

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

HIV-assoziierte Polyneuropathie
in den verschiedenen Episoden der antiretroviralen
Kombinationstherapie (cART)

Dissertation

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

vorgelegt von

Tim Berberich

2024

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Für meine Eltern

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob sich Inzidenz und Prävalenz der HIV-assozierten Polyneuropathien in den verschiedenen Episoden der cART geändert haben.

Es wurden retrospektiv elektroneurographische Messungen von insgesamt 1135 Patienten analysiert, die sich von 1987 bis 2020 in der Neuro-HIV Ambulanz der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellten. Voraussetzung war die Messung mindestens zweier Beinnerven, Ausschlusskriterien waren missbräuchlicher Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Vitamin B12-Mangel und Chemotherapie mit Vinca-Alkaloiden sowie eine Amphotericin B oder Isoniacid-Medikation.

Patienten mit mindestens zwei auffälligen Messwerten in der untersuchungs- und beschwerdeorientierten Elektroneurographie wurden der „Neuropathie-Gruppe“ zugeordnet. Patienten mit unauffälliger Neurographie wurden der „Nicht-Neuropathie-Gruppe“ zugeteilt und Patienten mit nur einem auffälligen Messwert keiner der beiden Gruppen.

Hiermit konnten 258 in die Gruppe derer mit Neuropathie und 877 der Gruppe ohne Neuropathie zugeteilt werden.

Alter, Dauer der HIV-Infektion und der CD4+-Zellzahl-Nadir erhöhten die Auftretswahrscheinlichkeit einer Neuropathie. Geschlecht und CD4+-Zellzahl zeigten keinen Einfluss. Die „D-Drugs“ Zalcitabin und Stavudin, bei denen eine Neuropathie als häufig beobachtete Nebenwirkung gilt, zeigten in dieser Studie einen „protektiven“ Effekt. Dies lässt sich durch die vor „D-Drug“-Therapiestart stets durchgeführten Kontrollneurographien erklären, die in diese Studie miteinfließen, sodass Patienten mit präexistierenden Neuropathien diese Medikation nicht erhielten.

Die Häufigkeit einer Neuropathie stieg von der „Prä-HAART-Ära“ (bis 1996) über die „HAART-Ära“ (1996-2007) bis zur Einführung der Proteaseinhibitoren 2007 stetig an. In dieser Zeit (2007-2015) war mehr als jede vierte Messung positiv (29%), was auf das Altern der Kohorte zurückzuführen ist. Seit der Veröffentlichung der START Studie im Jahr 2015 zeigt das Auftreten einer Neuropathie im Gegensatz zu den cerebralen Manifestationen jedoch einen Rückgang (23%).

Abstract

The aim of this study was to determine whether incidence and prevalence of HIV-associated polyneuropathies have changed during the various episodes of cART.

Electroneurographic measurements of a total of 1135 patients who presented to the Neuro-HIV Outpatient Clinic of the Department of Neurology of the University Hospital of Duesseldorf from 1987 to 2020 were analyzed retrospectively. At least two lower extremity nerves were examined; exclusion criteria were alcohol abuse, diabetes mellitus, vitamin B12 deficiency and chemotherapy with vinca-alkaloids as well as amphotericin B or isoniazid medication.

Patients with at least two abnormal electrophysiological results were assigned to the "neuropathy group". Patients with normal neurography were assigned to the "non-neuropathy group" and patients with only one abnormal measurement were not assigned to any of the two groups.

This meant that 258 could be assigned to the group with neuropathy and 877 to the group without neuropathy.

Age, duration of HIV infection and the CD4+-cell count nadir increased the probability of neuropathy. Gender and CD4+-cell count showed no influence. The "D-drugs" zalcitabine and stavudine, which frequently cause polyneuropathy as a side effect, showed a protective effect in this study. This can be explained by the control neurographies that were always carried out before starting "D-Drug" therapy, so that patients with pre-existing neuropathies did not receive this medication.

The incidence of neuropathy increased steadily from the "pre-HAART era" (until 1996) to the "HAART era" (1996-2007) until the introduction of integrase inhibitors in 2007. During the last period of HAART (2007-2015), more than every fourth measurement was positive (29%) for polyneuropathy. Since the publication of the preliminary START study results in 2015, the occurrence of neuropathy shows a constant decrease (23%).

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	acquired immune deficiency syndrome
ANI	HIV-1-associated asymptomatic neurocognitive impairment
ART	antiretrovirale Therapie
ATN	antiretroviral-toxische-Neuropathie
AZT	Azidothymidin oder Zidovudin
cART	combined antiretroviral therapy
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4+	cluster of differentiation 4+
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CPE-Score	CNS penetration effectiveness score
D-Drugs	dideoxynukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren
dmL	distal motorischen Latenz
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSP	distal-symmetrische-Polyneuropathie
env	envelope
gag	group specific antigen
gp	Glykoprotein
GRID	gay related immune deficiency
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HAD	HIV-1-associated dementia
HAND	HIV-associated neurocognitive disorder
HTLV	Humane T-Zell Leukämie Viren
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor

MND	HIV-1-associated mild neurocognitive disorder
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
nm	Nanometer
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NRTI	nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren
NNRTI	nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren
p	Protein
PCR	polymerase chain reaction
PI	Proteaseinhibitor
PNP	Polyneuropathie
pol	polymerase
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
RNS	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SNAP	sensibles Nervenaktionspotential
STD	sexually transmitted diseases
TAF	Tenofovir-Alafenamid
TDF	Tenofovir-Disoproxil-Fumarat
UNAIDS	Joint United Nations on HIV/AIDS
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Geschichte der HIV-Infektion.....	1
1.2	Virusstruktur und Replikation	2
1.3	Epidemiologie.....	5
1.4	Infektionswege.....	6
1.5	Erkrankungsverlauf.....	7
1.6	CDC-Klassifikation.....	9
1.7	Neurologische Manifestationen.....	12
1.7.1	Zentrale Manifestationen.....	12
1.7.2	Periphere Manifestationen.....	14
1.7.2.1	Epidemiologie.....	14
1.7.2.2	Pathogenese.....	15
1.7.2.3	Symptome.....	16
1.7.2.4	Therapie.....	17
1.8	Antiretrovirale Therapie	18
1.8.1	Geschichte der HIV-Therapie.....	18
1.8.2	Substanzklassen.....	19
1.8.2.1	NRTIs.....	19
1.8.2.2	NNRTIs.....	19
1.8.2.3	PIs.....	21
1.8.2.4	INSTIs.....	21
1.8.2.5	Korezeptorantagonisten.....	22
1.8.3	CNS Penetration-Effectiveness-Score.....	23
1.9	Fragestellung.....	24

2	Patienten und Methoden.....	25
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten.....	25
2.2	Elektroneurographie.....	25
2.2.1	Sensible Elektroneurographie.....	26
2.2.2	Motorische Elektroneurographie.....	26
2.2.3	Beurteilung der Elektroneurographie.....	27
2.3	Definition der Neuropathie in dieser Studie.....	27
2.4	Patientenkollektiv.....	28
2.5	Statistik.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Geschlecht.....	31
3.2	Alter.....	32
3.3	Dauer der HIV-Infektion.....	33
3.4	CD4+ Zellzahl.....	34
3.5	CD4+ Zellzahl-Nadir.....	35
3.6	Viruslast.....	37
3.7	Maximale Viruslast.....	38
3.8	D-Drugs, Ritonavir und Nevirapin.....	39
3.9	Zeitlicher Verlauf.....	40
3.10	Alter im zeitlichen Verlauf.....	41
3.11	Dauer der HIV-Infektion im zeitlichen Verlauf.....	42
3.12	CD4+ Zellzahl Nadir im zeitlichen Verlauf.....	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Studiendesign.....	45
4.2	Patientenkollektiv.....	46

4.3 Interpretation der Ergebnisse.....	46
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	

1 Einleitung

1.1 Geschichte der HIV-Infektion

Im Jahr 1981 beschrieb in San Francisco die Arbeitsgruppe um Michael S. Gottlieb bei vier homosexuellen Männern ohne Vorerkrankungen erstmalig ähnlich verlaufende Infektionen mit dem Pilzerreger *Pneumocystis-jirovecii* (damals *Pneumocystis-carinii*). Alle vier Fälle wurden zudem positiv auf das Zytomegalievirus getestet und wiesen eine ausgeprägte orale Schleimhautcandidose auf. Eine weitere Auffälligkeit war die verringerte CD4+-Zellzahl (*cluster of differentiation 4+*) der Patienten (Gottlieb et al., 1981). Auch andere Publikationen beschrieben ähnliche Krankheitsverläufe bei zuvor gesunden homosexuellen Männern, wodurch der Verdacht entstand, dass es sich um eine sexuell übertragbare Krankheit handeln könnte, die als *gay related immune deficiency* (GRID) bezeichnet wurde (Hymes et al., 1981; Masur et al., 1981; Siegal et al., 1981; Mildvan et al., 1982; Schroff et al., 1983).

Kurze Zeit später wurden bei Patienten mit Hämophilie A, die regelmäßig Faktor VIII der Gerinnungskaskade über Bluttransfusionen erhielten, ähnliche Symptome beschrieben (Ehrenkranz und Rubini, 1983).

Menschen, die regelmäßig intravenös Drogen zu sich nahmen, wurden erstmals 1982 vom *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) als weitere Betroffene erfasst. Von 593 Fällen, die vom 1. Juni 1981 bis zum 15. September 1982 von der CDC gemeldet wurden, waren 75% homosexuelle oder bisexuelle Männer und ca. 13% intravenös Drogen-Gebrauchende (CDC, 1982).

Da sich nun gezeigt hatte, dass nicht nur homosexuelle Männer Hauptbetroffene waren, verlor die Bezeichnung GRID ihre Gültigkeit und wurde von der bis heute erhaltenen Bezeichnung *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) abgelöst (Gottlieb et al., 1983).

Gottlieb et al. vermuteten bereits, dass ein Virus aus der Gruppe der Humanen T-Zell Leukämie Viren (HTLV) Ursache für die Erkrankung sein könnte, da auch diese noch nicht lange bekannten Viren eine Verringerung der CD4+-Zellen verursachen können (Gottlieb et al., 1983). Kurz darauf konnte aus Proben von AIDS-Patienten ein neues Virus mit strukturellen Ähnlichkeiten zu den bereits bekannten HTLV I- und II-Stämmen isoliert werden, das folglich als HTLV III bezeichnet wurde (Barré-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1983; Arya et al., 1984). Andere Bezeichnungen für das Virus waren Lymphadenopathie-assoziiertes Virus, *immunodeficiency-associated virus* und *AIDS-associated retrovirus*. 1986

wurde dann auf einer Konsensuskonferenz des *International Committee on Taxonomy* der bis heute bestehende, einheitliche Name *Human immunodeficiency virus* (HIV) festgelegt (Coffin et al., 1986). Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi erhielten 2008 den Nobelpreis für Medizin für die erstmalige Isolation des HI-Virus 1.

HIV-2, ein weiteres Virus, das „AIDS“ auslösen kann, aber strukturell deutliche Unterschiede zu HIV-1 aufweist, wurde 1986 erstmals beschrieben (Clavel et al., 1986; Guyader et al., 1987). Im Gegensatz zu HIV-1, das weltweit verbreitet ist, findet man HIV-2 vor allem in Westafrika. Dies liegt daran, dass HIV-2 weniger virulent ist. Zudem beobachtet man eine Progredienz zu AIDS weniger häufig als bei HIV-1 (Kanki et al., 1994; Padua et al., 2003; Rowland-Jones und Whittle, 2007).

Die älteste bekannte Probe des Virus stammt aus dem heutigen Kinshasa aus der Demokratischen Republik Kongo (damals Leopoldville, Belgisch-Kongo). Aus einer Plasmaprobe von 1959 konnten Bruchstücke des Transmembranproteins gp (Glykoprotein) 41 isoliert werden (Nahmias et al., 1986; Zhu et al., 1998). Nach aktuellem Forschungsstand geht man davon aus, dass die Erstinfektion sowohl mit HIV-1 als auch mit HIV-2 entweder durch Injektionen von Affenblut zur Steigerung der Libido des Mannes oder durch Blutinokulation beim Ausweiden von Affen bei der Jagd stattgefunden hat. Eine weitere Hypothese ist, dass sich das Virus über die Nahrungskette auf den Menschen übertrug. Überträger des HIV-1 waren Schimpansen aus Zentralafrika (Viren der Untergruppen N und O) und Kamerun (Viren der Untergruppen M und N). Als Überträger des HIV-2 wurden Rußmangaben aus Westafrika identifiziert. Diese Affen waren vermutlich mit dem SI Virus (*simian immunodeficiency virus*) infiziert, welches große strukturelle Ähnlichkeit zu HI-Viren aufweist (Gao et al., 1992; Hahn et al., 2000; Santiago et al., 2003; Gürtler, 2004; Sharp und Hahn, 2011; Peeters et al., 2013).

1.2 Virusstruktur und Replikation

Das HI-Virus gehört zur Gattung der Lentiviren aus der Familie der Retroviren (REverse TRanskriptase, Onkoviren) und ist ungefähr 100 Nanometer (nm) groß. Wie bereits oben erwähnt, lässt sich HIV-1 in verschiedene Untergruppen unterteilen: M, N, O und P. Die Viren der Gruppe M (*major group*) haben eine höhere Infektiosität als die Viren der anderen Gruppen, daher sind ca. 90% der bestätigten HIV-Infektionen auf diese Untergruppe zurückzuführen. Wie alle Retroviren haben HI-Viren zwei Kopien einer einzelsträngigen

Ribonukleinsäure (RNS) im Zentrum umhüllt von einem Kapsid (p (Protein)₂₄). Im Kapsid befinden sich alle nötigen Enzyme zur Virusreplikation (Reverse Transkriptase, Integrase und Polymerase). Die Membranhülle des Virus enthält die beiden Glykoproteine gp120 (*surface unit*) und gp41 (*transmembrane*) (Gelderblom et al., 1989).

Die primäre Zielstruktur von gp120 ist der CD4⁺-Rezeptor, der auf der Zelloberfläche von T-Lymphozyten, T-Vorläuferzellen, Monozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems zu finden ist (Dalgleish et al., 1984; Klatzmann et al., 1984). Zusätzlich interagiert gp120 mit einem Co-Rezeptor auf der Zelloberfläche, ohne den es nicht zur Fusion mit der Wirtszelle kommen kann. Dies ist entweder der CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) oder der CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4 (CXCR4). Tropismus beschreibt die Eigenschaft des HI-Virus sich entweder über den CCR5 oder den CXCR4 mit der Wirtszelle zu verbinden. Es können auch überlappende Tropismusspektren bei einem Virusisolat vorkommen, sodass das Virus in der Lage ist, über beide Rezeptoren mit der Zelle zu interagieren (Weiss, 1993). CCR5 findet man beispielsweise häufig auf dendritischen Zellen in der genitalen Schleimhautmukosa, wodurch CCR5-trope Viren besonders gut geeignet sind eine Infektion während eines Sexualkontaktes zu verursachen. So sorgt beispielsweise ein in der kaukasischen Bevölkerung mit 9% recht häufig vertretener CCR5 Alleldefekt dafür, dass Menschen mit einer homozygoten Ausprägung dieses Defekts eine deutlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber sexuell übertragbaren HIV-Infektionen besitzen (Liu et al., 1996).

Durch die erfolgreiche Bindung von gp120 an den CD4⁺ Rezeptor und die Co-Rezeptoren CCR5 oder CXCR4 bewirkt gp41 nun die Verschmelzung der Lipidmembranen von Virus und Wirtszelle, sodass der Inhalt des Viruspartikels in das Zellinnere wandern kann (*uncoating*).

Die RNS wird beim Eintritt in die Wirtszelle mithilfe einer viralen Polymerase, der Reversen Transkriptase, in die entsprechende doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (DNS) umgewandelt. Diese Reverse Transkriptase ist besonders fehleranfällig, wodurch sie vermehrt falsche DNS-Basen einbaut. Dies ist der Grund für die hohe genetische Variabilität des HI-Virus und die damit verbundene Schwierigkeit, einen Impfstoff zu entwickeln. Zudem ist das Virus so in der Lage, Resistenzen gegen die antiretroviralen Medikamente zu entwickeln (Hu und Temin, 1990; Charpentier et al., 2006). Mithilfe der viralen Integrase kann beispielsweise in einer durch das Immunsystem aktivierten T-Helfer Zelle die provirale DNS in die zelluläre DNS eingefügt werden. In ruhenden CD4⁺-Zellen, die über einen langen

Zeitraum nicht vom Immunsystem aktiviert werden, wird das Virusgenom nicht in das Wirtsgenom integriert. Solche latent infizierten Zellen sind langlebige HIV-Reservoirs, die trotz einer konsequenten antiretroviralen Therapie (ART) langfristig überleben und bei Absetzen der antiretroviralen Therapie zu einem Rückfall führen können (Chun et al., 1997).

Aber auch durch die Integration der proviralen RNS in das Wirtsgenom ist das Virus in der Lage, langfristig im Organismus zu überleben.

In einer aktivierten Zelle wird das HIV-Genom genauso wie das zelluläre Genom von der DNS-Polymerase II transkribiert. Das virale Genom besteht aus einem gag-Gen (*group specific antigen*), einem pol-Gen (*polymerase*) und einem env-Gen (*envelope*). Das gag-Gen kodiert das Vorläuferprotein p55, aus dem mithilfe der viralen Protease das Matrixprotein p17, das große Kapsidprotein p24 sowie die Nukleokapsid-Proteine p6 und p7 abgespalten werden. Das pol-Gen kodiert die für die Replikation des Virus notwendigen Enzyme, also: die Reverse Transkriptase, Integrase und Protease. Das env-Gen kodiert die beiden Hüllglykoproteine gp120 und gp41, die ebenfalls durch die virale Protease aus einem Vorläuferprotein, dem gp160, freigesetzt werden. Die verschiedenen Proteine sowie zwei neu transkribierte virale RNS-Stränge können sich nun im Zytoplasma zusammenfinden (*assembly*), um an der Zelloberfläche ein neues Viruspartikel zu bilden (*budding*) (Fanales-Belasio et al., 2010; Suerbaum et al., 2016).

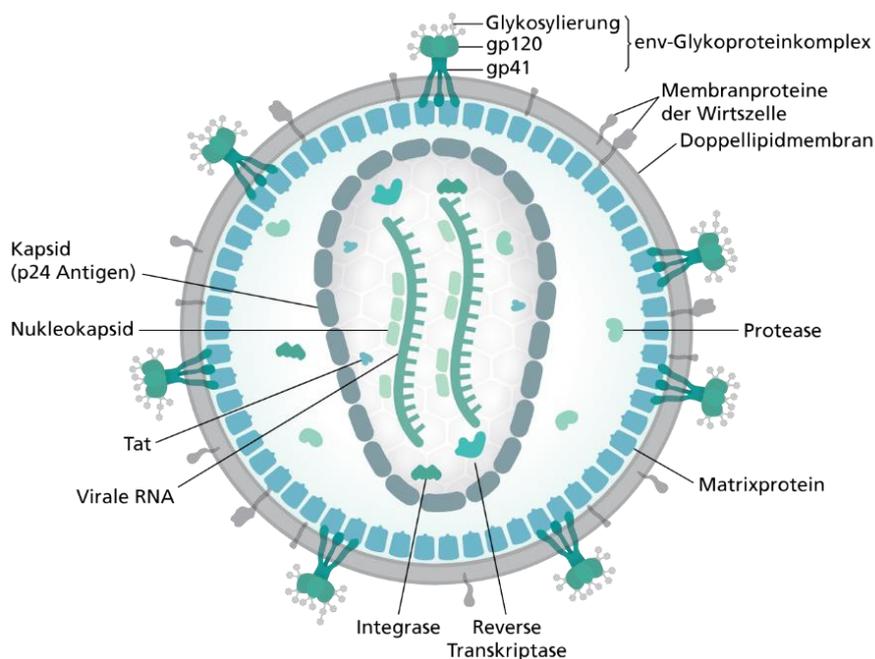


Abb. 1: Aufbau des HI-Virus (modifiziert nach Thomas Spletstoeser, 2014).

1.3 Epidemiologie

Im Jahr 2019 hatten sich Schätzungen zufolge ca. 1,7 Millionen Menschen (4500 Menschen pro Tag) mit dem HI-Virus infiziert. Das waren mehr als dreimal so viele wie 2010 von UNAIDS (*Joint United Nations on HIV/AIDS*) für das Jahr 2020 geschätzte Neuinfektionen in einem Jahr (500.000). Insgesamt waren im Jahr 2020 weltweit ungefähr 38 Millionen Menschen infiziert. Davon waren 50% Frauen und knapp 5% Kinder unter 15 Jahren. Der nach wie vor größte Anteil von HIV-Infizierten lebt in Afrika (ca. 26 Millionen). In Ost- und Südafrika gibt es besonders viele Betroffene (20,7 Millionen). Hier konnte die Inzidenz seit 2010 jedoch um 38% gesenkt werden. Auch die Rate der durch AIDS verursachten Todesfälle verringerte sich dort seit 2010 um 49%. Dies liegt vor allem an der in den letzten Jahren deutlich verbesserten medikamentösen Versorgung Südost-Afrikas. So standen im Jahr 2020 weltweit 72% aller HIV-Positiven unter Therapie, 65% wiesen eine supprimierte Viruslast auf (UNAIDS 2020).

Die aktuellen Zahlen zeigen einen positiven Trend. So sinkt weltweit die Inzidenz auf 1,3 Millionen Menschen pro Jahr und auch die Zahl der HIV-Positiven unter Therapie (76%) sowie mit supprimierter Viruslast steigt (71%) (UNAIDS, 2023).

Weiter auffällig ist die Entwicklung der Zahlen in Lateinamerika. Dort hat sich die Inzidenz von HIV seit 2010 um 21% erhöht, wobei die Inzidenz bei Frauen stagnierte und die der Männer um 31% anstieg. Besonders auffällig ist dabei, dass 44% der neuen Fälle auf Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) zurückzuführen sind. In dieser Region sind seit 2010 auch die durch AIDS verursachten Todesfälle lediglich um 8% gesunken. Die Inzidenz-Prävalenz Rate ist hier mit 5,7% weltweit am höchsten. Diese Zahlen zeigen, wie stark aktuell Lateinamerika vom HI-Virus betroffen ist (UNAIDS 2020).

Ähnliches gilt für den mittleren Osten und Nordafrika, dort liegt die aktuelle Inzidenz 22% höher als noch vor 10 Jahren und die durch AIDS verursachten Todesfälle ist im Vergleich sogar unverändert geblieben. Ein weiteres Zeichen dafür, dass diese Region weit davon entfernt ist, die Virusepidemie zu kontrollieren ist, dass die Inzidenz-Prävalenz Rate aktuell bei 8,2% liegt. Außerdem haben lediglich 38% der Bedürftigen Zugang zu antiretroviraler Therapie (UNAIDS 2020).

In Deutschland waren 2018 rund 87.900 Menschen mit dem Virus infiziert. Bei knapp 60% (54.200) erfolgte die Infektion durch MSM, bei 12% (10.900) durch heterosexuellen Kontakt und bei 9,3% (8.200) durch intravenösen Drogengebrauch. 2018 wurden knapp 2400

Neuinfektionen verzeichnet, was eine Verringerung um 4% im Vergleich zum Vorjahr ausmacht. Die aktuellen Zahlen zeigen einen Anstieg der Neuinfektionen von 2258 im Jahr 2021 auf 3239 im Jahr 2022, was einem Anstieg von circa 43% entspricht. Hier lässt sich anmerken, dass 724 dieser Neuinfektionen Menschen aus der Ukraine waren (Robert-Koch-Institut (RKI) 2023).

Deutliche Erfolge konnten in den letzten Jahren in der antiretroviralen Therapie erzielt werden. Waren 2006 noch nur 78% aller HIV-Positiven antiretroviral therapiert, so sind es im Jahr 2018 ca. 93% (Robert Koch-Institut (RKI) 2019).

Im Jahr 2019 verstarben weltweit 690.000 Menschen an AIDS, diese Zahl zeigt noch einmal eindrücklich die Relevanz der Verbesserung in Prävention, Diagnostik und Therapie (UNAIDS 2020).

1.4 Infektionswege

Mit 75 bis 85 Prozent ist die sexuelle Übertragung nach wie vor der Hauptinfektionsweg für HIV (Royce et al., 1997). Sowohl im Sperma als auch in vaginalem und analem Schleimhautsekret finden sich ähnlich hohe Viruskonzentrationen wie im Blut. Dabei kann das Infektionsrisiko jedoch stark variieren; verschiedene Einflussfaktoren spielen dabei eine Rolle. Vor allem ist entscheidend, wie hoch die Viruslast des bereits infizierten Sexualpartners ist. So sind besonders Personen im frühen (akute Infektion) und im späten Stadium (AIDS) hochinfektiös (Clark et al., 1991; Pilcher et al., 2004; Yerly und Hirschel, 2012). Ihre Viruslast kann auf über 10 Millionen Viren pro Milliliter Blut steigen (Piatak et al., 1993). Im Gegensatz dazu ist es heutzutage nach Ansicht einiger Forscher sogar möglich, ungeschützten Geschlechtsverkehr zu haben, wenn beim bereits Infizierten Sexualpartner die Viruslast durch eine suffiziente ART über einen längeren Zeitraum (> 6 Monate) unter der Nachweisgrenze ist (derzeit ca. 20 Viruskopien/ml) (Cohen et al., 2011; Cohen et al., 2016).

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor sind Läsionen der genitalen, oralen und analen Schleimhäute des rezeptiven Partners, je nach sexueller Praktik. So besteht beispielsweise bei rezeptivem Analverkehr mit Ejakulation eine besonders hohe Infektiosität, da hierbei häufiger Schleimhautläsionen entstehen, wodurch das Virus leichter in die Blutbahn gelangen kann (Vittinghoff et al., 1999).

Solche Läsionen können ebenfalls durch *sexually transmitted diseases* (STD) wie beispielsweise eine Syphilis oder Gonorrhoe sowohl bei insertivem als auch bei rezeptivem Geschlechtsverkehr entstehen und das Infektionsrisiko um das Zwei- bis Dreifache erhöhen. Zudem befinden sich durch die vorbestehende genitale Infektion vermehrt Leukozyten im Genitalbereich, die das Ziel der HI-Viren darstellen und somit leichter zu erreichen sind (Johnson und Lewis, 2008).

