

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

ZNS-Effektivität neuroaktiver cART-Regime

bei therapienaiven HIV-Patient:innen

mit und ohne HAND:

Integrasehemmer vs. Proteasehemmer der 3. Generation

Dissertation

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

vorgelegt von
Marie-Luise Rottmann
2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Zweitgutachter: PD Dr. med. Björn-Erik Ole Jensen

For all those living with chronic illness.

Zusammenfassung

HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (*HIV-associated neurocognitive disorders*, kurz: HAND) bleiben, bei steigender Inzidenz für milde Verlaufsformen, trotz hochmoderner Therapieregime in der klinischen Versorgung von PLWH (*people living with HIV*) präsent.

Sowohl frühe als auch langfristige Effekte der cART (*combination antiretroviral therapy*) auf die neurokognitive Funktion von PLWH sind beschrieben. Eine neuroaktive cART mit hohem Liquor-Penetrationsindex ist für die Prävention und Behandlung von HAND empfohlen. Weiterhin unklar ist, welches neuroaktive Therapieregime am effektivsten ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden Primärtherapieregime mit Integrasehemmern (Raltegravir oder Dolutegravir) und Proteasehemmern der 3. Generation (Darunavir) in Hinblick auf Ihre Neuroeffizienz bei therapienaiven PLWH mit und ohne HAND verglichen. Wesentliches Ziel war die Formulierung von Hypothesen für zukünftige prospektive Studien, um das neurokognitive Outcome und somit die Lebensqualität von PLWH zu verbessern.

Anhand personenbezogener Daten der Studienpopulation der HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf (1987-2020) erfolgte die Generierung einer Stichprobe von n = 388 HIV-positiven, therapienaiven PLWH aus mehrheitlich Westeuropa und mit einem Durchschnittsalter von 45,59 ($\pm 9,67$) Jahren, die eine *first-line* cART entweder mit einem Integrasehemmer (46,9%) oder einem Proteasehemmer (53,1%) für im Mittel 16,6 ($\pm 30,31$) Monate erhielten. Beide Therapiekohorten waren in Bezug auf Alter, Geschlechterverteilung, Herkunftsregion und Infektionsweg vergleichbar. Probanden wurden anhand der Frascati-Kriterien auf das Vorliegen von HAND hin untersucht (> 90% milde Vorstufen). Im Rahmen regelmäßiger Visiten erfolgten neben laborchemischen Kontrollen (CD4+-Zellzahl, Viruslast), neuropsychologische (Regensburger Wortflüssigkeitstest, *Digit Symbol Test*, *Grooved Pegboard Test*, *Trail Making Test* Teil A und B, *Stroop Color and Word Test*) und elektrophysiologische Untersuchungen (schnellstmögliche, willkürliche, isometrische Zeigefingerextensionen) nach international anerkanntem diagnostischem Goldstandard, um kognitive Funktionsdomänen und Motorfunktionen der Probanden zu evaluieren.

Unter primärer cART stabilisierten oder verbesserten sich neurokognitive Funktionen bei PLWH ohne HAND im zeitlichen Verlauf - bei geringfügiger Überlegenheit einer Integrasehemmer-cART gegenüber einem Therapieregime mit Darunavir. Signifikante Ergebnisse ergaben sich für den *Digit Symbol Test* ($p=0,01^*$) unter Integrasehemmer-Regime sowie den *Trail Making Test* Teil B ($p=0,02^*$) unter Proteasehemmer-Regime. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von HAND bei zu Therapiebeginn neurokognitiv unauffälligen PLWH war unter Integrasehemmer-basierter cART signifikant geringer als unter Darunavir-Medikation ($p = 0,0069^{**}$). Bei PLWH mit HAND war ein Integrasehemmer-Therapieregime in Hinblick auf neurokognitive Funktionen teilweise der cART mit Darunavir unterlegen, wobei bei HAND-Betroffenen mit Integrasehemmer-cART häufiger ein höheres CDC- und HAND-Stadium sowie eine längere Einnahmedauer der Primärtherapie vorlag. In allen Therapiegruppen wurde eine Affektion der Basalganglien detektiert, subklinische motorische Defizite besserten sich jedoch häufiger unter dem Integrasehemmer-Therapieregime (signifikant für die Reaktionszeit der linken Hand bei PLWH ohne HAND, $p=0,049^*$).

