

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tom Lüdde

Endosonographie bei HIV-Infizierten:
Eine retrospektive Analyse

Dissertation

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

vorgelegt von
Arne Göbbert

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Mark Oette

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Göbbert, A., Schünemann, M., Meyer, M., Haes, J., Schnurr, C., Straub, M., Wyen, C., Oette, M. (2019): Orale Endosonographie bei HIV-Infizierten: Hohe Prävalenz der chronischen Pankreatitis. *Der Gastroenterologe*, (Volume 3), Seite 219–200 // Posterpräsentation Kongress *Viszeralmedizin NRW 2019*

Zusammenfassung

HIV-positive Patienten weisen oft Komorbiditäten auf, die aufgrund des ohnehin geschwächten Immunsystems der Patienten möglichst früh diagnostiziert und behandelt werden sollten. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu analysieren, welche dieser Komorbiditäten anhand einer minimalinvasiven Endosonographie diagnostiziert werden können und inwiefern klinische und patientenbezogene Parameter sowie die Art der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) als Prädiktoren häufiger endosonographischer Befunde dienen könnten.

Es wurde eine retrospektive Untersuchung der Daten von 86 HIV-positiven Patienten durchgeführt, die endosonographisch untersucht worden waren. Patientenbezogene und HIV-spezifische Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert und mit endosonographischen Befunden korreliert.

89,5 % der Patienten wurden aufgrund ihrer HIV-Infektion medikamentös mit einer antiretroviralen Therapie behandelt. Die häufigsten endosonographisch diagnostizierten Komorbiditäten waren Lymphadenopathien (51,2 %) und chronische Pankreatitis (47,7 %). In univariaten Analysen waren das Vorliegen einer Soorösophagitis, die Therapie mit Kaletra[®], Truvada[®], Norvir[®], Kivexa[®] oder Reyataz[®], einer Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt), die Anzahl der eingenommenen Medikamente sowie die Thrombozyten- und Leukozytenzahl signifikant mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert. In den multivariaten Analysen wurden eine Soorösophagitis, die Therapie mit Kaletra[®], eine Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt) und die Thrombozytenzahl signifikant mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert.

Die vorliegende Studie verdeutlicht den Nutzen der Endosonographie in der Diagnostik von Erkrankungen bei HIV-Infizierten. Es lässt sich weiterhin erkennen, dass die chronische Pankreatitis eine häufige Komorbidität in dieser Patientengruppe ist. Die Assoziation einer Soorösophagitis, einer Hepatitis B oder C sowie der Art der antiretroviralen Therapie mit einer chronischen Pankreatitis zeigt Handlungsoptionen zur Vermeidung dieser Erkrankung auf.

Abstract

Due to their weakened immune systems, HIV-positive patients often present with comorbidities that should be diagnosed and treated as early as possible. The aim of this study was to analyze which of these comorbidities can be diagnosed using minimally invasive endoscopic ultrasound and to what extent clinical and patient-related parameters as well as the type of combined antiretroviral therapy (cART) can serve as predictors of common findings in endoscopic ultrasound.

A retrospective review of data from 86 HIV-positive patients who had undergone endoscopic ultrasound was performed. Patient-related and HIV-specific data were extracted from patient records and correlated with endosonographic findings.

Of these patients, 89.5% were treated for HIV with antiretroviral therapy. The most common endosonographically diagnosed comorbidities were lymphadenopathy (51.2%) and chronic pancreatitis (47.7%). In univariate analyses, the presence of candida esophagitis; therapy with Kaletra[®], Truvada[®], Norvir[®], Kivexa[®], or Reyataz[®]; hepatitis B or C (active or cured); number of medications taken; and platelet and leukocyte counts showed significant association with chronic pancreatitis. In multivariate analyses, candida esophagitis, therapy with Kaletra[®], hepatitis B or C (active or cured), and platelet count showed significant association with chronic pancreatitis.

The present study highlights the utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis of disease in HIV-infected individuals. It further demonstrates that chronic pancreatitis is a common comorbidity in this patient population. The association of candida esophagitis, hepatitis B or C, and type of antiretroviral therapy with chronic pancreatitis provides an opportunity to prevent pancreatitis in these patients.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
cART	<i>Combined Antiretroviral Therapy</i>
CK	Creatinkinase
CMV	Cytomegalie-Virus
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
EBV	Epstein-Barr-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
LDH	Lactatdehydrogenase
PI	Proteaseinhibitor
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NWG	Nachweisgrenze
SIV	<i>Simian Immunodeficiency Virus</i>
VZV	Varizella-Zoster-Virus

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie von HIV-Infektionen	1
1.2 Das HI-Virus	2
1.3 Pathophysiologie der HIV-Infektion	6
1.4 Medikamente für die Behandlung von HIV-Erkrankten	7
1.5 Chronische Pankreatitis	10
1.6 Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten	13
1.7 Ziele der Arbeit	15
2 Methoden	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Patienten	16
2.3 Untergruppenanalyse	19
2.4 Statistische Auswertung	20
2.5 Ethikvotum	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Basischarakteristika der Patientenkohorte	21
3.2 Patientenspezifische Daten	21
3.2.1 Vorerkrankungen und Substanzgebrauch	21
3.2.2 Medikamente	22
3.3 HIV-spezifische Daten	22

3.3.1	Erkrankungsdauer und Immunstatus	22
3.3.2	Antiretrovirale Therapie.....	24
3.3.3	HIV-assoziierte Erkrankungen	25
3.4	Klinische Daten	25
3.4.1	Haupt- und Nebendiagnosen	25
3.4.2	Infektionskrankheiten	26
3.4.3	Symptome	27
3.4.4	Laborparameter	27
3.4.5	Abdomensonographie	28
3.4.6	Computertomografie des Abdomens	29
3.5	Orale Endosonographie	30
3.5.1	Indikation.....	30
3.5.2	Diagnosen	30
3.5.3	Chronische Pankreatitis nach Rosemont-Klassifikation.....	31
3.6	Univariate parametrische Analysen	31
3.6.1	Geschlecht und Alter.....	32
3.6.2	HIV-spezifische Ergebnisse	33
3.6.3	Vorerkrankungen und Suchterkrankungen	39
3.6.4	Medikamentöse Therapie	41
3.7	Univariate nichtparametrische Analysen	42
3.7.1	Basischarakteristika	43
3.7.2	Einnahmedauer antiretroviraler Therapie	44
3.7.3	Laborparameter	46
3.8	Multivariate Analyse	50
4	Diskussion	54
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	54

4.2	Einordnung in die Fachliteratur	55
4.3	Limitationen der Studie	67
4.4	Schlussfolgerung.....	69
	Literaturverzeichnis	71

1 Einleitung

Im Jahr 1981 wurde erstmals eine Erkrankung beschrieben, die zu einer Immunsuppression mit daraus folgenden schweren Infektionen und Malignomen führte (CDC, 1981). Die Erkrankung trat zunächst vornehmlich bei homosexuellen Männern als Immunschwäche auf (Gottlieb et al., 1981). Das verursachende Virus wurde kurz darauf als das *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) identifiziert und die sich hierdurch manifestierende Erkrankung als *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) bezeichnet (Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1983). Hinsichtlich des Ursprungs der Infektion wird eine zoonotische Übertragung des Virus von Primaten auf den Menschen vermutet, die bereits im frühen 20. Jahrhundert stattfand (Faria et al., 2014; Gao et al., 1999; Keele et al., 2006; Korber et al., 2000). Seitdem haben sich weltweit mehr als 75 Millionen Menschen mit HIV infiziert, und die Infektion ist global eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität (Collaborators, 2020).

1.1 Epidemiologie von HIV-Infektionen

Im Jahr 2020 lebten geschätzt 37,7 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion, mit einer Neuinfektionsrate von etwa 1,5 Millionen Menschen (WHO, 2021a). Etwa 25,4 Millionen der HIV-Infizierten weltweit, also circa zwei Drittel, leben in Subsahara-Afrika (WHO, 2021b). Die Prävalenz lag hier 2020 bei 3,6 % und die Neuinfektionsrate bei etwa 880.000. In Nord- und Südamerika lebten etwa 3,7 Millionen HIV-Infizierte, bei einer Prävalenz von 0,5 % und einer Neuinfektionsrate von 150.000 (WHO, 2021b). In Südostasien lebten 2020 geschätzt 3,7 Millionen HIV-Infizierte. Die Prävalenz lag bei 0,2 % und die Neuinfektionsrate bei 100.000. In Europa waren im Jahr 2020 etwa 2,6 Millionen Menschen mit HIV infiziert. Die Prävalenz in Europa lag bei 0,4 %, die Neuinfektionsrate bei 170.000 (WHO, 2021b). Weltweit starben 2020 etwa 680.000 Menschen an HIV-assoziierten Krankheiten (WHO, 2021a). Insgesamt sind seit Beginn der Epidemie bis Ende 2020 weltweit etwa 36,3 Millionen Menschen an einer HIV-Infektion verstorben (WHO, 2021a).

In Deutschland lebten Ende 2020 geschätzt 91.400 HIV-infizierte Menschen und die Anzahl der Neuinfektionen lag bei 2.000 (RKI, 2021). Von den Menschen, die eine HIV-Infektion in Deutschland oder im Ausland erworben haben, stellen mit etwa 56.100 Menschen Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), die größte Gruppe dar, gefolgt von heterosexuellen Kontakten (geschätzt 11.300 Menschen) und über intravenösen Drogengebrauch HIV-Infizierte (geschätzt 8.500 Menschen). Über verunreinigte Blutprodukte steckten sich geschätzt weniger als 450 Menschen an (RKI, 2021). Die Anzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten lag im Jahr 2020 bei 380. Seit Beginn der HIV-Epidemie sind bis Ende 2020 in Deutschland 29.900 Menschen an einer HIV-Infektion verstorben (RKI, 2021). Unter den Neuinfektionen bildeten die größte Gruppe im Jahr 2020 mit etwa 1.100 Infizierten weiterhin MSM. Über intravenösen Drogengebrauch hatten sich 2020 etwa 370 Menschen infiziert. Im Vergleich zu 2012 war diese Anzahl deutlich angestiegen. Auf heterosexuellem Weg infizierten sich 2020 etwa 530 Menschen mit HIV. Auch hier zeigte sich seit 2012 ein Anstieg (RKI, 2021).

Im Zeitverlauf war es nach den Spitzenwerten der HIV-Neuinfektionen Mitte der 1980er-Jahre bis Ende der 1990er-Jahre zu einem deutlichen Rückgang in allen Altersgruppen gekommen (RKI, 2021). Zwischen 2000 und 2006 war ein erneuter deutlicher Anstieg der jährlichen HIV-Neuinfektionsrate zu verzeichnen, mit einer Plateaubildung von etwa 2.500 Neuinfektionen pro Jahr ab dem Jahr 2010. Nachdem die Zahl ab 2016 wieder langsam rückläufig war, hatten sie im Vergleich zum Vorjahr im Jahr 2020 mit 2.000 HIV-Neuinfektionen erneut, wahrscheinlich im Rahmen der Pandemie-bedingten Einschränkungen, deutlich abgenommen (RKI, 2021). Die Anzahl der diagnostizierten HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie lag im Jahr 2020 bei 79.800 Menschen (RKI, 2021).

1.2 Das HI-Virus

HI-Viren gehören zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren (Engelman & Cherepanov, 2012). Zwei HIV-Varianten mit ähnlicher molekularer Struktur sind bekannt (HIV-1 und HIV-2). HIV-1 ist prävalenter und pathogener

und für die meisten Infektionen verantwortlich (Deeks et al., 2015). Nur ein geringer Anteil (<5 %) der HIV-Infektionen weltweit ist auf HIV-2 zurückzuführen und wird vornehmlich in Westafrika vorgefunden (van Tienen & van der Loeff, 2018).

Das HI-Virus ist wahrscheinlich als Zoonose des *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) vom Schimpansen auf den Menschen übertragen worden (Gao et al., 1999). Primäres Reservoir ist aktuell der Mensch. Eine Übertragung erfolgt durch Blut, Sperma, Vaginalflüssigkeit und Muttermilch (Kalinichenko et al., 2022; Shaw & Hunter, 2012). Die wesentlichen Infektionswege sind ungeschützter sexueller Kontakt, der gemeinsame Gebrauch von Spritzenutensilien und die Übertragung einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (RKI, 2021; WHO, 2021a).

Das HI-Virus (Abb. 1) besteht aus einer äußeren Lipoproteinhülle mit eingebetteten ENV-Glykoproteinkomplexen (gp120 und gp41). Weitere Proteine stammen aus der Wirtszell-Membran und werden bei der Ausknospung des Virus („budding“) eingebaut. Auf der Innenseite ist die Lipoproteinhülle mit einem Matrixprotein (p17) ausgekleidet. Als Schutz wird das im Inneren in Form von zwei Kopien einzelsträngiger RNA vorliegende virale Genom von einem Nukleosidkapsid (p24) umgeben. Die RNA ist an das Nukleoprotein p7, die reverse Transkriptase (p66) und die Integrase (p32) gebunden. Ungebunden findet sich innerhalb des Kapsids unter anderem die für die Replikation wichtige virale Protease (p11). Trotz der geringen Genomgröße können durch den teils überlappenden, offenen Leserahmen viele verschiedene Proteine kodiert werden. Die drei wichtigsten Gene des HI-Virus sind gag („group-specific antigen“), pol („polymerase“) und env („envelope“).

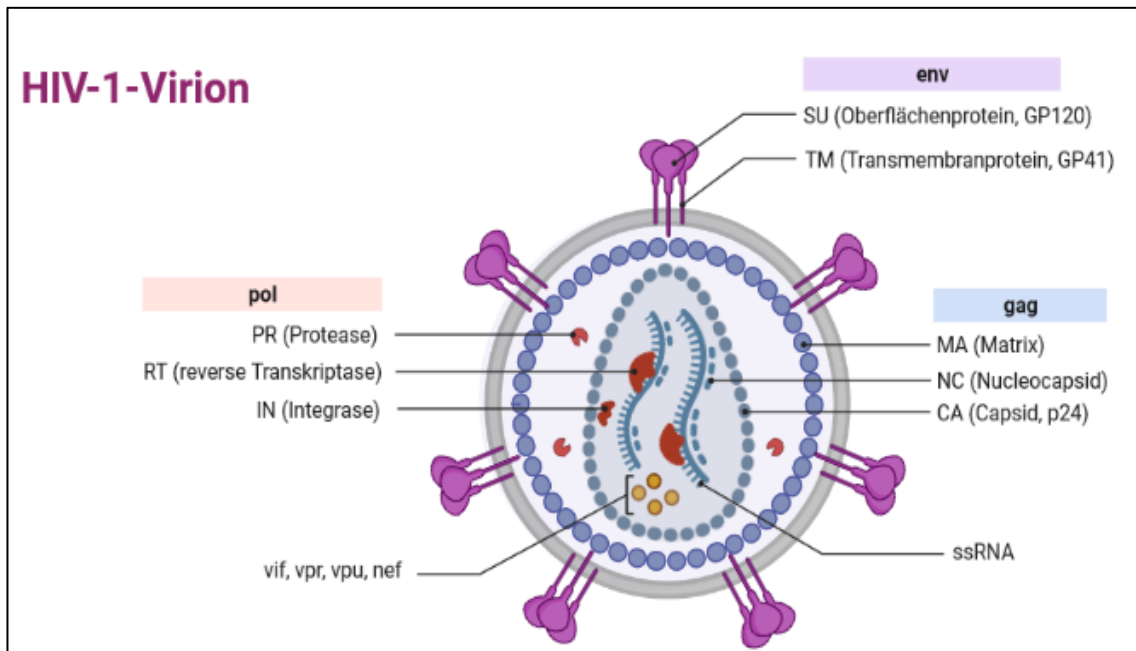


Abb. 1: Aufbau eines HIV-Virions, Abbildung erstellt mit BioRender (BioRender.com)

Nach der Infektion mit dem HI-Virus erfolgt der Eintritt in die Wirtszelle über den CD4-Rezeptor (Dalglish et al., 1984; Wilen et al., 2012). Dieser findet sich auf 60 % aller T-Lymphozyten, auf Makrophagen, Monozyten, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems. Nach Bindung des Oberflächenproteins gp120 an den CD4-Rezeptor der Wirtszelle (,attachment‘) kommt es zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, wodurch eine weitere Bindung mit den Chemokin-Rezeptoren CCR5 oder CXCR4 (Korezeptoren) eingegangen werden kann (Alkhatib, 2009; Pontow & Ratner, 2001). Dadurch fusionieren die Virus- und Zellmembranen und die virale RNA wird in das Zytoplasma der Wirtszelle freigesetzt (,uncoating‘). Die Verteilung der für das ,uncoating‘ notwendigen Korezeptoren auf der Zelloberfläche auf den Zielzellen ist unterschiedlich. Ebenso gibt es verschiedene HIV-1-Varianten, die sich in den für die Bindung notwendigen Korezeptoren unterscheiden (Tropismus) (Panos & Watson, 2015). Manche HIV-1-Varianten nutzen ausschließlich den CCR5-Korezeptor (,R5-trop‘), andere Varianten verwenden nur den CXCR4-Korezeptor (,X4-trop‘) und manche Varianten nutzen beide Korezeptoren (,dualer Tropismus‘) (Shen et al., 2016; Xiang et al., 2013). In der ersten Zeit einer Infektion überwiegen R5-trope Viren. Nach Transmission erfolgt meist der Eintritt

in Monozyten über den Korezeptor CCR5 (Makrophagen/M-Tropismus) (Duncan & Sattentau, 2011). Im weiteren Verlauf und mit Fortschreiten der Erkrankung kann es zu einem Wechsel des Tropismus hin zu X4-tropen Viren mit überwiegender Eintritt in die T-Zelle über den Korezeptor CXCR4 (T-Tropismus) kommen (Hoffman & Doms, 1999). Menschen mit einem Defekt im CCR5-Gen (homozygote Delta-32-Mutation) bilden ein nicht funktionsfähiges CCR5-Molekül aus und sind dadurch weitgehend resistent gegen eine HIV-Infektion (de Silva & Stumpf, 2004). Weiterhin möglich, wenn auch sehr selten beschrieben, ist eine Infektion mit X4-tropen Viren. Im Fall einer heterozygoten CCR5-Delta-32-Mutation befinden sich weniger CCR5-Korezeptoren in den Zellmembranen, woraus eine reduzierte Empfänglichkeit, ein langsames Fortschreiten der HIV-Erkrankung und eine niedrigere Viruslast resultieren (Ni et al., 2018).

Nach der Membranfusion wird das virale Kapsid in den Zellkern der Wirtszelle transportiert. Während des Transports wird die virale Nukleinsäure aus dem Kapsid freigesetzt („uncoating“) (Ambrose & Aiken, 2014). Im Zellkern wird die virale RNA mit Hilfe des Enzyms reverse Transkriptase in doppelsträngige DNA umgewandelt. Durch eine große Fehlerrate während dieser Umwandlung kommt es zu einer hohen Mutationsrate, die oft mit Defekten im viralen Genom einhergeht. Dadurch wird zum einen die Entstehung neuer Viruspartikel verhindert, zum anderen bedingt sie aber auch die große Sequenz-Variabilität und die Resistenzenentwicklung von HIV-1 (Cuevas et al., 2015). Die entstandene doppelsträngige DNA wird im Zellkern mit Hilfe des viralen Enzyms Integrase in das menschliche Genom integriert (Chiu & Davies, 2004; Craigie, 2012). Mit Abschluss der Integration wird das virale Genom als Provirus bezeichnet. Im Zellkern werden durch Transkription und Translation der HIV-Gene regulierende und stimulierende Proteine synthetisiert. Die Virushülle bildet sich aus Vorläufermolekülen, die nach Spaltung durch die HIV-Protease aktiviert werden. An der Zellmembran werden die aktivierten Hüllproteine mit neu transkribierter HIV-RNA zu neuen Viruspartikeln zusammengeführt („assembly“) (Lerner et al., 2022). Die fertiggestellten infektiösen Viruspartikel treten im Anschluss aus der Wirtszelle aus („budding“) (Sundquist & Kräusslich, 2012).

1.3 Pathophysiologie der HIV-Infektion

Nach Infektion mit dem HI-Virus kommt es charakteristischerweise zu einer post-infektiösen symptomfreien Latenzzeit, die Wochen bis Jahre andauern kann (Deeks et al., 2015). Teilweise entwickelt sich kurz nach der Erstinfektion ein HIV-Infektionssyndrom mit unspezifischen grippeähnlichen Symptomen, das maximal vier Wochen anhält (Robb & Ananworanich, 2016). Im Verlauf der symptomfreien ersten Phase kommt es zu einem Anstieg der Viruslast bei fallender Anzahl von CD4-T-Helferzellen (Deeks et al., 2015). Die zunehmende Immundefizienz führt zu vermehrten Infektionen wie Herpes zoster und Soor (Davaranah et al., 2018). Nach Abfall der CD4-T-Helferzellzahl unter 200/μl können opportunistische Infektionen und HIV-assoziierte maligne Neoplasien auftreten, die ohne Therapie regelhaft zum Tod führen (Clifford & Franceschi, 2009; Damtie et al., 2013). Bis zum Erreichen dieses Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) vergehen im Mittel acht bis zehn Jahre (Deeks et al., 2015).

Die häufigste AIDS-definierende Erkrankung in Deutschland ist die *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (RKI, 2021). Hierbei handelt es sich um einen Pilz, der bei immundefizienten Patienten eine interstitielle Pneumonie auslöst, die zu respiratorischen Symptomen mit diffusen bilateralen Milchglastrübungen führt (Huang et al., 2011). Die Letalität wird mit 10 – 15 % beschrieben (Schmidt et al., 2018).