Ein weiterer Infektionsweg ist das so genannte „*needle sharing*“ bei intravenösem Drogenkonsum. Dabei wird davon ausgegangen, dass bei einer Nutzung des Injektionsbestecks durch eine HIV negative Person unmittelbar nach der Nutzung durch eine HIV-positive Person, insbesondere bei Aspiration von Blut zur Sicherstellung der intravenösen Nadellage ein besonders hohes Infektionsrisiko besteht (Baggaley et al., 2006). Das Infektionsrisiko bei einer unbeabsichtigten Nadelstichverletzung mit einer mit HIV kontaminierten Nadel als Mitarbeiter im Gesundheitswesen wird mit einer Infektionsrate von 0,3 Prozent als gering eingeschätzt. Das Risiko bei einer Hohlneedle ist im Vergleich zu einer chirurgischen Nadel erhöht (Henderson et al., 1990).

Durch eine suffiziente antiretrovirale Therapie ist eine vertikale Infektion sehr unwahrscheinlich geworden (0,1 Prozent) (McGowan und Shah, 2000; Townsend et al., 2008). Bei Unwissenheit bzgl. einer HIV-Infektion der Mutter beträgt das Risiko einer Übertragung auf das Kind circa 50 Prozent (Berrebi et al., 1987).

1.5 Erkrankungsverlauf

Die ersten Symptome der akuten HIV-Infektion zeigen sich meistens innerhalb einiger Tage bis weniger Wochen nach der Infektion. Am häufigsten sind Fieber, Müdigkeit, Ausschlag, Kopfschmerzen, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Myalgien, Arthralgien, Übelkeit und Nachtschweiß (Wahrscheinlichkeit in absteigender Reihenfolge), die bei 40-90% aller Patienten auftreten und auch als akutes retrovirales Syndrom bezeichnet werden (Schacker et al., 1996; Kahn und Walker, 1998; Hecht et al., 2002). Es wird davon ausgegangen, dass es eine Korrelation zwischen Länge und Schwere der initialen Symptomatik und der Progression zu AIDS gibt (Pedersen et al., 1989; Keet et al., 1993; Vanhems et al., 1998). Häufig sind die Symptome jedoch so unspezifisch, beziehungsweise ähneln einer gewöhnlichen Grippe oder sind sogar gar nicht vorhanden, dass es für den behandelnden Arzt sehr schwierig ist, ein akutes retrovirales Syndrom zu erkennen und durch einen Test auf HIV-1 RNS oder p24

Antigen zu verifizieren (Daar et al., 2001). Besonders der Aspekt, dass wahrscheinlich ca. 50% aller Neuinfektionen durch Patienten mit akuter HIV-Infektion verursacht werden, verdeutlicht den Einfluss der akuten HIV-Infektion auf die Pandemie (Brenner et al., 2007).

Symptome entstehen durch die Antwort des Immunsystems auf den massiven Untergang von CD4+-Zellen. Die initial infizierten Zellen des Infektionsortes, zum Beispiel der Analschleimhaut, übertragen das Virus auf CD4+-Zellen in regionalen Lymphknoten und von dort aus weiter in den gesamten Körper. Dabei steigt die Viruslast auf ca. 50.000 Kopien pro Milliliter und die Anzahl der CD4+-Zellen fällt stark ab (Perlmutter et al., 1999; Mattapallil et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass eine höhere Viruslast im Rahmen der akuten HIV-Infektion mit einer schnelleren Progression und schlechteren Prognose einhergeht (Mellors et al., 1996 und 1997). Diesen Abschnitt der HIV-Infektion bezeichnet man auch als Serokonversion.

Ein paar Wochen später fällt die Viruskonzentration wieder deutlich ab und bleibt zunächst auf einem Wert konstant. Man geht davon aus, dass das Immunsystem zunächst in der Lage ist, die akute Infektion einzudämmen (Tomaras et al., 2008; Chung et al., 2011). Der dabei erreichte Wert liegt in der Regel bei wenigen tausend RNS-Kopien pro Milliliter und wird auch als viraler Setpoint bezeichnet. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass der virale Setpoint eine hohe Aussagekraft bezüglich der Progression der HIV-Infektion bzw. der Dauer bis zum Auftreten der ersten Symptome im Rahmen des Endstadiums „AIDS“ hat (Mellors et al., 1996; Lavreys et al., 2006; Mellors et al., 2007). So treten bei unbehandelten Patienten im Median nach knapp 11 Jahren nach Serokonversion die ersten AIDS definierenden Erkrankungen auf (Muñoz et al., 1989; Alcabes et al., 1994). Auch die CD4+-Zellen regenerieren sich nach der akuten HIV-Infektion und steigen in der Zahl wieder an, jedoch in der Regel nicht mehr auf mit den Ausgangswerten vor der Infektion vergleichbare Werte. Im Laufe der nächsten Jahre fallen sie dann antiproportional zur Viruslast, abhängig von der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression wieder ab.

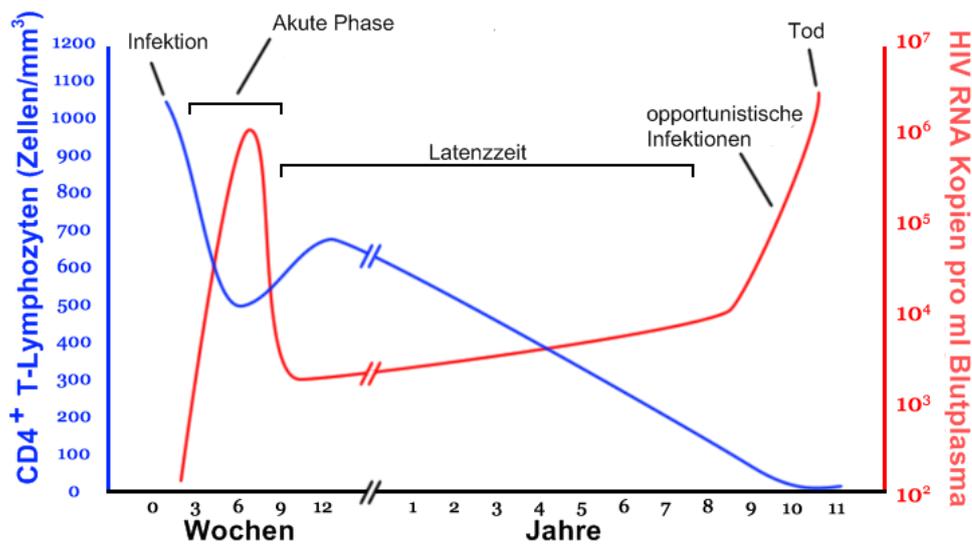


Abb. 2: Verlauf einer HIV-Infektion (modifiziert nach Phoenix-Forgotten und Jurema Oliveira, 2006).

1.6 CDC-Klassifikation

Zur besseren Handhabung im klinischen Alltag und zur Betonung der Bedeutung der CD4+-Zellzahl legte das CDC 1993 eine Einteilung nach Schweregrad der HIV-Infektion fest, die nach wie vor breit angewendet wird. Die Einteilung in verschiedene Gruppen erfolgt von da an einerseits über die Symptome des Patienten und zum anderen über die aktuell gemessene Zahl der CD4+-Zellen. Es wurden drei klinische Kategorien und drei Zellzahlbereiche, also 9 verschiedene Kategorien von A1 (mild) bis C3 (schwer), festgelegt. Eine Rückstufung beispielsweise nach einer ausgeheilten AIDS-definierenden Erkrankung im Sinne der Kategorie C ist nicht möglich.

Tabelle 1 Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach CDC 1993

Laborkategorie (CD4 ⁺ -Zellen/ μ l)	Klinische Kategorie A (asymptomatisch, akute HIV-Infektion oder LAS)	Klinische Kategorie B (Symptomatisch, aber nicht A oder C)	Klinische Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)
1: ≥ 500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: ≤ 200	A3	B3	C3

Kategorie A:

- o Asymptomatische HIV-Infektion
- o Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- o Lymphadenopathie-Syndrom

Kategorie B: Erkrankungen, die der HIV-Infektion ursächlich zuzuweisen sind, oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen, aber nicht in die Kategorie C fallen.

- o Bazilläre Angiomatose
- o Entzündungen des kleinen Beckens
- o Herpes Zoster (mehrere Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome)
- o Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- o Konstitutionelle Symptome wie Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder Diarrhoe für mehr als einen Monat
- o Listeriose
- o Orale Haarleukoplakie
- o Oropharyngeale Candidose
- o Periphere Neuropathie
- o Vulvovaginale Candidose (persistierend, wiederkehrend oder schlecht auf Therapie ansprechend)
- o Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ

Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen

- o Bakterielle Pneumonien (rezidivierend, >2 innerhalb eines Jahres)
- o Candidose von Bronchien, Trachea, Lunge oder Ösophagus
- o Herpes simplex-Infektionen (chronische Ulzera >1 Monat, Pneumonie)
- o Histoplasmose (disseminiert oder extrapulmonal)
- o HIV-assoziierte Demenz
- o Infektionen mit Mykobakterien-Spezies
- o Isosporiasis (chronisch, intestinal, >1 Monat)
- o Kaposi-Sarkom
- o Kokzidioidomykose (disseminiert oder extrapulmonal)
- o Kryptokokkose (extrapulmonal)

- o Kryptosporidiose (chronisch, intestinal, >1 Monat)
- o Lymphome (Burkitt-, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)
- o Pneumocystis-Pneumonie
- o Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- o Salmonellen-Septikämie (rezidivierend)
- o Toxoplasmose (zerebral)
- o Tuberkulose
- o Wasting-Syndrom
- o Zervixkarzinom (invasiv)
- o Zytomegalievirus-Infektionen (außer Leber, Milz und Lymphknoten)

Zur Vereinfachung im klinischen Gebrauch als auch aus epidemiologischen Gründen wurde diese CDC-Klassifikation 2008 dahingehend verändert, dass sowohl klinische Kategorie als auch CD4+-Zellzahl in einer Klasse zusammengefasst wurden. So gibt es nur noch drei Stadien der HIV-Infektion, bei denen die Wichtigkeit der CD4+-Zellen einmal mehr in den Vordergrund rückt (Schneider et al. 2008):

Stadium 1:

- o CD4+-Zellzahl bei über 500 Zellen pro Mikroliter oder der prozentuale Anteil der CD4+-Zellen an allen Lymphozyten über 29 Prozent
- o **und** keine AIDS-definierenden Erkrankungen aufgetreten

Stadium 2:

- o CD4+-Zellzahl zwischen 200 und 499 Zellen pro Mikroliter oder der prozentuale Anteil der CD4+-Zellen an allen Lymphozyten zwischen 14 und 28 Prozent
- o **und** keine AIDS-definierenden Erkrankungen aufgetreten

Stadium 3:

- o CD4+-Zellzahl bei unter 200 Zellen pro Mikroliter oder der prozentuale Anteil der CD4+-Zellen an allen Lymphozyten unter 14 Prozent
- o **oder** Dokumentation über eine AIDS-definierende Erkrankung, auch wenn die CD4+-Zellzahl über 200 Zellen pro Mikroliter oder der prozentuale Anteil der CD4+-Zellen an allen Lymphozyten über 14 Prozent liegt

Im klinischen Alltag wird jedoch sehr oft noch die Klassifikation von 1993 angewendet.

1.7 Neurologische Manifestationen

1.7.1 Zentrale Manifestationen

Das Virus infiziert das zentrale Nervensystem zumeist schon im Stadium der akuten HIV-Infektion (Nottet und Gendelman, 1995; Gray et al., 1996). Dabei tritt es entweder selbstständig über die Blut-Hirn-Schranke oder nutzt Makrophagen und Monozyten als „Carrier“. Infizierte Lymphozyten im ZNS werden durch das Virus aktiviert und schütten so Entzündungsmediatoren wie beispielsweise Cytokine, Arachidonsäure oder reaktive Sauerstoff Spezies aus, die dann neuronale Schäden verursachen können. Zudem wirken die Entzündungsmediatoren chemotaktisch, das heißt, sie „locken“ zusätzliche Immunzellen ins ZNS, wodurch die Immunreaktion noch einmal verstärkt wird. Neurone werden nicht selbst infiziert, zumal sie keinen CD4+-Rezeptor haben (Said, 1992), sondern durch Immunzellen wie beispielsweise Astrozyten und Mikrogliazellen in der Umgebung in Mitleidenschaft gezogen (Nath, 1999; Persidsky und Limoges, 2001). Diese chronische Immunantwort im ZNS führt langfristig zur Degeneration von Neuronen. Die Viruslast in Blut und Liquor kann stark divergieren, da das ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke ein immunologisch partiell unabhängiges Kompartiment darstellt. Das ZNS ist ein Reservoir für HI-Viren, in dem es sich autonom replizieren kann. Trotz erfolgreicher Therapie kann im Liquor eine erhöhte Viruslast persistieren (García et al., 1999; Eggers et al., 2003).

Die ersten Symptome entwickeln sich zumeist innerhalb von Wochen bis Monaten. Häufig sind es Angehörige, die zuerst eine Veränderung des Patienten feststellen. Typische Symptome sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Hoffmann und Rockstroh, 2018):

Tabelle 2 Symptome der HAND (*HIV-associated neurocognitiv disorder*) (eigen und fremdanamnestisch)

Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)
Emotional	Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit

Motorik	Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Tippen auf Rechnertastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Der klinische Begriff „HAND“ fasst die Auswirkungen des Virus auf das ZNS zusammen und wird in drei Schweregrade eingeteilt (Antinori et al., 2007):

- *HIV-1-associated asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI)
- *HIV-1-associated mild neurocognitive disorder* (MND)
- *HIV-1-associated dementia* (HAD)

Bei den betroffenen Patienten wird abhängig von ihrem Abschneiden in neuropsychologischen Testungen sowie von eigen- und fremdanamnestischen Angaben (Defizite bei Alltagsaktivitäten) der Schweregrad von „HAND“ bestimmt. Die neuropsychologischen Tests decken die kognitiven Domänen Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/exekutiv, verbales Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und perzeptiv/motorisch ab. Weicht ein Patient in zwei oder mehr dieser Tests um mehr als eine Standardabweichung ab und wird sowohl eigen- als auch fremdanamnestisch keine alltagsrelevante Störung berichtet, lautet die Diagnose „ANI“. Berichtet der Patient jedoch von leichten Störungen bei Alltagsaktivitäten, lautet die Diagnose „MNCD“. Weicht der Patient um zwei SD in mehr als zwei der neuropsychologischen Tests von der Norm ab und berichtet von ausgeprägten Störungen im Alltag, handelt es sich um eine HAD. SD in den einzelnen Tests werden abhängig von Alter und Bildung definiert (Antinori et al., 2007). Außerdem kann die Diagnose „HAND“ erst gestellt werden, wenn die Symptome seit mehr als einem Monat bestehen (Arendt, 2007), der Patient in klinisch gutem Zustand ist und durch bildgebende Verfahren sowie eine Liquoruntersuchung mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden konnten (Arendt und Nolting, 2012).

In den industrialisierten Ländern, wo schwere Ausprägungen von „HAND“ im Sinne der HAD immer seltener werden, kommen heutzutage die asymptomatischen und milden Stadien immer häufiger vor (Price und Spudich 2008; Heaton et al. 2010; Heaton et al. 2011). Dies liegt vor allem an der heutzutage flächendeckenden und im Laufe der Jahre verbesserten antiretroviralen Kombinationstherapie, durch die die Lebenserwartung HIV-Infizierter mit der HIV-Negativer heutzutage nahezu gleichzusetzen ist (Hogg et al. 2008). Durch die steigende Lebenserwartung der HIV-Patienten ist die Prävalenz von HAND auf 20% bis 50% gestiegen (Sacktor, 2002; Sacktor et al., 2016). Risikofaktoren für das Auftreten von

kognitiven Störungen sind: ein niedriger CD4+-Zell-Nadir, eine vorbestehende, schwere Immunsuppression bzw. AIDS-definierende Erkrankungen, längere Dauer der HIV-Infektion, Komorbiditäten, geringerer Bildungsgrad, höheres Alter und erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF-alpha und MCP-1 (Sevigny et al., 2004; Robertson et al., 2007; Tozzi et al., 2007; Bhaskaran et al., 2008; Heaton et al., 2010; Ellis et al., 2011; Mind Exchange Working Group, 2013; Grant et al., 2014; Heaton et al., 2015; Goodkin et al., 2017).

1.7.2 Periphere Manifestationen

1.7.2.1 Epidemiologie

Auch am PNS lassen sich Virus-induzierte Veränderungen feststellen. Die beiden vorherrschenden Krankheitsbilder, die sich phänotypisch nicht voneinander unterscheiden lassen (Cornblath und McArthur, 1988; Simpson und Tagliati, 1995; Dalakas und Cupler, 1996) sind: die durch das Virus selbst verursachte distal-symmetrische-Polyneuropathie (DSP) und die durch die Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente induzierte antiretroviral-toxische-Polyneuropathie (ATN).

In verschiedenen Studien aus früheren Jahren wird eine Prävalenz von DSP und ATN von bis zu 57 Prozent angegeben (Cornblath und McArthur, 1988; Bacellar et al., 1994; Keswani et al., 2002; Schifitto et al., 2002; Morgello et al., 2004; McArthur et al., 2005; Gonzalez-Duarte et al., 2008). Damit waren die peripheren Neuropathien die häufigste neurologische Komplikation der HIV-Infektion bis etwa 2007 (Snider et al., 1983; Hall et al., 1991; Bacellar et al., 1994; Brinley et al., 2001; Verma, 2001). Als Risikofaktoren für das Auftreten einer HIV-assoziierten Polyneuropathie (PNP) lassen sich Parallelen zu den Risikofaktoren von „HAND“ erkennen: niedriger CD4+-Zell Nadir ($<50/\mu\text{l}$), höheres Alter (>40 Jahre), hohe initiale Viruslast (>10.000 Kopien/ml) sowie nicht Virus-assoziierte Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Vitamin B12-Mangel oder Alkohol- und Drogengebrauch (Lichtenstein et al., 2005; McArthur et al., 2005).

Auf andere HIV-assoziierte Neuropathien wie die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis, die akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuritis (Guillain-Barré-Syndrom) oder die Mononeuritis multiplex soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da sie klinisch dem Bild bei HIV-negativen Patienten gleichen (Arendt und Nolting, 2012).

1.7.2.2 Pathogenese

Pathogenetisch kommt es sowohl bei der DSP als auch bei der ATN zuerst zu einem Untergang der am weitesten distal gelegenen, langen Axone (Pardo et al., 2001). Elektrophysiologisch resultiert aus einer eher axonalen Schädigung eine Reduktion der Amplitude der Nervenaktionspotentiale im EMG (Dalakas und Pezeshkpour, 1988). Frühe Formen der DSP zeigen in der Elektroneurographie aber häufig nichts, obwohl der Patient subjektiv über PNP-typische Beschwerden klagt. In diesen Fällen kann eine isolierte Schädigung der kleinen, unbemerkten Nervenfasern (*small fiber* Neuropathie) vorliegen, die in der Routine-Elektroneurographie nicht erkannt werden kann. Durch die histopathologische Aufbereitung einer Hautstanzbiopsie oder durch die Messung der schmerzbezogenen evozierten Potentiale kann die Diagnose DSP dann oft gestellt werden (Obermann et al., 2008).

Beim Fortschreiten der Erkrankung sind dann nach und nach auch weiter proximal gelegene Nerven betroffen. Besonders unmyelinisierte Nervenfasern, zum Teil aber auch myelinisierte, werden geschädigt (Holland et al., 1997; Griffin JW et al., 1998; Pruffer et al., 2000). Der aus den untergehenden Nervenfasern resultierende Schmerz ist überproportional zu der Menge der untergehenden Nervenfasern. Grund dafür ist der zusätzliche Untergang von Ganglien in der Hinterwurzel (Bradley et al., 1998). Der genaue Pathomechanismus der Degeneration der Nervenfasern bei der DSP ist bis heute weitestgehend ungeklärt (Cornblath und McArthur, 1988; Barohn et al., 1993; Griffin JW et al., 1998). Histopathologisch konnte eine Makrophageninfiltration mit zugehöriger Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen dargestellt werden (Yoshioka et al., 1994; Rizzuto et al., 1995; Nagano et al., 1996). Zusätzlich wird dem viralen Protein gp120 eine Rolle bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen zugeschrieben, indem es sowohl direkt exzitatorische Effekte an Schmerzrezeptoren der Hinterwurzel zeigt, als auch die Ausschüttung von Substanz P, einem Schmerzmediator, verursachen soll (Milligan et al., 2000; Herzberg und Sagen, 2001; Oh et al., 2001).

Anders als im Fall der DSP ist der Pathomechanismus bei der ATN verstanden. Wie bei einigen anderen Nebenwirkungen der Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) wie der Hepatosteatose, dem Lipodystrophiesyndrom oder der Lactatazidose, ist auch bei der ATN eine mitochondriale Dysfunktion der Grund. NRTIs (manche mehr, manche weniger) hemmen nicht nur die virale Reverse-Transkriptase, sondern ebenfalls die mitochondriale DNA-Polymerase- γ (Berger und Levy, 1993; Brinkman et al., 1998; Kakuda,

2000; Moyle, 2000; Cherry et al., 2002; Brew et al., 2003). Im Tierversuch entwickelten Primaten ohne HIV-Infektion selbst durch hohe Dosen von Stavudin (d4T) aus der Gruppe der NRTIs über einen Zeitraum von einem Jahr keine ATN (Kaul et al., 1999). Ein Synergismus der durch HIV bereits bestehenden Inflammation der peripheren Nervenfasern mit der durch NRTIs verursachten mitochondrialen Dysfunktion ist also naheliegend.

1.7.2.3 Symptome

Häufig berichten Patienten initial entweder über Taubheit oder Kribbeln in den Füßen. Brennende/stechende Schmerzen, typischerweise symmetrisch bilateral, beispielsweise unter beiden Fußsohlen (Cornblath und McArthur, 1988), oder mit einem sockenförmigen Verteilungsmuster sind ebenfalls häufige Symptome (Leger et al., 1989; Wulff et al., 2000). Hyperalgesien und Allodynien können zusätzlich berichtet werden. Typischerweise treten die Schmerzen verstärkt bei Nacht auf. Der Erkrankungsverlauf ist langsam progredient und beginnt an den Füßen, wobei man bei der ATN einen mit dem NRTI-Therapie-Beginn assoziierten Symptombeginn und einen eher rascheren Verlauf als bei der DSP beobachtet. Im Verlauf steigen die Parästhesien nach proximal auf und treten an den Fingerspitzen ungefähr dann auf, wenn sie an den Beinen den mittleren Level erreicht haben. Achillessehnenreflexe können im Vergleich zum Patella-Sehnen-Reflex reduziert oder erloschen sein (Williams et al., 2001), das Vibrationsempfinden an den Zehen kann reduziert oder aufgehoben sein und das Tast- und Temperaturempfinden herabgesetzt sein (Evans et al., 2011). Eine vom Patienten subjektiv beschriebene Muskelschwäche tritt eher selten auf und wird in der Regel durch objektive Kontraktionsmessungen nicht bestätigt (Keswani et al., 2002).

Die Symptome ähneln dabei zumeist dem klinischen Bild einer Diabetes-, Vitamin B12-Mangel- oder schädlichem Alkoholgebrauch-assoziierten PNP; daher ist es wünschenswert, diese Differentialdiagnosen im Vorhinein auszuschließen (Evans et al., 2011). Eine Verbesserung der Symptomatik nach Verringerung oder Absetzen einer NRTI-Therapie beweist indirekt das Vorliegen einer ATN. Häufig bleiben dennoch aufgrund einer parallel entstandenen DSP Restsymptome bestehen.

1.7.2.4 Therapie Der HIV-assozierten Polyneuropathie

Eine Therapiemöglichkeit der DSP besteht in einer effektiven Verringerung der Viruslast, wobei dabei auf die die ATN besonders fördernden NRTIs, die sogenannten Dideoxynukleoside oder „D-Drugs“ verzichtet werden sollte (McMahon et al. 2007), die allerdings heutzutage nicht mehr eingesetzt werden. So können sowohl die Inzidenz als auch Symptome verringert werden (Martin et al., 2000). Die logische therapeutische Konsequenz aus einer bestehenden ATN ist ein Medikamentenwechsel oder zumindest, wenn die Kontrolle der Viruslast oder eine bereits bestehende Medikamentenresistenz einen Wechsel nicht zulassen, eine Verringerung der Dosierung des der DSP zugrundeliegenden Medikaments. Hierbei ist es jedoch oft schwierig, eine Balance zwischen effektiver antiretroviraler Therapie und Nebenwirkungsreduktion zu erzielen. Zudem können die Schmerzen in den ersten Wochen nach Therapieumstellung zunächst stärker werden, bevor eine Symptomlinderung eintritt (Berger et al., 1993).

Eine uneingeschränkt wirksame symptomatische Therapie, besonders gegen die Schmerzen, existiert nicht. Viele doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studien konnten keine Vorteile der analgetisch wirksamen Medikamente/Verfahren wie Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin, Mexiletin oder Akupunktur gegenüber Placebo zeigen (Kemper et al., 1998; Kiebertz et al., 1998; Shlay et al., 1998; Paice et al., 2000; Phillips et al., 2010). Ein über den Placebo-Effekt hinausgehender Effekt konnte lediglich für achtprozentiges topisches Capsaicin in Form eines Pflasters, inhalatives Tetrahydrocannabinol und *recombinant human nerve growth factor* gezeigt werden (McArthur et al., 2000; Simpson et al., 2000; Phillips et al., 2010; Mou et al., 2013).

Zu bemerken ist, dass D-Drugs in der modernen cART kaum noch eine Rolle spielen. Welche Auswirkung das auf Inzidenz und Prävalenz von DSP und ATN hat, ist noch nicht untersucht.

1.8 Antiretrovirale Therapie

1.8.1 Geschichte der HIV-Therapie

Zu Beginn der HIV-Pandemie in den 80er Jahren des vorherigen Jahrhunderts waren die therapeutischen Mittel stark begrenzt, sodass Patienten im Vollbild AIDS lediglich symptomatisch palliativ behandelt werden konnten. Versuche, das Virus mit Interleukin-2 zu blockieren, schlugen fehl (Lane et al., 1984; Mertelsmann et al., 1984). Mit dem 1987 erstmals für die HIV-Therapie zugelassenem NRTI Zidovudin (Azidothymidin, kurz: AZT) konnte die Krankheitsprogression zumindest für einige Wochen bis Monate verlangsamt werden (Fischl et al., 1987; Fischl et al., 1990; Volberding et al., 1990). Auch die neurologischen Symptome zeigten für ein ähnliches Zeitintervall eine Regression (Yarchoan et al., 1987; Schmitt et al., 1988; Portegies et al., 1989; Day et al., 1992; Sidtis et al., 1993). Grund für den schnellen Wirkungsverlust war eine Resistenzbildung des Virus gegenüber AZT und anderen NRTIs. Die 3-Jahresüberlebensrate von asymptomatischen oder früh infektiös-symptomatischen Patienten konnte nicht signifikant erhöht werden (Concorde Coordinating Committee, 1994). Durch die Kombination von zwei NRTIs konnte dann aber der Resistenzbildung entgegengewirkt werden. Es zeigte sich also ein Vorteil in Krankheitsprogression und Überleben gegenüber der Monotherapie (Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer et al., 1996).

