bruder Alexander Hoffmann, der mir nach dem ersten Eindruck - „Gibt es das auch in schön?!“ - in Sachen optischer Darstellung und technischer Umsetzung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein herzlicher Dank gilt zudem meiner Familie, meinen Eltern Gabriele und Reinhard Hoffmann, meinem Mann Robin und meinen Schwiegereltern Ilse und Konrad Schlenger, die mir zu jeder Zeit den Rücken freigehalten, einige Male Korrektur gelesen und sich liebevoll um Pauline gekümmert haben. Ihr habt mich vor allem immer wieder ermuntert weiterzumachen, als ich schon aufgeben wollte – ohne Euch hätte ich es nicht geschafft!! Danke Pauline, dass auch Du so gut mitgemacht hast und dabei immer gut gelaunt warst – Du bist wunderbar! Und Danke kleiner Krümel, Du hast mir auf den letzten Metern bestimmt ganz viel Glück gebracht!