Der Verlauf einer HIV-Infektion wird anhand der CDC-Klassifikation eingeordnet (Ward et al., 1992). Diese Klassifikation umfasst drei Laborkategorien 1 bis 3 entsprechend der CD4-T-Helferzellzahl. Bei Laborkategorie 1 liegt diese mindestens bei 500/μl, bei Laborkategorie 2 zwischen 200 und 499/μl und bei Laborkategorie 3 unter 200/μl. Weiterhin sieht die CDC-Klassifikation drei klinische Kategorien A bis C vor, die HIV-positive Patienten anhand der Symptomatik sowie des Vorliegens HIV-assoziiierter Erkrankungen und Beeinträchtigungen des Immunsystems einteilen. Patienten in Kategorie A sind asymptomatisch oder weisen Anzeichen einer akuten symptomatischen HIV-Infektion auf. Patienten in Kategorie B weisen solche Symptome auf, die auf eine gestörte Immunabwehr und HIV-induzierte Erkrankungen hinweisen, und in Kategorie C sind Patienten mit

AIDS-definierenden Erkrankungen wie der Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie zuzuordnen (Ward et al., 1992).

1.4 Medikamente für die Behandlung von HIV-Erkrankten

Die Therapiestrategie von antiretroviralen HIV-Medikamenten besteht darin, das Virus daran zu hindern, in CD4-positive T-Zellen einzudringen, sich intrazellulär in das Wirtsgenom zu integrieren oder zu vermehren. Es werden fünf verschiedene Medikamentenklassen unterschieden:

1. **Entry-Inhibitoren:** Diese Medikamente verhindern, dass das Virus in die Immunzelle des Wirts gelangt, indem der CD4-Rezeptor der T-Helferzelle oder eines anderen Oberflächenrezeptors blockiert wird. Der CD4-Rezeptor ist deshalb das Ziel, da die auf der Oberfläche von HIV vorhandenen Glykoprotein-Untereinheiten gp120 und gp41 an die CD4+T-Zellen und die Korezeptoren wie CXCR4 und CCR5 binden. Dies ermöglicht die Fusion des Virus mit den menschlichen Zellen und somit das Eindringen des Virus in die Zelle. HIV-Eintrittsinhibitoren binden an eine bestimmte Domäne der CD4-Zellen und verhindern so die Fusion des Virus mit der Zelle und die Infektion. Aufgrund der Bindungsspezifität von HIV-Eintrittsinhibitoren blockieren sie den Eintritt des Virus in die Wirtszellen, ohne deren Immunsystem zu unterdrücken. Nebenwirkungen der Entry-Inhibitoren umfassen Durchfall, Schwindel, Übelkeit, Hautausschlag und Juckreiz. Resistenzen gegen die Entry-Inhibitoren wurden beschrieben, beispielsweise durch Mutationen in den gp120- und gp41-Untereinheiten und eine gesteigerte Sensitivität für CD4 (Kramer & Wainberg, 2015).
2. **Nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):** Diese Medikamente blockieren das Enzym virale Transkriptase, das für die Transkription der viralen RNA zu DNA erforderlich ist. Sie bestehen aus Nukleosiden, die denen der Nukleinsäuren ähneln, jedoch beim Einbau in den neu synthetisierten DNA-Strang zum Abbruch der Transkription führen. NRTIs fehlt eine 3'-Hydroxylgruppe am 2'-Desoxyribosyl-Ende,

und die Base ist entweder ein Nukleosid oder ein Nukleotid. Aufgrund der fehlenden 3'-Hydroxylgruppe verhindert der NRTI die Bildung einer 3'-5'-Phosphodiesterbindung in neusynthetisierten DNA-Ketten und blockiert somit die Replikation des Virus. NRTIs werden als Prodrugs verabreicht und müssen für ihre Aktivierung in die Wirtszelle aufgenommen und phosphoryliert werden. Sobald sie in der Wirtszelle sind, aktivieren die intrazellulären Kinasen das Medikament. Nebenwirkungen der NRTI umfassen Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Durchfall und Schlafstörungen (Holec et al., 2017).

3. Nichtnukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Auch diese Medikamente zielen darauf ab, die Transkription der viralen RNA zu DNA zu hemmen, jedoch handelt es sich nicht um Nukleoside, sondern um andere chemische Substanzklassen, die direkt an das Enzym reverse Transkriptase binden. Die Bindung von NNRTIs an die reverse HIV-1-Transkriptase führt zu einer Neupositionierung des Template-Primers, wodurch die dNTP-Bindung und die Formation eines Komplexes zwischen DNA, dNTP und Transkriptase verhindert werden und die Polymerisationsaktivität der reversen Transkriptase blockiert wird. Nebenwirkungen bei Einnahme von NNRTI umfassen u. a. Hautausschlag, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Depressionen, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit und Bauchschmerzen. Resistenzen gegen NNRTI können aus der Mutation der Aminosäuren in der katalytischen Domäne der Transkriptase resultieren (Wang et al., 2019).
4. Integrase-Inhibitoren: Diese Medikamente hemmen das Enzym Integrase, das erforderlich ist, damit sich die virale RNA in das Genom des Wirts integrieren kann. Ist diese Integration blockiert, kommt es nicht zur Replikation des HI-Virus. Nebenwirkungen können Durchfall, Übelkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Schwindel sein. Resistenzen gegen die Integrase-Inhibitoren durch Mutationen im Integrase-Enzym wurden beschrieben (Métifiot et al.,

2010; Scarsi et al., 2020).

5. **Protease-Inhibitoren:** Durch diese Medikamente werden Proteasen blockiert, die für die Synthese neuer Virusproteine erforderlich sind. Die Proteasen spalten Vorläuferstufen der viralen Proteine und setzen somit die aktiven Proteine frei, beispielsweise die reverse Transkriptase und die Integrase. Es können somit bei Inhibition der Proteasen keine funktionsfähigen viralen Proteine hergestellt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind metabolische Syndrome wie Dyslipidämie, Insulinresistenz und Lipodystrophie sowie hepatische, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen (Lv et al., 2015).
6. **Booster-Substanzen:** Diese Substanzen werden nicht als alleiniges HIV-Medikament eingesetzt, sondern in Kombination mit Protease-Inhibitoren, um deren Pharmakokinetik zu beeinflussen und somit ihre Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Nebenwirkungen umfassen Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen, Hautausschlag, allergische Reaktionen und hepatische Toxizität (Larson et al., 2014).

In Tabelle 1 findet sich eine Übersicht über häufig eingesetzte, zugelassene Medikamente und ihre Klassen, die von den Patienten in dieser Studie eingenommen wurden.

Medikamentenklasse	Handelsname	Substanz
NRTI	Combivir®	Zidovudin/Lamivudin
	Epivir®	Lamivudin
	Kivexa®	Lamivudin/Abacavir
	Truvada®	Tenofovir/Emtricitabin
	Videx®	Didanosin
	Viread®	Tenofovir
	Zerit®	Stavudin
	Ziagen®	Abacavir

NNRTI	Sustiva®	Efavirenz
	Viramune®	Nevirapin
Protease-Inhibitoren	Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir
	Prezista®	Darunavir
	Reyataz®	Atazanavir
Integrase-Inhibitoren	Isentress®	Raltegravir
Booster-Substanzen	Norvir®	Ritonavir

Tabelle 1: Übersicht eingenommener HIV-Medikamente

1.5 Chronische Pankreatitis

Bei der chronischen Pankreatitis handelt es sich um eine multifaktorielle, fortschreitende Entzündung des Pankreas, die zu einer irreversiblen Atrophie und Fibrosierung des Pankreas-Gewebes führt (Vege & Chari, 2022; Whitcomb et al., 2016). Die Symptomatik umfasst vor allem Bauchschmerzen unterschiedlicher Ausprägung, diabetogene Stoffwechsellage und Malabsorption. Zu den Ursachen der chronischen Pankreatitis gehören Alkoholabusus, Rauchen, eine Obstruktion der Ausführungsgänge durch maligne Tumore oder Trauma, genetische Faktoren, Vitaminmangel und Autoimmunerkrankungen (Weiss et al., 2019).

Die chronische Pankreatitis ist von der akuten Pankreatitis abzugrenzen, die durch in den Rücken ausstrahlende Bauchschmerzen charakterisiert ist (Weiss et al., 2019). Bei chronischer Erkrankung kann der Patient über einen langen Zeitraum symptomfrei sein, in anderen Phasen jedoch unter dauerhaft anhaltenden Bauchschmerzen leiden. Histologisch-diagnostisch sind beide Pankreatitis-Entitäten durch die Art der infiltrierenden Immunzellen zu unterscheiden. Bei der akuten Pankreatitis sind hauptsächlich neutrophile Granulozyten zu finden, bei der chronischen Pankreatitis überwiegen mononukleäre Zellen (Watanabe et al., 2017).

Zur endosonographischen Diagnose und Einteilung des Schweregrades einer chronischen Pankreatitis wird die Rosemont-Klassifikation verwendet, die auf morphologischen Veränderungen des Pankreas basiert (Catalano et al., 2009).

In der Rosemont-Klassifikation werden parenchymale und duktile (Gang-)Veränderungen in Hauptkriterien (Major A und B) und Nebenkriterien (Minor) unterschieden. Eine Übersicht dieser Kriterien findet sich in Tabelle 2 (Parenchymkriterien) und Tabelle 3 (Gangkriterien).

Parenchymkriterium	Beschreibung
<i>Major-A-Kriterium</i>	
Hyperechogene Foci mit Schallschatten	Hyperechogene Strukturen ≥ 2 mm in Länge und Breite mit Schallschatten
<i>Major-B-Kriterium</i>	
Lobulierung mit kontinuierlichen Honigwaben	Gut umschriebene Strukturen mit einer Größe von ≥ 5 mm mit echoreicher Umrandung und einem relativ zum Rest der Struktur echoarmen Zentrum, von denen drei oder mehr nebeneinander auftreten
<i>Minor-Kriterien</i>	
Lobulierung ohne kontinuierliche Honigwaben	Gut umschriebene Strukturen mit einer Größe von ≥ 5 mm mit echoreicher Umrandung und einem relativ zum Rest der Struktur echoarmen Zentrum, von denen weniger als drei nebeneinander auftreten
Hyperechogene Foci ohne Schallschatten	Hyperechogene Strukturen ≥ 2 mm in Länge und Breite ohne Schallschatten
Zysten	Echofreie runde/elliptische Strukturen mit oder ohne Septierungen
Linien	Hyperechogene Linien mit einer Länge von ≥ 3 mm, die in mindestens zwei verschiedene Richtungen weisen

Tabelle 2: Parenchymkriterien der Rosemont-Klassifikation

Gangkriterium	Beschreibung
<i>Major-A-Kriterium</i>	
Konkremente im Ductus pancreaticus	Echoreiche, schallschattengebende Strukturen im Ductus pancreaticus
<i>Minor-Kriterien</i>	
Unregelmäßige Kontur des Ductus pancreaticus	Ungerader oder unregelmäßiger und ektatischer Verlauf des Ductus
Dilatierte Seitengänge	Drei oder mehr tubuläre echofreie Strukturen, die ≥ 1 mm Durchmesser haben und vom Ductus pancreaticus ausgehen
Dilatierter Ductus pancreaticus	Erweiterter Ductus pancreaticus $\geq 3,5$ mm im Pankreaskorpus oder $> 1,5$ mm im Pankreasschwanz
Echoreiche Kontur des Ductus pancreaticus	Hyperechogene Begrenzung des Ductus pancreaticus, die über eine Länge von mehr als 50 % der Gesamtlänge des Ductus pancreaticus im Verlauf vom Pankreaskorpus und Pankreasschwanz vorliegt.

Tabelle 3: Gangkriterien der Rosemont-Klassifikation

Auf Basis der Parenchym- und Gangkriterien erfolgt die Einteilung in vier Gruppen: vereinbar mit einer chronischen Pankreatitis (*consistent*), verdächtig auf eine chronische Pankreatitis (*suggestive*), unklar, ob eine chronische Pankreatitis vorliegt, (*indeterminate*) und normales Pankreas (Tabelle 4).

Klassifikation	Kriterium
Vereinbar mit einer chronischen Pankreatitis (<i>consistent</i>)	
A	Ein Major-A-Kriterium + \geq drei Minor-Kriterien
B	Ein Major-A-Kriterium + ein Major-B-Kriterium
C	Zwei Major-A-Kriterien
Verdacht auf eine chronische Pankreatitis (<i>suggestive</i>)	
A	Ein Major-A-Kriterium + $<$ drei Minor-Kriterien
B	Ein Major-B-Kriterium + \geq drei Minor-Kriterien
C	\geq Fünf Minor-Kriterien
Unklar, ob eine chronische Pankreatitis vorliegt (<i>indeterminate</i>)	
A	Drei bis vier Minor-Kriterien, keine Major-Kriterien
B	Ein Major-B-Kriterium allein oder mit $<$ drei Minor-Kriterien
Normales Pankreas	
A	Keine Major-Kriterien, \leq zwei Minor-Kriterien

Tabelle 4: Einteilung der chronischen Pankreatitis anhand der Rosemont-Klassifikation

1.6 Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten

Die jährliche Inzidenz der akuten Pankreatitis beträgt bei HIV-positiven Patienten bis zu 40 % (Oliveira et al., 2014). Das HI-Virus übt vermutlich eine direkte Toxizität auf das Pankreasgewebe aus und kann zu einer Atrophie der Azinuszellen, einer Reduktion der Zymogengranula und Veränderungen des Zellkerns führen (Chehter et al., 2000).

Die akute Pankreatitis ist eine gut beschriebene Komplikation der HIV-Infektion und der antiretroviralen Kombinationstherapie (Dragovic, 2013). Sie wurde mit einem schwereren Krankheitsverlauf der HIV-positiven Patienten und einer höheren Mortalität in Verbindung gebracht (Dassopoulos & Ehrenpreis, 1999). Insbesondere NRTI werden sowohl mit akuter als auch mit chronischer Pankreatitis in Verbindung gebracht (Guo et al., 2005; Kahn et al., 1992). Auch eine Protease-Hemmer-basierte cART kann durch die Induktion einer Hypertriglyzeridämie zu

einer Pankreatitis führen. Die pathophysiologischen Prozesse, die der Entstehung einer Hyperlipidämie durch Protease-Inhibitoren zugrunde liegen, sind noch nicht genau bekannt. Eine Hypothese besagt, dass die Protease-Inhibitoren die Apoptose von Adipozyten fördern, wodurch es zu einer verminderten Speicherung von Lipiden im Fettgewebe und einer Freisetzung dieser Fette in die Blutzirkulation kommt (Calza et al., 2003).

NRTI können eine Laktatazidose und mitochondriale Toxizität auslösen (Dragovic & Jevtovic, 2012; Moore et al., 2001). In einer prospektiven Studie analysierten Dragovic und Jevtovic die Inzidenz von Hyperlaktatämie und Laktatazidose von HIV-positiven Patienten mit HIV-basierter cART und fanden Risikorate (*incidence rates*) einer Laktatazidose von 2,87 für Didanosin und 2,67 für Stavudin. Die höchste Risikorate von 4,06 wurde bei Einsatz beider Medikamente im Rahmen einer Kombinationstherapie festgestellt. Eine Laktatazidose wiederum gilt als ein unabhängiger Prädiktor für eine schwere Pankreatitis (Shu et al., 2020).

In bisherigen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen einer Pankreatitis und der HIV-Infektion bzw. ihrer Behandlung wurde sich meist auf die akute Pankreatitis fokussiert, während die Ursachen und Diagnostik einer chronischen Pankreatitis bisher nur unzureichend und oft fallweise beschrieben wurden (Oliveira et al., 2014; Subbalaxmi et al., 2019).

1.7 Ziele der Arbeit

HIV-positive Patienten weisen unterschiedliche und oft mehrfache Komorbiditäten auf, die möglicherweise mit patienten- und krankheitsbezogenen Parametern korrelieren. Zudem liegen kaum Erkenntnisse zum Wert der Endosonographie in diesem Kollektiv vor. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, endosonographisch identifizierte Pathologien in einem Kollektiv von HIV-positiven Patienten zu erfassen und mit möglichen prädiktiven Faktoren wie demographischen und klinischen Parametern zu korrelieren. Hiermit soll versucht werden, eine Einschätzung des Wertes der Untersuchungsmethode für HIV-Positive vorzunehmen.

Die folgenden Forschungsfragen sollen mit der vorliegenden Untersuchung beantwortet werden:

1. Welche Pathologien werden bei HIV-positiven Patienten endosonographisch diagnostiziert?
2. Inwiefern sind patientenbezogene Parameter Prädiktoren für den Nachweis der häufigsten Pathologien?
3. Ist die Art der antiretroviralen Therapie mit dem Auftreten der Pathologien assoziiert?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Studie mit den Daten HIV-positiver Patienten durchgeführt, die während ihres stationären Aufenthaltes oder im Rahmen einer ambulanten Untersuchung zwischen 2008 und 2016 eine orale Endosonographie (EUS) in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie im Krankenhaus der Augustinerinnen Köln erhalten hatten. Die Daten stammten aus den Patientenakten des genannten Krankenhauses sowie aus Akten der versorgenden infektiologischen Schwerpunktärzte.

2.2 Patienten

Folgende patientenbezogene Parameter wurden erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Hauptdiagnosen
- Nebendiagnosen chronische Pankreatitis und Gastritis
- Vorerkrankungen
- HIV-spezifische Parameter
- Laborchemische Parameter
- Serologie
- Klinische Parameter
- Abdomensonographische Parameter
- Endosonographische Parameter
- Suchterkrankungen (Rauchen, Alkoholismus, Drogenkonsum)
- Medikamente/Therapie

Die Vorerkrankungen wurden in eine Gruppe HIV-assoziiierter Vorerkrankungen und eine Gruppe weiterer Vorerkrankungen unterteilt.

Als HIV-spezifische Parameter wurden die Dauer der HIV-Infektion in Monaten bis zum Untersuchungszeitpunkt und die zuletzt vor der Endosonographie dokumentierte CD4-Zellzahl pro μl sowie die Viruslast in Kopien pro ml erfasst. Wenn eine AIDS-Erkrankung entsprechend der CDC-Klassifikation dokumentiert worden war, wurde dies ebenfalls vermerkt.

Die folgenden laborchemischen Parameter und die Elastase-Konzentration im Stuhl wurden aus den Akten extrahiert. Dabei wurden stets die letztmalig vor dem Zeitpunkt der Endosonographie erhobenen Werte dokumentiert:

- Leukozyten / μl
- Hämoglobin, g/dl
- Hämatokrit, %
- Durchschnittlicher Hämoglobin-Gehalt der Erythrozyten (MCH), pg
- Durchschnittliches Erythrozytenvolumen (MCV), fl
- Thrombozyten pro μl
- International Normalized Ratio (INR)
- Natrium, mmol/l
- Kalium, mmol/l
- Calcium, mmol/l
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min
- Harnstoff, mg/dl
- Harnsäure, mg/dl
- Albumin, g/dl
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), U/l
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), U/l
- Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), U/l
- Lactatdehydrogenase (LDH), U/l
- Creatinkinase (CK), U/l
- Alkalische Phosphatase U/l
- Lipase, U/l
- Bilirubin, mg/dl
- C-reaktives Protein (CRP), mg/dl

- Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), $\mu\text{IU/ml}$
- Elastase im Stuhl, $\mu\text{g/g}$

Es wurde festgehalten, ob aktuell eine Krebserkrankung vorlag oder in der Vergangenheit vorgelegen hatte. Serologisch (IgM) oder mittels PCR (*Polymerase Chain Reaction*) nachgewiesene Viruserkrankungen wurden in Hepatitis B, Hepatitis C und andere Viruserkrankungen (Cytomegalie-Virus (CMV), Herpes simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Varizella-Zoster-Virus (VZV)) kategorisiert. Soweit entsprechende Tests vorlagen, gingen auch die serologischen Ergebnisse auf Toxoplasmose, Lues, Chlamydien, Gonokokken und Tuberkulose ein. Alle serologisch bzw. mittels PCR nachgewiesenen Fälle einer Hepatitis B oder C sowie die vorbekannten Fälle mit chronisch replikativer Hepatitis B oder C sowie Zustand nach chronisch replikativer Hepatitis B oder C wurden in die Kategorie Hepatitis B oder C zusammengefasst. Weitere klinische Parameter waren Hauptdiagnosen, Nebendiagnosen und Symptome.

Die abdomensonographischen Befunde wurden dokumentiert. War eine chronische Pankreatitis mittels Computertomografie diagnostiziert worden, wurde dies ebenso festgehalten.

Die Ergebnisse der oralen Endosonographie wurden erfasst und zusätzlich anhand des Bild- und Filmmaterials der erhobenen Pankreasbefunde erneut detailliert analysiert und entsprechend der in der Einleitung dargestellten Rosemont-Klassifikation für chronische Pankreatitis in die vier Kategorien vereinbar mit einer chronischen Pankreatitis (*consistent*), verdächtig auf eine chronische Pankreatitis (*suggestive*), unklar, ob eine chronische Pankreatitis vorliegt, (*indeterminate*) und normales Pankreas eingeteilt.

Die Anzahl aller zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen Medikamente wurde erfasst, ebenso die dokumentierte antiretrovirale Therapie insgesamt sowie unterteilt nach Wirkstoffen (in Monaten im Zeitraum seit Erstdiagnose der HIV-Infektion bis zur Untersuchung). Auch die Zeitspanne (in Monaten), für die keine Informationen zu einer eventuellen antiretroviralen Therapie vorlagen, wurde festgehalten. Bei Mehrfachuntersuchungen wurden die Daten zum Zeitpunkt der zuletzt erfolgten EUS in die Auswertung aufgenommen.