1996 gelang dann der Durchbruch in der HIV-Therapie. Man verstand, dass eine Kombination mehrerer Präparate aus verschiedenen pharmakologischen Gruppen mit einer besseren und längerfristigen Suppression des Virus im Blut assoziiert ist. Durch die Zulassung zweier weiterer Medikamentengruppen, der Proteaseinhibitoren (PIs) und der nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitoren, (NNRTIs) konnte das Virus erstmals an verschiedenen Stellen des Replikationszyklus angegriffen werden (D'Aquila et al., 1996; Mouton et al., 1997; Cameron et al., 1998). Zukünftig kombinierte man zwei NRTIs entweder mit einem PI oder einem NNRTI, woraufhin die AIDS-Inzidenz in Europa von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre sank (Mocroft et al., 2000). Dieses neu eingeführte Therapieregime bezeichnete man als hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), was heutzutage immer noch ein geläufiger Begriff für die HIV-Therapie ist, der jedoch mehr und mehr von dem Begriff *kombinierte antiretrovirale Therapie (cART)* abgelöst wird, da inzwischen weitere Substanzgruppen synthetisiert wurden. Auch Morbidität und Mortalität konnten signifikant gesenkt werden (Cameron et al., 1998; Palella et al., 1998). Lag das mittlere Überleben eines AIDS Patienten mit HAD vor der HAART noch bei durchschnittlich

6-12 Monaten, stieg es mit Einführung der HAART auf im Schnitt 48 Monate an (Dore et al., 2003). Von 1994 bis 1997 sank die Zahl von Patienten ohne Therapie in Europa von 37% auf lediglich 9% und die Zahl der HAART-Patienten stieg auf 64% (Kirk et al., 1998).

Es konnten deutliche Erfolge in der Senkung der Viruslast verzeichnet werden. Doch nach und nach zeigten sich Nebenwirkungen der HAART. Besonders Lipodystrophien, Laktatazidosen, Nephrolithiasis und auch Polyneuropathien waren häufige Nebenwirkungen, die das Image der HAART, obwohl sie die lebensrettende Therapie ist, nachhaltig verschlechterten (Carr und Cooper, 2000; Reisler et al., 2003; Hoffmann und Rockstroh, 2018;). Es wurde also nicht mehr jeder Patient direkt bei Erstdiagnose therapiert. Anfang des 3. Jahrtausends galt als Entscheidungskriterium für einen Therapiebeginn lange Zeit eine CD4+-Zellzahl von $< 350/\mu\text{l}$ (Harrington und Carpenter, 2000). Durch die Zulassung optimierter Medikamente, zum Beispiel des ersten Integrase-Strandtransfer-Inhibitors (INSTIs) Raltegravir 2007, konnte das Nebenwirkungsprofil der HAART deutlich verbessert werden (Cooper et al., 2008).

Einige Studien implizierten in den folgenden Jahren bereits das, was schließlich durch die vorläufigen Ergebnisse der START-Studie im Jahr 2015 erfolgreich umgesetzt werden sollte: jeder Patient, unabhängig von CD4+-Zellzahl oder Symptomen, sollte eine cART beginnen und sie nicht mehr unterbrechen (Lundgren et al., 2015). So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine episodische Gabe der cART mit einem schlechteren Outcome als eine kontinuierliche Gabe verbunden ist (El-Sadr et al., 2006), was neuere Studien allerdings widerlegen. Eine frühe Gabe kann die Infektionsraten und damit die Pandemie deutlich einschränken (Cohen et al., 2011). Durch diese therapeutischen Erkenntnisse und die stetige Verbesserung der cART-Medikamente haben Patienten mit HIV heutzutage eine fast normale Lebenserwartung mit deutlich weniger Nebenwirkungen als noch vor 20 Jahren und eine stark verbesserte Lebensqualität (Wandeler et al., 2016).

1.8.2 Substanzklassen und Wirkmechanismen

1.8.2.1 Nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

NRTIs, Nukleosidanaloga oder „*nukes*“, hemmen die reverse Transkriptase, indem sie anstatt „normaler“ Nukleoside in die DNS der HIV-infizierten Zelle eingebaut werden. *Nukes* unterscheiden sich im Riboseteil des Nukleosids von gängigen Nukleosiden. Durch die modifizierte Ribose können keine Phosphodiesterbindungen zwischen den einzelnen

Nukleosiden entstehen. Der Aufbau des DNS-Rückgrats ist also gestört. Es gibt Nukleosidanaloga aller vier DNS-Basen, wobei häufig als *First-Line-Therapie* zwei NRTIs mit einem weiteren Medikament einer anderen Wirkstoffklasse kombiniert werden. Dabei werden nie zwei NRTIs der gleichen DNS-Base kombiniert, da diese sonst um die Base konkurrieren würden. Die Standardtherapie mit zwei NRTIs wird auch als „*nuke-backbone*“ bezeichnet (Hoffmann und Rockstroh, 2018)

Nebenwirkungen der NRTIs reichen von Müdigkeit, Kopfschmerzen und Diarrhoen in den ersten Wochen nach Therapiebeginn bis zu (wie bereits oben erwähnt) Laktatazidosen, Polyneuropathien und Pankreatitiden als Langzeitfolgen (Carr und Cooper 2000). Neuere NRTIs wie Tenofovir-Alafenamid (TAF) oder Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF) weisen deutlich weniger dieser Nebenwirkungen auf (Suo und Johnson, 1998; Wang et al., 2016; Dadi et al., 2017). TDF wird ebenfalls zur Mutter-Kind-Prophylaxe sowie zur Präexpositionsprophylaxe (PrEP) genutzt, daher ist es eines der heutzutage meistverwendeten HIV-Medikamente. Die D-Drugs Zalcitabin (DDC), Didanosin (DDI) und Stavudin (D4T) sind in Deutschland aus allen Therapieschemata herausgefallen und werden aktuell nicht mehr verschrieben, da sie hauptverantwortlich für die ATN und für andere, durch mitochondriale Dysfunktion verursachte Nebenwirkungen sind. (Hoffmann und Rockstroh, 2018)

1.8.2.2. Nicht-nukleosidische reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

NNRTIs hemmen die reverse Transkriptase, indem sie direkt nahe der Nukleosidbindungsstelle binden und dort eine Konformationsänderung verursachen, die die Polymerisation deutlich verlangsamt und so die Virusreplikation hemmt (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

Ein Problem besonders der NNRTIs ist die Resistenzentwicklung des Virus aufgrund seiner Mutationsfreudigkeit (Adkins und Noble, 1998). NNRTIs können nur als Zusatz zu einem *nuke-backbone* gegeben werden, da eine Resistenzentwicklung bei Monotherapie quasi garantiert ist. So erhielten schwangere Frauen eine Nevirapin Transmissions-Prophylaxe und entwickelten bereits 6 Wochen danach Resistenzen gegen das Medikament (Cunningham et al., 2002; Jourdain et al., 2004; Lockman et al., 2010). Man schätzt die NNRTI Primärresistenz bei Erstlinientherapie in Europa aktuell auf 4-5 Prozent (Hofstra et al., 2016) Daher werden NNRTIs in Deutschland immer seltener als Erstlinientherapie verwendet.

Bei bereits bestehender viraler Suppression, aber einer Protease- oder Integraseinhibitor Unverträglichkeit kann gegebenenfalls auf einen NNRTI umgestellt werden (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Neue NNRTIs mit längeren Halbwertszeiten, weniger Nebenwirkungen und vor allem weniger Resistenzen sind bereits entwickelt und werden immer öfter klinisch eingesetzt (Rai et al., 2018).

1.8.2.3. Proteaseinhibitoren (PIs)

PIs hemmen die HIV-Protease, indem sie im aktiven Zentrum binden (Youle, 2007). Dadurch können die beiden Proteine „gag“ und „pol“ nicht voneinander getrennt werden. Diese Proteine werden normalerweise in die Matrix- (p17, p24, p6 und p7) und Enzymproteine (Reverse Transkriptase, Integrase und Protease) des Virus gespalten, die folglich ebenfalls nicht entstehen können. Dadurch entsteht zwar immer noch ein neuer Viruspartikel, dieser ist jedoch nicht mehr in der Lage, neue Zellen zu infizieren (Hoffmann und Rockstroh 2018).

PIs werden in der Regel „geboostert“ (Gabe eines 2. PIs zur Erhöhung des Plasmaspiegels), um die notwendige Dosis des Erstmedikaments zu verringern und somit die Häufigkeit der Einnahmen zu reduzieren. Außerdem ist durch die Boosterung eine Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme möglich. Unter Boostern versteht man die kompetitive Hemmung des für das zu boosternde Medikament passenden Enzyms, in diesem Fall die Hemmung der Untereinheit 3A4 des hepatischen Cytochrom 450-Enzymsystems mit Ritonavir oder Cobicistat (Kempf et al., 1997; Elion et al., 2011; Gallant et al., 2013).

Resistenzentwicklungen beobachtet man bei PIs im Vergleich zu den anderen Wirkstoffklassen eher selten (Ananworanich et al., 2006; Eron et al., 2006; Hammer et al., 2006; Malan et al., 2008). Lipodystrophie und Dyslipidämie sind wie unter NRTI-Therapie auch häufig unter PI-Therapie beschrieben (Nolan, 2003), werden allerdings bei PIs der 2. Generation immer seltener.

1.8.2.4. Integrase Strangtransfer-Inhibitoren (INIs oder INSTIs)

INSTIs hemmen, wie der Name bereits suggeriert, das Integrieren bzw. das Andocken der viralen DNS an die Wirts-DNS (Hazuda et al., 2000). INSTIs werden in der Regel gut vertragen, lediglich mild ausgeprägte neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Schlafstörungen oder leichte Depressionen sind beschrieben (Boer et al., 2016; Hoffmann et

al., 2017). Aufgrund der guten Verträglichkeit und der hohen und schnellen Wirksamkeit in der Verringerung der Viruslast sind INSTIs heute ein zentraler Bestandteil der cART.

1.8.2.5. Korezeptorantagonisten

Die beiden in Kapitel 1.2 bereits beschriebenen Korezeptoren CCR5 und CXCR4, die notwendig für die Fusion des Virus mit der Wirtszelle sind, können ebenfalls Zielstruktur medikamentöser Therapien sein. Die überwiegende Zahl der HI-Viruspartikel ist jedoch nur in der Lage mit seinem gp120 Oberflächenprotein an einen der beiden Rezeptoren zu binden. Das Tropismusspektrum in einem Patienten kann sehr unterschiedlich sein (Weiss, 1993). Damit man beispielsweise den CCR5-Antagonisten Maraviroc verschreiben kann, ist zuvor eine Tropismus-Testung notwendig, um einen R5-Tropismus zu bestätigen und eine Wirkung des Medikaments zu gewährleisten (Hoffmann und Rockstroh, 2018). Insgesamt zeigt Maraviroc jedoch eine eher unterlegene Wirkung im Vergleich zu anderen Medikamentenklassen, besonders in therapie-naiven Patienten (Cooper et al., 2010; Sierra-Madero et al., 2010).

Verwendung findet Maraviroc bei Patienten mit Resistenzentwicklung gegenüber der bestehenden cART und hoher Viruslast (>5.000 Kopien/ml) (Gulick et al., 2008; Hardy et al., 2010) und bei Patienten mit gut eingestellter Viruslast, die unter der bestehenden cART an starken Nebenwirkungen leiden. Maraviroc weist dann eine ähnliche Virussuppression bei deutlich geringeren Nebenwirkungen auf. Voraussetzung für die Gabe von Maraviroc ist jedoch in der Regel ein positiver R5-Tropismus-Test (Hoffmann und Rockstroh, 2018).

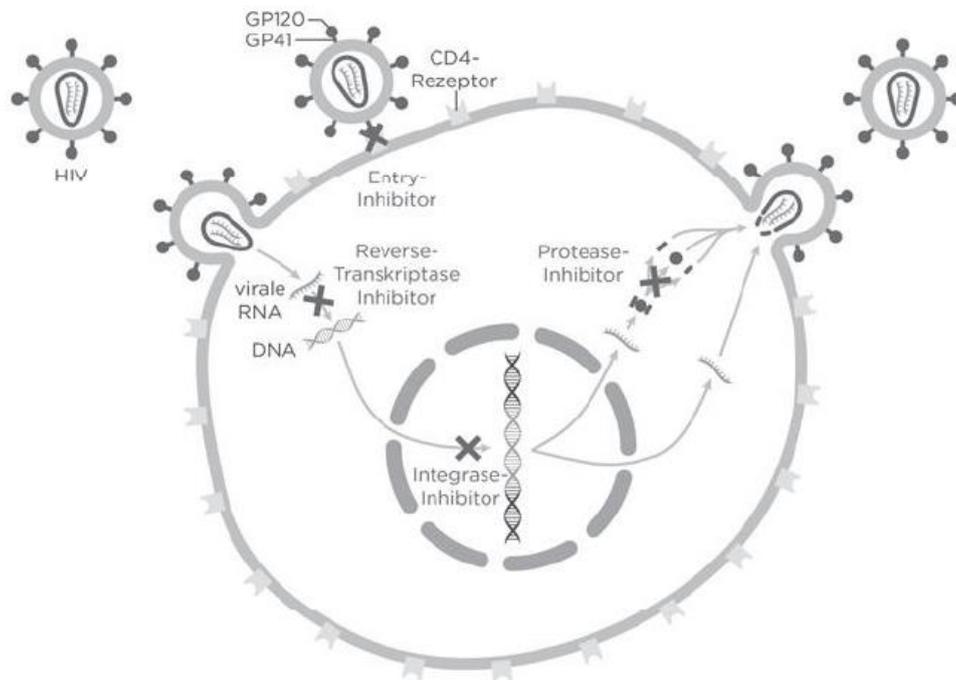


Abb. 3: Angriffspunkte der antiretroviralen Medikamente im Replikationszyklus des HI-Virus (modifiziert nach Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, 2018).

1.8.3 CNS Penetration-Effectiveness-Score (CPE)

Eine suffiziente cART im Blut führt in der Regel auch zu einer Verringerung der Viruslast im ZNS (Eggers et al., 2003). So sorgt eine frühzeitige cART für eine Verbesserung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit (Tozzi et al., 2007; Marcondes et al., 2009; Crum-Cianflone et al., 2013). Trotz systemisch wirksamer cART kann jedoch eine Virusreplikation im ZNS fortbestehen (Heaton et al., 2011), wenn Medikamente mit schlechter ZNS-Penetration ausgewählt werden. Um die unterschiedliche Wirkstärke der einzelnen Medikamente im ZNS besser erfassen zu können, wurde der *CNS penetration-effectiveness-score* (CPE-Score) eingeführt (Letendre et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher CPE-Score mit einer besseren Suppression der Viruslast assoziiert ist (Letendre et al., 2008; Cusini et al., 2013). Die Effektivität eines hohen CPE-Scores gegenüber „HAND“ ist deutlich weniger stark ausgeprägt (Winston et al., 2010; Cusini et al., 2013; Ellis et al., 2014; Vassallo et al., 2014). Trotzdem wird nach wie vor bei symptomatischer „HAND“ eine cART mit hohem CPE-Score empfohlen (Letendre, 2016; Eggers et al., 2017).

Tabelle 3 CNS Penetration-Effectiveness-Score (CPE-Score) (Letendre 2016)

CPE Kategorie	4	3	2	1
NRTIs	AZT	Abacavir, FTC	ddI, 3TC, D4T	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapin	Etravirin Efavirenz	Rilpivirin	
PIs	Indinavir	Darunavir Lopinavir	Atazanavir Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir
Entryinhibitoren		Maraviroc		T-20
INSTIs	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir	

1.9 Fragestellung

Heutzutage besitzen HIV-Patienten mit einer effektiven cART eine fast normale Lebenserwartung. Das Ziel der Therapie, die Viruslast auf ein Minimum zu reduzieren, ist bei einer Vielzahl der in Deutschland behandelten Patienten erreicht, wodurch sich andere Therapieziele ergeben, die vor allem angesichts der lebenslänglichen Medikamenteneinnahme an Bedeutung gewinnen. Nebenwirkungen der cART, die die Lebensqualität verschlechtern, haben sich zu einem zentralen Aspekt entwickelt. HIV-assoziierte Polyneuropathien waren bis ca. 2007 die am häufigsten beobachteten neurologischen Komplikationen bei HIV-Patienten und damit sowohl für den Patienten als Individuum, als auch für das Gesundheitssystem von größter Relevanz.

Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob sich Inzidenz und Prävalenz der HIV-assoziierten Polyneuropathien in den verschiedenen Episoden der cART geändert haben.

2 Patienten und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Aus der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie (Ethikvotum-Aktenzeichen 3666) der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde mithilfe einer retrospektiven Datenanalyse eine „Neuropathie“ und eine „Nicht-Neuropathie-Gruppe“ definiert und diese miteinander verglichen. Alle Patienten wurden von einem Facharzt für Neurologie anamnestiziert und klinisch-neurologisch untersucht.

Einschlusskriterium für die Studie waren eine nachgewiesene HIV-Positivität, eine gezielte anamnestische Erhebung der Symptome einer Polyneuropathie (Schmerzen, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Muskelschwäche) und eine untersuchungs- und beschwerdeorientierte Elektroneurographie mindestens zweier Beinnerven.

Als Ausschlusskriterien galten schädlicher Alkoholgebrauch, Diabetes mellitus, ein nachgewiesener Vitamin-B12-Mangel und eine Chemotherapie mit Vinca-Alkaloiden, Amphotericin B oder Isoniacid.

2.2 Elektroneurografie

Die Elektroneurografie umfasst die Bestimmung und Auswertung der elektrischen Antwortpotentiale, die durch elektrische Reize eines peripheren Nervs ausgelöst werden. Darunter fällt die Ableitung der motorischen und sensiblen Antwortpotentiale und der dazugehörigen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) (Bischoff et al., 2008).

Zu allen elektrophysiologischen Messungen wurde in dieser Studie ein handelsübliches Gerät vom Typ MEDELEC MS-91a verwendet.

Der Untersuchungsablauf fand für jeden Patienten unter konstanten Bedingungen in einem vor Außenlärm gut geschützten und angemessen temperierten Untersuchungsraum statt. Nach Aufklärung, Einverständnis und Anleitung des Patienten erfolgten die neurografischen Messungen. Sowohl der sensiblen als auch der motorischen Elektroneurografie ging eine Kontrolle der Hauttemperatur (32° Celsius Minimum) voraus. Alle Untersuchungen wurden aus Sicherheitsgründen und zur Verminderung von Artefakten mit einer Erdungselektrode durchgeführt.

Die neurografischen Messungen umfassten beschwerdeorientiert diejenigen Nerven, in deren Bereich Defizite angegeben oder klinisch-neurologisch auffällige Befunde erhoben worden waren.

2.2.1 Sensible Elektroneurografie

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wurde nach der antidromen Methode gemessen. Die antidrome Technik basiert auf der elektrischen Reizung des Nervs in seinem proximalen Abschnitt und der Ableitung des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) in seinem distalen Abschnitt oder über dem von diesem Nerv versorgten Hautareal. Die Amplitude des SNAP ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten sensiblen Nervenfasern und damit ein Maß für die Zahl der Nervenfasern.

Die sensible NLG kann sowohl bei Stimulation des Nervs an zwei unterschiedlichen Punkten als auch, anders als die motorische NLG, zwischen Stimulations- und Ableitort bestimmt werden, da zwischen Nerv und Endorgan keine Endplatte geschaltet ist. Die Stimulation der sensiblen Nervenäste des N. suralis erfolgte nach Standardmethoden mit Oberflächenelektroden (Bischoff et al., 2008).

2.2.2 Motorische Neurografie

Der zu untersuchende Nerv wurde mit Oberflächenelektroden elektrisch gereizt. Anschließend wurde die dabei ausgelöste elektrische Antwort eines von diesem Nerv versorgten Muskel, abgeleitet. Das daraus resultierende Muskelsummenaktionspotential (MSAP) ist die Summe der elektrischen Aktivität aller erregten Muskelfasern.

Eine Bestimmung der NLG ist erst nach Stimulation des Nervs an zwei unterschiedlichen Punkten möglich, wozu die Strecke zwischen den beiden Stimulationspunkten ausgemessen wurde. Die Messung des N. peroneus erfolgte nach Standardmethoden (Bischoff et al., 2008).

2.2.3 Beurteilung der Elektroneurografie

Beurteilt wurden die Amplituden der Muskelsummenaktionspotentiale bzw. der sensiblen Nervenaktionspotentiale und die NLG der untersuchten Nerven.

Die NLG errechnet sich aus der Distanz des proximalen und distalen Reizortes (s) dividiert durch die Differenz der beiden Latenzen (t_{prox} und t_{dist}):

$$NLG(m/s) = \frac{s(mm)}{t_{prox} - t_{dist}(msec)} \quad \text{bzw.} \quad NLG(m/s) = \frac{s(mm)}{t(msec)}$$

für die sensible Nervenleitgeschwindigkeit.

Als pathologisch galt der Wert immer dann, wenn die Nervenleitgeschwindigkeit unter 40 m/s lag oder die Amplitude für den jeweiligen Nerv kleiner als 1,0 mV für den N. peronaeus bzw. kleiner als 3,0 μ V für den N. suralis war (im Labor definierten Normwerte).

2.3 Definition der Neuropathie in dieser Studie

In dieser Studie wurde ein Patient der Neuropathie-Gruppe zugeteilt, wenn er klinische Symptome und zwei oder mehr pathologische Werte in einer Elektroneurografie aufwies. Patienten mit lediglich einem pathologischen Wert in einer Messung wurden nicht berücksichtigt. Zeigte der Patient in keiner der neurographischen Messungen einen pathologischen Wert, wurde er der Nicht-Neuropathie-Gruppe zugeteilt.

2.4 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von November 1987 bis Juli 2020 wurden insgesamt 1135 Patienten vorstellig, bei denen mindestens 2 Beinnerven elektroneurographisch untersucht wurden. Davon konnten 258 (22,7%) der Neuropathie-Gruppe und 877 (77,3%) der Vergleichsgruppe zugeordnet werden.

Von den 1135 Patienten waren 174 (15,3%) weiblichen und 961 (84,7%) männlichen Geschlechts. Der Frauenanteil der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie lag zum Vergleich bei 17,4%. In Deutschland lag der Frauenanteil im Jahr 2021 bei circa 20% (RKI 2022).

Das durchschnittliche Alter der Kohorte betrug 42 Jahre und die Altersspanne 17 bis 80 Jahre. 6 Patienten gaben kein Geburtsdatum an. Das durchschnittliche Alter der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie betrug zum Vergleich 40 Jahre.

Die bekannte Dauer der HIV-Erkrankung lag am Untersuchungstag zwischen 0 und 407 Monaten und betrug im Mittelwert 79, Monate, was ca. 6,5 Jahren entspricht. 24 Patienten konnten hierzu keine Angabe machen. Die bekannte Dauer der HIV-Erkrankung der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie betrug zum Vergleich im Mittelwert 60 Monate, also 5 Jahre.

Die CD4+-Zellzahl lag im untersuchten Patientenkollektiv bei durchschnittlich 512,15/ μ l. Die Spannweite der Werte reichte von 0/ μ l bis 1.815/ μ l. Bei 71 Patienten fehlte diese Information. Die CD4+-Zellzahl der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie betrug zum Vergleich durchschnittlich 513,88/ μ l.

Der CD4+-Zellzahl-Nadir, der niedrigste jemals erreichte CD4+-Zellzahlwert, reichte von 0/ μ l bis 1728/ μ l und erreichte im Mittelwert 346,342/ μ l. Bei 23 Patienten fehlte diese Angabe. Der CD4+-Zellzahl-Nadir der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie betrug zum Vergleich durchschnittlich 402,24/ μ l.

Die Viruslast betrug durchschnittlich 13.189,53 Kopien/ml und zeigte insgesamt Werte zwischen 0 Kopien/ml und 750.000 Kopien/ml. 141-mal konnte hierzu keine Angabe gemacht werden. Die Viruslast der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie betrug durchschnittlich 15.273,50 Kopien/ml.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei 39 Patienten der NRTI Zalcitabin (ddC), bei 111 Patienten der NRTI Didanosin (ddI) und bei 232 Patienten der NRTI Stavudin (d4T) Teil der

Medikation. In 67 Fällen erhielten die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Kombination zweier dieser Medikamente als Therapie. 153 Patienten nahmen den Proteaseinhibitor Ritonavir und 148 Patienten den NRTI Nevirapin.

Mit einem leicht erniedrigten Frauenanteil (15,3% zu 17,4%), einem leicht erhöhten Alter (42 Jahre zu 40 Jahre), einer erhöhten HIV-Dauer (sechseinhalb Jahre zu fünf Jahre), einer fast gleichen CD4+-Zellzahl (512,15/ μ l zu 513,88/ μ l), einem erniedrigten CD4+-Zellzahl Nadir (346,342/ μ l zu 402,24/ μ l) und einer erniedrigten Viruslast (13.189,53 Kopien/ml zu 15.273,50 Kopien/ml) ist die definierte Kohorte der gesamten Population der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie vergleichbar.

2.5 Statistik

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden zur weiteren statistischen Bearbeitung auf einem Personalcomputer datentechnisch erfasst. Die anschließende statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistikprogramme SPSS 27.0 Standardversion für MS Windows sowie der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Office Excel.

Der Ausgangspunkt der statistischen Auswertung beschränkte sich auf deskriptive Statistiken mit Berechnung von Mittelwerten für die quantitativen Merkmale und auf absolute beziehungsweise relative Häufigkeiten für die qualitativen Merkmale.

Zum statistischen Vergleich der Gruppe der Patientenfälle mit Polyneuropathie und der Gruppe der Patienten ohne Polyneuropathie wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

Im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wird der statistische Zusammenhang zweier kategorialer Merkmale X und Y untersucht. Dabei soll geprüft werden, ob die beiden Merkmale statistisch unabhängig voneinander sind. Dazu werden die empirischen Häufigkeiten der entsprechenden Kreuztabelle beider Merkmale mit den unter dem Modell statistischer Unabhängigkeit erwarteten Häufigkeiten verglichen.

Anschließend wurde mittels binär logistischer Regression eine multivariante Analyse durchgeführt.

Hierfür wurde die Erkrankung an einer Polyneuropathie als abhängige Variable festgelegt und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens in Abhängigkeit von mehreren unabhängig Variablen bestimmt.