Ein unverzüglicher Therapiebeginn mit einer neuroaktiven cART verbesserte und stabilisierte neurokognitive Funktionen von PLWH insbesondere ohne HAND, wobei vermutlich eine Therapie mit Integrasehemmern einem Darunavir-basiertem Regime in Hinblick auf die Neuroeffizienz überlegen war. Neurokognitive Funktionen bleiben komplex und unterliegen diversen Einflussfaktoren. Prospektive Studien sind erforderlich, um die ZNS-Effektivität von cART-Regimen zu vergleichen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit zu verifizieren.

Summary

Despite state-of-the-art therapeutic regimen, HIV-associated neurocognitive deficits (HAND) remain prevalent in clinical care of people living with HIV (PLWH), with an increasing incidence of mild forms. Both early and long-term effects of combination antiretroviral therapy (cART) on neurocognitive function of PLWH have been described. cART with a high cerebrospinal fluid penetration index is recommended for prevention and treatment of HAND. However, it remains unclear which neuroactive therapeutic regimen is most effective.

In this study, first-line therapeutic regimens with integrase inhibitors (Raltegravir or Dolutegravir) and third-generation protease inhibitors (Darunavir) were compared regarding their neuroefficiency in therapy-naive PLWH with and without HAND. A key objective was to formulate hypotheses for future prospective studies to improve neurocognitive outcome and consequently the quality of life for PLWH.

Based on individual data from the study population of the HIV outpatient clinic at the University Hospital Düsseldorf (1987-2020), a sample of $n = 388$ HIV-positive, treatment-naïve PLWH predominantly from Western Europe, with an average age of $45.59 (\pm 9.67)$ years, who received first-line cART either with an integrase inhibitor (46.9%) or a protease inhibitor (53.1%) for a mean of $16.6 (\pm 30.31)$ months, was established. Both therapy cohorts were comparable in terms of age, gender, region of origin and mode of infection. Participants were examined for the presence of HAND using the Frascati criteria ($> 90\%$ mild stages). Standardized visits included, among regular laboratory check-ups (CD4+-cell count, viral load), neuropsychological (word fluency-, digit symbol-, grooved pegboard-, trail making test parts A and B, stroop color and word test) and electrophysiological tests (most rapid voluntary isometric index finger extensions) to evaluate cognitive domains and motor functions of the participants.

During first-line cART, neurocognitive functions in PLWH without HAND stabilized or improved over time - with a slight superiority of an integrase inhibitor-cART over a regimen containing darunavir. Significant results were obtained for the digit symbol test ($p = 0,01^*$) under the integrase inhibitor regimen and the trail making test B ($p = 0,02^*$) under cART with Darunavir. Among PLWH with normal neurocognitive function at baseline, the incidence of HAND was significantly lower in those receiving integrase inhibitor-based cART compared to those treated with darunavir-based regimens ($p = 0,0069^{**}$).

In PLWH with HAND, integrase inhibitor-based cART was partially inferior to darunavir-based therapy in terms of neurocognitive function. However, HAND-affected individuals receiving integrase inhibitor-based cART often presented with more advanced disease.

Motor deficits were detected in all therapy groups, but subclinical affection improved more frequently under the integrase inhibitor therapy regimen, significant for reaction time of the left hand in PLWH without HAND ($p = 0,049^*$).