2.3 Untergruppenanalyse

Für eine detailliertere statistische Auswertung wurden einige der untersuchten Parameter in Untergruppen wie folgt aufgeteilt:

- Alter: Die Patienten wurden basierend auf ihrem Alter anhand des Mittelwertes von 48,0 Jahren in zwei Gruppen von Patienten bis 47 Jahre (Gruppe 1) und Patienten über 47 Jahre (Gruppe 2) eingeteilt.
- Gastritis: Patienten mit einer als Haupt- und Nebendiagnose aufgetretenen Gastritis wurden in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst.
- Anzahl der eingenommenen Medikamente zum Untersuchungszeitpunkt: Anhand des Medians von vier Medikamenten wurden zwei Gruppen mit bis zu vier Medikamenten (Gruppe 1) oder vier und mehr Medikamenten (Gruppe 2) gebildet.
- Anzahl der Monate mit nachgewiesener HIV-Infektion bis zum Untersuchungstag: Anhand des Medians von 140,5 Monaten wurden zwei Gruppen von bis zu 140 Monaten mit nachgewiesener HIV-Infektion bis zum Untersuchungstag (Gruppe 1) und mehr als 140 Monaten mit nachgewiesener HIV-Infektion bis zum Untersuchungstag (Gruppe 2) gebildet.
- CD4-Zellzahl: Bei der CD4-Zellzahl wurde anhand des Medians von 500 Zellen/ μ l eine Gruppe mit bis zu 500 Zellen/ μ l und eine mit mehr als 500 Zellen/ μ l gebildet.
- Viruslast: Anhand der Viruslast in Kopien/ml wurden die Patienten in eine Gruppe mit einer Viruslast über der Nachweisgrenze und eine Gruppe, bei der die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze lag, eingeteilt.
- Anzahl der kumulierten Monate aller antiretroviralen Therapien: Anhand des Medians von 245,5 Monaten wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, eine Gruppe mit bis zu 246 Behandlungsmonaten und eine Gruppe mit mehr als 246 Monaten antiretroviraler Therapie.
- Chronische Pankreatitis: Die vier Klassen der endosonographischen Rosemont-Klassifikation für chronische Pankreatitis (*consistent*, *suggestive*, *indeterminate*, *normal*) wurden in je eine Gruppe der konsistenten, suggestiven und unbestimmten Fälle (Gruppe 1 = *consistent*, *suggestive* und

indeterminate) und eine Gruppe, zu der nur die konsistenten und suggestiven Fälle gezählt wurden (Gruppe 2 = *consistent* und *suggestive*), zusammengefasst.

2.4 Statistische Auswertung

Die aus den Patientenakten extrahierten Daten wurden zunächst in eine Microsoft-Excel-Tabelle übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS (Version 27.0, IBM, USA).

Mittels deskriptiver Analyse wurden die Häufigkeiten sowie Mittelwerte und Mediane der untersuchten Parameter bestimmt. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher wurden für die Zusammenhänge zwischen der gebildeten Gruppe 1 (*consistent*, *suggestive* und *indeterminate* nach Rosemont-Klassifikation) und der Gruppe 2 (*consistent* und *suggestive* nach Rosemont-Klassifikation) mit den anderen erhobenen nominalen Variablen durchgeführt. Die Variablen mit metrischem oder ordinalem Messniveau wurden mittels Mann-Whitney-U-Test auf Zusammenhänge mit der Gruppe 1 (*consistent*, *suggestive* und *indeterminate* nach Rosemont-Klassifikation) und der Gruppe 2 (*consistent* und *suggestive* nach Rosemont-Klassifikation) untersucht. Die multivariate Analyse erfolgte mittels multipler logistischer Regression mit den abhängigen Variablen Alter bei Untersuchung in Jahren, Vorerkrankung einer chronischen Hepatitis B oder C, HIV-assoziierte Erkrankung Soorösophagitis, CD4-Zellzahl/ μl , Thrombozyten/ μl , Leukozyten/ μl und Einnahme von Norvir[®], Reyataz[®], Kivexa[®] oder Truvada[®].

2.5 Ethikvotum

Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat den Ethikantrag zu dieser Studie unter der Studiennummer 6181 am 17.01.2018 genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika der Patientenkohorte

Zwischen 2008 und 2016 wurde bei 86 Patienten mit HIV-Infektion eine orale Endosonographie durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten wurde stationär versorgt (n = 71; 82,6 %).

Der größte Teil der untersuchten Patienten war männlich (n = 78; 90,7 %). Das mediane Alter betrug 47 Jahre. Der jüngste Patient war 24 Jahre alt, der älteste Patient 71 Jahre (Tabelle 5).

Parameter		Häufigkeit/Median	
Patienten	Gesamt	n (%)	86 (100)
Geschlecht	männlich	n (%)	78 (90,7)
	weiblich		8 (9,3)
Alter	Jahre	Median (<i>range</i>)	47 (24–71 Jahre)

Tabelle 5: Alters- und Geschlechtsverteilung

3.2 Patientenspezifische Daten

3.2.1 Vorerkrankungen und Substanzgebrauch

Die häufigsten Vorerkrankungen (Tabelle 6) waren arterielle Hypertonie (n = 13; 15,1 %), aktive oder ausgeheilte Hepatitis B oder Hepatitis C (n = 10; 11,6 %), Malignome (n = 10; 11,6 %), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n = 8; 9,3 %) und koronare Herzkrankheit (n = 8; 9,3 %). Eine Alkoholabhängigkeit lag bei elf Patienten vor (12,8 %). Raucher waren 17 Patienten (19,8 %). Die Einnahme von anderen Drogen wurde von zehn Patienten (11,6 %) angegeben (Tabelle 7).

Vorerkrankungen	Häufigkeit, n (%)
Arterielle Hypertonie	13 (15,1)
Hepatitis B oder C (aktiv und ausgeheilt)	10 (11,6)
Malignome	10 (11,6)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	8 (9,3)
Koronare Herzkrankheit	8 (9,3)

Tabelle 6: Vorerkrankungen

Substanzgebrauch	Häufigkeit, n (%)
Alkohol	11 (12,8)
Raucher	17 (19,8)
Andere Drogen	10 (11,6)

Tabelle 7: Substanzgebrauch

3.2.2 Medikamente

Alle Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Im Median wurden vier verschiedene Medikamente eingenommen (Spannweite: drei bis elf Medikamente). Eine Dauermedikation von bis zu vier verschiedenen Medikamenten gaben 62 Patienten an (72,1 %).

3.3 HIV-spezifische Daten

3.3.1 Erkrankungsdauer und Immunstatus

Die Dauer der HIV-Erkrankung zwischen Erstdiagnose und Tag der Untersuchung (Abb. 2) betrug im Median 140,5 Monate (11,7 Jahre) mit einer Streuung von null bis 373 Monaten (31,1 Jahre).

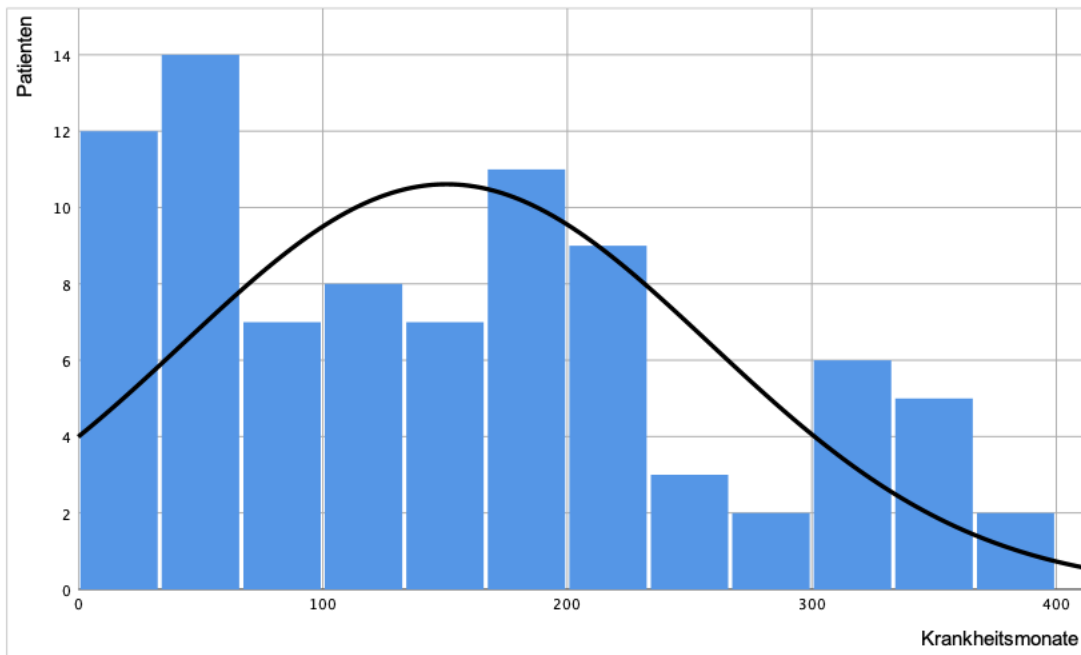


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsmonate bis zum Untersuchungstag

Die Zahl der CD4-Helferzellen (Abb. 3) war bei 83 Patienten dokumentiert (96,5 %) und lag im Median bei 500 Zellen/ μ l (Spannweite 14 Zellen/ μ l bis 2.100 Zellen/ μ l).

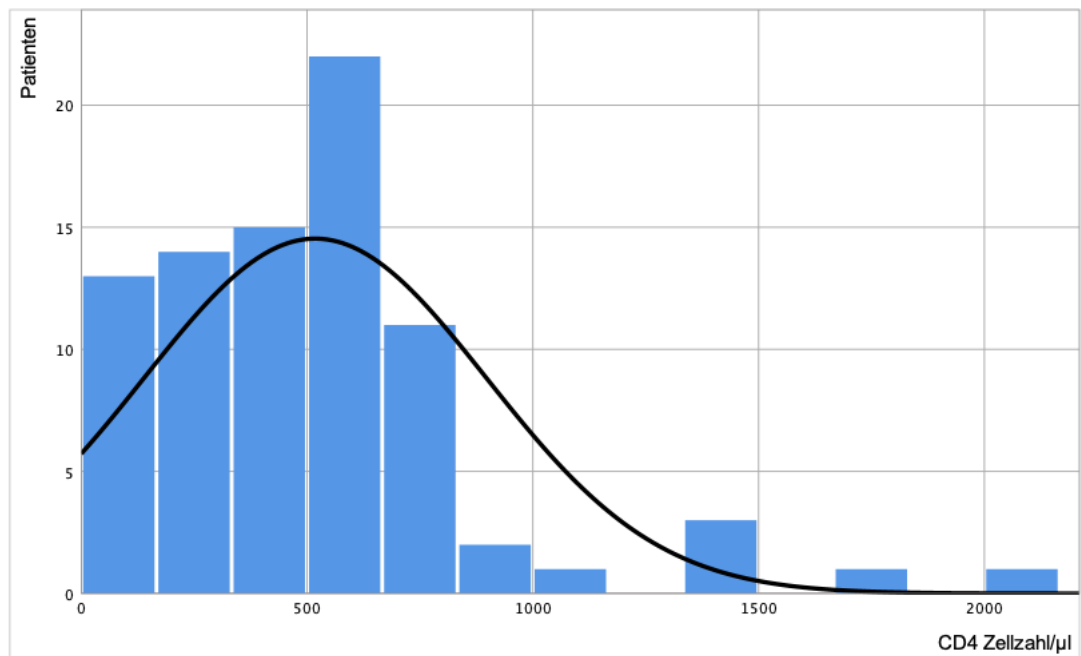


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der CD4 Zellzahl/ μ l zum Untersuchungstag

Die HI-Viruslast war bei 83 Patienten dokumentiert (96,5 %) und lag in 58 Fällen (67,4 %) unterhalb der Nachweisgrenze. Die Viruslast der anderen 25 Patienten lag im Median bei 6.088 Kopien/ml (Spannweite 39 bis 2.160.000 Kopien/ml). Im Stadium CDC A der HIV-Erkrankung waren 26 Patienten (30,2 %), im Stadium CDC B waren 15 Patienten (17,4 %) und ein Stadium CDC C (AIDS) lag bei 45 Patienten (52,3 %) vor.

3.3.2 Antiretrovirale Therapie

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten 77 Patienten (89,5 %) eine antiretrovirale Therapie (cART). Naiv waren neun Patienten (10,5 %). Die mediane kumulierte Dauer der Einnahme der einzelnen cART lag bei 245,5 Monaten. Die Hälfte der Patienten (n = 43) hatte seit Diagnosestellung mindestens für einen Monat eine Therapie mit Truvada® (Tenofovir + Emtricitabin) erhalten (Tabelle 8). Die mediane Einnahmedauer lag bei 34 Monaten (Spannweite 1 bis 156 Monate). Die zweithäufigste Therapie (n = 40; 46,5 %) war Norvir® (Ritonavir) mit einer medianen Einnahmedauer von 44,5 Monaten (Spannweite ein bis 143 Monate).

Antiretrovirale Therapie			n (%)	Median (range)
Truvada®	Tenofovir + Emtricitabin	NRTI + NRTI	43 (50)	34 (1–156)
Norvir®	Ritonavir	Booster	40 (46,5)	44,5 (1–143)
Prezista®	Darunavir	PI	24 (27,9)	27 (1–102)
Isentress®	Raltegravir	Integr.-Inh.	19 (22,1)	19 (3–70)
Kaletra®	Lopinavir + Ritonavir	PI	17 (19,8)	51 (6–171)
Sustiva®	Efaviranz	NNRTI	17 (19,8)	34 (1–156)
Epivir®	Lamivudin	NRTI	17 (19,8)	48 (1–183)
Viramune®	Nevirapin	NNRTI	16 (18,6)	20 (3–127)
Viread®	Tenofovir	NRTI	15 (17,4)	56,5 (4–146)
Kivexa®	Lamivudin + Abacavir	NRTI + NRTI	13 (15,1)	29 (4–127)
Zerit®	Stavudin	NRTI	13 (15,1)	38,5 (8–101)
Videx®	Didanosin	NRTI	10 (11,6)	41 (3–82)

Reyataz [®]	Atazanavir	PI	11 (12,8)	19,5 (4–126)
Ziagen [®]	Abacavir	NRTI	8 (9,3)	32,5 (2–133)
Combivir [®]	Zidovudin + Lamivudin	NRTI + NRTI	8 (9,3)	10 (3–149)

Tabelle 2: Behandlungsdauer der antiretroviralen Therapie in Monaten, Integr.-Inh. = Integrase-Inhibitor

3.3.3 HIV-assoziierte Erkrankungen

HIV-assoziierte Vorerkrankungen nach CDC wurden bei 17 Patienten (19,8 %) dokumentiert. Davon hatten neun Patienten (10,5 %) eine einzige HIV-assoziierte Vorerkrankung. Bei fünf Patienten (5,8 %) lagen zwei HIV-assoziierte Vorerkrankungen vor. Jeweils ein Patient hatte drei, vier und sieben HIV-assoziierte Vorerkrankungen. Zum Untersuchungszeitpunkt waren bei 16 Patienten (18,6 %) eine Soorösophagitis, bei zehn Patienten (11,6 %) eine CMV-Infektion nach CDC (außer Infektionen der Leber, Milz und Lymphknoten), bei neun Patienten (10,5 %) eine Tuberkulose und bei neun Patienten (10,5 %) eine Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie dokumentiert (aktuelle HIV-assoziierte Erkrankungen und HIV-assoziierte Vorerkrankungen).

HIV-assoziierte Erkrankung	Häufigkeit, n (%)
Soorösophagitis	16 (18,6 %)
CMV-Infektion nach CDC	10 (11,6 %)
Tuberkulose	9 (10,5 %)
Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie	9 (10,5 %)

Tabelle 9: HIV-assoziierte Erkrankungen

3.4 Klinische Daten

3.4.1 Haupt- und Nebendiagnosen

Die häufigsten Hauptdiagnosen (Tabelle 10) waren chronische Pankreatitis (n = 13; 15,1 %) und Gastritis (n = 12; 14 %). Die häufigsten Nebendiagnosen

(Tabelle 11) waren chronische Pankreatitis (n = 39; 45,3 %) und Gastritis (n = 31; 36 %).

Parameter	Häufigkeit, n (%)
Chronische Pankreatitis	13 (15,1 %)
Gastritis	12 (14 %)
Cholangitis	8 (9,3 %)
Choledocholithiasis	5 (5,8 %)
Medikamentös toxische Reaktion	5 (5,8 %)
Lymphadenopathie unklarer Genese	5 (5,8 %)
Miliartuberkulose	4 (4,7 %)

Tabelle 30: Hauptdiagnosen

Parameter	Häufigkeit, n (%)
Chronische Pankreatitis	39 (45,3 %)
Gastritis	31 (36 %)

Tabelle 41: Nebendiagnosen

3.4.2 Infektionskrankheiten

Die am häufigsten neu diagnostizierten Infektionserkrankungen (Tabelle 12) waren Soorösophagitis (n = 16; 18,6 %), gefolgt von Tuberkulose (n = 6; 7 %) und chronisch replikativer Hepatitis B oder C (n = 5; 5,8 %). Andere Viruserkrankungen (CMV, HSV, VZV, EBV) waren 16-mal nachgewiesen worden (18,6 %).

Infektionserkrankungen	Häufigkeit, n (%)
Soorösophagitis	16 (18,6 %)
Tuberkulose	6 (7 %)
Chronisch replikative Hepatitis B oder C	5 (5,8 %)
Pneumocystis-Jirovecii-Pneumonie	2 (2,3 %)
Chlamydien-Infektion	1 (1,2 %)

Gonokokken-Infektion	1 (1,2 %)
Lues	1 (1,2 %)
Andere Viruserkrankungen (CMV, HSV, VZV, EBV)	16 (18,6 %)

Tabelle 12: Neu diagnostizierte Infektionskrankheiten

3.4.3 Symptome

Die meisten Patienten gaben als Beschwerden Oberbauchschmerzen an (n = 28; 32,6 %). Asymptomatisch waren zehn Patienten (11,6 %). Eine Aufstellung der weiteren Symptome ist in Tabelle 13 ersichtlich.

Symptom	Häufigkeit, n (%)
Oberbauchschmerzen	28 (32,6 %)
Fieber	15 (17,4 %)
Übelkeit und Erbrechen	13 (15,1 %)
B-Symptomatik	13 (15,1 %)
Körperliche Schwäche	12 (14 %)
Diarrhoe	10 (11,6 %)

Tabelle 13: Symptome

3.4.4 Laborparameter

Die erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt der Untersuchung sind in Tabelle 14 dargestellt.

Parameter	n (%)	Median (range)
Leukozyten/ μ l	86 (100 %)	6.260 (1.450–19.960)
Hämoglobin g/dl	86 (100 %)	13,5 (7,2–17,1)
Hämatokrit %	86 (100 %)	39 (19–38)
MCH pg	86 (100 %)	31 (19–38)
MCV fl	86 (100 %)	90 (61–109)
Thrombozyten/ μ l	86 (100 %)	216.500 (32.000–789.000)

INR	86 (100 %)	1,0 (0,9–3,7)
Natrium mmol/l	85 (98,8 %)	138 (123–145)
Kalium mmol/l	85 (98,8 %)	4,1 (2,8–4,7)
Calcium mmol/l	70 (81,4 %)	2,3 (1,67–2,57)
eGFR ml/min	85 (98,8 %)	99 (21–195)
Harnstoff mg/dl	76 (88,4 %)	28 (5–183)
Harnsäure mg/dl	69 (80,2 %)	5,2 (2,4–13,1)
Albumin g/dl	11 (12,8 %)	3,1 (1,6–4,4)
GOT U/l	81 (94,2 %)	38 (14–236)
GPT U/l	84 (97,7 %)	35 (7–471)
GGT U/l	84 (97,7 %)	75,5 (15–1.755)
LDH U/l	84 (97,7 %)	228 (105–2.178)
CK U/l	84 (97,7 %)	79,5 (14–550)
Alkalische Phosphatase U/l	81 (94,2 %)	98 (35–1.136)
Lipase U/l	78 (90,7 %)	35 (11–2.302)
Bilirubin mg/dl	84 (97,7 %)	0,4 (0,4–6,3)
CRP mg/dl	84 (97,7 %)	0,6 (0,1–38,2)
TSH μ U/ml	71 (82,6 %)	1,5 (0,3–8,1)
Elastase im Stuhl μ g/g	5 (5,8 %)	162 (103–458)

Tabelle 14: Laborparameter

3.4.5 Abdomensonographie

Alle Patienten wurden abdomensonographisch untersucht (Befunde Tabelle 15). Am häufigsten zeigte sich eine Hepatomegalie (n = 24; 27,9 %). Zeichen einer chronischen Pankreatitis wurden in 15 Fällen festgestellt (17,4 %).

Eine Hepatomegalie war als ein Längsdurchmesser der Leber in der Medioclavicularlinie von > 150 mm definiert. Eine Lymphadenopathie wurde beschrieben, wenn abdominelle Lymphknoten größer als 10 mm waren. Zeichen einer chronischen Pankreatitis wurden bei Nachweis eines oder mehrerer Parameter der

Cambridge-Klassifikation für chronische Pankreatitis angegeben (Tabelle 16). Eine differenzierte Klassifizierung in Cambridge 0–4 wurde nicht vorgenommen.