Durch die Betrachtung der Regressionskoeffizienten kann man den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable abschätzen. Der Vorteil einer binär logistischen Regression liegt darin, dass die unabhängigen Variablen nicht isoliert als Risikofaktoren betrachtet werden, sondern die Beziehungsstruktur der vorliegenden Variablen analysiert wird. Die analysierten Zusammenhänge zeigen beim standardisierten Regressionskoeffizienten einen Wertebereich von -1 bis +1 an. Dieser ist vergleichbar mit einem Korrelationswert und kann anhand des Vorzeichens für einen positiven und negativen Zusammenhang interpretiert werden. Auch für diese Analyse wurde das Signifikanzniveau mit p kleiner als 0,05 festgelegt.

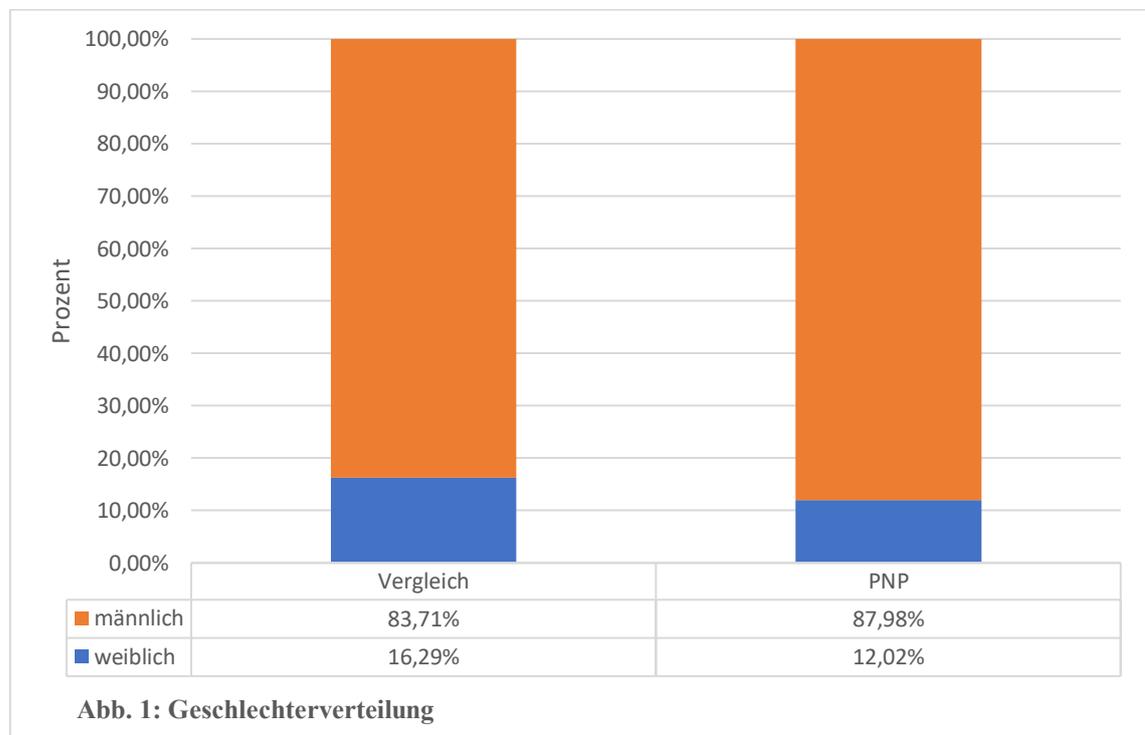
3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht

Die definierte Kohorte setzte sich zu 15,3% aus weiblichen und 84,7% aus männlichen Patienten zusammen. Von insgesamt 174 in die Studie eingeschlossenen weiblichen Patienten wurden 31 der Neuropathie-Gruppe zugeordnet und 143 der Vergleichsgruppe, von 962 männlichen Fällen 227 der Neuropathie-Gruppe und 735 der Vergleichsgruppe.

In der Neuropathie-Gruppe waren männliche Probanden zu 4,27% häufiger vertreten als in der Vergleichsgruppe. Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einer Signifikanzniveau von 0,093 zeigte sich eine Tendenz, dass in dieser Kohorte das Risiko einer Neuropathie für männliche Probanden erhöht, bzw. für weibliche Probandinnen erniedrigt ist.

Nach binär logistischer Regression mit allen unabhängigen Variablen zeigte sich kein Einfluss des Geschlechts auf die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Neuropathie.



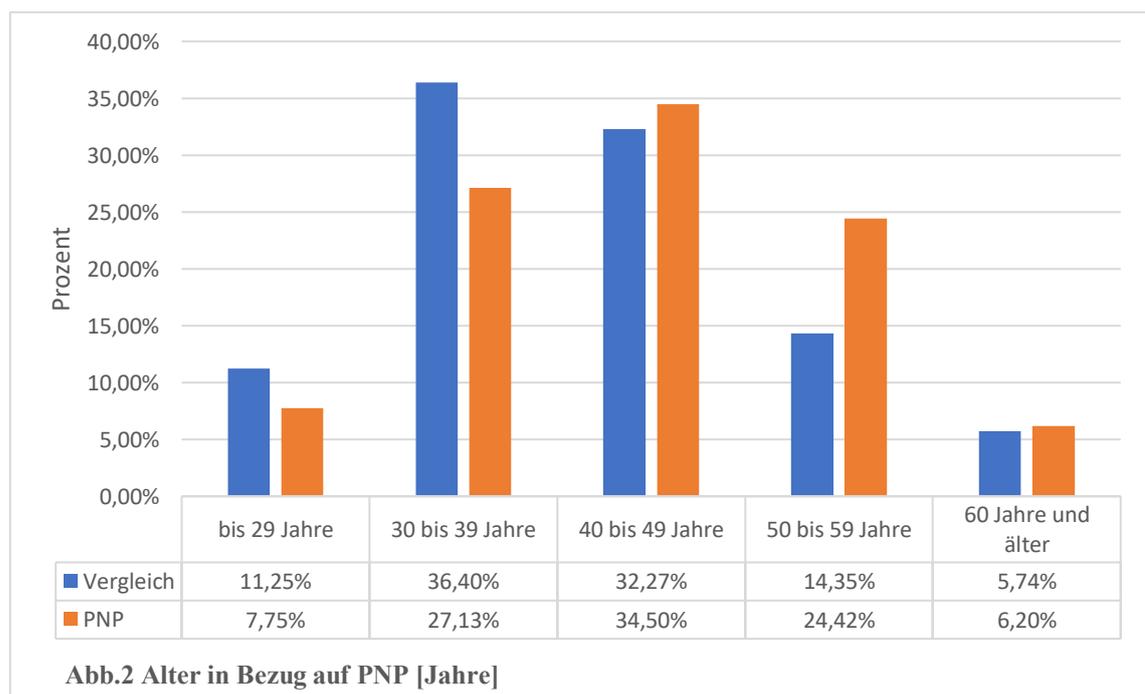
3.2 Alter

Das durchschnittliche Alter der Gesamtkohorte betrug 42 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung mittleren Alters, also zwischen 30 und 59 Jahren (83,8%). Insgesamt waren wenige Patienten unter 30 (10,4%) und wenige Patienten über 60 (5,8%) Jahre alt.

Unterteilte man die beiden Kohorten in verschiedene Altersgruppen (siehe Abb. 2) und verglich die Neuropathie-Gruppe mit der Nicht-Neuropathie-Gruppe zeigte sich besonders in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren ein größerer Anteil von Patienten mit Neuropathie. Die Altersgruppen bis 29 und 30 bis 39 waren in der Vergleichsgruppe prozentual häufiger vertreten.

Das durchschnittliche Alter der Neuropathie-Gruppe betrug 44 Jahre und das der Vergleichsgruppe 41 Jahre. Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einer Signifikanzniveau von 0,001 zeigte sich, dass in dieser Kohorte das Risiko einer Neuropathie für ältere Probanden erhöht war.

Nach binär logistischer Regression konnte mit einem Signifikanzniveau von 0,037 ebenfalls gezeigt werden, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hatte, an einer Neuropathie zu erkranken. Der Regressionskoeffizient betrug 0,017, die Wahrscheinlichkeit mit HIV an einer Neuropathie zu erkranken würde also in dieser Studie mit jedem Jahr um 1,7% ansteigen.



3.3 Dauer der HIV-Infektion

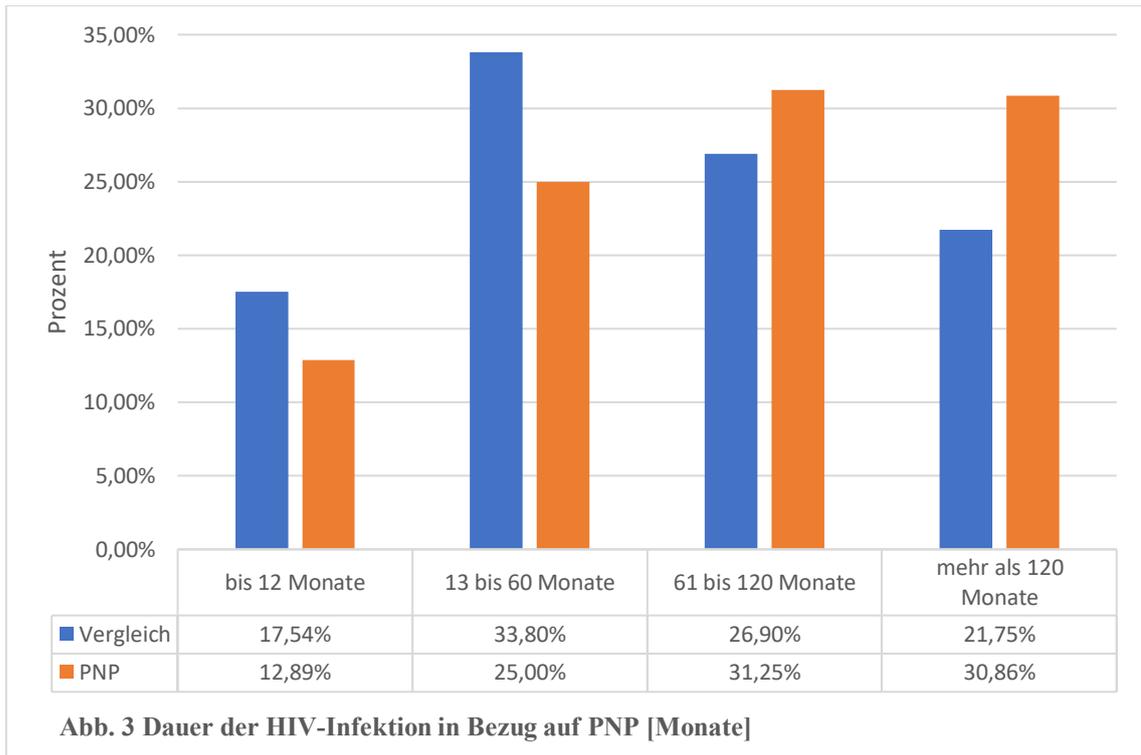
Die durchschnittliche Dauer der HIV-Infektion der Gesamtkohorte betrug 79 Monate, was ungefähr sechseinhalb Jahren entspricht.

Unterteilte man die beiden Kohorten nach der Dauer der bekannten Infektion in verschiedene Gruppen (siehe Abb. 3), zeigte sich ein stetiger Anstieg der Neuropathie-Patienten bis circa 30% in den Gruppen 61 bis 120 Monate (5-10 Jahre) und mehr als 120 Monate (mehr als 10 Jahre). In diesen beiden Gruppen waren die Anteile in der Neuropathie-Gruppe jeweils höher als die Anteile in der Vergleichsgruppe. Die beiden Gruppen bis 12 Monate (bis 1 Jahr) und 13 bis 60 Monate (1-5 Jahre) waren wiederum in der Vergleichsgruppe prozentual häufiger vertreten.

Innerhalb der Neuropathie-Gruppe lag der Mittelwert bei 99 Monaten, was circa 8 Jahren und 3 Monaten entspricht. Der Mittelwert der Nicht-Neuropathie-Gruppe lag zum Vergleich bei 74 Monaten, was sechs Jahren und 2 Monaten entspricht.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,001 zeigte sich, dass in dieser Kohorte das Risiko einer Neuropathie für Probanden mit einer längeren bekannten Infektionsdauer erhöht ist.

Durch eine binär logistische Regression mit einem Signifikanzniveau von 0,007 konnte gezeigt werden, dass die Dauer der HIV-Infektion einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hat, an einer Neuropathie zu erkranken. Hier betrug der Regressionskoeffizient 0,003, was einer Wahrscheinlichkeitserhöhung, an einer Neuropathie zu erkranken, von 0,3% pro Monat (3,6% pro Jahr) entspricht.



3.4 CD4+-Zellzahl

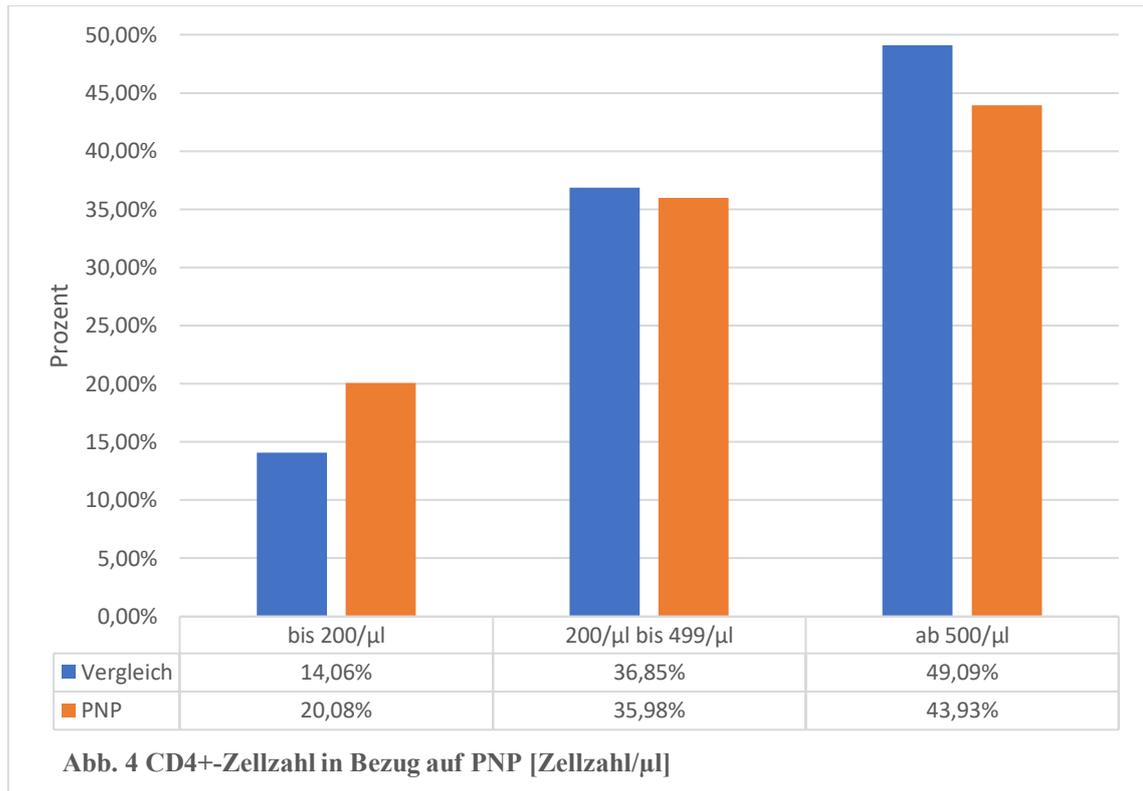
Die durchschnittliche CD4+-Zellzahl der Gesamtkohorte betrug 512,15/ μ l. Die Mehrzahl der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung eine CD4+-Zellzahl von über 500/ μ l (47,9%), was für eine hohe Anzahl von Patienten mit einer erfolgreichen Immunrestitution spricht. Patienten mit einer CD4+-Zellzahl unter 200 machten nur einen geringen Teil (15,4%) der Kohorte aus. Insgesamt zeigt sich also eine Gesamtkohorte mit einem guten Immunstatus.

Unterteilte man die beiden Kohorten in drei CD4+-Zellzahl-Gruppen (siehe Abb. 4) und verglich die Neuropathie-Gruppe mit der Nicht-Neuropathie-Gruppe, zeigte sich in der Neuropathie-Gruppe ein höherer Anteil von Patienten mit einer CD4+-Zellzahl unter 200/ μ l.

Die durchschnittliche CD4+-Zellzahl der Neuropathie-Gruppe betrug 483,00/ μ l und die der Vergleichsgruppe 520,60/ μ l.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,001 zeigte sich, dass in dieser Kohorte das Risiko einer Neuropathie für Probanden mit einer niedrigen CD4+-Zellzahl erhöht ist.

Nach binär logistischer Regression konnte jedoch kein Einfluss mehr festgestellt werden.



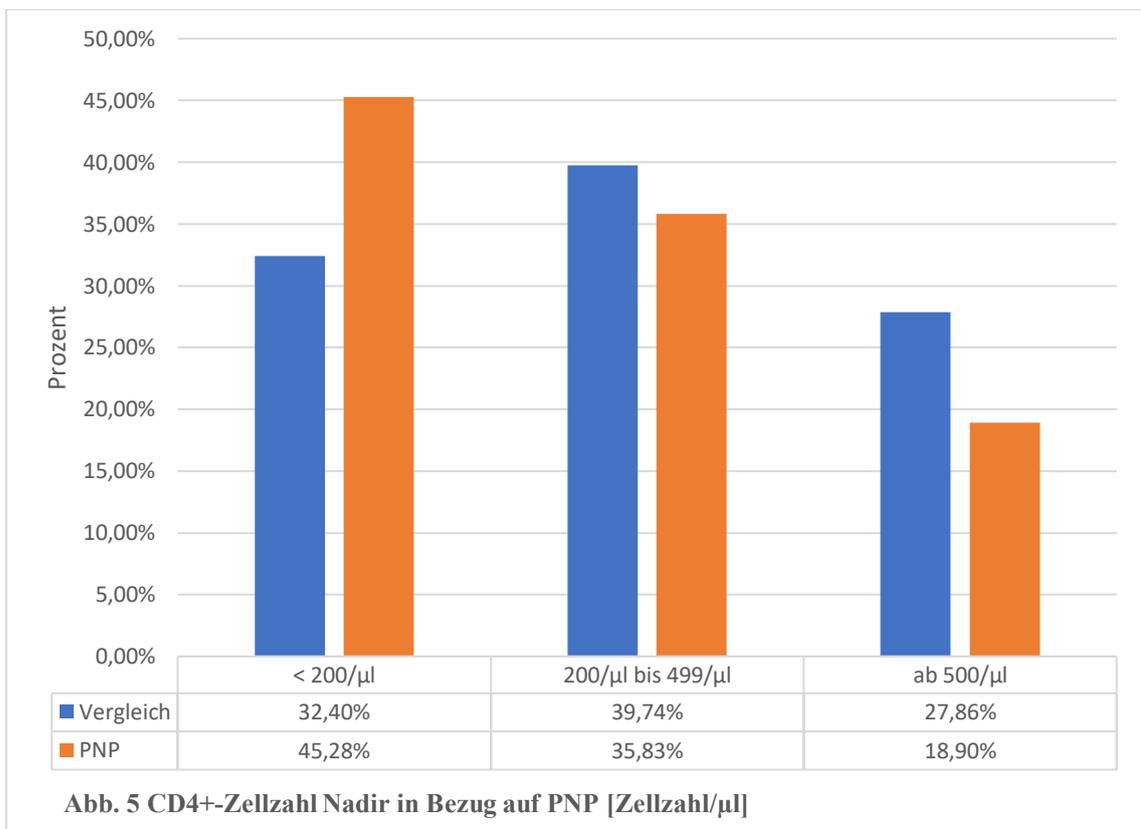
3.5 CD4+-Zellzahl-Nadir

Der durchschnittliche CD4+-Zellzahl-Nadir der Gesamtkohorte betrug 346,19/μl. Mit 35,3% (< 200/μl CD4+-Zellzahl-Nadir), 38,8% (200 bis 499 CD4+-Zellzahl-Nadir) und 25,8% (ab 500/μl CD4+-Zellzahl-Nadir) zeigte sich eine annähernd ausgeglichene Verteilung der Gesamtkohorte auf die drei CD4+-Zellzahl-Nadir-Gruppen.

Unterteilte man die beiden Kohorten in drei CD4+-Zellzahl-Nadir-Gruppen (siehe Abb. 5) und verglich die Neuropathie-Gruppe mit der Nicht-Neuropathie-Gruppe, betrug der durchschnittliche CD4+-Zellzahl-Nadir der Neuropathie-Gruppe 285,90/μl und der der Vergleichsgruppe 364,03/μl; zudem zeigte sich in der Neuropathie-Gruppe ein höherer Anteil von Patienten mit einem CD4+-Zellzahl-Nadir unter 200/μl. In den anderen beiden Gruppen waren die Anteile in der Nicht-Neuropathie-Gruppe dementsprechend jeweils höher als die Anteile in der Neuropathie-Gruppe.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,000 zeigte sich, dass in dieser Kohorte das Risiko einer Neuropathie für Probanden mit einem niedrigeren CD4+-Zellzahl-Nadir erhöht war.

Durch eine binär logistische Regression mit einem Signifikanzniveau von 0,005 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der CD4+-Zellzahl-Nadir einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit hatte, an einer Neuropathie zu erkranken. Hier betrug der Regressionskoeffizient -0,001. Ein Patient mit einem CD4+-Zellzahl-Nadir von 200/ μ l hätte also ein 20% höheres Risiko an einer Neuropathie zu erkranken als ein Patient mit einem Nadir von 400/ μ l.



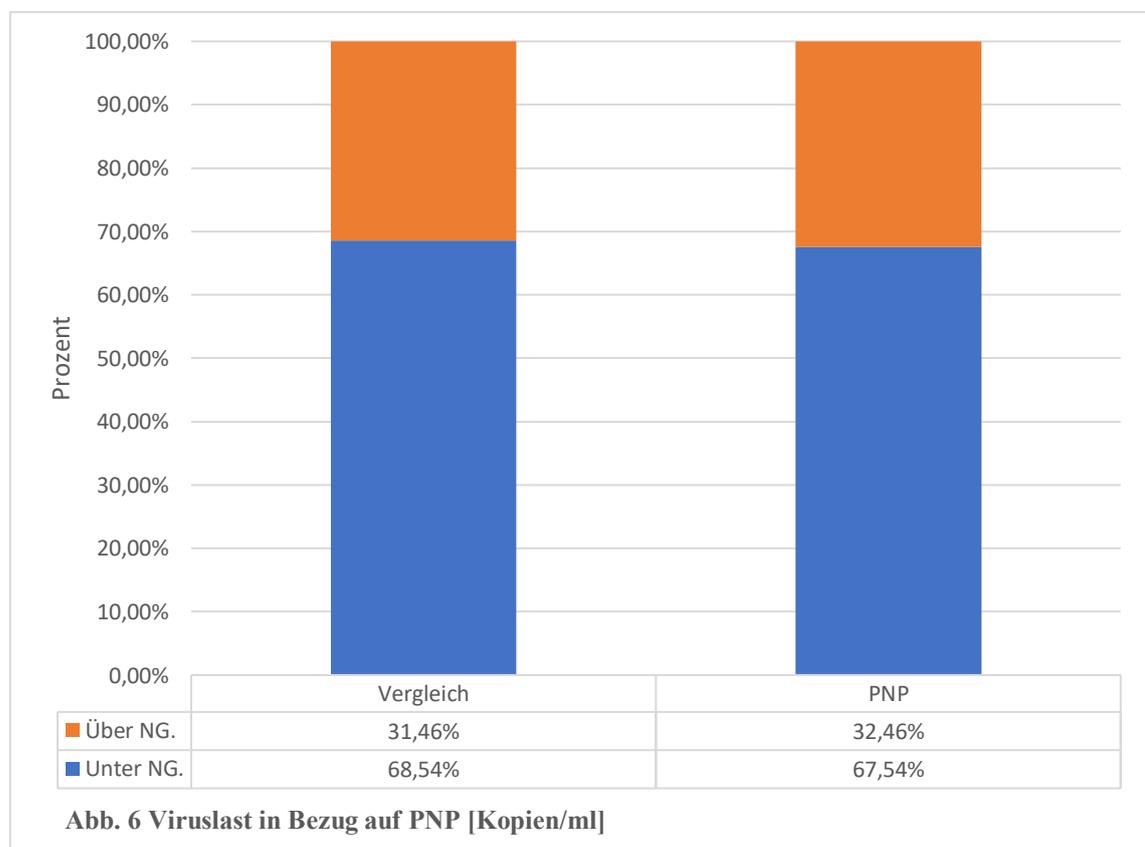
3.6 Viruslast

Die durchschnittliche Viruslast der Gesamtkohorte betrug 13.189,53 Kopien/ml, wobei erwähnt werden sollte, dass durch die Streubreite der Werte eine Durchschnittsviruslast nicht sehr aussagekräftig ist, dadurch dass der Großteil der Gesamtkohorte eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (weniger als 50 Kopien/ml) besaß. So betrug der Median der Viruslast zum Vergleich 1 Kopie/ml.

Die Mehrzahl der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (unter 20 Kopien/ml) (68,3%); bei diesen Patienten bestand demnach zum Zeitpunkt der Untersuchung eine erfolgreiche HIV-Therapie. Patienten mit einer Viruslast von 20 oder mehr Kopien/ml machten dementsprechend einen Teil von 31,7% der Kohorte aus.

Die Verteilung der Patienten innerhalb der beiden Gruppen in unter und über der Nachweisgrenze zeigte nahezu identische Anteile (siehe Abb. 6).

Dementsprechend konnte im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz gezeigt werden. Nach binär logistischer Regression konnte ebenfalls keine Abhängigkeit festgestellt werden.



3.7 Maximale Viruslast

Die durchschnittliche maximale Viruslast der Gesamtkohorte betrug 61.164,11 Kopien/ml. Wobei erwähnt werden sollte, dass durch die Streubreite der Werte eine durchschnittliche maximale Viruslast nicht sehr aussagekräftig ist, so betrug der Median der maximalen Viruslast zum Vergleich 161 Kopien/ml.