In conclusion, immediate therapy with a neuroactive cART improved and stabilized neurocognitive functions of PLWH especially without HAND. An integrase inhibitor therapy was likely to be superior to a darunavir-based regimen in terms of neuroefficiency. Nevertheless, neurocognitive functions remain complex and are subject to various confounding factors. Prospective studies are required to compare CNS effectiveness of cART regimen and to verify hypotheses of the present study.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABC	Abacavir
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AMA	<i>American Medical Association</i>
AM	Kraftamplitude (<i>force amplitude</i>)
ANPD	Asymptomatisches neuropsychologisches Defizit
ARS	Akutes retrovirales Syndrom
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	AIDS-assoziiertes Retrovirus
ASP	<i>Antisense-protein</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZT	Zidovudin/Azidothymidin
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BIC	Bictegravir
BMI	<i>Body mass index</i>
BNCE	<i>Brief Neuropsychological Examination</i>
cART	<i>Combined/combination antiretroviral therapy</i> = antiretrovirale Kombinationstherapie
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cDNA	<i>Complementary desoxyribonucleic acid</i>
CD4/CD8	<i>Cluster of differentiation 4/8</i>
CDK9	Cyclin-abhängige Kinase 9
cMRT	Cranium/Schädel Magnetresonanztomographie
CMV	Cytomegalievirus (Humanes Herpesvirus 5)
CNS	<i>Central nervous system</i> = zentrales Nervensystem
CPE-Score	CNS Penetration-Effectiveness-Score
CRF	<i>Circulating recombinant form</i>
CRS	<i>Cis-acting repressive sequence</i>
CRT	<i>Cognitive rehabilitation therapy</i>
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CT	<i>Time to peak of most rapid contraction</i> (kurz: <i>contraction time</i> = Kontraktionszeit)
CYP	Cytochrome P450
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphate
DOR	Doravirin
DRV/c	Darunavir/Cobicistat
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
DOL	Dolutegravir
EEG	Elektroenzephalographie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
engl.	englisch
Env	<i>Envelope</i>

EVG/c	Elvitegravir/Cobicistat
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i> (Magnetresonanztomographie-Sequenz)
FTC	Emtricitabin
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>
Group	Gruppe:
M/N/O/P	M: <i>main</i> , N: <i>new</i> , O: <i>outlet</i> , P: <i>not-M, not-N, not-O</i>
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
HAD	HIV-assoziierte Demenz
HAND	HIV-assoziierte neurokognitive Störung
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HIVE	HIV-assoziierte Enzephalopathie
HTLV-III	T-Zell-Leukämie-Virus III
HVB	Hepatitis-Virus B
HVC	Hepatitis-Virus C
IgG	Immunglobulin G (IgG-Antikörper)
IQR	Interquartilsabstand
IHDS	<i>International HIV Dementia Scale</i>
INSTI	Integrase (Strang-Transfer)-Inhibitor / Integrasehemmer
IP-10	<i>Interferon inducible protein-10</i>
IRIS	<i>Immune reconstitution inflammatory syndrome</i> (Immunkonstitutionsphänomen)
IVD	Intravenös verabreichte Drogen
k-Da	Kilodalton
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
LAV	Lymphadenopathie-assoziiertes Virus
LNTP	<i>Long-term not progressors</i>
LTRs	<i>Long terminal repeats</i>
MBSR	<i>Mindfulness-based stress reduction</i>
Mdn	Median
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MIP	<i>Macrophage inflammatory protein</i>
ml	Milliliter
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
MND	Mildes, HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit
MRAM	Schnellstmögliche, willkürliche alternierende Zeigefingerbewegungen (<i>most rapid alternating index finger movements</i>)
MRC	Schnellstmögliche, willkürliche isometrische Zeigefingerextensionen (<i>most rapid voluntary isometric index finger contractions</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben (<i>men who have sex with men</i>)
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstest
NFkB	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
Nfl	<i>Neurofilament light chain protein</i>
NNRTI	Nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NPAE	<i>Neuropsychiatric adverse events</i>
NpT	Neuropsychologische Therapien
NRTI	Nukleosider/nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