Befund	Häufigkeit, n (%)
Hepatomegalie	24 (27,9 %)
Abdominelle Lymphadenopathie	15 (17,4 %)
Zeichen einer chronischen Pankreatitis	15 (17,4 %)
Cholestase	14 (16,3 %)
Cholezystolithiasis	14 (16,3 %)
Inhomogenes Pankreasparenchym	13 (15,1 %)
Leberparenchymschaden	11 (12,8 %)
Raumforderung in der Leber	11 (12,8 %)

Tabelle 15: Befunde Abdomensonographie

Parenchymkriterien	Gangkriterien
Parenchym wabig lobuliert	Irregulärer, echoverstärkter Hauptgang > 3 mm
Echodichte, irreguläre Organkontur	Obstruktion/Erweiterung des Hauptgangs
Organ vergrößert	Gangsteine
Echodichte Septen	
Fokale Verkalkungen	

Tabelle 16: Cambridge-Klassifikation für chronische Pankreatitis/Abdomensonographie

3.4.6 Computertomografie des Abdomens

Bei 38 Patienten (44,2 %) wurde eine Computertomografie des Abdomens durchgeführt. Bei vier Patienten (4,7 %) wurde eine chronische Pankreatitis diagnostiziert.

3.5 Orale Endosonographie

3.5.1 Indikation

Die häufigste Indikation zur Durchführung einer oralen Endosonographie war der Verdacht auf ein Malignom (n = 15; 17,4 %), gefolgt vom Verdacht einer Choledocholithiasis (n = 14; 16,3 %) und Oberbauchschmerzen unklarer Genese (n = 12; 14,0 %). Eine Übersicht der Indikationen findet sich in Tabelle 17.

Indikationen orale Endosonographie	Häufigkeit, n (%)
V. a. Malignom	15 (17,4 %)
V. a. Choledocholithiasis	14 (16,3 %)
Oberbauchschmerzen	12 (14,0 %)
Lymphadenopathie unklarer Genese	11 (12,8 %)
V. a. chronische Pankreatitis	11 (12,8 %)
V. a. Pankreaskarzinom	5 (5,8 %)
V. a. Papillenraumforderung	3 (3,5 %)
Verlaufskontrolle bei chronischer Pankreatitis	2 (2,3 %)
Fieber unklarer Genese	2 (2,3 %)
Sonstige	11 (12,8 %)

Tabelle 17: Indikationen orale Endosonographie

3.5.2 Diagnosen

Die häufigsten Diagnosen waren Lymphadenopathie (n = 44; 51,2 %) und chronische Pankreatitis (n = 41; 47,7 %). Die weiteren Diagnosen sind in Tabelle 18 dargestellt.

Diagnosen orale Endosonographie	n (%)
Lymphadenopathie	44 (51,2 %)
Chronische Pankreatitis	41 (47,7 %)
Freie Flüssigkeit (Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss)	10 (13,5 %)
Choledocholithiasis/Sludge im Ductus Hepatocholedochus	9 (10,5 %)

Sonstige Raumforderung	8 (9,3 %)
Normalbefund	8 (9,3 %)
Cholangitis	7 (8,1 %)
Cholezystolithiasis/Sludge in der Gallenblase	6 (7,0 %)
V. a. Pankreaskarzinom	3 (3,5 %)
Sonstige	11 (12,8 %)

Tabelle 18: Diagnosen orale Endosonographie

3.5.3 Chronische Pankreatitis nach Rosemont-Klassifikation

Die endosonographische Untersuchung des Pankreas ergab anhand der Einteilung der Rosemont-Klassifikation in 41 Fällen (47,7 %) ein normales Pankreas, in 27 Fällen (31,4 %) ein unklares Bild, ob es sich um eine chronische Pankreatitis handelt (*indeterminate*), in 14 Fällen (16,3 %) einen Befund, der verdächtig auf eine chronische Pankreatitis war (*suggestive*), und in vier Fällen (4,7 %) einen Befund, der mit einer chronischen Pankreatitis vereinbar war (*consistent*). Eine Übersicht ist in Tabelle 19 dargestellt.

Einteilung nach der Rosemont-Klassifikation	Häufigkeit, n (%)
Vereinbar mit einer chronischen Pankreatitis (<i>consistent</i>)	4 (4,7 %)
Verdacht auf eine chronische Pankreatitis (<i>suggestive</i>)	14 (16,3 %)
Unklar, ob eine chronische Pankreatitis vorliegt (<i>indeterminate</i>)	27 (31,4 %)
Normales Pankreas	41 (47,7 %)

Tabelle 19: Anzahl endosonographisch diagnostizierter chronischer Pankreatitis nach Rosemont-Klassifikation

3.6 Univariate parametrische Analysen

Zur Analyse der parametrischen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. In den Fällen, in denen eine der Zellhäufigkeiten unter 5 lag, wurde der exakte Test nach Fisher benutzt. Zur Untersuchung auf prädiktive Faktoren für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis wurden die Kategorien

nach der Rosemont-Klassifikation in Gruppen zusammengefasst. In der Gruppe chronische Pankreatitis 1 (cP 1; Tabelle 20) waren alle Patienten mit einem Befund *consistent*, *suggestive* oder *indeterminate* zusammengenommen (45 Patienten, 52,3 %). In der Gruppe chronische Pankreatitis 2 (cP 2; Tabelle 21) waren nur die Patienten mit einem Befund *consistent* oder *suggestive* zusammengenommen (18 Patienten; 20,9 %).

Chronische-Pankreatitis-Kategorie nach Rosemont	Häufigkeit, n (%)
Chronische Pankreatitis <i>consistent</i> , <i>suggestive</i> und <i>indeterminate</i>	45 (52,3 %)
Normales Pankreas	41 (47,7 %)

Tabelle 20: cP 1 (*consistent*, *suggestive* und *indeterminate*)

Chronische-Pankreatitis-Kategorie nach Rosemont	Häufigkeit, n (%)
Chronische Pankreatitis <i>consistent</i> und <i>suggestive</i>	18 (20,9 %)
Chronische Pankreatitis <i>indeterminate</i> und normales Pankreas	68 (79,1 %)

Tabelle 21: cP 2 (*consistent* und *suggestive*)

Analysiert wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Dauer der HIV-Infektion, CD4-Zellzahl, Viruslast, CDC-Stadium AIDS, Anzahl an Medikamenten insgesamt, antiretrovirale Therapie, Dauer einer antiretroviralen Therapie, HIV-assoziierte Erkrankungen, Vorerkrankungen und Suchterkrankungen.

3.6.1 Geschlecht und Alter

In der univariaten Analyse zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht oder dem Alter und der Gruppe cP 1 (Tabelle 22) oder der Gruppe cP 2 (Tabelle 23), der Patienten mit endosonographischem Bild einer chronischen Pankreatitis nach Rosemont.

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont <i>consistent, suggestive, indeterminate (cP 1)</i>		
			cP 1	unauffällig	p-Wert
Geschlecht	männlich	n (%)	40 (88,9)	38 (92,7)	0,72
	weiblich		5 (11,1)	3 (7,3)	
Alter (Jahre)	≤ 47	n (%)	22 (48,9)	22 (53,7)	0,66
	> 47		23 (51,1)	19 (46,3)	

Tabelle 22: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, Geschlecht und Alter, cP 1

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont <i>consistent, suggestive (cP 2)</i>		
			cP 2	unauffällig/ <i>indeterminate</i>	p-Wert
Geschlecht	männlich	n (%)	15 (83,3)	63 (92,6)	0,36
	weiblich		3 (16,7)	5 (7,4)	
Alter (Jahre)	≤ 47	n (%)	7 (38,9)	37 (54,4)	0,24
	> 47		11 (61,1)	31 (45,6)	

Tabelle 23: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, Geschlecht und Alter, cP 2

3.6.2 HIV-spezifische Ergebnisse

3.6.2.1 Basischarakteristika

In der Tabelle 24 (cP 1) und der Tabelle 25 (cP 2) sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der HIV-spezifischen Basischarakteristika als Prädiktoren für eine chronische Pankreatitis aufgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen diesen Charakteristika und den Rosemont-Kategorien der chronischen Pankreatitis.

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont <i>consistent, suggestive, indeterminate (cP 1)</i>		
			cP 1	unauffällig	p-Wert
Dauer der HIV-Infektion (Monate)	≤ 140	n	20 (44,4)	23 (56,1)	0,28
	> 140	(%)	25 (55,6)	18 (43,9)	
CD-4 Zellzahl/μL	≤ 500	n	24 (55,8)	18 (45,0)	0,33
	> 500	(%)	19 (44,2)	22 (55,0)	
HI-Viruslast (NWG 50 Kopien/ml)	< NWG	n	31 (72,1)	28 (70,0)	0,83
	> NWG	(%)	12 (27,9)	12 (30,0)	
CDC-Stadium AIDS	Nein	n	19 (42,2)	22 (53,7)	0,29
	Ja	(%)	26 (57,8)	19 (46,3)	

Tabelle 24: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, HIV-spezifische Ergebnisse, Basischarakteristika, cP 1

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont <i>consistent, suggestive (cP 2)</i>		
			cP 2	Unauffällig/ <i>indeterminate</i>	p-Wert
Dauer der HIV-Infektion (Monate)	≤ 140	n	6 (33,3)	37 (54,4)	0,11
	> 140	(%)	12 (66,7)	31 (45,6)	
CD-4 Zellzahl/μL	≤ 500	n	10 (55,6)	32 (49,2)	0,64
	> 500	(%)	8 (44,4)	33 (50,8)	
HI-Viruslast (NWG 50 Kopien/ml)	< NWG	n	14 (77,8)	45 (69,2)	0,57
	> NWG	(%)	4 (22,2)	20 (30,8)	
CDC-Stadium AIDS	Nein	n	7 (38,9)	34 (50,0)	0,40
	Ja	(%)	11 (61,1)	34 (50,0)	

Tabelle 25: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, HIV-spezifische Ergebnisse, Basischarakteristika, cP 2

3.6.2.2 HIV-assoziierte Erkrankungen

In Tabelle 26 (cP 1) und in Tabelle 27 (cP 2) sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der HIV-assoziierten Erkrankungen als Prädiktoren für eine chronische Pankreatitis aufgelistet. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Soorösophagitis und den Rosemont-Kategorien der chronischen Pankreatitis in der Gruppe cP1 (*consistent, suggestive, indeterminate*). Alle anderen HIV-assoziierten Erkrankungen waren keine Prädiktoren für eine chronische Pankreatitis.

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont <i>consistent, suggestive, indeterminate (cP 1)</i>		
			cP 1	unauffällig	p-Wert
Soorösophagitis	Ja	n (%)	13 (28,9)	3 (7,3)	0,01
	Nein	n (%)	32 (71,1)	38 (92,7)	
Tuberkulose	Ja	n (%)	7 (15,6)	2 (4,9)	0,16
	Nein	n (%)	38 (84,4)	39 (95,1)	
Pneumocystis- Pneumonie	Ja	n (%)	4 (8,9)	5 (12,2)	0,73
	Nein	n (%)	41 (91,1)	36 (87,8)	
Cytomegalievirus- Infektion	Ja	n (%)	5 (11,1)	5 (12,2)	1,0
	Nein	n (%)	40 (88,9)	36 (87,8)	

Tabelle 26: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, HIV-spezifische Ergebnisse, HIV-assoziierte Erkrankungen, cP 1

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont <i>consistent, suggestive (cP 2)</i>		
			cP 2	unauffällig/ <i>indeterminate</i>	p-Wert
Soorösophagitis	Ja	n (%)	6 (33,3)	10 (14,7)	0,07
	Nein	n (%)	12 (66,7)	58 (85,3)	

Tuberkulose	Ja	n (%)	3 (16,7)	6 (8,8)	0,39
	Nein	n (%)	15 (83,3)	62 (91,2)	
Pneumocystis- Pneumonie	Ja	n (%)	2 (11,1)	7 (10,3)	1,0
	Nein	n (%)	16 (88,9)	61 (89,7)	
Cytomegalievirus- Infektion	Ja	n (%)	1 (5,6)	9 (13,2)	0,68
	Nein	n (%)	17 (94,4)	59 (86,8)	

Tabelle 27: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, HIV-spezifische Ergebnisse, HIV-assoziierte Erkrankungen, cP 2

3.6.2.3 Antiretrovirale Therapie

In der univariaten Analyse waren einige antiretrovirale Therapien signifikante Prädiktoren für eine chronische Pankreatitis. Signifikante Zusammenhänge ergaben sich für Kaletra® in der Gruppe cP 1 (Tabelle 28) und für Norvir®, Kivexa® und Reyataz® in der Gruppe cP 2 (Tabelle 29).

Parameter				Chronische Pankreatitis nach Rosemont, cP 1		
				cP 1	unauffällig	p-Wert
Dauer anti- retrovirale Therapie (Monate)	≤ 246		n (%)	22 (48,9)	21 (51,2)	0,83
	> 246			23 (51,1)	20 (48,8)	
Truvada®	Tenofovir/ Emtricitabin	Ja	n (%)	27 (60,0)	16 (39,0)	0,052
		Nein	n (%)	18 (40,0)	25 (61,0)	
Norvir®	Ritonavir	Ja	n (%)	25 (55,6)	15 (36,6)	0,08
		Nein	n (%)	20 (44,4)	26 (63,4)	
Prezista®	Darunavir	Ja	n (%)	13 (28,9)	11 (26,8)	0,83
		Nein	n (%)	32 (71,1)	30 (73,2)	
Isentress®	Raltegravir	Ja	n (%)	12 (26,7)	7 (17,1)	0,28
		Nein	n (%)	33 (73,3)	34 (82,9)	

Kaletra [®]	Lopinavir/ Ritonavir	Ja	n (%)	13 (28,9)	4 (9,8)	0,03
		Nein	n (%)	32 (71,1)	37 (90,2)	
Sustiva [®]	Efaviranz	Ja	n (%)	8 (17,8)	9 (22,0)	0,63
		Nein	n (%)	37 (82,2)	32 (78,0)	
Epivir [®]	Lamivudin	Ja	n (%)	12 (26,7)	5 (12,2)	0,09
		Nein	n (%)	33 (73,3)	36 (87,8)	
Viramune [®]	Nevirapin	Ja	n (%)	8 (17,8)	8 (19,5)	0,84
		Nein	n (%)	37 (82,2)	33 (80,5)	
Viread [®]	Tenofovir	Ja	n (%)	8 (17,8)	7 (17,1)	0,93
		Nein	n (%)	37 (82,2)	34 (82,9)	
Kivexa [®]	Lamivudin/ Abacavir	Ja	n (%)	7 (15,6)	6 (14,6)	0,91
		Nein	n (%)	38 (84,4)	35 (85,4)	
Zerit [®]	Stavudin	Ja	n (%)	8 (17,8)	5 (12,2)	0,47
		Nein	n (%)	37 (82,2)	36 (87,8)	
Videx [®]	Didanosin	Ja	n (%)	6 (13,3)	4 (9,8)	0,74
		Nein	n (%)	39 (86,7)	37 (90,2)	
Reyataz [®]	Atazanavir	Ja	n (%)	8 (17,8)	3 (7,3)	0,20
		Nein	n (%)	37 (82,2)	38 (92,7)	
Ziagen [®]	Abacavir	Ja	n (%)	4 (8,9)	4 (9,8)	1,0
		Nein	n (%)	41 (91,1)	37 (90,2)	
Combivir [®]	Zidovudin/ Lamivudin	Ja	n (%)	2 (4,4)	6 (14,6)	0,14
		Nein	n (%)	43 (95,6)	35 (85,4)	

Tabelle 28: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, antiretrovirale Therapie, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*)

Parameter				Chronische Pankreatitis nach Rosemont, cP 2		
				cP 2	unauf./indet.	p-Wert
Dauer anti-retrovirale Therapie (Monate)	≤ 246	n (%)	6 (33,3)	37 (54,4)	0,11	
	> 246		12 (66,7)	31 (45,6)		
Truvada®	Tenofovir/ Emtricitabin	Ja	n (%)	12 (66,7)	31 (45,6)	0,11
		Nein	n (%)	6 (33,3)	37 (54,4)	
Norvir®	Ritonavir	Ja	n (%)	13 (72,2)	27 (39,7)	0,02
		Nein	n (%)	5 (27,8)	41 (60,3)	
Prezista®	Darunavir	Ja	n (%)	8 (44,4)	16 (23,5)	0,08
		Nein	n (%)	10 (55,6)	52 (76,5)	
Isentress®	Raltegravir	Ja	n (%)	5 (27,8)	14 (20,6)	0,53
		Nein	n (%)	13 (72,2)	54 (79,4)	
Kaletra®	Lopinavir/ Ritonavir	Ja	n (%)	4 (22,2)	13 (19,1)	0,75
		Nein	n (%)	14 (77,8)	55 (80,9)	
Sustiva®	Efaviranz	Ja	n (%)	5 (27,8)	12 (17,6)	0,34
		Nein	n (%)	13 (72,2)	56 (82,4)	
Epivir®	Lamivudin	Ja	n (%)	5 (27,8)	12 (17,6)	0,34
		Nein	n (%)	13 (72,2)	56 (82,4)	
Viramune®	Nevirapin	Ja	n (%)	3 (16,7)	13 (19,1)	1,0
		Nein	n (%)	15 (83,3)	55 (80,9)	
Viread®	Tenofovir	Ja	n (%)	4 (22,2)	11 (16,2)	0,51
		Nein	n (%)	14 (77,8)	57 (83,8)	
Kivexa®	Lamivudin/ Abacavir	Ja	n (%)	7 (38,9)	6 (8,8)	0,01
		Nein	n (%)	11 (61,1)	62 (91,2)	
Zerit®	Stavudin	Ja	n (%)	4 (22,2)	9 (13,2)	0,46
		Nein	n (%)	14 (77,8)	59 (86,8)	

Videx®	Didanosin	Ja	n (%)	3 (16,7)	7 (10,3)	0,43
		Nein	n (%)	15 (83,3)	61 (89,7)	
Reyataz®	Atazanavir	Ja	n (%)	5 (27,8)	6 (8,8)	0,05
		Nein	n (%)	13 (72,2)	62 (91,2)	
Ziagen®	Abacavir	Ja	n (%)	1 (5,6)	7 (10,3)	1,0
		Nein	n (%)	17 (94,4)	61 (89,7)	
Combivir®	Zidovudin/ Lamivudin	Ja	n (%)	2 (11,1)	6 (8,8)	0,67
		Nein	n (%)	16 (88,9)	62 (91,2)	

Tabelle 29: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, antiretrovirale Therapie, cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*); unauf./indet. = unauffällig/indeterminate

3.6.3 Vorerkrankungen und Suchterkrankungen

Die Ergebnisse der univariaten Analyse hinsichtlich der Vor- und Suchterkrankungen als Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis sind in den Tabellen 30 bis 33 aufgeführt. In Gruppe cP 2 (*consistent, suggestive*) zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einer chronischen Pankreatitis und einer chronischen Hepatitis B oder C. Für die Suchterkrankungen konnten keine signifikanten Assoziationen mit den Gruppen cP 1 oder cP 2 festgestellt werden.

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 1		
			cP 1	unauffällig	p-Wert
Arterielle Hypertonie	Ja	n (%)	8 (17,8)	5 (12,2)	0,56
	Nein	n (%)	37 (82,2)	36 (87,8)	
Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt)	Ja	n (%)	7 (15,6)	3 (7,3)	0,32
	Nein	n (%)	38 (84,4)	38 (92,7)	
Malignome	Ja	n (%)	3 (6,7)	7 (17,1)	0,18
	Nein	n (%)	42 (93,3)	34 (82,9)	
COPD	Ja	n (%)	4 (8,9)	4 (9,8)	1,0
	Nein	n (%)	41 (91,1)	37 (90,2)	

Tabelle 30: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, Vorerkrankungen, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*)

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 2		
			cP 2	unauf./ <i>indet.</i>	p-Wert
Arterielle Hypertonie	Ja	n (%)	5 (27,8)	8 (11,8)	0,13
	Nein	n (%)	13 (72,2)	60 (88,2)	
Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt)	Ja	n (%)	6 (33,3)	4 (5,9)	0,01
	Nein	n (%)	12 (66,7)	64 (94,1)	
Malignome	Ja	n (%)	1 (5,6)	9 (13,2)	0,68
	Nein	n (%)	17 (94,4)	59 (86,8)	
COPD	Ja	n (%)	1 (5,6)	7 (10,3)	1,0
	Nein	n (%)	17 (94,4)	61 (89,7)	

Tabelle 31: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, Vorerkrankungen, cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*); unauf./*indet.* = unauffällig/*indeterminate*

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 1		
			cP 1	unauffällig	p-Wert
Alkohol	Ja	n (%)	7 (15,6)	4 (9,8)	0,53
	Nein	n (%)	38 (84,4)	37 (90,2)	
Rauchen	Ja	n (%)	11 (24,4)	6 (14,6)	0,25
	Nein	n (%)	34 (75,6)	35 (85,4)	
Andere Drogen	Ja	n (%)	7 (15,6)	3 (7,3)	0,32
	Nein	n (%)	38 (84,4)	38 (92,7)	

Tabelle 32: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, Suchterkrankungen, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*)

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 2		
			cP 2	unauf./indet.	p-Wert
Alkohol	Ja	n (%)	4 (22,2)	7 (10,3)	0,23
	Nein	n (%)	14 (77,8)	61 (89,7)	
Rauchen	Ja	n (%)	4 (22,2)	13 (19,1)	0,75
	Nein	n (%)	14 (77,8)	55 (80,9)	
Andere Drogen	Ja	n (%)	3 (16,7)	7 (10,3)	0,43
	Nein	n (%)	15 (83,3)	61 (89,7)	

Tabelle 33: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, Suchterkrankungen, cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*); unauf./indet. = unauffällig/indeterminate

3.6.4 Medikamentöse Therapie

In Tabelle 34 und 35 sind die Ergebnisse der univariaten Analyse der medikamentösen Therapie als Prädiktor für eine chronische Pankreatitis aufgeführt. Es

zeigte sich für cP 2 eine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl der Medikamente im Rahmen der Dauertherapie und einer chronischen Pankreatitis.