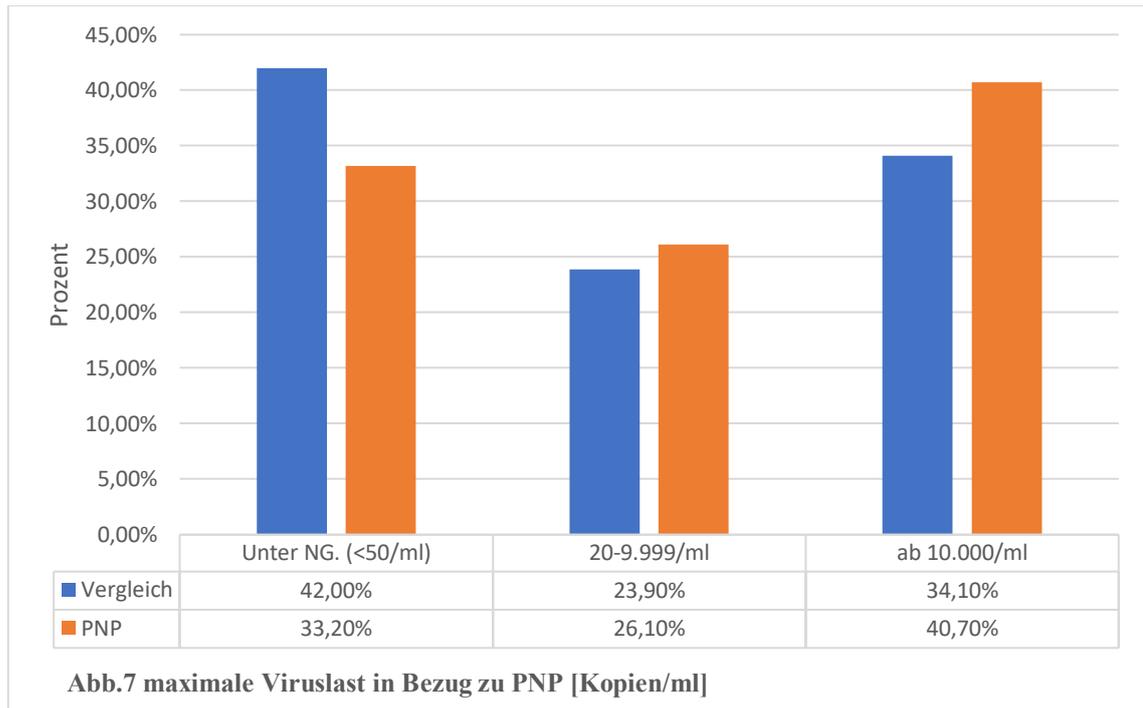
Mit 37,5% (<20 Kopien/ml /unter der Nachweisgrenze), 22,9% (20-9.999 Kopien/ml) und 33,4% (ab 10.000 Kopien/ml) zeigte sich eine annähernd ausgeglichene Verteilung der Gesamtkohorte auf die drei maximalen Viruslast-Gruppen, wobei hierbei erwähnt werden sollte, dass besonders die Patienten mit effektiv supprimierter Viruslast mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einem früheren Zeitpunkt höhere Viruslasten hatten, diese beim Besuch der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf aber nicht mehr angeben konnten und somit nur die Werte, die aktuell gemessen worden waren, mit einberechnet werden konnten.

Unterteilte man die beiden Kohorten in drei maximale Viruslast-Gruppen (siehe Abb. 7) und verglich die Neuropathie-Gruppe mit der Nicht-Neuropathie-Gruppe, zeigte sich in der Neuropathie-Gruppe ein höherer Anteil von Patienten mit einer maximalen Viruslast zwischen 20 und 9.999 Kopien/ml und noch deutlicher ein höherer Anteil von Patienten mit über 10.000 Kopien/ml. Patienten mit einer maximalen Viruslast unter der Nachweisgrenze waren dementsprechend in der Nicht-Neuropathie-Gruppe häufiger vertreten als in der Neuropathie-Gruppe.

Die durchschnittliche maximale Viruslast der Neuropathie-Gruppe betrug 93.586,13 Kopien/ml, der Median 1414 Kopien/ml und die der Vergleichsgruppe 51.681,45 Kopien/ml, der Median 71 Kopien/ml.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,044 zeigte sich, dass in dieser Gruppe das Risiko einer Neuropathie für Probanden mit einer höheren maximalen Viruslast erhöht war.

Nach binär logistischer Regression konnte jedoch kein Einfluss mehr festgestellt werden.

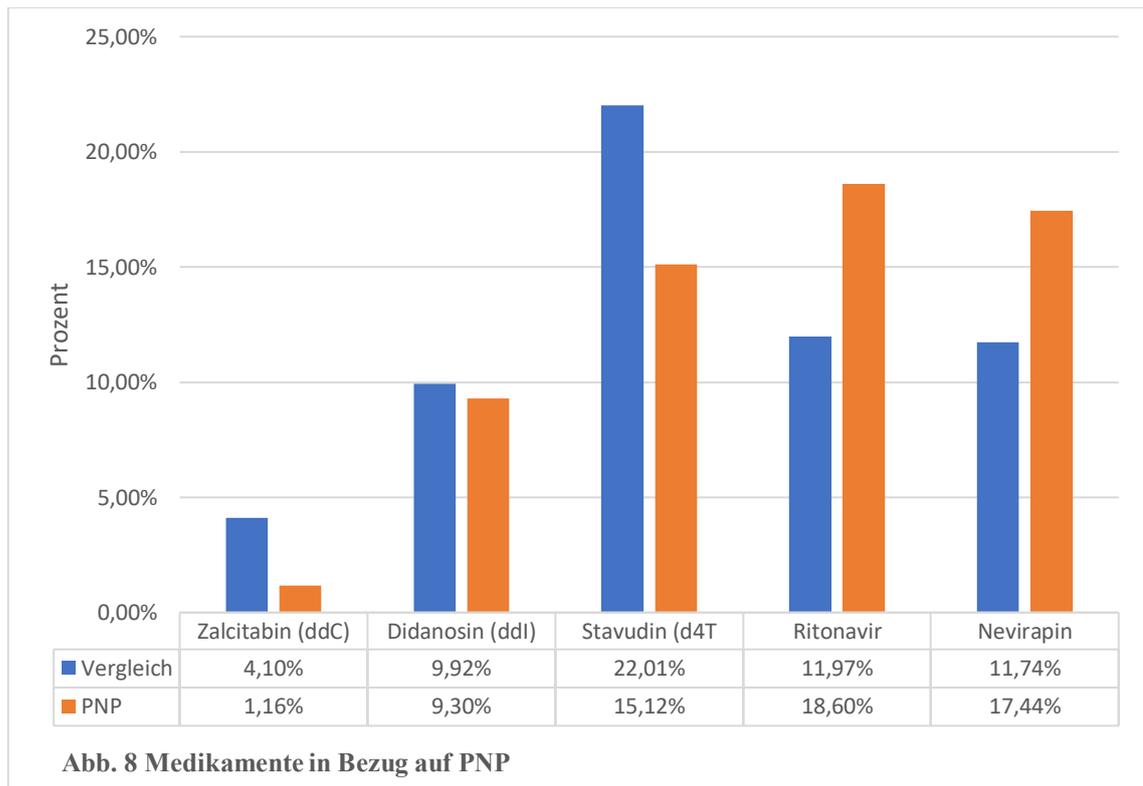


3.8 D-Drugs, Ritonavir und Nevirapin

Betrachtete man die Medikamente, die die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahmen, so zeigten sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit der Verschreibung der einzelnen Medikamente. So war beispielsweise das Medikament Zalcitabin lediglich in 3,4% der Fälle Teil der Medikation, wohingegen Stavudin in über 20% der Fälle Teil der Medikation war. Dies gilt es, bei der Einschätzung der Aussagekraft einzelner Regressionsanalysen und Signifikanzen zu berücksichtigen.

Im Chi-Quadrat-Test zeigten alle in Abbildung 8 gezeigten Medikamente einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Neuropathie außer Didanosin. Zalcitabin und Stavudin hatten dabei einen potenziell protektiven Effekt. Letzteres erklärt sich über Neuropathie-Screening-Untersuchungen vor Aufnahme einer cART, die Patienten mit vorbestehender Neuropathie ausschlossen. Ritonavir und Nevirapin zeigten dagegen mit einem Signifikanzniveau von 0,006 (Ritonavir) und 0,017 (Nevirapin) erhöhtes Auftreten einer PNP.

Durch eine binär logistische Regression wurden alle 46 erfassten Medikamente mithilfe einer Rückwärts-Likelihood-Ratio-Einschlussmethode so gefiltert, dass nur die Medikamente ausgewählt wurden, die mindestens ein Signifikanzniveau von 0,01 aufwiesen, an einer Neuropathie zu erkranken.



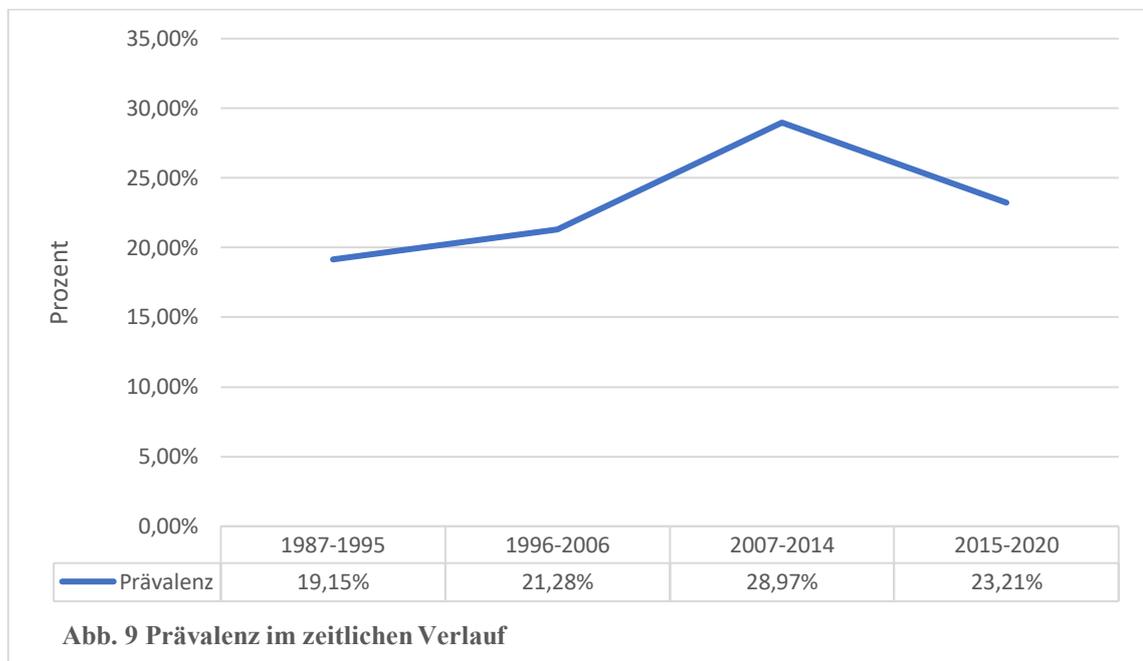
3.9 Zeitlicher Verlauf

Von 1987 bis 2020 wurden insgesamt 1135 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon stellten sich 188 (16,6%) von 1987 bis 1995, 639 (56,3%) von 1996 bis 2006, 252 (22,2%) von 2007 bis 2014 und 56 (4,9%) von 2015 bis 2020 vor. Der überwiegende Teil der Patienten wurden also in der Zeit von 1996-2006 untersucht. Zum Vergleich wurden ausgehend von der Gesamtkohorte der Neuro-HIV Kohorten-Observationsstudie in diesem Zeitraum 52,7% aller Fälle untersucht.

Unterteilte man die beiden Kohorten in die oben beschriebenen zeitlichen Intervalle und verglich die beiden Gruppen, zeigte sich in der Nicht-Neuropathie-Gruppe ein größerer Anteil von Patienten, die in den Jahren 1987-1995 und 1996-2006 vorstellig wurden. Der Anteil der Patienten der Neuropathie-Gruppe war wiederum in der Zeit von 2007-2014 größer. In der Zeit von 2014-2020 war der Anteil in beiden Gruppen ungefähr gleich.

Die höchste Prävalenz für eine Neuropathie bestand in dieser Studie demnach in der Zeit von 2007-2014 (siehe Abb. 9). Von allen in dieser Zeit in die Studie eingeschlossenen Patienten

wurden 28,97% der Neuropathie-Gruppe zugeordnet, zum Vergleich waren es in den anderen Zeitintervallen, 19,15% von 1987-1995, 21,28% von 1996-2006 und 23,21% von 2015-2020.

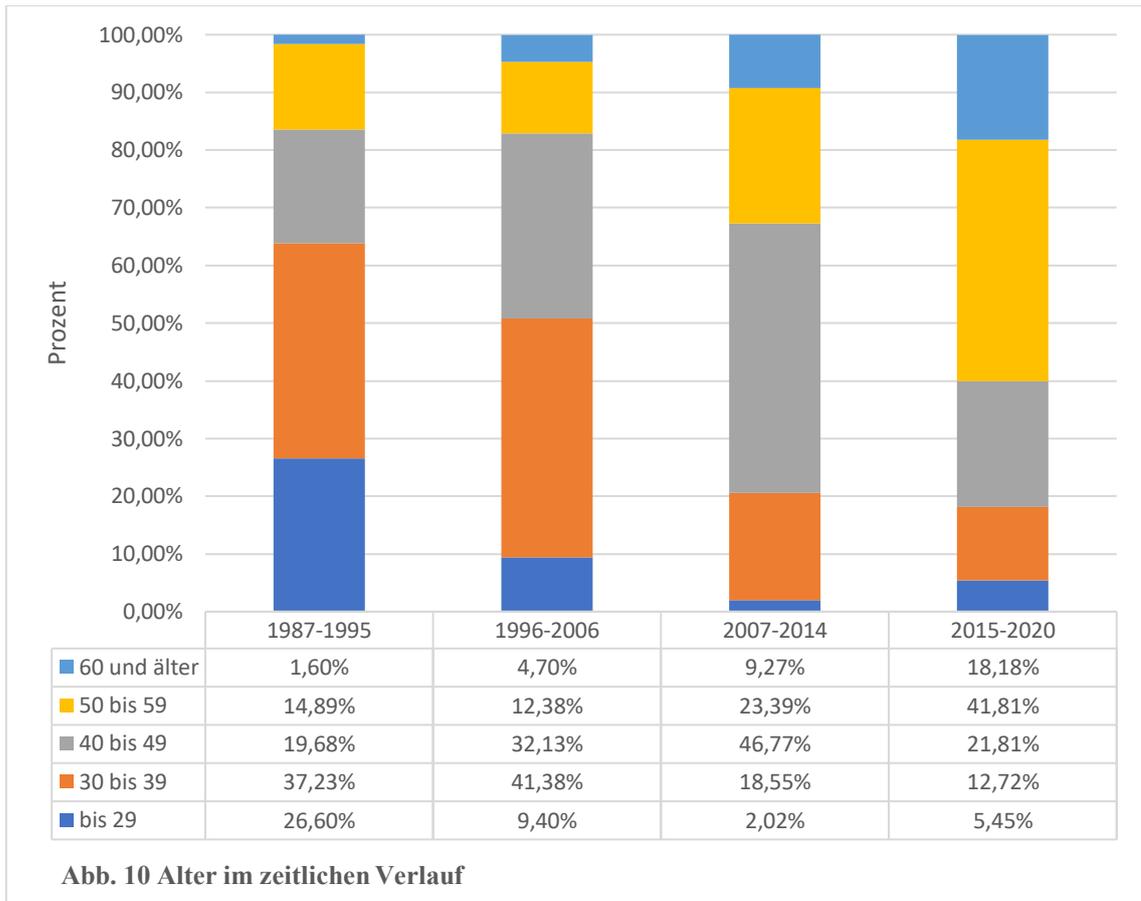


3.10 Alter im zeitlichen Verlauf

Betrachtete man das Alter im zeitlichen Verlauf, konnte man ein stetiges Steigen des Durchschnittsalters von Zeitintervall zu Zeitintervall feststellen. So waren beispielsweise von 1987-1995 noch 26,60% der Patienten unter 30 Jahre alt, wohingegen von 2015-2020 nur noch 5,45% unter 30 Jahre alt waren (siehe Abb. 10).

Das Durchschnittsalter lag von 1987-1995 bei 38 Jahren, 1996-2006 bei 41 Jahren, 2007-2014 bei 47 Jahren und 2015-2020 bei 50 Jahren.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,001 zeigte sich, dass in dieser Kohorte das Alter der Patienten innerhalb der gewählten Zeitintervalle anstieg.

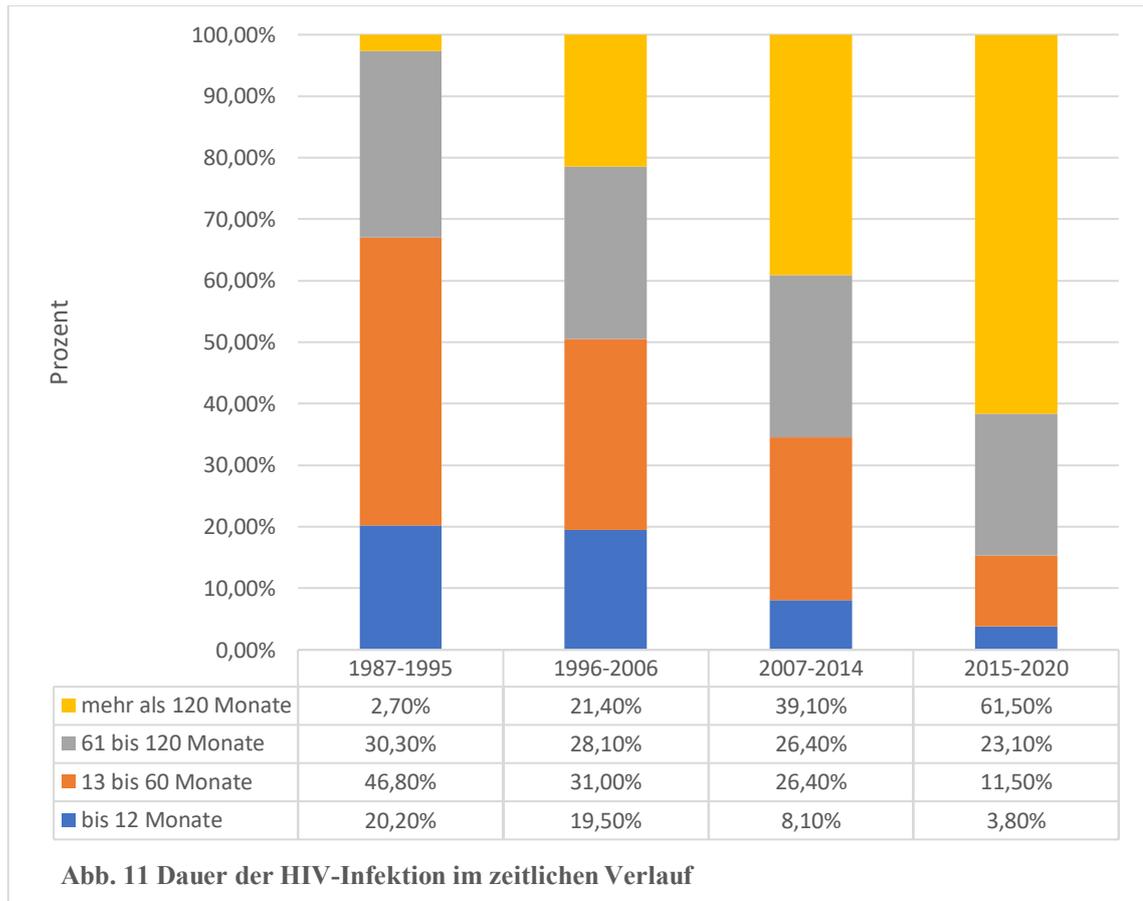


3.11 Dauer der HIV-Infektion im zeitlichen Verlauf

Betrachtete man die Infektionsdauer im zeitlichen Verlauf konnte man einen stetigen Anstieg von Zeitintervall zu Zeitintervall feststellen. So waren es beispielsweise von 1987-1995 nur 2,70% der Patienten mit einer Infektionsdauer von mehr als 10 Jahren (120 Monate), wohingegen es 2015-2020 61,5% waren (siehe Abb. 11)

Die durchschnittliche Infektionsdauer lag von 1987-1995 bei 47 Monaten, 1996-2006 bei 71 Monaten, 2007-2014 bei 110 Monaten und 2015-2020 bei 166 Monaten.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,001 zeigte sich, dass in dieser Kohorte die Infektionsdauer der Patienten innerhalb der gewählten Zeitintervalle anstieg.

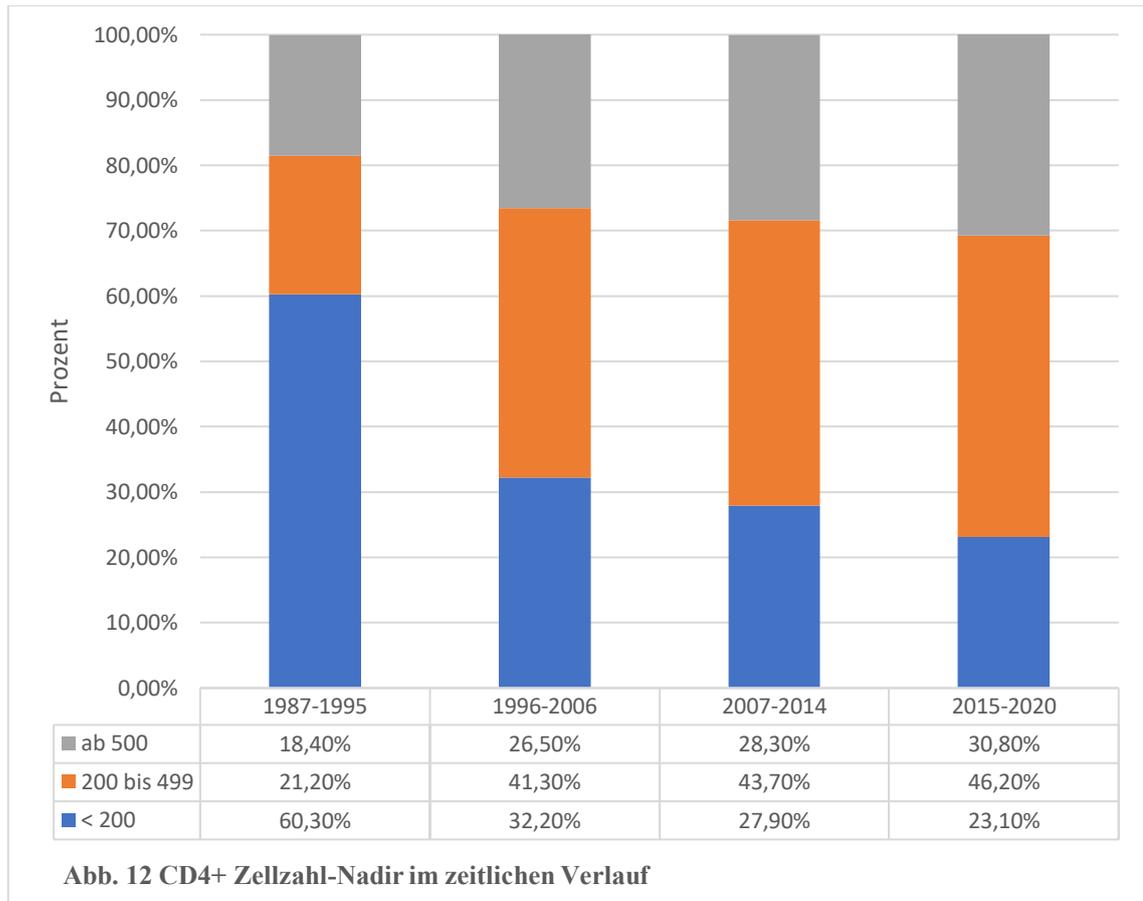


3.12 CD4+-Zellzahl-Nadir im zeitlichen Verlauf

Betrachtete man den CD4+-Zellzahl-Nadir im zeitlichen Verlauf, konnte man einen stetigen Anstieg von Zeitintervall zu Zeitintervall feststellen. So hatten beispielsweise von 1987-1995 noch 60,3%% der Patienten einen CD4+-Zellzahl-Nadir von unter 200, wohingegen es 2015-2020 nur noch 18,4% waren (siehe Abb. 12)

Der durchschnittliche CD4+-Zellzahl-Nadir lag von 1987-1995 bei 232,96/ μ l, 1996-2006 bei 357,82/ μ l, 2007-2014 bei 380,73/ μ l und 2015-2020 bei 430,05/ μ l.

Durch einen Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,001 zeigte sich, dass in dieser Kohorte der CD4+-Zellzahl-Nadir der Patienten innerhalb der gewählten Zeitintervalle anstieg.



4 Diskussion

4.1 Studiendesign

Vergleicht man das Design dieser Studie mit anderen vergleichbaren Studien, lassen sich schnell Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede und daraus resultierende Probleme erkennen.

Aufgrund des Aufwands, der klinischen Umsetzbarkeit und der Kosten wird nicht bei jedem HIV-Patienten routinemäßig eine Elektroneurographie durchgeführt. Auch Patienten mit passenden Symptomen oder klinischen Auffälligkeiten werden nicht immer neurographiert.

So beruht eine PNP-Diagnose in vielen Studien lediglich auf subjektiven Beschwerden des Patienten in Verbindung mit einem klinisch-neurologisch auffälligen Befund (Schifitto et al., 2002; Morgello et al., 2004; Ellis et al., 2010). Umgekehrt gibt es aber auch Studien, in denen allein das Ergebnis der Elektroneurographie als Kriterium für eine PNP oder Nicht-PNP herangezogen wurde (Husstedt et al., 2000).

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls das Abschneiden der Patienten in der Elektroneurographie als entscheidendes Kriterium für oder gegen die Diagnose einer Neuropathie gewählt. Durch zusätzliches Einbeziehen subjektiver Beschwerden und klinischer Befunde der Patienten wäre zwar eine deutlichere Differenzierung der beiden Gruppen möglich gewesen, es hätte aber die der Studie zugrunde liegende Zahl der Patienten um ein Vielfaches reduziert und damit eine statistische Aussagekraft der zeitlich differenzierten Inzidenz innerhalb der HIV-Historie deutlich erschwert.

In einer Studie von Tagliati et al. waren 25% (Skopelitis et al., 2006 sogar 64%) aller Patienten trotz auffälliger Neurographie subjektiv ohne Beschwerden (subklinisch) und 20% aller Patienten mit klinischen Beschwerden ohne pathologische Neurographie (Tagliati et al., 1999). Diese Zahlen gilt es bei der Analyse der Daten zu berücksichtigen.

Zusätzlich zu beachten gilt, dass sowohl subjektive Beschwerden als auch klinisch-neurologische Untersuchungsbefunde sehr stark von der untersuchten und untersuchenden Person abhängen, was eine Interpretation der Befunde zusätzlich erschwert. Eine korrekt durchgeführte Elektroneurographie stellt hingegen einen validen, reliablen und objektivierbaren Befund dar, auch wenn eine gewisse Messungenauigkeit und Interuntersuchervariabilität in Betracht gezogen werden müssen.

4.2 Patientenkollektiv

Mit 1135 in die Studie eingeschlossenen Patienten kann von einer ausreichend hohen Zahl für signifikante und aussagekräftige Ergebnisse ausgegangen werden.