NRW	Nordrhein-Westfalen
OR	Odds Ratio
PCNSL	<i>Primary central nervous system lymphoma</i> (primäres ZNS-Lymphom)
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Polymerase-Kettenreaktion)
PET	Positronenemissionstomografie
PH-Wert	<i>Potentia Hydrogenii</i> -Wert (Konzentration von Wasserstoffionen H ⁺)
PI	Proteaseinhibitor/Proteasehemmer
PML	Progressive, multifokale Leukenzephalopathie
p.o.	<i>Per os</i>
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
RAL	Raltegravir
RAMS	<i>Resistance associated mutations</i>
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RRE	<i>REV-response-element</i>
RT	Reverse Transkriptase
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus-2</i>
SIV	<i>Simian immunodeficiency virus</i>
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovir(-disoproxil)
TPF	Tremorpeakfrequenz
T2	T2-Wichtung (Magnetresonanztomographie-Sequenz)
u.a.	Unter anderem
UNAIDS	HIV / AIDS-Programm der Vereinten Nationen
US/ USA	<i>United States</i> (Vereinigte Staaten), <i>United States of America</i>
µl	Mikroliter
WHO	World Health Organisation
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
3TC	Lamivudin
%	Prozent

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das HI-Virus	1
1.1.1	Erstbeschreibung des HI-Virus	1
1.1.2	Systematik: Typen, Gruppen und Subtypen.....	2
1.1.3	Aufbau und Struktur.....	2
1.1.4	Gene und Genprodukte	3
1.1.5	Replikationszyklus	5
1.2	HIV-Infektion.....	9
1.2.1	Epidemiologie der HIV-Infektion	9
1.2.2	Infektionswege und Präventionsmaßnahmen.....	13
1.2.3	Diagnostisches Vorgehen.....	15
1.2.4	Immunologie der HIV-Infektion	16
1.2.5	Antiretrovirale Kombinationstherapie.....	18
1.2.6	Klinik der HIV-Infektion	24
1.3	Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion	26
1.3.1	HIV-assoziierte neurokognitive Störung.....	26
1.3.2	Neuropathogenese von HAND.....	31
1.4	Ziele der Arbeit	34
2	Material und Methoden.....	35
2.1	Studiendesign	35
2.2	Ethikvotum.....	35
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	35
2.4	Untersuchungsstandard	35
2.5	Testbatterie.....	36
2.6	Neuropsychologische Tests.....	36
2.6.1	Regensburger Wortflüssigkeitstest.....	36
2.6.2	Digit Symbol Test	37
2.6.3	Grooved Pegboard Test.....	38
2.6.4	Trail Making Test Teil A und B.....	38
2.6.5	Stroop Color and Word Test	39
2.7	Elektrophysiologische Tests.....	40
2.7.1	Schnellstmögliche, willkürliche, isometrische Zeigefingerextensionen	40

2.8	Statistische Testverfahren	41
3	Ergebnisse	44
3.1	Stichprobe	44
3.2	Demografische und klinische Merkmale.....	45
3.3	Laborchemische Parameter	50
3.3.1	CD4+-Zellzahl	51
3.3.2	Viruslast	54
3.4	Neuropsychologische Testergebnisse	56
3.5	Elektrophysiologische Testergebnisse	61
3.6	Effekt der Primärtherapie im zeitlichen Verlauf.....	64
3.6.1	Laborchemische Ergebnisse.....	64
3.6.2	Neuropsychologische Ergebnisse.....	66
3.6.3	Elektrophysiologische Ergebnisse.....	69
4	Diskussion.....	72
4.1	Bedeutung von HAND in der klinischen Versorgung von PLWH	72
4.2	Laborchemisches Outcome unter primärer cART	75
4.3	Neurokognitives Outcome unter primärer cART	76
4.4	Betroffene kognitive Funktionsdomänen	81
4.5	Neurotoxizität der cART: iatrogene Faktoren.....	82
4.6	Prädisponierende Faktoren neurokognitiver Beeinträchtigungen	84
4.7	Ausblick	85
4.8	Limitationen	88
4.9	Schlussfolgerung.....	89
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	90
6	Abbildungsverzeichnis	123
7	Tabellenverzeichnis	124
8	Anhang	125