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 1		
			cP 1	unauffällig	p-Wert
Dauertherapie Anzahl Medikamente	≤ 4	n (%)	30 (66,7)	32 (78,0)	0,24
	>4		15 (33,3)	9 (22,0)	

Tabelle 34: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, medikamentöse Therapie, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*)

Parameter			Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 2		
			cP 2	unauf./indet.	p-Wert
Dauertherapie Anzahl Medikamente	≤ 4	n (%)	9 (50,0)	53 (77,9)	0,02
	>4		9 (50,0)	15 (22,1)	

Tabelle 35: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate Analyse, medikamentöse Therapie, cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*); unauf./indet. = unauffällig/indeterminate

3.7 Univariate nichtparametrische Analysen

Die nichtparametrischen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die Signifikanz wird als asymptotische Signifikanz (zweiseitiger Test) angegeben. Untersucht wurden der Einfluss der Faktoren Alter, CD4-Zellzahl, Viruslast, Dauer der HIV-Infektion, Anzahl der Medikamente, Dauer der antiretroviralen Therapie und der Laborparameter auf die Gruppen cP 1 und cP 2.

3.7.1 Basischarakteristika

Die Basischarakteristika waren in keiner der beiden Gruppen Prädiktoren für eine chronische Pankreatitis (Tabelle 36 und Tabelle 37).

Parameter	Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 1			
	Nachweis	Median	Range	p-Wert
Alter in Jahren	cP 1: ja	48	29–69	0,25
	cP 1: nein	47	24–71	
CD4 Zellzahl/ μ l	cP 1: ja	435	14–1.778	0,50
	cP 1: nein	527,5	2.100–2.083	
Viruslast Kopien/ml	cP 1: ja	0	0–8.941.115	0,62
	cP 1: nein	0	0–2.160.000	
Dauer HIV-Infektion in Monaten	cP 1: ja	166	0–369	0,65
	cP 1: nein	129	0–373	
Anzahl Medikamente	cP 1: ja	4	3–11	0,94
	cP 1: nein	4	3–10	

Tabelle 36: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate nichtparametrische Analyse, Basischarakteristika, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*)

Parameter	Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 2			
	Nachweis	Median	Range	p-Wert
Alter in Jahren	cP 2: ja	53	31–64	0,16
	cP 2: nein	47	24–71	
CD4 Zellzahl/ μ l	cP 2: ja	425	51–853	0,52
	cP 2: nein	504	14–2.100	

Viruslast Kopien/ml	cP 2: ja	0	0–4.861	0,31
	cP 2: nein	0	0–2.160	
Dauer HIV-Infektion in Monaten	cP 2: ja	177	26–362	0,15
	cP 2: nein	130,5	0–373	
Anzahl Medikamente	cP 2: ja	4,5	3–11	0,96
	cP 2: nein	4	3–11	

Tabelle 37: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate nichtparametrische Analyse, Basischarakteristika, cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*)

3.7.2 Einnahmedauer antiretroviraler Therapie

Signifikante Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis waren die Einnahmedauer von Norvir® in den Gruppen cP 1 und cP 2, die Einnahmedauer von Truvada® und Kaletra® in der Gruppe cP 1 sowie die Einnahmedauer von Kivexa® in der Gruppe cP 2 (Tabelle 38 und Tabelle 39).

Parameter		Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 1		
		Mittelwert	Standardabw.	p-Wert
Truvada®	Tenofovir/Emtricitabin	24,06	37,07	0,048
Norvir®	Ritonavir	23,77	38,59	0,03
Prezista®	Darunavir	9,62	20,79	0,71
Isentress®	Raltegravir	5,72	13,89	0,26
Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir	13,97	35,94	0,03
Sustiva®	Efaviranz	10,91	33,56	0,46
Epivir®	Lamivudin	12,69	34,94	0,07
Viramune®	Nevirapin	6,94	22,36	0,55
Viread®	Tenofovir	9,84	29,38	0,90
Kivexa®	Lamivudin/Abacavir	5,86	18,72	0,96
Zerit®	Stavudin	6,2	17,32	0,69

Videx®	Didanosin	4,95	15,60	0,84
Reyataz®	Atazanavir	4,92	19,47	0,09
Ziagen®	Abacavir	5,53	21,06	0,45
Combivir®	Zidovudin/Lamivudin	2,94	16,95	0,11

Tabelle 38: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate nichtparametrische Analyse, Einnahmedauer antiretroviraler Therapie in Monaten, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*), Standardabw. = Standardabweichung

Parameter		Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 2		
Einnahmedauer cART in Monaten		Mittelwert	Standardabw.	p-Wert
Truvada®	Tenofovir/Emtricitabin	24,06	37,07	0,2
Norvir®	Ritonavir	23,77	38,59	0,01
Prezista®	Darunavir	9,62	20,79	0,09
Isentress®	Raltegravir	5,72	13,89	0,56
Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir	13,97	35,94	0,85
Sustiva®	Efaviranz	10,91	33,56	0,42
Epivir®	Lamivudin	12,69	34,94	0,3
Viramune®	Nevirapin	6,94	22,36	0,93
Viread®	Tenofovir	9,8	29,38	0,45
Kivexa®	Lamivudin/Abacavir	5,86	18,72	0,01
Zerit®	Stavudin	6,2	17,32	0,41
Videx®	Didanosin	4,95	15,6	0,55
Reyataz®	Atazanavir	4,92	19,47	0,07

Ziagen®	Abacavir	5,53	21,06	0,42
Combivir®	Zidovudin/Lamivudin	2,94	16,95	0,74

Tabelle 39: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate nichtparametrische Analyse, Einnahmedauer antiretroviraler Therapie in Monaten, cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*), Standardabw. = Standardabweichung

3.7.3 Laborparameter

Unter den Laborparametern wurden die Leukozytenzahl in der Gruppe cP 2 und die Thrombozytenzahl in den Gruppen cP 1 und cP 2 als signifikante Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis identifiziert (Tabelle 40 und Tabelle 41).

Parameter	Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 1			
	Nachweis	Median	Range	p-Wert
Leukozyten/ μ l	cP 1: ja	6.100	1.450–19.960	0,44
	cP 1: nein	6.380	2.120–16.200	
Hämoglobin g/dl	cP 1: ja	13,1	7,2–17,1	0,97
	cP 1: nein	13,6	8,0–16,9	
Hämatokrit %	cP 1: ja	39	21–52	0,72
	cP 1: nein	40	24–48	
MCH pg	cP 1: ja	31	24–34	0,29
	cP 1: nein	31	19–38	
MCV fl	cP 1: ja	90	72–102	0,87
	cP 1: nein	89	61–109	
Thrombozyten/ μ l	cP 1: ja	228.000	32.000–789.000	0,045
	cP 1: nein	206.000	64.000–381.000	
INR	cP 1: ja	1,0	0,9–3,7	0,76
	cP 1: nein	1,0	0,8–2,0	

Natrium mmol/l	cP 1: ja	138	123–145	0,99
	cP 1: nein	138	129–145	
Kalium mmol/l	cP 1: ja	4,0	2,8–4,6	0,31
	cP 1: nein	4,2	3,2–4,7	
Calcium mmol/l	cP 1: ja	2,3	1,67–2,55	0,89
	cP 1: nein	2,29	1,94–2,57	
eGFR ml/min	cP 1: ja	99	45–175	0,53
	cP 1: nein	99	21–195	
Harnstoff mg/dl	cP 1: ja	27	11–57	0,57
	cP 1: nein	28	5–183	
Harnsäure mg/dl	cP 1: ja	4,9	2,5–13,1	0,87
	cP 1: nein	5,3	2,4–9,3	
Albumin g/dl	cP 1: ja	3,1	1,6–4,4	0,79
	cP 1: nein	3,3	2,6–4,1	
GOT U/l	cP 1: ja	37	16–236	0,24
	cP 1: nein	40,5	14–209	
GPT U/l	cP 1: ja	35	7–471	0,33
	cP 1: nein	34,5	10–382	
GGT U/l	cP 1: ja	61	16–1.755	0,59
	cP 1: nein	89	15–1.649	
LDH U/l	cP 1: ja	225	105–1.966	0,18
	cP 1: nein	235,5	151–2.178	
CK U/l	cP 1: ja	85	14–550	0,76
	cP 1: nein	75	22–451	
Alkalische Phosphatase U/l	cP 1: ja	92	38–1.136	0,16
	cP 1: nein	103	35–574	
Lipase U/l	cP 1: ja	43	11–2.302	0,59
	cP 1: nein	32	12–587	

Bilirubin mg/dl	cP 1: ja	0,4	0,04–6,3	0,86
	cP 1: nein	0,4	0,1–5,5	
CRP mg/dl	cP 1: ja	0,39	0,02–24,72	0,60
	cP 1: nein	0,68	0,01–38,21	
TSH μ U/ml	cP 1: ja	1,78	0,32–8,05	0,41
	cP 1: nein	1,46	0,4–5,17	

Tabelle 40: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate nichtparametrische Analyse, Laborparameter, cP 1 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive, indeterminate*)

Parameter	Chronische Pankreatitis nach Rosemont; cP 2			
	Nachweis	Median	Range	p-Wert
Leukozyten/ μ l	cP 2: ja	7.765	3.510–11.620	0,02
	cP 2: nein	6.000	1.450–19.960	
Hämoglobin g/dl	cP 2: ja	12,9	7,7–16,5	0,38
	cP 2: nein	13,6	7,2–17,1	
Hämatokrit %	cP 2: ja	38	23–52	0,57
	cP 2: nein	40	21–51	
MCH pg	cP 2: ja	30,5	24–33	0,13
	cP 2: nein	31	19–38	
MCV fl	cP 2: ja	92	79–96	0,86
	cP 2: nein	90	61–109	
Thrombozyten/ μ l	cP 2: ja	279.500	32.000–789.000	0,01
	cP 2: nein	208.000	64.000–415.000	
INR	cP 2: ja	1,0	0,9–1,7	0,81
	cP 2: nein	1,0	0,8–3,7	
Natrium mmol/l	cP 2: ja	137,5	123–145	0,74
	cP 2: nein	138,5	127–145	

Kalium mmol/l	cP 2: ja	4,1	2,8–4,6	0,78
	cP 2: nein	4,1	2,9–4,7	
Calcium mmol/l	cP 2: ja	2,3	2,0–2,51	0,83
	cP 2: nein	2,29	1,67–2,57	
eGFR ml/min	cP 2: ja	100,5	54–160	0,86
	cP 2: nein	97,5	21–195	
Harnstoff mg/dl	cP 2: ja	26,5	11–57	0,85
	cP 2: nein	28	5–183	
Harnsäure mg/dl	cP 2: ja	4,9	2,8–13,1	0,90
	cP 2: nein	5,3	2,4–9,7	
Albumin g/dl	cP 2: ja	3,4	2,4–4,4	1,0
	cP 2: nein	3,1	1,6–4,1	
GOT U/l	cP 2: ja	34	17–179	0,50
	cP 2: nein	40	14–236	
GPT U/l	cP 2: ja	35	13–241	0,80
	cP 2: nein	34	7–471	
GGT U/l	cP 2: ja	121,5	30–574	0,25
	cP 2: nein	67	15–1.755	
LDH U/l	cP 2: ja	227	105–383	0,60
	cP 2: nein	229	125–2.178	
CK U/l	cP 2: ja	84,5	27–490	0,84
	cP 2: nein	78	14–550	
Alkalische Phosphatase U/l	cP 2: ja	104,5	41–1.136	0,69
	cP 2: nein	98	35–897	
Lipase U/l	cP 2: ja	37,5	11–2.302	0,76
	cP 2: nein	35	12–587	
Bilirubin mg/dl	cP 2: ja	0,35	0,04–5,2	0,50
	cP 2: nein	0,4	0,1–6,3	

CRP mg/dl	cP 2: ja	1,02	0,03–24,72	0,48
	cP 2: nein	0,58	0,01–38,21	
TSH μ IU/ml	cP 2: ja	1,66	0,32–8,05	0,45
	cP 2: nein	1,49	0,4–7,18	

Tabelle 41: Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, univariate nichtparametrische Analyse, Laborparameter cP 2 (chronische Pankreatitis nach Rosemont *consistent, suggestive*)

3.8 Multivariate Analyse

Zur weitergehenden Beurteilung wurde ein Modell einer multivariaten Analyse auf die Daten angewandt (multiple logistische Regression). Es wurden Parameter ausgewählt, die in den univariaten Analysen signifikante Unterschiede gezeigt hatten. Als Faktor, der für den immunologischen Status bei HIV-Infektion steht, wurde die CD4-Zellzahl und als Basischarakteristikum das Alter aufgenommen.

Somit gingen folgende Parameter in das multivariate Modell ein:

- Patientenparameter: Alter bei Untersuchung in Jahren
- Immunologischer Status: CD4-Zellzahl vor EUS (/Mikroliter)
- cART: Norvir[®], Truvada[®], Reyataz[®], Kaletra[®], Kivexa[®]
- Vorerkrankungen: Chronische Hepatitis B oder C
- HIV-assoziierte Erkrankungen: Soorösophagitis,
- Laborparameter: Leukozyten/ μ l, Thrombozyten/ μ l.

Die abhängige Variable waren jeweils die gebildeten Gruppen der chronischen Pankreatitis nach Rosemont (cP 1 = *consistent, suggestive* und *indeterminate* nach Rosemont-Klassifikation; cP 2 = *consistent* und *suggestive* nach Rosemont-Klassifikation).

Die unabhängigen Variablen wurden wie folgt eingeschlossen:

Variable	Skalenniveau
Alter bei Untersuchung in Jahren	metrisch
CD4-Zellzahl/ μ l	metrisch

Antiretrovirale Therapie	nominal
Vorerkrankung: Chronische Hepatitis B oder C	nominal
HIV-assoziierte Erkrankung: Soorösophagitis	nominal
Laborparameter: Leukozyten/ μ l, Thrombozyten/ μ l	metrisch

Tabelle 42: Skalenniveau der unabhängigen Variablen, multivariate Analyse, multiple logistische Regression

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für die Gruppe cP 1 sind in Tabelle 43 dargestellt. In diesem Modell waren Kaletra[®] als cART, eine Soorösophagitis und die Thrombozytenzahl signifikante Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis, wobei die Odds Ratio der Thrombozytenanzahl nur bei 1 lag und somit trotz statistischer Signifikanz keine inhaltliche Relevanz vorlag.

Parameter					95-%-Konfidenzintervalle für Odds Ratio	
	Median	Range	p-Wert	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze
Metrisch						
Alter	47	24–71	0,49	1,023	0,960	1,089
CD4-Zellzahl/ μ l	500	14–2.100	0,7	1,000	0,998	1,001
Leukozyten/ μ l	6.260	1.450–19.960	0,84	1,000	1,000	1,000
Thrombozyten/ μ l	216.500	32.000–789.000	0,01	1,000	1,000	1,000
Nominal	Ja n (%)	Nein n (%)	p-Wert	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze
Kaletra [®]	13 (28,9)	32 (71,1)	0,004	10,805	2,128	54,855
Norvir [®]	25 (55,6)	20 (44,4)	0,62	0,690	0,160	2,968
Truvada [®]	27 (60,0)	18 (40,0)	0,14	2,922	0,705	12,104

Kivexa®	7 (15,6)	38 (84,4)	0,36	0,359	0,053	2,903
Reyataz®	8 (17,8)	37 (82,2)	0,97	0,964	0,124	7,524
Chronische Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt)	7 (15,6)	38 (84,4)	0,25	2,905	0,472	17,873
Soorösophagitis	13 (28,9)	32 (71,1)	0,004	12,688	2,292	70,251

Tabelle 43: Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für cP 1 (*consistent, suggestive* oder *indeterminate*)

Die Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse für die Gruppe cP 2 sind in Tabelle 44 dargestellt. In diesem Modell waren eine Hepatitis B oder Hepatitis C (aktiv oder ausgeheilt) und eine Soorösophagitis signifikante Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis. Die Odds Ratio von Truvada® und Kivexa® war erhöht bei einem grenzwertig nicht signifikanten p-Wert, was darauf hindeutet, dass auch hier ein Effekt vorliegen könnte.

Parameter					95-%-Konfidenzintervalle für Odds Ratio		
	Metrisch	Median	Range	p-Wert	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze
Alter		47	24–71	0,16	1,066	0,975	1,167
CD4-Zellzahl/ μ l		500	14–2.100	0,56	0,999	0,996	1,002
Leukozyten/ μ l		6.260	1.450–19.960	0,7	1,000	1,000	1,000
Thrombozyten/ μ l		216.500	32.000–789.000	0,4	1,000	1,000	1,000

Nominal	Ja n (%)	Nein n (%)	p-Wert	Odds Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze
Kaletra®	4 (22,2)	14 (77,8)	0,57	1,666	0,281	9,890
Norvir®	13 (72,2)	5 (27,8)	0,85	1,187	0,192	7,327
Truvada®	12 (66,7)	6 (33,3)	0,07	8,485	0,848	84,912
Kivexa®	7 (38,9)	11 (61,1)	0,06	8,759	0,885	86,653
Reyataz®	5 (27,8)	13 (72,2)	0,82	1,275	0,152	10,691
Chronische Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt)	6 (33,3)	12 (66,7)	0,01	22,847	2,413	216,335
Soorösophagitis	6 (33,3)	12 (66,7)	0,03	8,082	1,200	54,431

Tabelle 44: Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells für cP 2 (*consistent* oder *suggestive*)

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, Komorbiditäten von HIV-positiven Patienten anhand ihrer endosonographischen Befunde retrospektiv zu analysieren und die Patientencharakteristika mit diesen Pathologien zu korrelieren. Im Folgenden werden die Hauptergebnisse der Studie zusammengefasst und anschließend in die aktuelle Fachliteratur eingeordnet.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Hauptergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studie an 86 HIV-positiven Patienten sind folgende:

- Die häufigste Vorerkrankung war die arterielle Hypertonie.
- Die häufigste Suchterkrankung war das Rauchen.
- Knapp 90 % der Patienten erhielten eine cART, und zwar am häufigsten Truvada® oder Norvir® als Booster anderer Medikamente.
- Soorösophagitis war die häufigste HIV-assoziierte Erkrankung und die häufigste Infektionskrankheit.
- Die häufigste Haupt- und Nebendiagnose war die chronische Pankreatitis.
- Das häufigste Symptom waren Oberbauchschmerzen.
- Hepatomegalie war das häufigste Ergebnis einer Abdomensonographie.
- Bei 12,8 % der Patienten war der Verdacht auf eine chronische Pankreatitis die Indikation für eine orale Endosonographie, die bei 20,9 % der Patienten entsprechend der Rosemont-Klassifikation endosonographisch diagnostiziert wurde (entweder *suggestive* oder *consistent*).
- In den univariaten Analysen waren in Gruppe 1 (cP 1, chronische Pankreatitis endosonographisch *consistent*, *suggestive* oder *indeterminate* nach Rosemont-Klassifikation) eine Soorösophagitis, die Einnahme von Kaletra®, Truvada®, Norvir® und die Thrombozytenzahl mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert.
- In den univariaten Analysen waren in Gruppe 2 (cP 2, chronische Pankreatitis endosonographisch *consistent* oder *suggestive* nach Rosemont-

Klassifikation) die Anzahl der eingenommenen Medikamente, die Therapie mit Norvir[®], Kivexa[®], Reyataz[®], eine Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt) sowie die Leukozyten- und Thrombozytenzahl mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert.

- In der multivariaten Analyse waren in Gruppe 1 (cP 1, chronische Pankreatitis endosonographisch *consistent*, *suggestive* oder *indeterminate* nach Rosemont-Klassifikation) das Vorliegen einer Soorösophagitis, die Therapie mit Kaletra[®] und die Thrombozytenzahl mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert, wobei die Thrombozytenzahl nur statistisch, bei einer Odds Ratio von 1 aber nicht inhaltlich signifikant war.
- In der multivariaten Analyse waren in Gruppe 2 (cP 2, chronische Pankreatitis endosonographisch *consistent* oder *suggestive* nach Rosemont-Klassifikation) das Vorliegen einer Soorösophagitis und eine Hepatitis B oder C (aktiv oder ausgeheilt) mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert. Auch die Einnahme von Truvada[®] und Kivexa[®] könnte mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert sein. Beides war nicht signifikant, allerdings war die Odds Ratio jeweils hoch, was auf eine Assoziation hindeuten könnte.

4.2 Einordnung in die Fachliteratur

In der Normalbevölkerung liegt die Inzidenz der akuten Pankreatitis bei 15 bis 43 Fällen pro 100.000 (Iannuzzi et al., 2022). Unter HIV-positiven Patienten stellt eine akute Pankreatitis eine häufiger diagnostizierte Pathologie dar. In der Vor-cART-Zeit wurde die Inzidenz als 35- bis 800-fach erhöht beschrieben (Cappell and Marks, 1995; Dutta et al., 1997). Auch unter cART ist die Inzidenz weiterhin um das Zehnfache erhöht, im Vergleich zur Normalbevölkerung (Manfredi and Calza, 2008; Riedel et al., 2008).

Die Inzidenz einer chronischen Pankreatitis in der Normalbevölkerung liegt in einer Metaanalyse von Beyer et al. je nach eingeflossenem Kriterium bei 14 bis 99 pro 100.000 (USA, Italien, Spanien, China, Japan) (Beyer et al., 2020).

In unserer Studie wurde entsprechend der Rosemont-Klassifikation bei knapp 21 % der HIV-positiven Patienten eine chronische Pankreatitis (entweder *suggestive* oder *consistent*) diagnostiziert, was einen erheblich höheren Anteil im Vergleich zur Normalbevölkerung darstellt. Vergleichbare Daten zur chronischen Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten liegen nicht vor. Zudem muss berücksichtigt werden, dass das vorgestellte Kollektiv überwiegend symptomatisch war, so dass entsprechende Vergleiche nur mit Einschränkungen gültig sind.