Betrachtet man andere Studien im Vergleich, findet man ein heterogenes Bild an Studienpopulationen. In vielen Studien befinden sich die Patienten in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit einer klinisch schwer ausgeprägten oder akuten Symptomatik.

In der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf bestand der Vorteil darin, dass viele der Patienten zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen erschienen und damit einhergehend eine hohe Therapieadhärenz vorausgesetzt werden konnte. Es wurden also nicht nur bereits stark immungeschwächte Patienten in die Studie eingeschlossen, sondern auch langjährig erfolgreich therapierte Patienten ohne Beschwerden.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

Die Geschlechtsverteilung war, wie oben gezeigt, in dieser Studie im Vergleich zu allen HIV-Patienten in Deutschland annähernd repräsentativ. Es konnte herausgearbeitet werden, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Auftrittswahrscheinlichkeit einer distal sensiblen Polyneuropathie hatte. In manchen Studien kann zwar eine Tendenz in Richtung des männlichen Geschlechts festgestellt werden (Morgello et al., 2004; Chen et al., 2013), der allgemeine Konsens zielt jedoch auf eine Unabhängigkeit vom Geschlecht (Marra et al., 1998; Schifitto et al., 2002; Simpson et al., 2006; Skopelitis et al., 2006; Ellis et al., 2010; Evans et al., 2011; Robinson-Papp et al., 2012).

Betrachtete man das Alter der Patienten, zeigte sich eine Abhängigkeit im Chi-Quadrat-Test und eine Tendenz in der binär logistischen Regression. Es ist also von einem Einfluss des Alters auszugehen. Der Vorteil der Regression besteht darin, dass das Alter sowie alle anderen Faktoren getrennt voneinander betrachtet werden können und ihr Einfluss unabhängig von anderen Variablen dargestellt werden kann. Dadurch zeigte sich, dass das Alter der Patienten sogar noch einen Einfluss hatte, wenn man es getrennt von der Dauer der HIV-Infektion betrachtete. Dies ist bemerkenswert, da diese beiden Variablen sehr stark miteinander korrelieren.

Betrachtet man die Risikofaktoren für eine distal symmetrische Polyneuropathie unabhängig von einer HIV-Infektion, so scheint es nicht verwunderlich, dass eine altersabhängige Risikoerhöhung bestand.

Auch diese Variable stimmte mit dem größten Teil der anderen Studien zu diesem Thema überein (Morgello et al., 2004; Watters et al., 2004; Lichtenstein et al., 2005; Skopelitis et al., 2006; Ances et al., 2009; Ellis et al., 2010; Maritz et al., 2010; Nakamoto et al., 2010; Banerjee et al., 2011; Evans et al., 2011). So konnten Watters et al., 2004 beispielsweise zeigen, dass in der untersuchten Kohorte über 50-jährige zu 50,4% eine distal symmetrische Polyneuropathie aufwiesen und 20 bis 40-jährige lediglich zu 19,6%.

Für die Variable „Dauer der HIV-Infektion“ zeigte sich in dieser Studie zwar eine Signifikanz sowohl im Chi-Quadrat-Test als auch in der binär logistischen Regression, jedoch fand sich dies in anderen Studien nicht bestätigt (Morgello et al., 2004; Skopelitis et al., 2006; Ellis et al., 2010; Nakamoto et al., 2010; Banerjee et al., 2011).

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist die starke einseitige Korrelation zwischen Alter und Dauer- der HIV-Infektion. Ein hohes Alter bedeutet nicht automatisch eine lange Dauer der HIV-Infektion, umgekehrt jedoch impliziert eine lange Dauer der HIV-Infektion ein höheres Alter.

Dennoch gibt es auch hier Studien, die analog zur vorliegenden Studie eine Abhängigkeit von der Dauer der HIV-Infektion zeigen konnten (Ances et al., 2009; Robinson-Papp et al., 2012).

Die CD4+-Zellzahl war zu Beginn der Pandemie ein wichtiger Parameter für den weiteren Verlauf der Krankheit und auch hinweisgebend für die Auftretswahrscheinlichkeit einer distal symmetrischen Polyneuropathie (Childs et al., 1999; Schifitto et al., 2002). Man ging davon aus, dass eine Immunsuppression in Form einer niedrigen CD4+-Zellzahl ausschlaggebend bei der Entwicklung einer DSP sei.

Dies änderte sich jedoch mit der Einführung der cART und der damit einhergehenden Immunrestitution, bei der sich die CD4+-Zellzahl in vielen Fällen wieder erhöhen ließ. Dementsprechend zeigten neuere Studien, dass die aktuelle CD4+-Zellzahl eher keinen Einfluss auf das Auftreten einer distal symmetrischen Polyneuropathie hat (Morgello et al., 2004; Watters et al., 2004; Pettersen et al., 2006; Skopelitis et al., 2006; Nakamoto et al., 2010; Ellis et al., 2010; Robinson-Papp et al., 2012; Evans et al., 2011; Banerjee et al., 2011; Chen et al., 2013).

Auch in dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die aktuelle CD4+-Zellzahl keinen signifikanten Einfluss hat. Zwar zeigte sich im Chi-Quadrat-Test noch ein solcher, in der binär logistischen Regression konnte er jedoch nicht bestätigt werden.

Angesichts dieser Tatsache kam die Überlegung auf, dass bei therapierten Patienten mit höheren CD4+-Zellzahlen nicht die aktuelle, sondern die niedrigste jemals gemessene CD4+-Zellzahl, der CD4+-Zellzahl Nadir, ein deutlich besserer Prädiktor für neurologische Komplikationen der HIV-Infektion wie beispielsweise eine distal symmetrische sensible Polyneuropathie, sein könnte. Hintergrund war, dass der Körper eine Art „Immungedächtnis“ hat, so dass, wenn man in der Vergangenheit bereits an einer ausgeprägten Immunschwäche gelitten hat, trotz cART eine erhöhte Vulnerabilität des Immunsystems bestehen bleibt.

Der CD4+-Zellzahl Nadir entspricht in den allermeisten Fällen der CD4+-Zellzahl, die vor Beginn einer cART gemessen wurde, dadurch lassen sich dann auch die Ergebnisse der älteren Studien erklären.

Ein häufigeres Auftreten von distal symmetrischen Polyneuropathien abhängig vom CD4+-Zellzahl-Nadir konnte in den meisten Studien gezeigt werden (Watters et al., 2004; Lichtenstein et al., 2005; Skopelitis et al., 2006; Nakamoto et al., 2010; Ellis et al., 2010; Evans et al., 2011; Banerjee et al., 2011).

Auch in der Subkohorte der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf konnte dieser Zusammenhang sowohl mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests als auch mithilfe der binär logistischen Regression gezeigt werden.

Eine ähnliche Entwicklung konnte auch bei der Variablen „Viruslast“ beobachtet werden. So zeigten Studien zu Anfang der Pandemie noch eine starke Abhängigkeit des Auftretens einer distal symmetrischen Polyneuropathie von der aktuell gemessenen Viruslast (Childs et al., 1999; Tagliati et al., 1999), nach Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie wurde jedoch auch diese Behauptung korrigiert (Watters et al., 2004; Morgello et al., 2004; Skopelitis et al., 2006; Ances et al., 2009; Nakamoto et al., 2010; Robinson-Papp et al., 2012; Chen et al., 2013) und durch den Ausgangswert der Viruslast ersetzt werden.

Es ist also relevanter, wie hoch die Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns war, als zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt (Lichtenstein et al., 2005; Pettersen et al., 2006; Simpson et al., 2006). Man geht davon aus, dass trotz Immunrestitution im Rahmen einer cART eine Immunschwäche infolge des „Immungedächtnisses“ fortbesteht.

Im in der vorliegenden Studie untersuchten Patientenkollektiv war sowohl der Chi-Quadrat-Test als auch die binär logistische Regression für das häufigere Auftreten einer Neuropathie bei Patienten mit höherer Viruslast nicht signifikant, was sich mit der aktuellen Studienlage deckt. Bezüglich der maximalen Viruslast konnte im Chi-Quadrat-Test eine Abhängigkeit gezeigt werden, die sich in der binär logistischen Regression jedoch nicht bestätigen ließ.

Heutzutage liegt die Viruslast bei Patienten mit einer effizienten Therapie in der Regel unter der Nachweisgrenze der gängigen Test-Kits. Es ist also von äußerster Wichtigkeit, in der Anamnese während der ersten Konsultation stets sowohl den CD4+-Zellzahl-Nadir als auch die initiale Viruslast vor Therapiebeginn zu erfragen, um zusätzliche wichtige Informationen über das Risiko für neurologische Komplikationen wie eine distal symmetrische Polyneuropathie zu erlangen.

Die in der Einleitung bereits beschriebene Differentialdiagnose zur distal symmetrischen Polyneuropathie ist die antiretroviral toxische Neuropathie, die klinisch und elektroneurographisch in der Regel nicht voneinander zu unterscheiden sind. Als Medikamente, die solch eine antiretroviral toxische Neuropathie als Nebenwirkung erzeugen können, sind vor allem die dideoxynukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (D-Drugs) bekannt (Berger et al., 1993; Browne et al., 1993; Moyle und Sadler, 1998; Ellis et al., 2010; Nakamoto et al., 2010). Dazu zählen die Medikamente Zalcitabin, Didanosin und Stavudin. Eine Kombination dieser Medikamente steigerte das Risiko für eine ATN mit stärkeren Symptomen (Moore et al., 2000; Skopelitis et al., 2006).

Durch die Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie konnte in vielen Fällen die Dosis der Einzelmedikamente reduziert werden. Eine Dosisreduktion der D-Drugs hatte zur Folge, dass sowohl bei Patienten mit bestehender ATN eine deutliche Besserung bis zur Symptomfreiheit eintrat als auch bei Patienten, die bisher nicht von einer ATN betroffenen waren, die Erkrankungswahrscheinlichkeit deutlich reduziert werden konnte. Diese Beobachtung und die Tatsache, dass Medikamente dieser Gruppe heutzutage aufgrund der Nebenwirkungen und aufgrund der Vielzahl neuerer Medikamente mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil deutlich seltener verschrieben werden, sind der Grund, warum in vielen neueren Studien D-Drugs nicht mehr als Risikofaktor ausgemacht werden konnten (Schifitto et al., 2002; Morgello et al., 2004; Simpson et al., 2006; Banerjee et al., 2011; Robinson-Papp et al., 2012).

In der Subpopulation der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf konnte ebenfalls kein häufigeres Auftreten einer Neuropathie bei Patienten unter D-Drugs festgestellt werden. Für das Medikament Stavudin konnte in der binär logistischen Regression sogar ein protektiver Effekt festgestellt werden.

Grund für dieses Ergebnis ist vermutlich zum einen, wie weiter oben bereits erwähnt, die Tatsache, dass alle Patienten vor Beginn einer Therapie mit D-Drugs obligatorisch eine Neurographie erhielten und das jeweilige Medikament nur bekamen, wenn diese Messung keine pathologischen Ergebnisse zeigte. Durch dieses Verfahren wurden alle Patienten mit einer bestehenden Neuropathie bereits vor Therapiebeginn herausgefiltert. Patienten mit unauffälligen Messungen wurden primär in die Vergleichskohorte aufgenommen. Vor dem Hintergrund, dass ansonsten Neurographien eher beschwerdeorientiert durchgeführt wurden, wurde das Bild zusätzlich verzerrt.

Zum anderen konnte durch die engmaschige Betreuung der Patienten in der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf die antiretroviral toxische Neuropathie weitestgehend sicher von der distal symmetrischen Neuropathie unterschieden und die entsprechende Medikation daraufhin angepasst werden.

Grund dafür ist, dass die medikamentös-toxisch induzierte Polyneuropathie in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer neurotoxischen Medikation auftritt, einen abrupten Krankheitsbeginn und rasch fortschreitenden Verlauf zeigt und so, trotz der Schwierigkeit, sie klinisch von der HI-Virus assoziierten, distal symmetrischen Neuropathie zu unterscheiden, bei aufmerksamer Anamnese und regelmäßigen Kontrollen detektiert werden kann.

Studien zur Häufigkeit einer ATN unter Protease-Inhibitor-Therapie zeigten jedoch keine signifikanten Ergebnisse (Ellis et al., 2008; Evans et al., 2011). Vermaak et al. konnte 2015 zeigen, dass eine kombinierte Therapie mit Proteaseinhibitoren und dideoxynukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Provokation einer Neuropathie zeigte als eine alleinige D-Drug Therapie.

Diese Beobachtung, verbunden mit der weniger eindeutigen Studienlage zu Neuropathie unter Proteaseinhibitoren, spricht dafür, dass bestimmte PIs zwar ebenfalls ein gewisses, dosisabhängiges neurotoxisches Potenzial besitzen, dieses aber wahrscheinlich deutlich geringer als das der D-Drugs ist.

Wie im Studiendesign bereits beschrieben, zeigt sich in der Definition einer HIV-assoziierten Neuropathie in den herangezogenen Vergleichsstudien ein sehr heterogenes Bild. Durch diesen Umstand, verbunden mit den ebenfalls sehr divergierenden Studienpopulationen - manche mit einem hohen Anteil an Patienten mit dem Vollbild einer AIDS-Erkrankung, andere wiederum mit einer sehr gut therapierten Studienpopulation - ergeben sich für Prävalenz und Inzidenz stark unterschiedliche Zahlen; ein Vergleich der Studien ist äußerst schwierig.

Trotzdem sollen die in der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf Inzidenzen und Prävalenzen in Bezug zur Studienlage dargestellt werden.

Durch die oben beschriebenen Unterschiede ergaben sich für die asymptomatische distal symmetrische Neuropathie Werte zwischen 13% (Morgello et al., 2004) und 78% (Vermaak et al., 2015) und für die symptomatische DSP Werte zwischen 13% (Skopelitis et al., 2006) und 52% (Simpson et al., 2006). Studien, die nicht zwischen asymptomatischer und symptomatischer Neuropathie differenzierten, zeigten Prävalenzen zwischen 13% (Childs et al., 1999) und 59% (Ellis et al., 2010). Insgesamt wurden 23 Studien zu Prävalenzen und Inzidenzen überprüft (Marra et al., 1998; Childs et al., 1999; Tagliati et al., 1999; Husstedt et al., 2000; Schifitto et al., 2002; Morgello et al., 2004; Lichtenstein et al., 2005; Schifitto et al., 2005; Ferrari et al., 2006; Pettersen et al., 2006; Simpson et al., 2006; Skopelitis et al., 2006; Ellis et al., 2008; Ances et al., 2009; Ellis et al., 2010; Maritz et al., 2010; Nakamoto et al., 2010; Banerjee et al., 2011; Anziska et al., 2012; Luma et al., 2012; Robinson-Papp et al., 2012; Chen et al., 2013; Vermaak et al., 2015).

Durch diese Studienübersicht lässt sich die ungefähre Prävalenz für eine HIV-assoziierte Polyneuropathie auf ca. 30% schätzen, wobei man beachten muss, dass der Zeitpunkt der jeweiligen Studie ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die der jeweiligen Studie angegebene Prävalenz hat. So änderten sich über die Jahre einige Faktoren, die das Auftreten einer Neuropathie maßgeblich beeinflusst hatten.

Der sicherlich am einfachsten einzuschätzende Parameter ist das Alter. Hatten Patienten zu Anfang der Pandemie noch eine Lebenserwartung von einigen Monaten bis wenigen Jahren, konnte diese durch die Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie bis zu einer annähernd normalen Lebenserwartung erhöht werden. HIV-Patienten wurden und werden immer älter und somit müsste auch das PNP-Risiko steigen.

Vergleicht man jedoch Studien zu diesem Thema mit ähnlichem Studiendesign und ähnlichen Patientenkohorten, kann festgestellt werden, dass das Risiko einer Neuropathie seit Einführung der Integraseinhibitoren 2007 eher sinkt. Zum einen wurden die Aufklärungs- und Versorgungsstrukturen weltweit kontinuierlich verbessert, sodass bei immer mehr Patienten das Virus immer frühzeitiger entdeckt und erfolgreich supprimiert werden kann, zum anderen, wie oben bereits beschrieben, konnten viele Nebenwirkungen wie die ATN durch die Einführung der besser verträglichen Integraseinhibitoren und der über die Jahre größeren Auswahlmöglichkeit an Medikamenten deutlich verringert werden.

Dieser Verlauf der HIV-assoziierten Polyneuropathien ist auch in der Subpopulation der Neuro-HIV Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf zu erkennen, wenn man die Datenlage von 1996-2006 - in diesem Zeitraum wurden mit Abstand die meisten D-Drugs verschrieben - so wie oben bereits erklärt, interpretiert. In diesem Zeitraum wurden also deutlich mehr initiale Kontrollneurographien vor D-Drug-Therapie durchgeführt, die dementsprechend dafür sorgten, dass die Prävalenz niedriger war als zu erwarten gewesen wäre. Geht man von einer höheren Prävalenz in diesem Zeitintervall aus, steigt die Prävalenz bis in die Mitte der Nuller-Jahre, um anschließend wieder bis zu einem Endwert von 23,21% im Zeitintervall 2015-2020 abzusinken.

Auch das Älterwerden der Kohorte, die längere Infektionsdauer und die bessere Kontrolle des Virus im Laufe der verschiedenen Zeitabschnitte konnte gezeigt werden.

Um die Qualität der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einzuordnen, bedarf es der Einschätzung der Reliabilität, Validität und Objektivität.

Aufgrund der hohen Anzahl an eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu anderen Studien kann von einer hohen Validität dieser Studie ausgegangen werden. Durch die Professionalität der Untersucher in der Neurographie und das Einhalten der Untersuchungsbedingungen ist von einer hohen Reliabilität, Validität und Objektivität auszugehen. Die Objektivität wird durch das alleinige Betrachten der Neurographie zusätzlich gestärkt.

Jedoch werden durch das Nicht-Betrachten der subjektiven Beschwerden und der klinisch-neurologischen Untersuchung einige Patienten ohne Beschwerden trotzdem der Neuropathie-Gruppe zugeordnet und Patienten mit Beschwerden, aber ohne pathologische Neurographie, der Nicht-Neuropathie-Gruppe zugeordnet, worunter die Validität der Studie leidet.

Thema einer zukünftigen Arbeit könnte sein, subjektive Beschwerden und klinisch-neurologische Untersuchung einzubinden.

Aufgrund der nicht-einheitlichen Definition einer Polyneuropathie und unterschiedlicher Kriterien im Studenumfeld ist - wie weiter oben bereits beschrieben - eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt.

Die vorliegende Arbeit war also in der Lage, nahezu alle in der Literatur und in anderen Studien aufgeführten Risiko- beziehungsweise protektiven Faktoren einer HIV-assoziierten Polyneuropathie zu bestätigen. So waren besonders ältere Patienten mit einem niedrigen CD4+-Zellzahl-Nadir, einer hohen maximalen Viruslast und dem aktuellen oder früheren Gebrauch neurotoxischer HIV-Medikamente anfällig für das Auftreten dieser Komplikation.

Anschließend war es Ziel, eine Entwicklung der Prävalenz innerhalb der verschiedenen Episoden der cART-Ära zu zeigen. Es deutete sich an, dass die allgemeine Ansicht der Experten für HIV- assoziierte neurologische Manifestationen bestätigt werden konnte.

Das Auftreten einer HIV-assoziierten Polyneuropathie zeigte seinen Häufigkeitsgipfel in der Mitte der Nullerjahre und konnte in den letzten Jahren reduziert werden.

Dennoch wird diese neurologische Manifestation des Virus weiterhin eine häufige Beobachtung in der Anamnese und klinischen Untersuchung von HIV-Patienten bleiben.

Von daher ist es von äußerster Wichtigkeit, Ärzte, die regelmäßigen Kontakt zu HIV-Patienten haben, über diese Krankheitsentität aufzuklären, damit sie durch Anamnese und körperliche Untersuchung passende Symptome diesem Krankheitsbild zuordnen können und bei Verdacht die Weiterleitung an ein hierauf spezialisiertes Zentrum erfolgen kann , da dort durch das Wissen um die Nebenwirkungen und Interaktionen der kombinierten antiretroviralen Therapie mit anderen Medikamenten, eine HIV-assoziierte Polyneuropathie erfolgreich eingedämmt oder sogar verhindert werden kann. Zusätzlich sollte beim Neuauftreten einer Polyneuropathie differentialdiagnostisch auch an eine mögliche HIV-Erkrankung gedacht werden (Hahn und Husstedt, 2010).

Literaturverzeichnis

- Adkins, J. C.; Noble, S. (1998): Efavirenz. In: *Drugs* 56 (6), 1055-64; discussion 1065-6. DOI: 10.2165/00003495-199856060-00014.
- Alcabes, Philip; Muñoz, Alvaro; Vlahov, David; Friedland, Gerald (1994): Maturity of human immunodeficiency virus infection and incubation period of acquired immunodeficiency syndrome in injecting drug users. In: *Annals of Epidemiology* 4 (1), S. 17–26. DOI: 10.1016/1047-2797(94)90038-8.
- Ananworanich, Jintanat; Hirschel, Bernard; Sirivichayakul, Sunee; Ubolyam, Sasiwimol; Jupimai, Thidarat; Prasithsirikul, Wisit et al. (2006): Absence of resistance mutations in antiretroviral-naïve patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. In: *Antiviral therapy* 11 (5), S. 631–635.
- Ances, Beau M.; Vaida, Florin; Rosario, Debralee; Marquie-Beck, Jennifer; Ellis, Ronald J.; Simpson, David M. et al. (2009): Role of metabolic syndrome components in HIV-associated sensory neuropathy. In: *AIDS (London, England)* 23 (17), S. 2317–2322. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328332204e.
- Antinori, A.; Arendt, G.; Becker, J. T.; Brew, B. J.; Byrd, D. A.; Cherner, M. et al. (2007): Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. In: *Neurology* 69 (18), S. 1789–1799. DOI: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.
- Anziska, Yaacov; Helzner, Elizabeth P.; Crystal, Howard; Glesby, Marshall J.; Plankey, Michael; Weber, Kathleen et al. (2012): The relationship between race and HIV-distal sensory polyneuropathy in a large cohort of US women. In: *Journal of the Neurological Sciences* 315 (1-2), S. 129–132. DOI: 10.1016/j.jns.2011.11.009.
- Arendt, G.; Nolting, T. (2012): Neuro-AIDS in der cART-Ära. In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 80 (8), S. 450–457. DOI: 10.1055/s-0032-1313191.
- Arendt, Gabriele (2007): Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion. Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer (Klinische Neurologie).
- Arya, S. K.; Gallo, R. C.; Hahn, B. H.; Shaw, G. M.; Popovic, M.; Salahuddin, S. Z.; Wong-Staal, F. (1984): Homology of genome of AIDS-associated virus with genomes of human T-cell leukemia viruses. In: *Science (New York, N.Y.)* 225 (4665), S. 927–930. DOI: 10.1126/science.6089333.
- Bacellar, H.; Muñoz, A.; Miller, E. N.; Cohen, B. A.; Besley, D.; Selnes, O. A. et al. (1994): Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. In: *Neurology* 44 (10), S. 1892–1900. DOI: 10.1212/wnl.44.10.1892.
- Baggaley, Rebecca F.; Boily, Marie-Claude; White, Richard G.; Alary, Michel (2006): Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. In: *AIDS (London, England)* 20 (6), S. 805–812. DOI: 10.1097/01.aids.0000218543.46963.6d.
- Banerjee, Sugato; McCutchan, J. Allen; Ances, Beau M.; Deutsch, Reena; Riggs, Patricia K.; Way, Lauren; Ellis, Ronald J. (2011): Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. In: *AIDS (London, England)* 25 (2), F1-6. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328341dd68.

- Barohn, R. J.; Gronseth, G. S.; LeForce, B. R.; McVey, A. L.; McGuire, S. A.; Butzin, C. A.; King, R. B. (1993): Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. In: *Archives of neurology* 50 (2), S. 167–171. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540020045016.
- Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M. T.; Chamaret, S.; Gruest, J. et al. (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In: *Science (New York, N.Y.)* 220 (4599), S. 868–871. DOI: 10.1126/science.6189183.
- Berger, A. R.; Arezzo, J. C.; Schaumburg, H. H.; Skowron, G.; Merigan, T.; Bozzette, S. et al. (1993): 2',3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients. In: *Neurology* 43 (2), S. 358–362. DOI: 10.1212/wnl.43.2.358.
- Berger, Joseph R.; Levy, Robert M. (1993): The neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. In: *Medical Clinics of North America* 77 (1), S. 1–23. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30269-3.
- Berrebi, A.; Puel, J.; Federlin, M.; Gayet, C.; Kobuch, W. E.; Monrozies, X.; Watrigant, M. P. (1987): Transmission du HIV (Human Immunodeficiency Virus) de la mère à l'enfant. A propos de 16 cas. In: *Revue française de gynécologie et d'obstétrique* 82 (1), S. 25–28.
- Bhaskaran, Krishnan; Mussini, Cristina; Antinori, Andrea; Walker, Ann Sarah; Dorrucchi, Maria; Sabin, Caroline et al. (2008): Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *Annals of neurology* 63 (2), S. 213–221. DOI: 10.1002/ana.21225.
- Bischoff, C., R. Dengler, H. C. Hopf: *EMG - NLG* (ISBN 9783131356628) © 2008 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
- Boer, Mark G. J. de; van den Berk, Guido E. L.; van Holten, Natasja; Oryszcyn, Josephine E.; Dorama, Willemien; Moha, Daoud Ait; Brinkman, Kees (2016): Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. In: *AIDS (London, England)* 30 (18), S. 2831–2834. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001279.
- Bradley, Walter G.; Shapshak, Paul; Delgado, Silvia; Nagano, Isao; Stewart, Renee; Rocha, Beatriz (1998): Morphometric analysis of the peripheral neuropathy of AIDS. In: *Muscle Nerve* 21 (9), S. 1188–1195. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199809)21:9<1188::AID-MUS10>3.0.CO;2-O.
- Brenner, Bluma G.; Roger, Michel; Routy, Jean-Pierre; Moisi, Daniela; Ntemgwa, Michel; Matte, Claudine et al. (2007): High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. In: *The Journal of infectious diseases* 195 (7), S. 951–959. DOI: 10.1086/512088.
- Brew, Bruce J.; Tisch, Steve; Law, Matthew (2003): Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. In: *AIDS (London, England)* 17 (7). Online verfügbar unter https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2003/05020/Lactate_concentrations_distinguish_between.24.aspx.
- Brinkman, Kees; ter Hofstede, Hadewych J.M.; Burger, David M.; Smeitink, Jan A.M.; Koopmans, Peter P. (1998): Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. In: *AIDS (London, England)* 12 (14). Online verfügbar unter

https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1998/14000/Adverse_effects_of_reverse_transcriptase.4.aspx.