1 Einleitung

1.1 Das HI-Virus

1.1.1 Erstbeschreibung des HI-Virus

Die Häufung seltener Malignome und opportunistischer Infektionen bei homosexuellen und drogenkonsumierenden Männern führte Anfang der 1980er Jahre zu der Erstbeschreibung einer bis dahin unbekannten, erworbenen Immunschwäche. Am 05. Juni 1981 veröffentlichte die US-Behörde *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) im *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) mehrere Fälle einer ambulant erworbenen Pneumocystis-Pneumonie bei jungen Männern in Los Angeles, ohne dass diese die bisher bekannten Ursachen einer Immunsuppression aufwiesen (Gottlieb, 2006; Gottlieb et al., 1981; MMWR, 1981). Weitere Berichte beschrieben orale Infektionen mit *Candida albicans* (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981), chronisch ulzerierende perianale Herpesinfektionen (Siegal et al., 1981) sowie steigende Inzidenzen von Kaposi-Sarkomen (Durack, 1981). Neben der Immunschwäche, die für opportunistische Infektionen und Malignome prädisponierte, war der Verdacht auf eine sexuelle bzw. parenterale Übertragung der Ursache für die Suppression der zellulären Immunantwort ein weiteres Merkmal der dokumentierten Fälle. Laboruntersuchungen der vom sogenannten *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) betroffenen Personen zeigten niedrige absolute Lymphozytenzahlen sowie depletierte CD4+-Zellzahlen (Gottlieb, 1998; Gottlieb et al., 1981). Nachdem 1982 zudem mehrere Pneumocystis-Pneumonien sowie eine Kryptosporidiose bei Hämophilie-Betroffenen aufgetreten waren (Koch et al., 1983), veröffentlichte der Wissenschaftler Jean L. Marx in dem Journal *Science* die Hypothese einer möglichen Virusinfektion als Ursache der Immunschwäche (Marx, 1982). 1983 gelang es Forschern ein T-lymphotropes Retrovirus als Krankheitserreger zu identifizieren, für dessen Erstbeschreibung den Virologen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier vom Institut Pasteur Paris 2008 der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde (Barre-Sinoussi et al., 1983; Lever & Berkhouit, 2008). Der US-amerikanische Virologe Robert Gallo veröffentlichte 1983 in derselben Ausgabe von *Science* die Entdeckung eines AIDS-auslösenden Virus (Gallo et al., 1983).

Die vorherigen Namensgebungen Humanes T-Zell-Leukämie-Virus III (HTLV-III), AIDS-assoziiertes Retrovirus (ARV) und Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV), wurden 1986 durch die Bezeichnung Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) ersetzt (Coffin et al., 1986). Noch im selben Jahr wurde bei westafrikanischen Patient:innen mit AIDS ein morphologisch ähnliches Virus isoliert, das sich jedoch von dem bisher bekannten in Hinblick auf die Antigenstruktur in einigen Punkten unterschied (Clavel et al., 1986). Dieses neu entdeckte Virus wurde HIV-2 genannt.