In der vorliegenden Studie konnte die chronische Form dieser Pathologie endosonographisch diagnostiziert werden, wobei mehrere signifikante Prädiktoren für eine chronische Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten identifiziert werden konnten.

Zur endosonographischen Diagnostik wurde die Rosemont-Klassifikation genutzt. Nachdem 1963 auf der Marseille-Konferenz histopathologische Kriterien für die chronische Pankreatitis vorgeschlagen worden waren (Fibrose, Entzündungszellen, Verlust exokrinen Parenchyms, Gangdilatation und Steine) (Sarles et al., 1965), wurde die Definition 1984 um Gangobstruktion, zunehmenden Funktionsverlust des Pankreas und klinische Kriterien (häufig, aber nicht dauerhaft vorliegender Schmerz) erweitert (Singer et al., 1985). Die Cambridge-Klassifikation ergänzte im Jahr 1983 Befunde aus Computertomographie, abdominalem Ultraschall und der Pankreatographie. Die Einteilung ermöglichte eine gute Unterscheidung zwischen einem Normalbefund und einer schweren Pankreatitis, ohne dass detailliertere Graduierungen erfassbar waren (Sarner and Cotton, 1984). Eine akkurate Diagnose und Einteilung der chronischen Pankreatitis war weiterhin aufgrund der limitierten Standardisierung, der untersucherabhängigen Variabilität, der Validität der Untersuchungen, der Patientensicherheit und der Kosten schwierig.

Mit der Endosonographie wurde eine detailliertere Feinbeurteilung des Pankreas möglich. Zur Klassifizierung der chronischen Pankreatitis wurden erstmals 1993 von Wiersema et al. zehn endosonographische Kriterien für eine chronische Pankreatitis benannt (positiv prädiktive Wertigkeit in absteigender Reihenfolge: Konkrement, irreguläre Kontur des Ductus pancreaticus, dilatierte Seitengänge,

echoreiche/verdickte Kontur des Ductus pancreaticus, hyperechogene Foci, Zysten, Dilatation des Ductus pancreaticus, fokale hypoechogene Areale, Verdichtung des Parenchyms, Lobulierung des Parenchyms). Wenn mehr als zwei Parameter vorlagen, lag die Sensitivität bei 80 % und die Spezifität bei 86 % (Wiersema et al., 1993). Die Zuverlässigkeit der Kriterien und die untersucherabhängige Variabilität wurden in der Folge diskutiert (Wallace et al., 2001). Es fehlte ein universal akzeptierter Standard in der endosonographischen Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Catalano et al. entwickelten hierfür im Rahmen eines Experten-Konsensus 2009 die Rosemont-Kriterien. Gemeinsam wurden die Studienergebnisse zu den parenchymalen Kriterien, den dukталen Kriterien und der Assoziation zwischen endosonographischen und histologischen Befunden zur Entwicklung eines neuen diagnostischen Systems diskutiert. Die Korrelation zwischen endosonographischen und histologischen Befunden aus Feinnadelbiopsien und chirurgischen Proben war nicht kohärent. Eine Korrelation wurde schließlich anhand von Expertenmeinungen getroffen. Das Ziel der Rosemont-Klassifikation war es, ein System einfach reproduzierbarer Kriterien mit hoher Interobserver-Reliabilität zu entwickeln (Catalano et al., 2009).

Folgende Studien sprachen in verschiedener Hinsicht für eine hohe Güte der Rosemont-Klassifikation: In der histopathologischen retrospektiven Vergleichsstudie von Trikudanathan et al. zeigte sich bei Patienten mit nicht kalzifizierender chronischer Pankreatitis eine hochgradige Korrelation zwischen den histologischen Befunden und der endosonographischen Einteilung *suggestive* nach Rosemont-Klassifikation (Trikudanathan et al., 2017).

Jimeno-Ayllon et al. untersuchten die Unterschiede zwischen der endosonographischen Klassifikation nach Rosemont und der beschriebenen Einteilung nach Wiersema et al. Zwischen der Gruppe *suggestive* nach Rosemont und der Gruppe mit >4 Standardkriterien ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der Gruppe mit weniger als vier Standardkriterien lag in 27,7 % der Fälle ($p < 0.05$) eine chronische Pankreatitis *suggestive* nach Rosemont-Klassifikation vor.

Auch der Vergleich zwischen dem *Secretin-enhanced MRCP Chronic Pancreatitis Severity Index (CPSI)* und der diagnostischen Einteilung der chronischen Pankreatitis nach Rosemont ergab eine hohe Korrelation (Souza et al., 2020).

Morris-Stiff et al. führten eine Vergleichsstudie zum Einsatz der Endosonographie für die Diagnose einer chronischen Pankreatitis durch, um zu untersuchen, inwiefern dieses Verfahren dazu geeignet ist, diese Pathologie zu diagnostizieren, wenn andere bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatographie versagen (Morris-Stiff et al., 2009). Hierfür wurden insgesamt 16 Patienten mit Symptomen einer chronischen Pankreatitis endosonographisch untersucht, nachdem anhand anderer bildgebender Verfahren keine Diagnose gestellt werden konnte. Die Endosonographie zeigte Duktusdilataationen, Verkalkungen, Parenchymveränderungen und unregelmäßige sowie dilatierte Gänge auf. In 13 der 16 Fälle wurde basierend auf der Endosonographie eine chronische Pankreatitis diagnostiziert, die anschließend durch eine Computertomographie bestätigt werden konnte. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Endosonographie des Pankreas für die Diagnose der chronischen Pankreatitis anderen bildgebenden Verfahren überlegen sein könnte.

Lee et al. identifizierten abnorme endosonographische Ergebnisse hinsichtlich des Pankreasparenchyms und der duktaalen Morphologie als zuverlässige Prädiktoren für schlechte Ergebnisse im Pankreasfunktionstest (Lee et al., 2017). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der systematischen Literaturübersichtsarbeit von Yamabe et al., in der die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die Endosonographie auch dann eine chronische Pankreatitis zuverlässig detektieren kann, wenn andere bildgebende Verfahren keine derartige Diagnose ermöglichten (Yamabe et al., 2013)

Trotz der berichteten Zuverlässigkeit der Endosonographie in der Diagnose der chronischen Pankreatitis wurden in einigen Studien Diskrepanzen in der Beurteilung durch verschiedene Untersuchende beobachtet. So fanden Gardner et al. im Vergleich von vier endosonographischen Untersuchenden Unterschiede hinsichtlich der berichteten parenchymalen Kriterien im Rahmen der Untersuchung,

jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der insgesamt berichteten relevanten Kriterien (Gardner et al., 2014).

Bisher finden sich in der Literatur bis auf wenige Fallberichte keine Studien zur Endosonographie bei HIV-positiven Patienten allgemein oder zur Endosonographie als diagnostische Methode der chronischen Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten. Die Endosonographie wird herkömmlicherweise bei diesen Patienten eingesetzt, um bösartige Veränderungen des Pankreas und Lymphome zu diagnostizieren, während bei Verdacht auf Pankreatitis eher klinische Symptome und Laborparameter sowie alternative bildgebende Verfahren wie die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie zum Einsatz kamen (Anderson & Thomson, 2017; Barthet et al., 1997).

Vier Parameter (Soorösophagitis, erhöhte Thrombozytenzahl, Therapie mit Kaletra® als medikamentöse Therapie, Hepatitis B und C) konnten in der vorliegenden Studie basierend auf der multivariaten Analyse als signifikante Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis identifiziert werden, wobei sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen (cP1 und cP 2) zeigten. Zudem war auch eine Therapie mit Truvada®, Kivexa®, Norvir® und Reyataz® mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert, auch wenn die Ergebnisse der multivariaten Analyse hierfür keine statistische Signifikanz erreichten.

Historische Daten zeigen eine Prävalenz der Soorösophagitis bei AIDS-Patienten von 10–15 % im Laufe ihres Lebens (Darouiche, 1998; Feigal et al., 1991). Candida ist die häufigste Ursache für eine infektiöse Ösophagitis und der Ösophagus der zweithäufigste Ort für gastrointestinale Erkrankungen (Vazquez, 2010). Die Diagnose dieser Pathologie anhand von bildgebenden Verfahren ist daher für HIV-positive Patienten indiziert (Kaplan et al., 2009). Eine schwere Candidiasis kann zu Ösophagusblutungen führen oder sich zu einer Striktur oder Fistel entwickeln, was die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und antimykotischen Therapie unterstreicht (Takahashi et al., 2015).

In der vorliegenden Studie war die Soorösophagitis sowohl die häufigste Infektionskrankheit als auch die häufigste HIV-assoziierte Erkrankung. Dies steht im Einklang mit vorherigen Studien, in denen die Komorbiditäten von HIV-positiven

Patienten analysiert wurden und Candidiasis als häufigste Infektionskrankheit bei diesen Patienten identifiziert wurde (Anwar et al., 2012). Mit der Einführung der cART scheint die Prävalenz der oropharyngealen Candidiasis bei HIV-positiven Patienten insgesamt zurückzugehen (Cameron et al., 1998; Revankar et al., 1998), jedoch verdeutlicht die Inzidenz von nahezu einem Viertel der Patienten in der vorliegenden Untersuchung die anhaltende Relevanz der Diagnose von Candida-vermittelten Infektionen des Ösophagus in dieser Patientengruppe. Patienten mit einer erniedrigten CD4-Zellzahl und unbehandelter HIV-Infektion haben ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Soorösophagitis. Allerdings kommt es auch bei HIV-positiven Patienten mit einer CD4-Zellzahl $> 200/\mu\text{l}$ zum Auftreten von Soorösophagitis (Mocroft et al., 2013). Ein möglicher Grund hierfür sind multiple und teilweise Candida-spezifische immunologische Defizite, die unter cART nur teilweise reversibel und nicht von der CD4-Zellzahl abhängig sind (Stuehler et al., 2016). Werneck-Silva et al. zeigten in ihrer Studie eine Veränderung der Zytokinmuster bei HIV-Patienten mit Soorösophagitis und bei HIV-Patienten mit schlechtem Immunstatus ohne Soorösophagitis. Ein Unterschied in der ösophagealen CD4-Zellzahl im Vergleich zur HIV-negativen Kontrollgruppe lag nicht vor. Allerdings fiel eine signifikant erhöhte Anzahl an CD8⁺-T-Zellen bei allen HIV-positiven Patienten auf. Werneck-Silva et al. diskutierten eine fortbestehende Virusreplikation in der Mukosa und/oder ein nicht vollständig regeneriertes *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) (Werneck-Silva et al., 2017). Trotz langjähriger antiviraler Therapie hatte sich in vorherigen Studien bei HIV-positiven Patienten für die Darmmukosa eine unvollständige Wiederherstellung des GALT mit fortbestehenden Virusreservoirs gezeigt (Chun et al., 2008). Die Prävalenz der Soorösophagitis in der vorliegenden Studie liegt deutlich über der berichteten Prävalenz in vergleichbaren Untersuchungen. So beobachteten Parvin et al. in ihrer retrospektiven Untersuchung von 304 HIV-positiven Patienten eine Prävalenz von 3 % von Candida-assoziiierter Ösophagitis und Takahashi et al. von einer Prävalenz von 9,8 % (Parvin et al., 2018; Takahashi et al., 2015). Die erhöhte Prävalenz in unserem untersuchten Patientenkollektiv könnte auf eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung oder spezifische immunologische Defizite hin-

weisen, wobei die immunologischen Veränderungen des Ösophagus bei HIV-Infektion komplex erscheinen und noch nicht ausreichend verstanden sind. Die Soorösophagitis war einer der drei signifikanten Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis in der multivariaten Analyse.

In der vorliegenden Studie war eine erhöhte Thrombozytenzahl mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert. Die Thrombozytenzahl wurde in vorherigen Studien als Prädiktor einer schweren akuten Pankreatitis beschrieben. Chopra et al. bestimmten die Thrombozytenzahl von Pankreatitis-Patienten mit einem milden und einem schweren Verlauf an Tag 1 und Tag 5 der Hospitalisierung und fanden an beiden Untersuchungstagen eine signifikant niedrigere Thrombozytenzahl bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf (Chopra et al., 2019).

Auch Kefeli et al. stellten in ihrer Studie an Patienten mit akuter Pankreatitis eine signifikant reduzierte Thrombozytenzahl im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen fest (Kefeli et al., 2014). Beyer et al. schlugen vor, eine pathologisch hohe Thrombozytenzahl von $> 400.000/\mu\text{l}$ oder eine pathologisch niedrige Thrombozytenzahl von $< 100.000/\mu\text{l}$ als Indikator für die chronische Pankreatitis in einen diagnostischen Score zu inkorporieren. Andere von Beyer et al. geeignete Prädiktoren für diese Pathologie waren die Numeric Rating Scale als Schmerzindikator, HbA1c-Werte, CRP-Werte und der BMI der Patienten (Beyer et al., 2017). Bis auf die CRP-Werte wurden diese Parameter in der vorliegenden Studie nicht analysiert. Jedoch handelte es sich bei den Patienten in der Studie von Beyer et al. nicht um HIV-positive Patienten, was die Vergleichbarkeit der Prädiktoren möglicherweise einschränkt.

Alkholifi et al. evaluierten anhand einer systematischen Literaturübersicht die Thrombozytenzahl bei HIV-positiven Patienten. Sie fanden heraus, dass die Ursache der häufig auftretenden Thrombozytopenie bei HIV-positiven Patienten multifaktoriell ist, und dass das Geschlecht, die CD4-Zellzahl und die antiretrovirale Therapie wichtige beeinflussende Faktoren sind. Eine Thrombozytopenie war in dieser Literaturübersicht in insgesamt 10,9 % der Fälle aufgetreten. HIV-positive Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter $200/\mu\text{l}$ zeigten deutlich häufiger

eine Thrombozytopenie, und unter cART war die Prävalenz einer Thrombozytopenie signifikant geringer als bei therapienaiven Patienten. Die cART war der wichtigste Faktor zur Verbesserung der Thrombozytopenie (Alkoholifi et al., 2022). Das häufigere Auftreten einer Thrombozytopenie mit zunehmendem Alter könnte in Zusammenhang mit einer höheren Inzidenz von Myelodysplasien HIV-positiver Patienten stehen (Marchionatti et Parisi, 2020; Dhurve et Dhurve, 2013).

Im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion und der Thrombozytenzahl muss berücksichtigt werden, dass die Reaktivität der Thrombozyten durch die cART verändert wird. Die Thrombozyten können bei HIV-infizierten Patienten sowohl eine protektive Funktion einnehmen, indem sie Inhibitoren der Virusreplikation sezernieren, oder aber als vorübergehendes Reservoir für die Viren dienen (Pretorius, 2021). Dies wiederum kann zur Entstehung von Thrombozytenaggregaten und Hyperkoagulation oder einer Depletion der Thrombozyten führen (Pretorius, 2021). Miguez-Burbano et al. beobachteten eine persistierende Thrombozytose unter Therapie mit cART, die nach Absetzen der Therapie rückläufig war (Miguez-Burbano et al., 2002). In der Beobachtungsstudie von Li et al. war die Thrombozytenzahl bei therapienaiven HIV-positiven Patienten teilweise erniedrigt und teilweise erhöht. Die Risikofaktoren für eine Thrombozytopenie waren höheres Alter, Koinfektion mit Hepatitis B, CD4-Zellzahl unter 350/ μl sowie Anämie und Leukopenie. Risikofaktoren für eine Thrombozytose waren CD4-Zellzahl grösser 349/ μl , Leukozytenzahl $> 4.000/\mu\text{l}$, Anämie und eine Neutrophile/Lymphozyten-Ratio ≥ 2 . Unter cART normalisierten sich die Thrombozytopenie und Thrombozytose in den meisten Fällen. Allerdings entwickelten sich auch in deutlich geringerem Umfang neuauftretend Thrombozytosen und Thrombozytopenien, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den cART-Regimen festzustellen waren. Die Entstehung einer Thrombozytose bei HIV-positiven Patienten erscheint komplex und wird unter anderem durch Immunaktivierungsfaktoren, das HI-Virus selbst, Proteaseinhibitoren und Anämie getriggert (Li et al., 2021).

Auch chronische Lebererkrankungen führen charakteristischerweise zu hämatologischen Veränderungen. Am häufigsten entwickeln sich Thrombozytopenien (Gallo et al., 2022).

Es erscheint daher schwierig, die Thrombozytenzahl als prognostischen Faktor der chronischen Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten einzuordnen. In diesem Zusammenhang gilt es zu erwähnen, dass in der multivariaten Analyse die Thrombozytenzahl zwar als signifikanter Prädiktor einer chronischen Pankreatitis für cP 1 (chronische Pankreatitis endosonographisch *consistent*, *suggestive* oder *indeterminate* nach Rosemont-Klassifikation) identifiziert wurde, dass die Odds Ratio in der multivariaten Analyse jedoch bei 1,0 lag, sodass nicht zwangsläufig von einer inhaltlichen Relevanz dieses Prädiktors ausgegangen werden kann. Auch erscheint der absolute Unterschied der Thrombozytenzahlen der beiden Gruppen klinisch fragwürdig, da die gemessenen Mediane sich nur in geringer Weise unterscheiden.

In cP 2 (chronische Pankreatitis *consistent* oder *suggestive*) erwies sich eine komorbide chronische Hepatitis B und C als signifikanter Prädiktor einer chronischen Pankreatitis. In vorherigen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen einer chronisch viralen Hepatitis B oder C und einer Pankreatitis aufgezeigt werden. Patienten mit Hepatitis B oder C wiesen höhere Serumlevel der Pankreasenzyme auf, was auf eine extrahepatische Manifestation hindeutete. Mit Zunahme der Erkrankung nahmen auch die Serumlevel zu. Ein Unterschied zwischen einer Infektion mit Hepatitis B oder C zeigte sich nicht (Katakura et al., 2005; Panic et al., 2020). In einer systematischen Literaturübersicht von Simons-Linares et al. zur viralen akuten Pankreatitis wurden die Hepatitis-Viren (A-E) als häufigste Auslöser identifiziert (34,4 %). Eine primäre HIV-Infektion war in 3,8 % der Fälle verantwortlich. Auffällig war die große Anzahl immunsupprimierter Patienten (28 %) (Simons-Linares et al., 2021). Der Mechanismus der virusinduzierten akuten Pankreatitis ist noch nicht gut verstanden. In einer Autopsiestudie von Yoshimura et al. hatte sich eine aktive Replikation des Hepatitis-B-Virus in den Adenozyten des Pankreas gezeigt, was wahrscheinlich zu einem Austritt von Proteasen führt (Yoshimura et al., 1981).

Das einzige Medikament, das in der multivariaten Analyse signifikant mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert war, war Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir). Dies

war indes nur für Patienten in cP 1 (chronische Pankreatitis *consistent, suggestive* oder *indeterminate*) der Fall. Auf das Risiko einer Pankreatitis durch die Einnahme von Kaletra® wird in den Zulassungsdokumenten hingewiesen, sowohl als Neuerkrankung als auch als Rezidiv nach vorheriger überstandener Infektion. Beschrieben sind Fälle von Pankreatitis mit und ohne Hypertriglyceridämie. (EMA, 2017). Hypertriglyceridämie ist die dritthäufigste Ursache einer akuten Pankreatitis (Guo et al., 2019). Bei Kaletra® handelt es sich um ein Kombinationsmedikament, das zwei verschiedene Proteaseinhibitoren (PI) enthält (Lopinavir/Ritonavir). HIV-positive Patienten zeigen häufig eine signifikante Dyslipidämie mit führender Hypertriglyceridämie unter Therapie mit Proteaseinhibitoren (Hadigan et al., 2001). Die Proteaseinhibitoren, unter denen sich am häufigsten eine Hypertriglyceridämie entwickelte, waren Ritonavir (66,6 %) und Lopinavir (60,7 %) (Calza et al., 2003). Allerdings sind die Studien zu akuter Pankreatitis unter Proteaseinhibitoren indifferent. Riedel et al. fanden weder unter PIs noch unter NNRTIs eine erhöhte Anzahl an Patienten mit akuter Pankreatitis. Vielmehr war die Inzidenz einer akuten Pankreatitis unter cART unverändert im Vergleich zur Inzidenz der Vor-cART-Zeit (Riedel et al., 2008). Auch Greffrath et al. stellten in ihrer Studie zur Korrelation von Hypertriglyceridämie, Pankreatitis und einer cART mit Lopinavir und Ritonavir keine signifikant erhöhten Triglyceridwerte sechs Monate nach Beginn der antiretroviralen Therapie fest (Greffrath et al., 2018). Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von Quin et al. ein Zusammenhang zwischen akuter Pankreatitis und der Einnahme von Proteaseinhibitoren beobachtet. Hier war ein signifikanter Anstieg der Triglyceridspiegel bei allen untersuchten PIs zu sehen, am häufigsten unter Therapie mit Lopinavir/Ritonavir. Der Zeitraum bis zum Nachweis einer akuten Pankreatitis war bei Kaletra® am kürzesten (Median 91 Tage) (Qin et al., 2021).

Eine antiretrovirale Therapie führt zu komplexen Reaktionen im Körper, kann mit Begleitmedikamenten interagieren und toxische Wirkungen wie etwa eine medikamenteninduzierte akute Pankreatitis auslösen. Möglicherweise handelt es sich bei dem hier dargestellten Effekt um eine bisher nicht gut definierte Langzeit-Toxizität. Multiple Faktoren, die ebenfalls Einfluss auf das Pankreas nehmen, wie Alkoholmissbrauch, Rauchen, niedrige CD4-Zellzahl, eine Vorgeschichte mit

akuter Pankreatitis, hepatobiliäre Erkrankungen, opportunistische Infektionen und direkt durch HIV verursachte Schädigungen, erschweren die Bewertung eines Zusammenhangs zwischen Proteaseinhibitoren und akuter Pankreatitis.