Brinley, F. J.; Pardo, C. A.; Verma, A. (2001): Human immunodeficiency virus and the peripheral nervous system workshop. In: *Archives of neurology* 58 (10), S. 1561–1566. DOI: 10.1001/archneur.58.10.1561.

Browne, M. J.; Mayer, K. H.; Chafee, S. B.; Dudley, M. N.; Posner, M. R.; Steinberg, S. M. et al. (1993): 2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. In: *The Journal of infectious diseases* 167 (1), S. 21–29. DOI: 10.1093/infdis/167.1.21.

Cameron, D. William; Heath-Chiozzi, Margo; Danner, Sven; Cohen, Calvin; Kravcik, Stephen; Maurath, Clement et al. (1998): Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. In: *The Lancet* 351 (9102), S. 543–549. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04161-5.

Carr, Andrew; Cooper, David A. (2000): Adverse effects of antiretroviral therapy. In: *The Lancet* 356 (9239), S. 1423–1430. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02854-3.

CDC (1982): Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. In: *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 31 (37), 507-8, 513-4.

Charpentier, Charlotte; Nora, Tamara; Tenaillon, Olivier; Clavel, François; Hance, Allan J. (2006): Extensive recombination among human immunodeficiency virus type 1 quasispecies makes an important contribution to viral diversity in individual patients. In: *Journal of virology* 80 (5), S. 2472–2482. DOI: 10.1128/JVI.80.5.2472-2482.2006.

Chen, Huichao; Clifford, David B.; Deng, Lijuan; Wu, Kunling; Lee, Anthony J.; Bosch, Ronald J. et al. (2013): Peripheral neuropathy in ART-experienced patients: prevalence and risk factors. In: *Journal of neurovirology* 19 (6), S. 557–564. DOI: 10.1007/s13365-013-0216-4.

Cherry, Catherine L.; Gahan, Michelle E.; McArthur, Justin C.; Lewin, Sharon R.; Hoy, Jennifer F.; Wesselingh, Steven L. (2002): Exposure to dideoxynucleosides is reflected in lowered mitochondrial DNA in subcutaneous fat. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 30 (3), S. 271–277. DOI: 10.1097/00126334-200207010-00002.

Childs, E. A.; Lyles, R. H.; Selnes, O. A.; Chen, B.; Miller, E. N.; Cohen, B. A. et al. (1999): Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. In: *Neurology* 52 (3), S. 607–613. DOI: 10.1212/WNL.52.3.607.

Chun, T. W.; Carruth, L.; Finzi, D.; Shen, X.; DiGiuseppe, J. A.; Taylor, H. et al. (1997): Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. In: *Nature* 387 (6629), S. 183–188. DOI: 10.1038/387183a0.

Chung, Amy W.; Navis, Marjon; Isitman, Gamze; Centre, Rob; Finlayson, Robert; Bloch, Mark et al. (2011): Activation of NK cells by ADCC responses during early HIV infection. In: *Viral immunology* 24 (2), S. 171–175. DOI: 10.1089/vim.2010.0108.

Clark, S. J.; Saag, M. S.; Decker, W. D.; Campbell-Hill, S.; Roberson, J. L.; Veldkamp, P. J. et al. (1991): High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. In: *The New England journal of medicine* 324 (14), S. 954–960. DOI: 10.1056/NEJM199104043241404.

- Clavel, F.; Brun-Vézinet, F.; Guétard, D.; Chamaret, S.; Laurent, A.; Rouzioux, C. et al. (1986): LAV type II: un second rétrovirus associé au SID A en Afrique de l'Ouest. In: *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* 302 (13), S. 485–488.
- Coffin, J.; Haase, A.; Levy, J. A.; Montagnier, L.; Oroszlan, S.; Teich, N. et al. (1986): Human immunodeficiency viruses. In: *Science (New York, N.Y.)* 232 (4751), S. 697. DOI: 10.1126/science.3008335.
- Cohen, Myron S.; Chen, Ying Q.; McCauley, Marybeth; Gamble, Theresa; Hosseinipour, Mina C.; Kumarasamy, Nagalingeswaran et al. (2011): Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. In: *The New England journal of medicine* 365 (6), S. 493–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.
- Cohen, Myron S.; Chen, Ying Q.; McCauley, Marybeth; Gamble, Theresa; Hosseinipour, Mina C.; Kumarasamy, Nagalingeswaran et al. (2016): Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. In: *The New England journal of medicine* 375 (9), S. 830–839. DOI: 10.1056/NEJMoa1600693.
- Concorde Coordinating Committee (1994): Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. In: *The Lancet* 343 (8902), S. 871–881.
- Cooper, David A.; Heera, Jayvant; Goodrich, James; Tawadrous, Margaret; Saag, Michael; DeJesus, Edwin et al. (2010): Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. In: *The Journal of infectious diseases* 201 (6), S. 803–813. DOI: 10.1086/650697.
- Cooper, David A.; Steigbigel, Roy T.; Gatell, Jose M.; Rockstroh, Jurgen K.; Katlama, Christine; Yeni, Patrick et al. (2008): Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. In: *The New England journal of medicine* 359 (4), S. 355–365. DOI: 10.1056/NEJMoa0708978.
- Cornblath, D. R.; McArthur, J. C. (1988): Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. In: *Neurology* 38 (5), S. 794–796. DOI: 10.1212/wnl.38.5.794.
- Crum-Cianflone, Nancy F.; Moore, David J.; Letendre, Scott; Poehlman Roediger, Mollie; Eberly, Lynn; Weintrob, Amy et al. (2013): Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. In: *Neurology* 80 (4), S. 371–379. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0776.
- Cunningham, Coleen K.; Chaix, Marie-Laure; Rekacewicz, Claire; Britto, Paula; Rouzioux, Christine; Gelber, Richard D. et al. (2002): Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. In: *The Journal of infectious diseases* 186 (2), S. 181–188. DOI: 10.1086/341300.
- Cusini, Alexia; Vernazza, Pietro L.; Yerly, Sabine; Decosterd, Laurent A.; Ledergerber, Bruno; Fux, Christoph A. et al. (2013): Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 62 (1), S. 28–35. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318274e2b0.

- Daar, E. S.; Little, S.; Pitt, J.; Santangelo, J.; Ho, P.; Harawa, N. et al. (2001): Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. In: *Annals of internal medicine* 134 (1), S. 25–29. DOI: 10.7326/0003-4819-134-1-200101020-00010.
- Dadi, Tegene Legese; Kefale, Adane Teshome; Mega, Teshale Ayele; Kedir, Muktar Sano; Addo, Habtamu Acho; Biru, Tessema Tsehay (2017): Efficacy and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Based Regimen as Compared to Zidovudine Based Regimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *AIDS research and treatment* 2017, S. 5792925. DOI: 10.1155/2017/5792925.
- Dalakas, M. C.; Cupler, E. J. (1996): Neuropathies in HIV infection. In: *Bailliere's clinical neurology* 5 (1), S. 199–218.
- Dalakas, M. C.; Pezeshkpour, G. H. (1988): Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. In: *Annals of neurology* 23 Suppl, S38-48. DOI: 10.1002/ana.410230713.
- Dagleish, 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. In: *Nature* 312 (5996), S. 763–767. DOI: 10.1038/312763a0.
- D'Aquila, R. T.; Hughes, M. D.; Johnson, V. A.; Fischl, M. A.; Sommadossi, J. P.; Liou, S. H. et al. (1996): Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. In: *Annals of internal medicine* 124 (12), S. 1019–1030. DOI: 10.7326/0003-4819-124-12-199606150-00001.
- Day, J. J.; Grant, I.; Atkinson, J. H.; Brysk, L. T.; McCutchan, J. A.; Hesselink, J. R. et al. (1992): Incidence of AIDS dementia in a two-year follow-up of AIDS and ARC patients on an initial phase II AZT placebo-controlled study: San Diego cohort. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 4 (1), S. 15–20. DOI: 10.1176/jnp.4.1.15.
- Delta Coordinating Committee (1996): Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. In: *The Lancet* 348 (9023), S. 283–291.
- Dore, Gregory J.; McDonald, Ann; Li, Yueming; Kaldor, John M.; Brew, Bruce J. (2003): Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *AIDS (London, England)* 17 (10), S. 1539–1545. DOI: 10.1097/00002030-200307040-00015.
- Eggers, Christian; Arendt, Gabriele; Hahn, Katrin; Husstedt, Ingo W.; Maschke, Matthias; Neuen-Jacob, Eva et al. (2017): HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. In: *Journal of neurology* 264 (8), S. 1715–1727. DOI: 10.1007/s00415-017-8503-2.
- Eggers, Christian; Hertogs, Kurt; Stürenburg, Hans-Jörg; van Lunzen, Jan; Stellbrink, Hans-Jürgen (2003): Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. In: *AIDS (London, England)* 17 (13), S. 1897–1906. DOI: 10.1097/00002030-200309050-00008.

Ehrenkranz, N. J.; Rubini, J. R. (1983): Pneumocystis carinii pneumonia complicating hemophilia A. In: *The Journal of the Florida Medical Association* 70 (2), S. 116–118.

Elion, Richard; Cohen, Calvin; Gathe, Joseph; Shalit, Peter; Hawkins, Trevor; Liu, Hui C. et al. (2011): Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. In: *AIDS (London, England)* 25 (15), S. 1881–1886. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48.

Ellis, Ronald J.; Badiee, Jayraan; Vaida, Florin; Letendre, Scott; Heaton, Robert K.; Clifford, David et al. (2011): CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. In: *AIDS (London, England)* 25 (14), S. 1747–1751. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd.

Ellis, Ronald J.; Letendre, Scott; Vaida, Florin; Haubrich, Richard; Heaton, Robert K.; Sacktor, Ned et al. (2014): Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 58 (7), S. 1015–1022. DOI: 10.1093/cid/cit921.

Ellis, Ronald J.; Marquie-Beck, Jennifer; Delaney, Patrick; Alexander, Terry; Clifford, David B.; McArthur, Justin C. et al. (2008): Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. In: *Annals of neurology* 64 (5), S. 566–572. DOI: 10.1002/ana.21484.

Ellis, Ronald J.; Rosario, Debralee; Clifford, David B.; McArthur, Justin C.; Simpson, David; Alexander, Terry et al. (2010): Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. In: *Archives of neurology* 67 (5), S. 552–558. DOI: 10.1001/archneurol.2010.76.

El-Sadr, W. M.; Lundgren, J. D.; Neaton, J. D.; Gordin, F.; Abrams, D.; Arduino, R. C. et al. (2006): CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. In: *The New England journal of medicine* 355 (22), S. 2283–2296. DOI: 10.1056/NEJMoa062360.

Eron, Joseph; Yeni, Patrick; Gathe, Joseph; Estrada, Vicente; DeJesus, Edwin; Staszewski, Schlomo et al. (2006): The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. In: *The Lancet* 368 (9534), S. 476–482. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69155-1.

Evans, Scott R.; Ellis, Ronald J.; Chen, Huichao; Yeh, Tzu-min; Lee, Anthony J.; Schifitto, Giovanni et al. (2011): Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. In: *AIDS (London, England)* 25 (7), S. 919–928. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328345889d.

Fanales-Belasio, Emanuele; Raimondo, Mariangela; Suligoj, Barbara; Buttò, Stefano (2010): HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. In: *Annali dell'Istituto superiore di sanita* 46 (1), S. 5–14. DOI: 10.4415/ANN_10_01_02.

Ferrari, Sergio; Vento, Sandro; Monaco, Salvatore; Cavallaro, Tiziana; Cainelli, Francesca; Rizzuto, Nicolò; Temesgen, Zelalem (2006): Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. In: *Mayo Clinic proceedings* 81 (2), S. 213–219. DOI: 10.4065/81.2.213.

Fischl, M. A.; Richman, D. D.; Grieco, M. H.; Gottlieb, M. S.; Volberding, P. A.; Laskin, O. L. et al. (1987): The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-

- related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. In: *The New England journal of medicine* 317 (4), S. 185–191. DOI: 10.1056/NEJM198707233170401.
- Fischl, M. A.; Richman, D. D.; Hansen, N.; Collier, A. C.; Carey, J. T.; Para, M. F. et al. (1990): The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. In: *Annals of internal medicine* 112 (10), S. 727–737. DOI: 10.7326/0003-4819-112-10-727.
- Gallant, Joel E.; Koenig, Ellen; Andrade-Villanueva, Jaime; Chetchotisakd, Ploenchan; DeJesus, Edwin; Antunes, Francisco et al. (2013): Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. In: *The Journal of infectious diseases* 208 (1), S. 32–39. DOI: 10.1093/infdis/jit122.
- Gallo, R. C.; Sarin, P. S.; Gelmann, E. P.; Robert-Guroff, M.; Richardson, E.; Kalyanaraman, V. S. et al. (1983): Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). In: *Science (New York, N.Y.)* 220 (4599), S. 865–867. DOI: 10.1126/science.6601823.
- Gao, F.; Yue, L.; White, A. T.; Pappas, P. G.; Barchue, J.; Hanson, A. P. et al. (1992): Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. In: *Nature* 358 (6386), S. 495–499. DOI: 10.1038/358495a0.
- García, F.; Niebla, G.; Romeu, J.; Vidal, C.; Plana, M.; Ortega, M. et al. (1999): Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication. In: *AIDS (London, England)* 13 (12), S. 1491–1496. DOI: 10.1097/00002030-199908200-00008.
- Gelderblom, H. R.; Ozel, M.; Pauli, G. (1989): Morphogenesis and morphology of HIV. Structure-function relations. In: *Archives of virology* 106 (1-2), S. 1–13. DOI: 10.1007/BF01311033.
- Gonzalez-Duarte, Alejandra; Robinson-Papp, Jessica; Simpson, David M. (2008): Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. In: *Neurologic clinics* 26 (3), 821-32, x. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.04.001.
- Goodkin, Karl; Miller, Eric N.; Cox, Christopher; Reynolds, Sandra; Becker, James T.; Martin, Eileen et al. (2017): Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. In: *The lancet. HIV* 4 (9), e411-e422. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30098-X.
- Gottlieb, M. S.; Groopman, J. E.; Weinstein, W. M.; Fahey, J. L.; Detels, R. (1983): The acquired immunodeficiency syndrome. In: *Annals of internal medicine* 99 (2), S. 208–220. DOI: 10.7326/0003-4819-99-2-208.
- 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. In: *The New England journal of medicine* 305 (24), S. 1425–1431. DOI: 10.1056/NEJM198112103052401.
- Grant, Igor; Franklin, Donald R.; Deutsch, Reena; Woods, Steven P.; Vaida, Florin; Ellis, Ronald J. et al. (2014): Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for

- symptomatic decline. In: *Neurology* 82 (23), S. 2055–2062. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000492.
- Gray, F.; Scaravilli, F.; Everall, I.; Chretien, F.; An, S.; Boche, D. et al. (1996): Neuropathology of early HIV-1 infection. In: *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 6 (1), S. 1–15. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00775.x.
- Griffin JW; Crawford TO; McArthur JC (1998): Peripheral neuropathies associated with HIV infection. In: *The neurology of AIDS*, S. 275–291.
- Gulick, Roy M.; Lalezari, Jacob; Goodrich, James; Clumeck, Nathan; DeJesus, Edwin; Horban, Andrzej et al. (2008): Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. In: *The New England journal of medicine* 359 (14), S. 1429–1441. DOI: 10.1056/NEJMoa0803152.
- Gürtler, L. (2004): SIV als Quelle von HIV Zum Ursprung der humanen Immunschwächeviren aus nicht-humanen Primaten. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47 (7), S. 680–684. DOI: 10.1007/s00103-004-0862-z.
- Guyader, M.; Emerman, M.; Sonigo, P.; Clavel, F.; Montagnier, L.; Alizon, M. (1987): Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. In: *Nature* 326 (6114), S. 662–669. DOI: 10.1038/326662a0.
- Hahn, B. H.; Shaw, G. M.; Cock, K. M. de; Sharp, P. M. (2000): AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. In: *Science (New York, N.Y.)* 287 (5453), S. 607–614. DOI: 10.1126/science.287.5453.607.
- Hahn, K.; Husstedt, I. W. (2010): HIV-assoziierte Neuropathien. In: *Der Nervenarzt* 81 (4), S. 409–417. DOI: 10.1007/s00115-010-2931-x.
- Hall, C. D.; Snyder, C. R.; Messenheimer, J. A.; Wilkins, J. W.; Robertson, W. T.; Whaley, R. A.; Robertson, K. R. (1991): Peripheral neuropathy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. Incidence and relationship to other nervous system dysfunction. In: *Archives of neurology* 48 (12), S. 1273–1274. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530240077026.
- Hammer, S. M.; Katzenstein, D. A.; Hughes, M. D.; Gundacker, H.; Schooley, R. T.; Haubrich, R. H. et al. (1996): A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. In: *The New England journal of medicine* 335 (15), S. 1081–1090. DOI: 10.1056/NEJM199610103351501.
- Hammer, Scott M.; Saag, Michael S.; Schechter, Mauro; Montaner, Julio S. G.; Schooley, Robert T.; Jacobsen, Donna M. et al. (2006): Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society--USA panel. In: *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA* 14 (3), S. 827–843.
- Hardy, W. David; Gulick, Roy M.; Mayer, Howard; Fätkenheuer, Gerd; Nelson, Mark; Heera, Jayvant et al. (2010): Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 55 (5), S. 558–564. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181ee3d82.
- Harrington, Mark; Carpenter, Charles C. J. (2000): Hit HIV-1 hard, but only when necessary. In: *The Lancet* 355 (9221), S. 2147–2152. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02388-6.

- Hazuda, D. J.; Felock, P.; Witmer, M.; Wolfe, A.; Stillmock, K.; Grobler, J. A. et al. (2000): Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. In: *Science (New York, N.Y.)* 287 (5453), S. 646–650. DOI: 10.1126/science.287.5453.646.
- Heaton, R. K.; Clifford, D. B.; Franklin, D. R.; Woods, S. P.; Ake, C.; Vaida, F. et al. (2010): HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. In: *Neurology* 75 (23), S. 2087–2096. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d727.
- Heaton, Robert K.; Franklin, Donald R.; Deutsch, Reena; Letendre, Scott; Ellis, Ronald J.; Casaletto, Kaitlin et al. (2015): Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 60 (3), S. 473–480. DOI: 10.1093/cid/ciu862.
- Heaton, Robert K.; Franklin, Donald R.; Ellis, Ronald J.; McCutchan, J. Allen; Letendre, Scott L.; Leblanc, Shannon et al. (2011): HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. In: *Journal of neurovirology* 17 (1), S. 3–16. DOI: 10.1007/s13365-010-0006-1.
- Hecht, Frederick M.; Busch, Michael P.; Rawal, Bhupat; Webb, Marcy; Rosenberg, Eric; Swanson, Melinda et al. (2002): Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. In: *AIDS (London, England)* 16 (8), S. 1119–1129. DOI: 10.1097/00002030-200205240-00005.
- Henderson, D. K.; Fahey, B. J.; Willy, M.; Schmitt, J. M.; Carey, K.; Koziol, D. E. et al. (1990): Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. In: *Annals of internal medicine* 113 (10), S. 740–746. DOI: 10.7326/0003-4819-113-10-740.
- Herzberg, Uri; Sagen, Jacqueline (2001): Peripheral nerve exposure to HIV viral envelope protein gp120 induces neuropathic pain and spinal gliosis. In: *Journal of Neuroimmunology* 116 (1), S. 29–39. DOI: 10.1016/S0165-5728(01)00288-0.
- Hoffmann, C.; Welz, T.; Sabranski, M.; Kolb, M.; Wolf, E.; Stellbrink, H-J; Wyen, C. (2017): Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. In: *HIV medicine* 18 (1), S. 56–63. DOI: 10.1111/hiv.12468.
- Hoffmann, Christian; Rockstroh, Jürgen (2018): HIV 2018/2019. HIVBUCH. Hamburg: Medizin Fokus Verlag.
- Hofstra, L. Marije; Sauvageot, Nicolas; Albert, Jan; Alexiev, Ivailo; Garcia, Federico; Struck, Daniel et al. (2016): Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 62 (5), S. 655–663. DOI: 10.1093/cid/civ963.
- Holland, N. R.; Stocks, A.; Hauer, P.; Cornblath, D. R.; Griffin, J. W.; McArthur, J. C. (1997): Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. In: *Neurology* 48 (3), S. 708–711. DOI: 10.1212/WNL.48.3.708.
- Hu, W. S.; Temin, H. M. (1990): Retroviral recombination and reverse transcription. In: *Science (New York, N.Y.)* 250 (4985), S. 1227–1233. DOI: 10.1126/science.1700865.
- Husstedt, I. W.; Evers, S.; Reichelt, D.; Grotemeyer, K. H.; Kammer-Suhr, B.; Böckenholt, S.; Heese, C. (2000): Screening for HIV-associated distal-symmetric polyneuropathy in CDC-

- classification stages 1, 2, and 3. In: *Acta neurologica Scandinavica* 101 (3), S. 183–187. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.101003183.x.
- Hymes, Kenneth B.; Greene, Jeffrey B.; Marcus, Aaron; William, Daniel C.; Cheung, Tony; Prose, Neil S. et al. (1981): KAPOSI'S SARCOMA IN HOMOSEXUAL MEN—A REPORT OF EIGHT CASES. In: *The Lancet* 318 (8247), S. 598–600. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)92740-9.
- Johnson, Leigh F.; Lewis, David A. (2008): The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. In: *Sexually transmitted diseases* 35 (11), S. 946–959. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181812d15.
- Jourdain, Gonzague; Ngo-Giang-Huong, Nicole; Le Coeur, Sophie; Bowonwatanuwong, Chureeratana; Kantipong, Pacharee; Leechanachai, Pranee et al. (2004): Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. In: *The New England journal of medicine* 351 (3), S. 229–240. DOI: 10.1056/NEJMoa041305.
- Kahn, J. O.; Walker, B. D. (1998): Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. In: *The New England journal of medicine* 339 (1), S. 33–39. DOI: 10.1056/NEJM199807023390107.
- Kakuda, Thomas N. (2000): Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. In: *Clinical Therapeutics* 22 (6), S. 685–708. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)90004-3.
- Kanki, P. J.; Travers, K. U.; Marlink, R. G.; Essex, M. E.; MBoup, S.; Gueye-NDiaye, A. et al. (1994): Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. In: *The Lancet* 343 (8903), S. 943–946. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90065-5.
- Kaul, S.; Dandekar, K. A.; Schilling, B. E.; Barbhaiya, R. H. (1999): Toxicokinetics of 2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine, stavudine (D4T). In: *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 27 (1), S. 1–12.
- Keet, I. P.; Krijnen, P.; Koot, M.; Lange, J. M.; Miedema, F.; Goudsmit, J.; Coutinho, R. A. (1993): Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. In: *AIDS (London, England)* 7 (1), S. 51–57. DOI: 10.1097/00002030-199301000-00008.
- Kemper, C. A.; Kent, G.; Burton, S.; Deresinski, S. C. (1998): Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 19 (4), S. 367–372. DOI: 10.1097/00042560-199812010-00007.
- Kempf, D. J.; Marsh, K. C.; Kumar, G.; Rodrigues, A. D.; Denissen, J. F.; McDonald, E. et al. (1997): Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 41 (3), S. 654–660. DOI: 10.1128/AAC.41.3.654.
- Keswani, Sanjay C.; Pardo, Carlos A.; Cherry, Catherine L.; Hoke, Ahmet; McArthur, Justin C. (2002): HIV-associated sensory neuropathies. In: *AIDS (London, England)* 16 (16), S. 2105–2117. DOI: 10.1097/00002030-200211080-00002.
- Kiebertz, K.; Simpson, D.; Yiannoutsos, C.; Max, M. B.; Hall, C. D.; Ellis, R. J. et al. (1998): A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. In: *Neurology* 51 (6), S. 1682–1688. DOI: 10.1212/wnl.51.6.1682.

- Kirk, O.; Mocroft, A.; Katzenstein, T. L.; Lazzarin, A.; Antunes, F.; Francioli, P. et al. (1998): Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. EuroSIDA Study Group. In: *AIDS (London, England)* 12 (15), S. 2031–2039. DOI: 10.1097/00002030-199815000-00015.
- Klatzmann, D.; Champagne, E.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Guetard, D.; Hercend, T. et al. (1984): T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. In: *Nature* 312 (5996), S. 767–768. DOI: 10.1038/312767a0.
- Lane, H. C.; Siegel, J. P.; Rook, A. H.; Masur, H.; Gelmann, E. P.; Quinnan, G. V.; Fauci, A. S. (1984): Use of interleukin-2 in patients with acquired immunodeficiency syndrome. In: *Journal of biological response modifiers* 3 (5), S. 512–516.
- Lavreys, Ludo; Baeten, Jared M.; Chohan, Varsha; McClelland, R. Scott; Hassan, Wisal M.; Richardson, Barbra A. et al. (2006): Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 42 (9), S. 1333–1339. DOI: 10.1086/503258.
- Leger, J. M.; Bouche, P.; Bolgert, F.; Chaunu, M. P.; Rosenheim, M.; Cathala, H. P. et al. (1989): The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 52 (12), S. 1369–1374. DOI: 10.1136/jnnp.52.12.1369.
- Letendre, Scott (2016): Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder. In: *Topics in Antiviral Medicine* 19 (4), S. 137–142.
- Letendre, Scott; Marquie-Beck, Jennifer; Capparelli, Edmund; Best, Brookie; Clifford, David; Collier, Ann C. et al. (2008): Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. In: *Archives of neurology* 65 (1), S. 65–70. DOI: 10.1001/archneurol.2007.31.
- Lichtenstein, Kenneth A.; Armon, Carl; Baron, Anna; Moorman, Anne C.; Wood, Kathleen C.; Holmberg, Scott D. (2005): Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40 (1), S. 148–157. DOI: 10.1086/426076.
- Liu, Rong; Paxton, William A.; Choe, Sunny; Ceradini, Daniel; Martin, Scott R.; Horuk, Richard et al. (1996): Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection. In: *Cell* 86 (3), S. 367–377. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80110-5.
- Lockman, Shahin; Hughes, Michael D.; McIntyre, James; Zheng, Yu; Chipato, Tsungai; Conradie, Francesca et al. (2010): Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. In: *The New England journal of medicine* 363 (16), S. 1499–1509. DOI: 10.1056/NEJMoa0906626.
- Luma, Henry Namme; Tchaleu, Benjamin Clet Nguenkam; Doualla, Marie Solange; Temfack, Elvis; Sopouassi, Victor Nicolas King; Mapoure, Yacouba Njankouo; Djientcheu, Vincent-de-Paul (2012): HIV-associated sensory neuropathy in HIV-1 infected patients at the Douala General Hospital in Cameroon: a cross-sectional study. In: *AIDS research and therapy* 9 (1), S. 35. DOI: 10.1186/1742-6405-9-35.