Interessanterweise waren andere cART-Medikamente in der vorliegenden Studie in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert. Dies steht im Gegensatz zu vorherigen Studien, in denen bei NRTI von Pankreatitis als Nebenwirkung der cART berichtet wurde (Oliveira et al., 2014). Die Ursache für diese Diskrepanzen ist möglicherweise die in der vorliegenden Studie vorgenommene Gruppenunterteilung anhand der Rosemont-Klassifikation, da in univariaten Analysen auch Truvada[®] und Kivexa[®] ein möglicher Prädiktor einer chronischen Pankreatitis waren. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass sich in der Gruppe cP 2 (chronische Pankreatitis *consistent* oder *suggestive*) sowohl für Truvada[®] als auch für Kivexa[®] in der multivariaten Analyse hohe Odds Ratios bei nichtsignifikanten Assoziationen ergaben. Dies deutet darauf hin, dass diese Medikamente möglicherweise signifikante Prädiktoren einer chronischen Pankreatitis sein könnten. Ebenso waren die Protease-Inhibitoren Norvir[®] und Reyataz[®] in den univariaten Analysen mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert. Für Kivexa[®] wird in den Zulassungsdokumenten auf die Möglichkeit einer Pankreatitis hingewiesen, jedoch konnte bisher kein kausaler Zusammenhang zwischen den Wirkstoffen von Kivexa[®] (Abacavir, Lamivudin) und einer Pankreatitis nachgewiesen werden (EMA, 2020). Für Truvada[®] wurde in Einzelfällen von dem Auftreten einer Pankreatitis, insbesondere für Patienten mittleren Alters und kurz nach Beginn der erstmaligen Einnahme des Medikaments, berichtet, jedoch ausschließlich als akute Form der Pankreatitis (Raza et al., 2013; Riva et al., 2020). Norvir[®] und Reyataz[®] sind Proteaseinhibitoren. Ein Zusammenhang zwischen akuter Pankreatitis und der Einnahme von Proteaseinhibitoren, insbesondere auch von Ritonavir (Norvir[®]), wurde oben diskutiert. Für Norvir[®] und Reyataz[®] wird in den Zulassungsdokumenten auf eine Pankreatitis, einschließlich solchen mit Hypertriglyceridämie, hingewiesen (EMA, 2022). Die biochemischen und molekularbiochemischen Mechanismen, durch die NRTI eine Pankreatitis auslösen können, sind bisher nicht

bekannt (Koczor & Lewis, 2010). Es ist jedoch anzunehmen, dass es bei Einnahme von NRTI dosisabhängig zu einer mitochondrialen Toxizität, einer Beeinträchtigung der intramitochondrialen ATP-Synthese und letztendlich Apoptose sowie Organschäden kommen kann (Dragovic, 2013). Zudem kann die Kombination verschiedener antiretroviraler Medikamente zu metabolischen Veränderungen führen, die in einer Laktatazidose oder einer Steatose resultieren (Dutta et al., 1997; Montessori et al., 2004). Es ist jedoch herausfordernd, die direkten Konsequenzen der cART von ursächlichen Patientencharakteristika zu differenzieren, da sowohl Patienten mit cART-induzierten Nebenwirkungen als auch Pankreatitis-Patienten ähnliche demographische und klinische Parameter aufweisen, wie beispielweise ein höheres Lebensalter, hohe Viruslast, hepatische Erkrankungen und eine bereits seit längerem bestehende HIV-Infektion (Oliveira et al., 2014). In diesem Zusammenhang ist es von großer Bedeutung, die Nebenwirkungen der cART frühzeitig zu erkennen und das Therapieregime entsprechend anzupassen.

Bezüglich der Klassifikation der chronischen Pankreatitis war in der vorliegenden Studie auffällig, dass für die Patienten in der Gruppe cP 1 andere signifikante Prädiktoren für die Erkrankung identifiziert wurden als für die Patienten in der Gruppe cP 2. In der Gruppe cP 1 wurden neben solchen Patienten, die endosonographisch als *consistent* oder *suggestive* klassifiziert wurden, auch solche Patienten eingeschlossen, die als *indeterminate* kategorisiert wurden, also zwar einige Parameter einer chronischen Pankreatitis aufwiesen, aber auf der Rosemont-Skala weniger Punkte erfüllten, die auf die Erkrankung hindeuten. Die Ergebnisse von cP 1 sind somit als deutlich schwächer zu betrachten, da die Gruppe heterogener ist.

Die antiretrovirale Therapie hat zu einer zunehmenden Lebenserwartung geführt (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 2008). Bei den älter werdenden HIV-positiven Patienten finden sich vergleichbar früh klassische altersassoziierte Erkrankungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom, neurokognitive Einschränkungen, Osteoporose und nicht HIV-assoziierte Malignome (Nasi et al., 2014). Eine dauerhafte Aktivierung des Immunsystems führt zu chronischer Entzündung und Veränderungen im Immunsystem, die auch bei

nicht HIV-positiven Patienten im höheren Alter zu finden sind (Deeks, 2011; Minicullo et al., 2016). Die genauen Mechanismen sind komplex und noch nicht vollständig verstanden. Intestinal führt eine vermehrte Translokation mikrobiotischer Produkte zu Inflammation (Brenchley et al., 2006). Zu beobachten sind erhöhte Spiegel von Interleukin 6, CRP, Cystatin C und D-Dimeren auch unter suffizienter cART (Neuhaus et al., 2010). Die fortbestehende HIV-Replikation, Schäden an immunologischen Organen, der Verlust regulatorischer T-Zellen und CMV-Infektionen sind weitere Faktoren (Schacker et al., 2002; Naeger et al., 2010). Eine fortgeschrittene HIV-Infektion ist ein Risiko für multiple Erkrankungen. In unserer Analyse war die Erkrankungsdauer kein signifikanter Prädiktor für eine chronische Pankreatitis. Ob die genannten Mechanismen auch auf das Pankreas eine Auswirkung haben, sollte weiter untersucht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten zusammenfassend darauf hin, dass die Endosonographie ein wertvolles minimalinvasives Instrument zur Diagnostik von Komorbiditäten HIV-infizierter Patienten sein könnte. Bei geringer Invasivität könnte endosonographisch eine chronische Pankreatitis erkannt werden. Dies kann genutzt werden, um bei den betroffenen Patientinnen und Patienten intensiv darauf hinzuwirken, Lebensstilmodifikationen zur Reduktion von Risikofaktoren für Pankreaserkrankungen zu erreichen. Durch größere Kohortenstudien müssen diese Ergebnisse in Zukunft bestätigt werden.

4.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die im Folgenden adressiert werden sollen. Zum einen ist in diesem Zusammenhang der retrospektive Charakter der Studie zu nennen. Eine solche nachträgliche Analyse von bereits erhobenen Daten birgt stets die Gefahr eines gewissen Selektionsbias, denn eine Voreingenommenheit oder fehlerhafte Klassifizierung der Daten durch den Untersuchenden ist nicht vollkommen auszuschließen. Die Indikation zur Endosonographie stand nur in 13 Fällen (15,1 %) in direktem Zusammenhang zur chronischen Pankreatitis (Verdacht auf chronische Pankreatitis und Verlaufskontrolle

bei chronischer Pankreatitis). Die überwiegende Anzahl der Endosonographien war aufgrund einer anderslautenden Fragestellung erfolgt.

Weiterhin ist keine direkte Kausalität aus den Ergebnissen einer retrospektiven Studie abzuleiten, da es sich prinzipiell um zufällige Zusammenhänge halten kann. Sie ermöglicht jedoch das Herausarbeiten signifikanter Assoziationen, die in prospektiven Studien überprüft werden müssen.

Zudem wurden die Daten für die vorliegende Studie aus Patientenregistern extrahiert. Die Qualität der Daten hängt somit unmittelbar von der Qualität der Erhebung und Archivierung der Daten ab, da eine direkte Beobachtung der Patienten rückwirkend nicht möglich ist und fehlende Datenpunkte nicht mehr ergänzt werden können.

Aufgrund der vergleichsweise kleinen Patientenkohorte von 86 Patienten gab es des Weiteren Gruppen in der Subgruppenanalyse mit weniger als zehn Patienten, wodurch die Aussagekraft dieser Analysen eingeschränkt wird. Dies liegt jedoch darin begründet, dass es sich um eine Patientengruppe handelt, die im Regelfall nur selten der Methode der Endosonographie unterzogen wird. Insofern stellt das untersuchte Kollektiv eine kleine Gruppe dar.

Schließlich ist die Tatsache zu nennen, dass es sich nicht um eine kontrollierte Studie handelt, dass also keine HIV-negativen Kontrollpersonen zum Vergleich endosonographisch untersucht wurden. Im Idealfall könnte das Mitführen einer solchen Kontrollgruppe in einem prospektiven Ansatz dazu beitragen, HIV-spezifische Besonderheiten der endosonographischen Ergebnisse zu identifizieren. Zudem wurden die Patienten der vorliegenden Studie mit vielen Kombinationen der cART behandelt, sodass deren Auswirkungen auf häufige Pathologien wie der chronischen Pankreatitis nicht eindeutig auf die Therapieform zurückgeführt werden konnten. Um dies beurteilen zu können, müssten HIV-positive Patienten prospektiv vor und nach dem Beginn der cART mit nur wenigen Schemata untersucht werden.

Auffällig war außerdem der geringe Anteil an Rauchern, was im Gegensatz zu den diesbezüglichen Ergebnissen der Literatur steht. Hier ist von einer Untererfassung auszugehen. Auch die Angaben zum Alkoholkonsum waren nur selten

erfasst. Beide Faktoren, das Rauchen und der Alkoholkonsum, sind allerdings wichtige und häufige Auslöser einer chronischen Pankreatitis.

4.4 Schlussfolgerung

Der vorliegenden Studie lagen drei Forschungsfragen zugrunde. Zum einen sollte untersucht werden, welche Komorbiditäten von HIV-positiven Patienten anhand einer Endosonographie diagnostiziert werden können. Eine der häufigsten endosonographisch diagnostizierten Pathologien der HIV-positiven Patienten war die chronische Pankreatitis. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der zweiten Forschungsfrage (Inwiefern sind patientenbezogene Parameter Prädiktoren für das Auftreten der häufigsten Pathologien?) und der dritten Forschungsfrage (Korreliert die Art der antiretroviralen Therapie mit dem Auftreten der Pathologien?) untersucht, ob patientenbezogene und therapiebedingte Prädiktoren dieser Pathologie identifizierbar waren.

Als Therapieart war der Einsatz der Protease-Inhibitor-Kombination Kaletra® als cART mit der chronischen Pankreatitis assoziiert. Die Einnahme der NRTIs Truvada® und Kivexa® könnte aufgrund der erhöhten Odds Ratio auf eine Assoziation hindeuten, auch wenn keine ausreichende Signifikanz erreicht wurde. Bei den Komorbiditäten waren eine aktive Soorösophagitis und eine aktive oder ausgeheilte Hepatitis B oder C mit der chronischen Pankreatitis assoziiert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl die Therapiewahl als auch extrapankreatische Vorerkrankungen die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten erhöhen. Diese Ergebnisse müssen jedoch in prospektiven und kontrollierten Studien mit größeren Studienkohorten verifiziert werden, um ihre Relevanz für die klinische Praxis abschließend belegen zu können.

Folgende wesentliche globale Aussagen wurden durch die vorliegende Studie generiert:

1. Die große Anzahl klinisch relevanter Befunde verdeutlicht die Relevanz der oralen Endosonographie für die Diagnostik bei HIV-positiven Patienten.
2. Eine chronische Pankreatitis ließ sich anhand endosonographischer Kriterien diagnostizieren. Im Vergleich zur Normalbevölkerung fand sich im Literaturvergleich auffällig häufig eine chronische Pankreatitis bei HIV-positiven Patienten.
3. Das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis ist mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion, Hepatitiden und dem Einsatz von Proteasehemmer-Kombinationen assoziiert.
4. Es bieten sich hier Ansatzpunkte, um der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis bei den Patienten, die lebenslang medizinisch betreut werden müssen, entgegenzuwirken.

Literaturverzeichnis

- Alkhatib, G. (2009). The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS*, 4(2), 96-103. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328324bbec>
- Alkholifi, F.K., Abdi, S.A.H., Qadri, M., (2022). Global Prevalence and Associated Clinical Markers of Thrombocytopenia in People Living with HIV: Evidence from Meta-Analysis. *Clin Pract* 12, 867–875. <https://doi.org/10.3390/clinpract12060091>
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, (2008). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372, 293–299. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61113-7)
- Ambrose, Z., & Aiken, C. (2014). HIV-1 uncoating: connection to nuclear entry and regulation by host proteins. *Virology*, 454-455, 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.02.004>
- Anderson, F., & Thomson, S. R. (2017). Pancreatitis in a high HIV prevalence environment. *S Afr Med J*, 107(8), 706-709. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i8.10296>
- Anwar, K. P., Malik, A., & Subhan, K. H. (2012). Profile of candidiasis in HIV infected patients. *Iranian journal of microbiology*, 4(4), 204-209.
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, 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. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Barthet, M., Chauveau, E., Bonnet, E., Petit, N., Bernard, J.-P., Gastaut, J.-A., & Sahel, J. (1997). Pancreatic ductal changes in HIV-infected patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, 45(1), 59-63. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(97\)70303-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(97)70303-1)

- Beyer, G., Habtezion, A., Werner, J., Lerch, M.M., Mayerle, J., (2020). Chronic pancreatitis. *Lancet* 396, 499–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31318-0)
- Beyer, G., Mahajan, U. M., Budde, C., Bulla, T. J., Kohlmann, T., Kuhlmann, L., Schütte, K., Aghdassi, A. A., Weber, E., Weiss, F. U., Drewes, A. M., Olesen, S. S., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2017). Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*, 153(6), 1544-1554.e1542. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.073>
- Brenchley, J.M., Price, D.A., Schacker, T.W., Asher, T.E., Silvestri, G., Rao, S., Kazzaz, Z., Bornstein, E., Lambotte, O., Altmann, D., Blazar, B.R., Rodriguez, B., Teixeira-Johnson, L., Landay, A., Martin, J.N., Hecht, F.M., Picker, L.J., Lederman, M.M., Deeks, S.G., Douek, D.C., (2006). Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 12, 1365–1371. <https://doi.org/10.1038/nm1511>
- Calza, L., Manfredi, R., & Chiodo, F. (2003). Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(2), 89-99. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00115-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00115-8)
- Calza, L., Manfredi, R., Farneti, B., Chiodo, F., (2003). Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22, 54–59. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00100-6](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00100-6)
- Cameron, D. W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., Sun, E., Henry, D., Rode, R., Potthoff, A., & Leonard, J. (1998). Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet (London, England)*, 351(9102), 543-549. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)04161-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)04161-5)

- Cappell, M.S., Marks, M., (1995). Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: A case control study of 44 patients. *The American Journal of Medicine* 98, 243–248. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80370-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80370-2)
- Catalano, M. F., Sahai, A., Levy, M., Romagnuolo, J., Wiersema, M., Brugge, W., Freeman, M., Yamao, K., Canto, M., & Hernandez, L. V. (2009). EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*, 69(7), 1251-1261. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.043>
- CDC. (1981). Pneumocystis pneumonia *MMWR*, 30, 250.
- Chehter, E. Z., Longo, M. A., Laudanna, A. A., & Duarte, M. I. (2000). Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. *Aids*, 14(13), 1879-1886. <https://doi.org/10.1097/00002030-200009080-00001>
- Chiu, T. K., & Davies, D. R. (2004). Structure and function of HIV-1 integrase. *Curr Top Med Chem*, 4(9), 965-977. <https://doi.org/10.2174/1568026043388547>
- Chopra, R., Chauhan, A., Thakur, C., Dogra, A., & Thakur, S. (2019). Evaluation of Platelet Count as a Predictor of Severe Pancreatitis. *International Journal of Contemporary Medical Research [IJCMR]*, 6. <https://doi.org/10.21276/ijcmr.2019.6.3.20>
- Chun, T.-W., Nickle, D.C., Justement, J.S., Meyers, J.H., Roby, G., Hallahan, C.W., Kottlil, S., Moir, S., Mican, J.M., Mullins, J.I., Ward, D.J., Kovacs, J.A., Mannon, P.J., Fauci, A.S., (2008). Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 197, 714–720. <https://doi.org/10.1086/527324>
- Clifford, G. M., & Franceschi, S. (2009). Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol*, 5(5), 669-678. <https://doi.org/10.2217/fon.09.28>
- Collaborators, G. D. a. I. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)

- Craigie, R. (2012). The molecular biology of HIV integrase. *Future Virol*, 7(7), 679-686. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.56>
- Cuevas, J. M., Geller, R., Garijo, R., López-Aldeguer, J., & Sanjuán, R. (2015). Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo. *PLOS Biology*, 13(9), e1002251. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002251>
- Dalgleish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., & Weiss, R. A. (1984). The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312(5996), 763-767. <https://doi.org/10.1038/312763a0>
- Damtie, D., Yismaw, G., Woldeyohannes, D., & Anagaw, B. (2013). Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*, 6, 534. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-534>
- Darouiche, R. O. (1998). Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clin Infect Dis*, 26(2), 259-272; quiz 273-254. <https://doi.org/10.1086/516315>
- Dassopoulos, T., & Ehrenpreis, E. D. (1999). Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med*, 107(1), 78-84. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00169-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00169-2)
- Davarpanah, M. A., Motazedian, N., & Jowkar, F. (2018). Dermatological Manifestations of HIV/AIDS Individuals in Shiraz, South of Iran. *J Glob Infect Dis*, 10(2), 80-83. <https://doi.org/10.4103/0974-777x.233000>
- De Silva, E., & Stumpf, M. P. H. (2004). HIV and the CCR5-Δ32 resistance allele. *FEMS Microbiology Letters*, 241(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.09.040>
- Deeks, S.G., (2011). HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med* 62, 141–155. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042909-093756>
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>

- Dhurve, S.A., Dhurve, A.S., (2013). Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 5, e2013033. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2013.033>
- Dragovic, G. (2013). Acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: an issue of concern. *Asian Pac J Trop Biomed*, 3(6), 422-425. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(13\)60091-x](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(13)60091-x)
- Dragovic, G., & Jevtovic, D. (2012). The role of nucleoside reverse transcriptase inhibitors usage in the incidence of hyperlactatemia and lactic acidosis in HIV/AIDS patients. *Biomed Pharmacother*, 66(4), 308-311. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.09.016>
- Duncan, C. J. A., & Sattentau, Q. J. (2011). Viral determinants of HIV-1 macrophage tropism. *Viruses*, 3(11), 2255-2279. <https://doi.org/10.3390/v3112255>
- Dutta, S. K., Ting, C. D., & Lai, L. L. (1997). Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *The American journal of gastroenterology*, 92(11), 2044-2048. <http://europepmc.org/abstract/MED/9362189>
- EMA. (2020). Kivexa Summary of Product Characteristics. Zugriffsdatum: 18.12.2022 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kivexa>
- EMA. (2022). Norvir Summary of Product Characteristics. Zugriffsdatum: 18.12.2022 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/norvir>
- EMA. (2022). Reyataz Summary of Product Characteristics. Zugriffsdatum: 18.12.2022 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reyataz>
- Engelman, A., & Cherepanov, P. (2012). The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4), 279-290. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2747>
- Faria, N. R., Rambaut, A., Suchard, M. A., Baele, G., Bedford, T., Ward, M. J., Tatem, A. J., Sousa, J. D., Arinaminpathy, N., Pépin, J., Posada, D.,

- Peeters, M., Pybus, O. G., & Lemey, P. (2014). HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 346(6205), 56-61. <https://doi.org/10.1126/science.1256739>
- Feigal, D. W., Katz, M. H., Greenspan, D., Westenhouse, J., Winkelstein, W., Jr., Lang, W., Samuel, M., Buchbinder, S. P., Hessel, N. A., Lifson, A. R., & et al. (1991). The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *Aids*, 5(5), 519-525. <https://doi.org/10.1097/00002030-199105000-00007>
- Gallo, P., Terracciani, F., Di Pasquale, G., Esposito, M., Picardi, A., Vespasiani-Gentilucci, U., (2022). Thrombocytopenia in chronic liver disease: Physiopathology and new therapeutic strategies before invasive procedures. *World J Gastroenterol* 28, 4061–4074. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4061>
- Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., Mann, D., Sidhu, G. D., Stahl, R. E., Zolla-Pazner, S., Leibowitch, J., & Popovic, M. (1983). Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 865-867. <https://doi.org/doi:10.1126/science.6601823>
- Gao, F., Bailes, E., Robertson, D. L., Chen, Y., Rodenburg, C. M., Michael, S. F., Cummins, L. B., Arthur, L. O., Peeters, M., Shaw, G. M., Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 397(6718), 436-441. <https://doi.org/10.1038/17130>
- Gardner, T. B., Taylor, D. J., & Gordon, S. R. (2014). Reported findings on endoscopic ultrasound examinations for chronic pancreatitis: toward establishing an endoscopic ultrasound quality benchmark. *Pancreas*, 43(1), 37-40. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3182a85e1e>
- Ghosh, A. K., Osswald, H. L., & Prato, G. (2016). Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(11), 5172-5208. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01697>

- Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M., Weisman, J. D., Fan, P. T., Wolf, R. A., & Saxon, A. (1981). Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 305(24), 1425-1431. <https://doi.org/10.1056/nejm198112103052401>
- Greffrath, W. P., du Plessis, J. M., Viljoen, M., & Cockeran, M. (2018). Hypertriglyceridaemia and the risk of pancreatitis six months post lopinavir/ritonavir initiation. *Southern African Journal of HIV Medicine* | Vol 19, No 1 | 766 <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v19i1.766>
- Guo, J. J., Jang, R., Louder, A., & Cluxton, R. J. (2005). Acute pancreatitis associated with different combination therapies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*, 25(8), 1044-1054. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.8.1044>
- Guo, Y.-Y., Li, H.-X., Zhang, Y., He, W.-H., (2019). Hypertriglyceridemia-induced Acute Pancreatitis: Progress on Disease Mechanisms and Treatment Modalities. *Discovery Medicine* 27, 101–109.
- Hadigan, C., Meigs, J.B., Corcoran, C., Rietschel, P., Piecuch, S., Basgoz, N., Davis, B., Sax, P., Stanley, T., Wilson, P.W.F., D'Agostino, R.B., Grinspoon, S., (2001). Metabolic Abnormalities and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases* 32, 130–139. <https://doi.org/10.1086/317541>
- Hoffman, T. L., & Doms, R. W. (1999). HIV-1 envelope determinants for cell tropism and chemokine receptor use. *Mol Membr Biol*, 16(1), 57-65. <https://doi.org/10.1080/096876899294760>
- Holec, A. D., Mandal, S., Prathipati, P. K., & Destache, C. J. (2017). Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics. *Curr HIV Res*, 15(6), 411-421. <https://doi.org/10.2174/1570162x15666171120110145>
- Huang, L., Cattamanchi, A., Davis, J. L., den Boon, S., Kovacs, J., Meshnick, S., Miller, R. F., Walzer, P. D., Worodria, W., & Masur, H. (2011). HIV-

- associated Pneumocystis pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*, 8(3), 294-300. <https://doi.org/10.1513/pats.201009-062WR>
- Iannuzzi, J.P., King, J.A., Leong, J.H., Quan, J., Windsor, J.W., Tanyingoh, D., Coward, S., Forbes, N., Heitman, S.J., Shaheen, A.-A., Swain, M., Buie, M., Underwood, F.E., Kaplan, G.G., (2022). Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 162, 122–134. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>
- Kahn, J. O., Lagakos, S. W., Richman, D. D., Cross, A., Pettinelli, C., Liou, S. H., Brown, M., Volberding, P. A., Crumpacker, C. S., Beall, G., & et al. (1992). A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*, 327(9), 581-587. <https://doi.org/10.1056/nejm199208273270901>
- Kalinichenko, S., Komkov, D., & Mazurov, D. (2022). HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/v14010152>
- Kaplan, J. E., Benson, C., Holmes, K. K., Brooks, J. T., Pau, A., & Masur, H. (2009). 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 Recomm Rep*, 58(Rr-4), 1-207; quiz CE201-204.
- Katakura, Y., Yotsuyanagi, H., Hashizume, K., Okuse, C., Okuse, N., Nishikawa, K., Suzuki, M., Iino, S., & Itoh, F. (2005). Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol*, 11(23), 3508-3513. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i23.3508>
- Keele, B. F., Van Heuverswyn, F., Li, Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M. L., Bibollet-Ruche, F., Chen, Y., Wain, L. V., Liegeois, F., Loul, S., Ngole, E. M., Bienvenue, Y., Delaporte, E., Brookfield, J. F., Sharp, P. M., Shaw, G. M., Peeters, M., & Hahn, B. H. (2006). Chimpanzee reservoirs of pandemic

- and nonpandemic HIV-1. *Science*, 313(5786), 523-526.
<https://doi.org/10.1126/science.1126531>
- Kefeli, A., Basyigit, S., Özgür Yeniova, A., Küçükazman, M., Nazligül, Y., & Aktas, B. (2014). Platelet Number and Indexes during Acute Pancreatitis. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*, 4(2), 67-69.
<https://doi.org/10.5005/ip-journals-10018-1104>
- Koczor, C. A., & Lewis, W. (2010). Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 6(12), 1493-1504. <https://doi.org/10.1517/17425255.2010.526602>
- Kontorinis, N., & Dieterich, D. (2003). Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev*, 5(1), 36-43.
- Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., Hahn, B. H., Wolinsky, S., & Bhattacharya, T. (2000). Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*, 288(5472), 1789-1796.
<https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1789>
- Kramer, V. G., & Wainberg, M. A. (2015). Resistance against inhibitors of HIV-1 entry into target cells. *Future Virology*, 10(2), 97-112.
<https://doi.org/10.2217/fvl.14.104>
- Larson, K. B., Wang, K., Delille, C., Otofokun, I., & Acosta, E. P. (2014). Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. *Clin Pharmacokinet*, 53(10), 865-872. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0167-9>
- Lee, L., Tabak, Y., Kadiyala, V., Sun, X., Suleiman, S., Johannes, R., Banks, P., & Conwell, D. (2017). Diagnosis of Chronic Pancreatitis Incorporating Endosonographic Features, Demographics, and Behavioral Risk. *Pancreas*, 46, 1. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000768>
- Lerner, G., Weaver, N., Anokhin, B., & Spearman, P. (2022). Advances in HIV-1 Assembly. *Viruses*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/v14030478>
- Li, B., Zhang, L., Liu, Y., Xiao, J., Wang, X., Wei, Y., Fan, L., Duan, Y., Li, G., Kong, Y., Zhao, H., (2021). Manifestations and Related Risk Factors of Thrombocyte Abnormalities in HIV-Positive Patients Before and After the Initiation of ART. *Infect Drug Resist* 14, 4809–4819.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S334046>

- Lv, Z., Chu, Y., & Wang, Y. (2015). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 7, 95-104. <https://doi.org/10.2147/hiv.S79956>
- Manfredi, R., Calza, L., (2008). HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS* 19, 99–105. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2007.007076>
- Marchionatti, A., Parisi, M.M., (2020). Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: a narrative literature review. *Int Health* 13, 98–109. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihaa036>
- Martin, T., Scourfield, A., Rockwood, N., Martin, N., Patel, N., Nelson, M., & Gazzard, B. (2013). Pancreatic insufficiency in patients with HIV infection: role of didanosine questioned. *HIV Medicine*, 14(3), 161-166. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01047.x>
- Métifiot, M., Marchand, C., Maddali, K., & Pommier, Y. (2010). Resistance to Integrase Inhibitors. *Viruses*, 2(7), 1347-1366. <https://www.mdpi.com/1999-4915/2/7/1347>
- Miguez-Burbano, M.J., Burbano, X., Rodriguez, A., Lecusay, R., Rodriguez, N., Shor-Posner, G., (2002). Development of thrombocytosis in HIV+ drug users: impact of antiretroviral therapy. *Platelets* 13, 183–185. <https://doi.org/10.1080/0953371027984>
- Minciullo, P.L., Catalano, A., Mandraffino, G., Casciaro, M., Crucitti, A., Maltese, G., Morabito, N., Lasco, A., Gangemi, S., Basile, G., (2016). Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 64, 111–126. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0377-3>
- Mocroft, A., Furrer, H.J., Miro, J.M., Reiss, P., Mussini, C., Kirk, O., Abgrall, S., Ayayi, S., Bartmeyer, B., Braun, D., Castagna, A., d'Arminio Monforte, A., Gazzard, B., Gutierrez, F., Hurtado, I., Jansen, K., Meyer, L., Muñoz, P., Obel, N., Soler-Palacin, P., Papadopoulos, A., Raffi, F., Ramos, J.T., Rockstroh, J.K., Salmon, D., Torti, C., Warszawski, J., de Wit, S., Zangerle, R., Fabre-Colin, C., Kjaer, J., Chene, G., Grarup, J., Lundgren, J.D., Opportunistic Infections Working Group on behalf of the

- Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCOORD, (2013). The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count \geq 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 57, 1038–1047. <https://doi.org/10.1093/cid/cit423>
- Montessori, V., Press, N., Harris, M., Akagi, L., & Montaner, J. S. (2004). Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Cmaj*, 170(2), 229-238.
- Moore, R. D., Keruly, J. C., & Chaisson, R. E. (2001). Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *Aids*, 15(5), 617-620. <https://doi.org/10.1097/00002030-200103300-00011>
- Morris-Stiff, G., Webster, P., Frost, B., Lewis, W. G., Puntis, M. C., & Roberts, S. A. (2009). Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *Jop*, 10(3), 280-283.
- Naeger, D.M., Martin, J.N., Sinclair, E., Hunt, P.W., Bangsberg, D.R., Hecht, F., Hsue, P., McCune, J.M., Deeks, S.G., (2010). Cytomegalovirus-Specific T Cells Persist at Very High Levels during Long-Term Antiretroviral Treatment of HIV Disease. *PLoS One* 5, e8886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008886>
- Nasi, M., Pinti, M., Mussini, C., Cossarizza, A., (2014). Persistent inflammation in HIV infection: Established concepts, new perspectives. *Immunology Letters*, ICI 2013 161, 184–188. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.008>
- Neuhaus, J., Jacobs, D.R., Baker, J.V., Calmy, A., Duprez, D., La Rosa, A., Kuller, L.H., Pett, S.L., Ristola, M., Ross, M.J., Shlipak, M.G., Tracy, R., Neaton, J.D., (2010). Markers of Inflammation, Coagulation and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J Infect Dis* 201, 1788–1795. <https://doi.org/10.1086/652749>
- Ni, J., Wang, D., & Wang, S. (2018). The CCR5-Delta32 Genetic Polymorphism and HIV-1 Infection Susceptibility: a Meta-analysis. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 13, 467-474. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0062>

- Nkambule, B. B., Mxinwa, V., Mkandla, Z., Mutize, T., Mokgalaboni, K., Nyambuya, T. M., & Dlodla, P. V. (2020). Platelet activation in adult HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 18(1), 357. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01801-9>
- Oliveira, N. M., Ferreira, F. A., Yonamine, R. Y., & Chehter, E. Z. (2014). Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo)*, 12(1), 112-119. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082014rw2561>
- Pancreatitis symposium, marseilles, april 25 and 26, (1963). Edited by H. Sarles, Marseilles. 9½ × 6½ in. Pp. 228+vii, with 116 illustrations. 1965. Basel: S. Karger. 5F/DM.59, 2005. . *British Journal of Surgery* 53, 80–80. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800530127>
- Panic, N., Mihajlovic, S., Vujasinovic, M., Bulajic, M., & Löhr, J. M. (2020). Pancreatitis Associated with Viral Hepatitis: Systematic Review. *J Clin Med*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/jcm9103309>
- Panos, G., & Watson, D. C. (2015). Effect of HIV-1 subtype and tropism on treatment with chemokine coreceptor entry inhibitors; overview of viral entry inhibition. *Crit Rev Microbiol*, 41(4), 473-487. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2013.867829>
- Parvin, R., Kolli, S., Shah, J., Jhaveri, M., & Reddy, M. (2018). Upper and Lower Gastrointestinal Endoscopic Findings in HIV-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Gastroenterology Res*, 11(2), 95-99. <https://doi.org/10.14740/gr973w>
- Pontow, S., & Ratner, L. (2001). Evidence for common structural determinants of human immunodeficiency virus type 1 coreceptor activity provided through functional analysis of CCR5/CXCR4 chimeric coreceptors. *J Virol*, 75(23), 11503-11514. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.23.11503-11514.2001>
- Pretorius, E. (2021). Platelets in HIV: A Guardian of Host Defence or Transient Reservoir of the Virus? [Review]. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649465>

- Qin, W., Zhao, B., Shang, Y., Zhang, L., (2021). Clinical profile of acute pancreatitis following treatment with protease inhibitors: a real-world analysis of post-marketing surveillance data. *Expert Opinion on Drug Safety* 20, 1109–1115. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1933942>
- Raza, S., Chaudhry, N. A., Brown, J. D., Aghaie, S., Rezai, D., Khan, A., Tan Pde, L., & Berger, B. J. (2013). To Study the Clinical, Biochemical and Radiological Features of Acute Pancreatitis in HIV and AIDS. *J Clin Med Res*, 5(1), 12-17. <https://doi.org/10.4021/jocmr1040w>
- Revankar, S. G., Sanche, S. E., Dib, O. P., Caceres, M., & Patterson, T. F. (1998). Effect of highly active antiretroviral therapy on recurrent oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*, 12(18), 2511-2513. <http://europepmc.org/abstract/MED/9875598>
- Riedel, D.J., Gebo, K.A., Moore, R.D., Lucas, G.M., (2008). A ten-year analysis of the incidence and risk factors for acute pancreatitis requiring hospitalization in an urban HIV clinical cohort. *AIDS Patient Care STDS* 22, 113–121. <https://doi.org/10.1089/apc.2007.0034>
- Riva, A., Cattaneo, D., Filice, C., & Gervasoni, C. (2020). Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide-induced acute pancreatitis: a case report. *Int J STD AIDS*, 31(10), 1008-1010. <https://doi.org/10.1177/0956462420934981>
- RKI. (2021). HIV in Deutschland (2020). *Epidemiologisches Bulletin*, 47, 3-17.
- Robb, M. L., & Ananworanich, J. (2016). Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 11(6), 555-560. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000316>
- Sánchez-Cabral, O., Martínez-Mendoza, D., Fernandez-Bussy, S., Aspuru-García, E., Rivera-Rosales, R., Luna-Rivero, C., Martínez-Orozco, J. A., & Reyes-Terán, G. (2017). Usefulness of Endobronchial Ultrasound in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Mediastinal Lymphadenopathy. *Respiration*, 93(6), 424-429. <https://doi.org/10.1159/000465527>
- Sarner, M., Cotton, P.B., (1984). Classification of pancreatitis. *Gut* 25, 756–759.

- Scarsi, K. K., Havens, J. P., Podany, A. T., Avedissian, S. N., & Fletcher, C. V. (2020). HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*, 80(16), 1649-1676. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01379-9>
- Schacker, T.W., Nguyen, P.L., Beilman, G.J., Wolinsky, S., Larson, M., Reilly, C., Haase, A.T., (2002). Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest* 110, 1133–1139. <https://doi.org/10.1172/JCI16413>
- Schmidt, J. J., Lueck, C., Ziesing, S., Stoll, M., Haller, H., Gottlieb, J., Eder, M., Welte, T., Hoeper, M. M., Scherag, A., & David, S. (2018). Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Critical Care*, 22(1), 307. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2221-8>
- Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(11). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006965>
- Shen, H.-S., Yin, J., Leng, F., Teng, R.-F., Xu, C., Xia, X.-Y., & Pan, X.-M. (2016). HIV coreceptor tropism determination and mutational pattern identification. *Scientific Reports*, 6(1), 21280. <https://doi.org/10.1038/srep21280>
- Shu, W., Wan, J., Chen, J., He, W., Zhu, Y., Zeng, H., Liu, P., Zhu, Y., Xia, L., & Lu, N. (2020). Initially elevated arterial lactate as an independent predictor of poor outcomes in severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01268-1>
- Simons-Linares, C.R., Imam, Z., Chahal, P., (2021). Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 66, 2162–2172. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06531-9>
- Singer, M.V., Gyr, K., Sarles, H., (1985). Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology* 89, 683–685.
- Souza, D., Alessandrino, F., Ketwaroo, G.A., Sawhney, M., Morteale, K.J., (2020). Accuracy of a novel noninvasive secretin-enhanced MRCP severity index scoring system for diagnosis of chronic pancreatitis: correlation with EUS-

- based Rosemont criteria. *Radiol med* 125, 816–826. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01181-3>
- Stuehler, C., Bernardini, C., Elzi, L., Stoeckle, M., Zimmerli, S., Furrer, H., Günthard, H.F., Leibundgut-Landmann, S., Battegay, M., Khanna, N., (2016). Immune recovery in HIV-infected patients after *Candida* esophagitis is impaired despite long-term antiretroviral therapy. *AIDS* 30, 1923–1933. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001126>
- Subbalaxmi, M., Narapaneni, K., Soanker, R., & Narayana, R. (2019). An unusual case of recurrent pancreatitis in a human immunodeficiency virus patient [Case Report]. *Journal of Clinical and Scientific Research*, 8(4), 207-210. https://doi.org/10.4103/jcsr.Jcsr_73_19
- Sundquist, W. I., & Kräusslich, H. G. (2012). HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(7), a006924. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006924>
- Takahashi, Y., Nagata, N., Shimbo, T., Nishijima, T., Watanabe, K., Aoki, T., Sekine, K., Okubo, H., Watanabe, K., Sakurai, T., Yokoi, C., Kobayakawa, M., Yazaki, H., Teruya, K., Gatanaga, H., Kikuchi, Y., Mine, S., Igari, T., Takahashi, Y., Mimori, A., Oka, S., Akiyama, J., & Uemura, N. (2015). Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80,219 Patients. *PLoS One*, 10(7), e0133589-e0133589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133589>
- Torti, C., Lapadula, G., Casari, S., Puoti, M., Nelson, M., Quiros-Roldan, E., Bella, D., Pastore, G., Ladisa, N., Minoli, L., Sotgiu, G., Mazzotta, F., Lo Caputo, S., Di Perri, G., Filice, G., Tinelli, C., & Carosi, G. (2005). Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis*, 5, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-58>
- Trikudanathan, G., Munigala, S., Barlass, U., Malli, A., Han, Y., Sekulic, M., Bellin, M., Chinnakotla, S., Dunn, T., Pruett, T., Beilman, G., Peralta, J.-V., Arain, M., Amateau, S., Mallery, S., Freeman, M.L., Attam, R., (2017).

- Evaluation of Rosemont criteria for non-calcific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology – A retrospective study. *Pancreatology* 17, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.010>
- Wallace, M.B., Hawes, R.H., Durkalski, V., Chak, A., Mallery, S., Catalano, M.F., Wiersema, M.J., Bhutani, M.S., Ciaccia, D., Kochman, M.L., Gress, F.G., van Velse, A., Hoffman, B.J., (2001). The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointestinal Endoscopy* 53, 294–299. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(01\)70401-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(01)70401-4)
- Werneck-Silva, A.L., Pagliari, C., Patzina, R.A., Takakura, C.F.H., Duarte, M.I., (2017). Esophageal mucosa in HIV infection: A “deeper” look at this little spoken organ. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32, 1832–1838. <https://doi.org/10.1111/jgh.13800>
- Wiersema, M.J., Hawes, R.H., Lehman, G.A., Kochman, M.L., Sherman, S., Kopecky, K.K., (1993). Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 25, 555–564. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1010405>
- Van der Merwe, S., Corcoran, C., Lameris, R., Rossouw, T., & Slavik, T. (2010). The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of isolated abdominal lymphadenopathy in hiv-infected individuals. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 100, 467-467.
- Van Tienen, C., & van der Loeff, M. S. (2018). Epidemiology of HIV-2 Infection in West Africa. In T. J. Hope, D. D. Richman, & M. Stevenson (Eds.), *Encyclopedia of AIDS* (pp. 513-523). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7101-5_34
- Vazquez, J. A. (2010). Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 2, 89-101. <https://doi.org/10.2147/hiv.s6660>
- Vege, S. S., & Chari, S. T. (2022). Chronic Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 386(9), 869-878. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1809396>

- Wang, Y., De Clercq, E., & Li, G. (2019). Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 15(10), 813-829. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1673367>
- Ward, M., Buehler, M., Jaffe, M., & Berkelman, R. L. (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR recommendations and reports*, 41, 1-19.
- Watanabe, T., Kudo, M., & Strober, W. (2017). Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunology*, 10(2), 283-298. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.101>
- Weiss, F. U., Laemmerhirt, F., & Lerch, M. M. (2019). Etiology and Risk Factors of Acute and Chronic Pancreatitis. *Visceral Medicine*, 35(2), 73-81. <https://doi.org/10.1159/000499138>
- Whitcomb, D. C., Frulloni, L., Garg, P., Greer, J. B., Schneider, A., Yadav, D., & Shimosegawa, T. (2016). Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*, 16(2), 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.001>
- WHO. (2021a). HIV data and statistics. Zugriffsdatum: 14.06.2022 <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
- WHO. (2021b). Web Annex 1. Key data at a glance. In *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact*. WHO. Zugriffsdatum: 14.06.2022 <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
- Wilen, C. B., Tilton, J. C., & Doms, R. W. (2012). HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006866. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006866>
- Xiang, S. H., Pacheco, B., Bowder, D., Yuan, W., & Sodroski, J. (2013). Characterization of a dual-tropic human immunodeficiency virus (HIV-1)

- strain derived from the prototypical X4 isolate HXBc2. *Virology*, 438(1), 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.01.002>
- Yamabe, A., Irisawa, A., Shibukawa, G., Abe, Y., Nikaido, A., Inbe, K., & Hoshi, K. (2013). Endosonographic Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal and Digestive System*, 2011, 1-5.
- Yoshimura, M., Sakurai, I., Shimoda, T., Abe, K., Okano, T., Shikata, T., (1981). Detection of HbsAg in the pancreas. *Pathology International* 31, 711–717. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1981.tb02767.x>

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Mark Oette für die stetige und andauernde Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten. Ich möchte mich insbesondere auch für die umfängliche medizinische Ausbildung und der Vermittlung vorgelebter Werte ärztlichen Handelns bedanken. Professor Oette hat mich auf meinem Weg geprägt.

Ich danke Claudia Müller für die unverzichtbare Hilfe bei der Vervollständigung der Daten. Ich danke meinen Kollegen Dr. med. Marko Schünemann und Dr. med. Johannes Haes für die endosonographischen Untersuchungen dieser Studie und meine Ausbildung. Ebenso danke ich Dr. med. Frank Diet für seinen Einsatz und die vielen fachlichen Diskussionen während meiner Weiterbildung. Ein weiterer Dank gilt den beteiligten infektiologischen Schwerpunktpraxen für Ihre Zusammenarbeit an dieser Studie.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem Weg in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ich danke meiner Frau Dr. med. Catherine Seck und meinen Kindern für ihre Unterstützung und Liebe.