- Lundgren, Jens D.; Babiker, Abdel G.; Gordin, Fred; Emery, Sean; Grund, Birgit; Sharma, Shweta et al. (2015): Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. In: *The New England journal of medicine* 373 (9), S. 795–807. DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
- Malan, D. R.; Krantz, Edrich; David, Neal; Wirtz, Victoria; Hammond, Janet; McGrath, Donnie (2008): Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 47 (2), S. 161–167. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31815ace6a.
- Marcondes, Maria Cecilia G.; Flynn, Claudia; Huitron-Rezendiz, Salvador; Watry, Debbie D.; Zandonatti, Michelle; Fox, Howard S. (2009): Early antiretroviral treatment prevents the development of central nervous system abnormalities in simian immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. In: *AIDS (London, England)* 23 (10), S. 1187–1195. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832c4af0.
- Maritz, Jean; Benatar, Michael; Dave, Joel A.; Harrison, Taylor B.; Badri, Motasim; Levitt, Naomi S.; Heckmann, Jeannine M. (2010): HIV neuropathy in South Africans: frequency, characteristics, and risk factors. In: *Muscle Nerve* 41 (5), S. 599–606. DOI: 10.1002/mus.21535.
- Marra, C. M.; Boutin, P.; Collier, A. C. (1998): Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical settings. In: *Neurology* 51 (6), S. 1678–1681. DOI: 10.1212/WNL.51.6.1678.
- Martin, C.; Solders, G.; Sönnnerborg, A.; Hansson, P. (2000): Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients: a pilot study. In: *Neurology* 54 (11), S. 2120–2127. DOI: 10.1212/wnl.54.11.2120.
- Masur, H.; Michelis, M. A.; Greene, J. B.; Onorato, I.; Stouwe, R. A.; Holzman, R. S. et al. (1981): An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. In: *The New England journal of medicine* 305 (24), S. 1431–1438. DOI: 10.1056/NEJM198112103052402.
- Mattapallil, Joseph J.; Douek, Daniel C.; Hill, Brenna; Nishimura, Yoshiaki; Martin, Malcolm; Roederer, Mario (2005): Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. In: *Nature* 434 (7037), S. 1093–1097. DOI: 10.1038/nature03501.
- McArthur, J. C.; Yiannoutsos, C.; Simpson, D. M.; Adornato, B. T.; Singer, E. J.; Hollander, H. et al. (2000): A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. AIDS Clinical Trials Group Team 291. In: *Neurology* 54 (5), S. 1080–1088. DOI: 10.1212/WNL.54.5.1080.
- McArthur, Justin C.; Brew, Bruce J.; Nath, Avi (2005): Neurological complications of HIV infection. In: *The Lancet Neurology* 4 (9), S. 543–555. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70165-4.
- McGowan, J. P.; Shah, S. S. (2000): Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 46 (5), S. 657–668. DOI: 10.1093/jac/46.5.657.
- McMahon, Deborah K.; Dinubile, Mark J.; Meibohm, Anne R.; Marino, Deborah R.; Robertson, Michael N. (2007): Efficacy, safety, and tolerability of long-term combination antiretroviral therapy in asymptomatic treatment-naïve adults with early HIV infection. In: *HIV clinical trials* 8 (5), S. 269–281. DOI: 10.1310/hct0805-269.

- Mellors, J. W.; Muñoz, A.; Giorgi, J. V.; Margolick, J. B.; Tassoni, C. J.; Gupta, P. et al. (1997): Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. In: *Annals of internal medicine* 126 (12), S. 946–954. DOI: 10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00003.
- Mellors, J. W.; Rinaldo, C. R.; Gupta, P.; White, R. M.; Todd, J. A.; Kingsley, L. A. (1996): Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. In: *Science (New York, N.Y.)* 272 (5265), S. 1167–1170. DOI: 10.1126/science.272.5265.1167.
- Mellors, John W.; Margolick, Joseph B.; Phair, John P.; Rinaldo, Charles R.; Detels, Roger; Jacobson, Lisa P.; Muñoz, Alvaro (2007): Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. In: *JAMA* 297 (21), S. 2349–2350. DOI: 10.1001/jama.297.21.2349.
- Mertelsmann, R.; Welte, K.; Sternberg, C.; O'Reilly, R.; Moore, M. A.; Clarkson, B. D.; Oettgen, H. F. (1984): Treatment of immunodeficiency with interleukin-2: initial exploration. In: *Journal of biological response modifiers* 3 (5), S. 483–490.
- Mildvan, D.; Mathur, U.; Enlow, R. W.; Romain, P. L.; Winchester, R. J.; Colp, C. et al. (1982): Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. In: *Annals of internal medicine* 96 (6 Pt 1), S. 700–704. DOI: 10.7326/0003-4819-96-6-700.
- Milligan, Erin D.; Mehmert, Kristin K.; Hinde, Justin L.; Harvey, Lewis O.; Martin, David; Tracey, Kevin J. et al. (2000): Thermal hyperalgesia and mechanical allodynia produced by intrathecal administration of the human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) envelope glycoprotein, gp120. In: *Brain Research* 861 (1), S. 105–116. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02050-3.
- Mind Exchange Working Group (2013): Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (7), S. 1004–1017. DOI: 10.1093/cid/cis975.
- Mocroft, A.; Katlama, C.; am Johnson; Pradier, C.; Antunes, F.; Mulcahy, F. et al. (2000): AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. In: *The Lancet* 356 (9226), S. 291–296. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02504-6.
- Moore, R. D.; Wong, W. M.; Keruly, J. C.; McArthur, J. C. (2000): Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. In: *AIDS (London, England)* 14 (3), S. 273–278. DOI: 10.1097/00002030-200002180-00009.
- Morgello, Susan; Estanislao, Lydia; Simpson, David; Geraci, Anthony; DiRocco, Alessandro; Gerits, Pieter et al. (2004): HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. In: *Archives of neurology* 61 (4), S. 546–551. DOI: 10.1001/archneur.61.4.546.
- Mou, Joy; Paillard, Florence; Turnbull, Barry; Trudeau, Jeremiah; Stoker, Malcolm; Katz, Nathaniel P. (2013): Efficacy of Qutenza® (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: a meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. In: *Pain* 154 (9), S. 1632–1639. DOI: 10.1016/j.pain.2013.04.044.
- Mouton, Y.; Alfandari, S.; Valette, M.; Cartier, F.; Dellamonica, P.; Humbert, G. et al. (1997): Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS

- reference centres. Fédération National des Centres de Lutte contre le SIDA. In: *AIDS (London, England)* 11 (12), F101-5. DOI: 10.1097/00002030-199712000-00003.
- Moyle, G. J.; Sadler, M. (1998): Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. In: *Drug Safety* 19 (6), S. 481–494. DOI: 10.2165/00002018-199819060-00005.
- Moyle, Graeme (2000): Toxicity of Antiretroviral Nucleoside and Nucleotide Analogues. In: *Drug Safety* 23 (6), S. 467–481. DOI: 10.2165/00002018-200023060-00001.
- Muñoz, A.; Wang, M. C.; Bass, S.; Taylor, J. M.; Kingsley, L. A.; Chmiel, J. S.; Polk, B. F. (1989): Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. In: *American journal of epidemiology* 130 (3), S. 530–539. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115367.
- Nagano, I.; Shapshak, P.; Yoshiok, M.; Xin, K.; Nakamura, S.; Bradley, W. G. (1996): Increased NADPH-diaphorase reactivity and cytokine expression in dorsal root ganglia in acquired immunodeficiency syndrome. In: *Journal of the Neurological Sciences* 136 (1-2), S. 117–128. DOI: 10.1016/0022-510X(95)00317-U.
- Nahmias, A. J.; Weiss, J.; Yao, X.; Lee, F.; Kodosi, R.; Schanfield, M. et al. (1986): EVIDENCE FOR HUMAN INFECTION WITH AN HTLV III/LAV-LIKE VIRUS IN CENTRAL AFRICA, 1959. In: *The Lancet* 327 (8492), S. 1279–1280. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91422-4.
- Nakamoto, Beau K.; McMurtray, Aaron; Davis, James; Valcour, Victor; Watters, Michael R.; Shiramizu, Bruce et al. (2010): Incident neuropathy in HIV-infected patients on HAART. In: *AIDS research and human retroviruses* 26 (7), S. 759–765. DOI: 10.1089/aid.2009.0276.
- Nath, A. (1999): Pathobiology of human immunodeficiency virus dementia. In: *Seminars in neurology* 19 (2), S. 113–127. DOI: 10.1055/s-2008-1040830.
- Nolan, David (2003): Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. In: *Drugs* 63 (23), S. 2555–2574. DOI: 10.2165/00003495-200363230-00001.
- Nottet, Hans S.L.M.; Gendelman, Howard E. (1995): Unraveling the neuroimmune mechanisms for the HIV-1-associated cognitive/motor complex. In: *Immunology Today* 16 (9), S. 441–448. DOI: 10.1016/0167-5699(95)80022-0.
- Obermann, Mark; Katsarava, Zaza; Esser, Stefan; Sommer, Claudia; He, Lan; Selter, Laura et al. (2008): Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. In: *Pain* 138 (1), S. 79–86. DOI: 10.1016/j.pain.2007.11.009.
- Oh, S. B.; Tran, P. B.; Gillard, S. E.; Hurley, R. W.; Hammond, D. L.; Miller, R. J. (2001): Chemokines and glycoprotein120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 21 (14), S. 5027–5035.
- Padua, Elizabeth; Jenkins, Adrian; Brown, Stuart; Bootman, Janet; Paixao, Maria Teresa; Almond, Neil; Berry, Neil (2003): Natural variation of the nef gene in human immunodeficiency virus type 2 infections in Portugal. In: *The Journal of general virology* 84 (Pt 5), S. 1287–1299. DOI: 10.1099/vir.0.18908-0.
- Paice, Judith A.; Ferrans, Carol Estwing; Lashley, Felissa R.; Shott, Susan; Vizgirda, Vida; Pitrak, David (2000): Topical Capsaicin in the Management of HIV-Associated Peripheral Neuropathy.

In: *Journal of Pain and Symptom Management* 19 (1), S. 45–52. DOI: 10.1016/S0885-3924(99)00139-6.

Palella, F. J.; Delaney, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Fuhrer, J.; Satten, G. A. et al. (1998): Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. In: *The New England journal of medicine* 338 (13), S. 853–860. DOI: 10.1056/NEJM199803263381301.

Pardo, Carlos A.; McArthur, Justin C.; Griffin, John W. (2001): HIV neuropathy : Insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. In: *Journal of the Peripheral Nervous System*, S. 21–27.

Pedersen, C.; Lindhardt, B. O.; Jensen, B. L.; Lauritzen, E.; Gerstoft, J.; Dickmeiss, E. et al. (1989): Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 299 (6692), S. 154–157. DOI: 10.1136/bmj.299.6692.154.

Peeters, Martine; Jung, Matthieu; Ayouba, Ahidjo (2013): The origin and molecular epidemiology of HIV. In: *Expert review of anti-infective therapy* 11 (9), S. 885–896. DOI: 10.1586/14787210.2013.825443.

Perlmutter, B. L.; Glaser, J. B.; Oyugi, S. O. (1999): How to recognize and treat acute HIV syndrome. In: *American family physician* 60 (2), 535-42, 545-6.

Persidsky, Y.; Limoges, J. (2001): HIV-1 infection: new treatment paradigms. In: *European journal of clinical investigation* 31 (3), S. 190–192. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2001.00805.x.

Pettersen, Jacqueline A.; Jones, Gareth; Worthington, Catherine; Krentz, Hartmut B.; Keppler, Oliver T.; Hoke, Ahmet et al. (2006): Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. In: *Annals of neurology* 59 (5), S. 816–824. DOI: 10.1002/ana.20816.

Phillips, Tudor J. C.; Cherry, Catherine L.; Cox, Sarah; Marshall, Sarah J.; Rice, Andrew S. C. (2010): Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *PloS one* 5 (12), e14433. DOI: 10.1371/journal.pone.0014433.

Piatak, M.; Saag, M. S.; Yang, L. C.; Clark, S. J.; Kappes, J. C.; Luk, K. C. et al. (1993): High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. In: *Science (New York, N.Y.)* 259 (5102), S. 1749–1754. DOI: 10.1126/science.8096089.

Pilcher, Christopher D.; Tien, Hsiao Chuan; Eron, Joseph J.; Vernazza, Pietro L.; Leu, Szu-Yun; Stewart, Paul W. et al. (2004): Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. In: *The Journal of infectious diseases* 189 (10), S. 1785–1792. DOI: 10.1086/386333.

Portegies, P.; Gans, J. de; Lange, J. M.; Derix, M. M.; Speelman, H.; Bakker, M. et al. (1989): Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 299 (6703), S. 819–821. DOI: 10.1136/bmj.299.6703.819.

Price, Richard W.; Spudich, Serena (2008): Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. In: *The Journal of infectious diseases* 197 Suppl 3, S294-306. DOI: 10.1086/533419.

- Prufer, Alexandra; Osvaldo, Nascimento; Orlando, Garcia (2000): Distal Sensory Polyneuropathy in a Cohort of HIV-Infected Children Over Five Years of Age. In: *Pediatrics* (106), e35.
- Rai, Mohammad A.; Pannek, Sam; Fichtenbaum, Carl J. (2018): Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. In: *Expert opinion on emerging drugs* 23 (2), S. 149–157. DOI: 10.1080/14728214.2018.1474202.
- Reisler, Ronald B.; Han, Cong; Burman, William J.; Tedaldi, Ellen M.; Neaton, James D. (2003): Grade 4 Events Are as Important as AIDS Events in the Era of HAART. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 34 (4). Online verfügbar unter https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2003/12010/Grade_4_Events_Are_as_Important_as_AIDS_Events_in.4.aspx.
- Rizzuto, N.; Cavallaro, T.; Monaco, S.; Morbin, M.; Bonetti, B.; Ferrari, S. et al. (1995): Role of HIV in the pathogenesis of distal symmetrical peripheral neuropathy. In: *Acta neuropathologica* 90 (3), S. 244–250. DOI: 10.1007/BF00296507.
- RKI (2022): HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Hg. v. RKI. Internet. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 01.12.2022.
- Robert Hogg; Viviane Lima; Jonathan A C Sterne; Sophie Grabar; Manuel Battegay; Mojgan Bonarek et al. (2008): Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. In: *The Lancet* 372 (9635), S. 293–299. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61113-7.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Epidemiologisches Bulletin 46/2019. HIV Jahresbericht 2017/2018. Online verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 20.08.2020.
- Robertson, Kevin R.; Smurzynski, Marlene; Parsons, Thomas D.; Wu, Kunling; Bosch, Ronald J.; Wu, Julia et al. (2007): The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. In: *AIDS (London, England)* 21 (14), S. 1915–1921. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32828e4e27.
- Robinson-Papp, Jessica; Gelman, Benjamin B.; Grant, Igor; Singer, Elyse; Gensler, Gary; Morgello, Susan (2012): Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. In: *Muscle Nerve* 45 (4), S. 471–476. DOI: 10.1002/mus.23231.
- Rowland-Jones, Sarah L.; Whittle, Hilton C. (2007): Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? In: *Nature immunology* 8 (4), S. 329–331. DOI: 10.1038/ni0407-329.
- Royce, R. A.; Seña, A.; Cates, W.; Cohen, M. S. (1997): Sexual transmission of HIV. In: *The New England journal of medicine* 336 (15), S. 1072–1078. DOI: 10.1056/NEJM199704103361507.
- Sacktor, Ned (2002): The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. In: *Journal of neurovirology* 8 Suppl 2, S. 115–121. DOI: 10.1080/13550280290101094.

- Sacktor, Ned; Skolasky, Richard L.; Seaberg, Eric; Munro, Cynthia; Becker, James T.; Martin, Eileen et al. (2016): Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. In: *Neurology* 86 (4), S. 334–340. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002277.
- Said, G. (1992): Les neuropathies inflammatoires. In: *La Revue de Médecine Interne* 13 (3), S. 200–204. DOI: 10.1016/S0248-8663(05)81327-X.
- Santiago, Mario L.; Lukasik, Magdalena; Kamenya, Shadrack; Li, Yingying; Bibollet-Ruche, Frederic; Bailes, Elizabeth et al. (2003): Foci of endemic simian immunodeficiency virus infection in wild-living eastern chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*). In: *Journal of virology* 77 (13), S. 7545–7562. DOI: 10.1128/jvi.77.13.7545-7562.2003.
- Schacker, T.; Collier, A. C.; Hughes, J.; Shea, T.; Corey, L. (1996): Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. In: *Annals of internal medicine* 125 (4), S. 257–264. DOI: 10.7326/0003-4819-125-4-199608150-00001.
- Schifitto, G.; McDermott, M. P.; McArthur, J. C.; Marder, K.; Sacktor, N.; Epstein, L.; Kiebertz, K. (2002): Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. In: *Neurology* 58 (12), S. 1764–1768. DOI: 10.1212/WNL.58.12.1764.
- Schifitto, G.; McDermott, M. P.; McArthur, J. C.; Marder, K.; Sacktor, N.; McClernon, D. R. et al. (2005): Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy. In: *Neurology* 64 (5), S. 842–848. DOI: 10.1212/01.WNL.0000152981.32057.BB.
- Schmitt, F. A.; Bigley, J. W.; McKinnis, R.; Logue, P. E.; Evans, R. W.; Drucker, J. L. (1988): Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. In: *The New England journal of medicine* 319 (24), S. 1573–1578. DOI: 10.1056/NEJM198812153192404.
- Schneider, Eileen; Whitmore, Suzanne; Glynn, Kathleen M.; Dominguez, Kenneth; Mitsch, Andrew; McKenna, Matthew T. (2008): Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. In: *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 57 (RR-10), S. 1–12.
- Schroff, Robert W.; Gottlieb, Michael S.; Prince, Harry E.; Chai, Loretta L.; Fahey, John L. (1983): Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. In: *Clinical Immunology and Immunopathology* 27 (3), S. 300–314. DOI: 10.1016/0090-1229(83)90083-1.
- Sevigny, J. J.; Albert, S. M.; McDermott, M. P.; McArthur, J. C.; Sacktor, N.; Conant, K. et al. (2004): Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. In: *Neurology* 63 (11), S. 2084–2090. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145763.68284.15.
- Sharp, Paul M.; Hahn, Beatrice H. (2011): Origins of HIV and the AIDS pandemic. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1 (1), a006841. DOI: 10.1101/cshperspect.a006841.
- Shlay, Judith C. MD; Chaloner, Kathryn PhD; Max, Mitchell B. MD; Flaws, Bob Dipl, Ac; Reichelderfer, Patricia PhD; Wentworth, Deborah MPH et al. (1998): Acupuncture and Amitriptyline for Pain Due to HIV-Related Peripheral Neuropathy : A Randomized Controlled Trial. In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (280), S. 1590–1595.

- Sidtis, J. J.; Gatsonis, C.; Price, R. W.; Singer, E. J.; Collier, A. C.; Richman, D. D. et al. (1993): Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group. In: *Annals of neurology* 33 (4), S. 343–349. DOI: 10.1002/ana.410330403.
- Siegel, F. P.; Lopez, C.; Hammer, G. S.; Brown, A. E.; Kornfeld, S. J.; Gold, J. et al. (1981): Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. In: *The New England journal of medicine* 305 (24), S. 1439–1444. DOI: 10.1056/NEJM198112103052403.
- Sierra-Madero, Juan; Di Perri, Giovanni; Wood, Robin; Saag, Michael; Frank, Ian; Craig, Charles et al. (2010): Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. In: *HIV clinical trials* 11 (3), S. 125–132. DOI: 10.1310/hct1103-125.
- Simpson, D. M.; Kitch, D.; Evans, S. R.; McArthur, J. C.; Asmuth, D. M.; Cohen, B. et al. (2006): HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. In: *Neurology* 66 (11), S. 1679–1687. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218303.48113.5d.
- Simpson, D. M.; Olney, R.; McArthur, J. C.; Khan, A.; Godbold, J.; Ebel-Frommer, K. (2000): A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. In: *Neurology* 54 (11), S. 2115–2119. DOI: 10.1212/WNL.54.11.2115.
- Simpson, D. M.; Tagliati, M. (1995): Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association* 9 (2), S. 153–161.
- Skopelitis, E. E.; Kokotis, P. I.; Kontos, A. N.; Panayiotakopoulos, G. D.; Konstantinou, K.; Kordossis, T.; Karandreas, N. (2006): Distal sensory polyneuropathy in HIV-positive patients in the HAART era: an entity underestimated by clinical examination. In: *International journal of STD & AIDS* 17 (7), S. 467–472. DOI: 10.1258/095646206777689062.
- Snider, W. D.; Simpson, D. M.; Nielsen, S.; Gold, J. W.; Metroka, C. E.; Posner, J. B. (1983): Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. In: *Annals of neurology* 14 (4), S. 403–418. DOI: 10.1002/ana.410140404.
- Suerbaum, Sebastian; Burchard, Gerd-Dieter; Kaufmann, Stefan H.E.; Schulz, Thomas F. (Hg.) (2016): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Suo, Z.; Johnson, K. A. (1998): Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. In: *The Journal of biological chemistry* 273 (42), S. 27250–27258. DOI: 10.1074/jbc.273.42.27250.
- Tagliati, M.; Grinnell, J.; Godbold, J.; Simpson, D. M. (1999): Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. In: *Archives of neurology* 56 (1), S. 84–89. DOI: 10.1001/archneur.56.1.84.
- Tomaras, Georgia D.; Yates, Nicole L.; Liu, Pinghuang; Qin, Li; Fouda, Genevieve G.; Chavez, Leslie L. et al. (2008): Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. In: *Journal of virology* 82 (24), S. 12449–12463. DOI: 10.1128/JVI.01708-08.

- Townsend, Claire L.; Cortina-Borja, Mario; Peckham, Catherine S.; Ruiter, Annemiek de; Lyall, Hermione; Tookey, Pat A. (2008): Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. In: *AIDS (London, England)* 22 (8), S. 973–981. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a.
- Tozzi, Valerio; Balestra, Pietro; Bellagamba, Rita; Corpolongo, Angela; Salvatori, Maria Flora; Visco-Comandini, Ubaldo et al. (2007): Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. In: *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 45 (2), S. 174–182. DOI: 10.1097/QAI.0b013e318042e1ee.
- UNAIDS (2020): UNAIDS DATA 2020. 2020 Global AIDS Update 2020. Online verfügbar unter https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf, zuletzt geprüft am 20.08.2020.
- Vanhems, P.; Lecomte, C.; Fabry, J. (1998): Primary HIV-1 infection: diagnosis and prognostic impact. In: *AIDS patient care and STDs* 12 (10), S. 751–758. DOI: 10.1089/apc.1998.12.751.
- Vassallo, Matteo; Durant, Jacques; Biscay, Virginie; Lebrun-Frenay, Christine; Dunais, Brigitte; Laffon, Muriel et al. (2014): Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? In: *AIDS (London, England)* 28 (4), S. 493–501. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000096.
- Verma, A. (2001): Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. In: *Journal of the peripheral nervous system : JPNS* 6 (1), S. 8–13. DOI: 10.1046/j.1529-8027.2001.006001008.x.
- Vermaak, John-Randel; Dave, Joel A.; Levitt, Naomi; Heckmann, Jeannine M. (2015): Sensory neuropathy and metabolic risk factors in human immune deficiency virus infected South Africans receiving protease inhibitors. In: *AIDS research and therapy* 12, S. 30. DOI: 10.1186/s12981-015-0073-8.
- Vittinghoff, E.; Douglas, J.; Judson, F.; McKirnan, D.; MacQueen, K.; Buchbinder, S. P. (1999): Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. In: *American journal of epidemiology* 150 (3), S. 306–311. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010003.
- Volberding, P. A.; Lagakos, S. W.; Koch, M. A.; Pettinelli, C.; Myers, M. W.; Booth, D. K. et al. (1990): Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. In: *The New England journal of medicine* 322 (14), S. 941–949. DOI: 10.1056/NEJM199004053221401.
- Wandeler, Gilles; Johnson, Leigh F.; Egger, Matthias (2016): Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. In: *Current opinion in HIV and AIDS* 11 (5), S. 492–500. DOI: 10.1097/COH.0000000000000298.
- Wang, Huilian; Lu, Xi; Yang, Xudong; Xu, Nan (2016): The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. In: *Medicine* 95 (41), e5146. DOI: 10.1097/MD.00000000000005146.

- Watters, M. R.; Poff, P. W.; Shiramizu, B. T.; Holck, P. S.; Fast, K. M. S.; Shikuma, C. M.; Valcour, V. G. (2004): Symptomatic distal sensory polyneuropathy in HIV after age 50. In: *Neurology* 62 (8), S. 1378–1383. DOI: 10.1212/01.wnl.0000120622.91018.ea.
- Weiss, R. A. (1993): How does HIV cause AIDS? In: *Science (New York, N.Y.)* 260 (5112), S. 1273–1279. DOI: 10.1126/science.8493571.
- Williams, D.; Geraci, A.; Simpson, D. M. (2001): AIDS and AIDS-treatment neuropathies. In: *Current neurology and neuroscience reports* 1 (6), S. 533–538. DOI: 10.1007/s11910-001-0058-Y.
- Winston, Alan; Duncombe, Chris; Li, Patrick C. K.; Gill, John M.; Kerr, Stephen J.; Puls, Rebekah et al. (2010): Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50 (6), S. 920–929. DOI: 10.1086/650743.
- Wulff, E. A.; Wang, A. K.; Simpson, D. M. (2000): HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. In: *Drugs* 59 (6), S. 1251–1260. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00005.
- Yarchoan, Robert; Brouwers, Pim; Robert Spitzer, A.; Grafman, Jordan; Safai, Bijan; Perno, Carlo F. et al. (1987): RESPONSE OF HUMAN-IMMUNODEFICIENCY-VIRUS-ASSOCIATED NEUROLOGICAL DISEASE TO 3'-AZIDO-3'-DEOXYTHYMIDINE. In: *The Lancet* 329 (8525), S. 132–135. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)91968-4.
- Yerly, Sabine; Hirschel, Bernard (2012): Diagnosing acute HIV infection. In: *Expert review of anti-infective therapy* 10 (1), S. 31–41. DOI: 10.1586/eri.11.154.
- Yoshioka, M.; Shapshak, P.; Srivastava, A. K.; Stewart, R. V.; Nelson, S. J.; Bradley, W. G. et al. (1994): Expression of HIV-1 and interleukin-6 in lumbosacral dorsal root ganglia of patients with AIDS. In: *Neurology* 44 (6), S. 1120–1130. DOI: 10.1212/WNL.44.6.1120.
- Youle, Mike (2007): Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 60 (6), S. 1195–1205. DOI: 10.1093/jac/dkm364.
- Zhu, T.; Korber, B. T.; Nahmias, A. J.; Hooper, E.; Sharp, P. M.; Ho, D. D. (1998): An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. In: *Nature* 391 (6667), S. 594–597. DOI: 10.1038/35400.