Die früheste gesicherte HIV-Infektion basiert auf einer Serumprobe aus Kinshasa im ehemaligen Zaire (Demokratische Republik Kongo) um 1959 (Zhu et al., 1998). Das HI-Virus wurde vermutlich als Zoonose von Primaten der Subsahara auf den Menschen übertragen. Die Transmission zwischen den Spezies fand wahrscheinlich um 1930 statt (Hillis, 2000; Korber et al., 2000). Mögliche Wege der Virusübertragung waren der Verzehr von Affenfleisch oder der direkte Blutkontakt über Hautverletzungen im Rahmen der Fleischverarbeitung (Hahn et al., 2000). Affen stellen ein natürliches Reservoir verschiedener Lentiviren dar, wobei das *Simian Immundeficiency Virus* (SIV) für die Entstehung des HI-Virus von entscheidender Bedeutung war. SIV-Subgruppen weisen zum Teil hohe genetische und strukturelle Ähnlichkeiten mit dem HI-Virus auf. So konnten molekulargenetische Gemeinsamkeiten zwischen dem SIVsm (*sooty mangabey monkey*) der Rußmangabe (*Cercopithecus atys*) und HIV-2 (Hirsch et al., 1989) sowie zwischen SIVcpz (*chimpanzee*) einer Subspezies des Schimpansen (*Pan troglodytes*

troglodytes) und HIV-1 gezeigt werden (Gao et al., 1999; Hahn et al., 2000). Der Handel mit Affenfleisch (allgemein: *bushmeat*) kann auch in Zukunft die Übertragung neuer HIV-ähnlicher Viren bedingen.

Ab 1980 fand eine pandemische Ausbreitung des HI-Virus von Zentralafrika in die Karibik (Haiti) und die USA und von dort nach Europa und in andere Regionen der Welt statt. Heute zählt HIV neben infektiösen Durchfallerkrankungen, Pneumonien, Tuberkulose und Malaria zu den häufigsten infektiösen Todesursachen weltweit (Herold, 2018). 2022 waren laut *World Health Organisation* (WHO) 630.000 HIV-assoziierte Todesfälle zu verzeichnen (Huynh et al., 2024).

1.1.2 Systematik: Typen, Gruppen und Subtypen

Die Retroviren HIV-1 und HIV-2 unterscheiden sich grundsätzlich in der Organisation ihres Genoms und in ihrer geographischen Verbreitung (Teixeira et al., 2011). Weltweit prädominiert HIV-1, während eine Infektion mit HIV-2 in der Regel nur endemisch in Westafrika zu finden ist (Clavel et al., 1986).

Sowohl HIV-1 als auch HIV-2 werden durch sexuelle Kontakte und Blut übertragen, bei HIV-1 besteht zudem die hohe Wahrscheinlichkeit einer vertikalen Transmission (Murphy, 2018). Phylogenetische Analysen diverser HI-Viren vom Typ 1 unterschiedlicher geographischer Herkunft ergaben eine Einteilung in die Gruppen M (*main*), N (*new*) und O (*outlet*) (Los Alamos National, 1987). Aktuell gültig ist die zusätzliche Einteilung in eine Gruppe P („Nicht-M, Nicht-N, Nicht-O“).

Jede HIV-1-Gruppe lässt sich zusätzlich in Subtypen (sog. Kladen) unterteilen, die mit den Buchstaben A bis K gekennzeichnet werden (Murphy, 2018). Vier verschiedene Übertragungsereignisse zwischen Affenspezies und dem Menschen sind hierbei für die Entstehung der phylogenetischen Hauptgruppen entscheidend: die Gruppen M und N röhren von Transmissionen des SIV der Schipansen- Subspezies *Pan troglodytes troglodytes* (*Ptt*) her, während die Gruppen O und P aus zwei Transfers vom westlichen Tieflandgorilla hervorgingen (Murphy, 2018). In Abgrenzung dazu ist HIV-2 auf die Rußmangabe (*Cercopithecus atys*) zurückzuführen (Santiago et al., 2005).

Auslöser der weltweiten Pandemie und verantwortlich für über 99% der Infektionen ist die Gruppe M (*main group*) des HI-Virus Typ 1 (Sharp & Hahn, 2011), die in elf Subgruppen A-K unterteilt wird (Teixeira et al., 2011). In Europa und den USA ist die Klade B vorherrschend, während in Westafrika Klade A, in Südafrika und Asien Klade C und in Ostafrika A und D überwiegen. Infektionen mit HIV-1 der Gruppen N und O sind eine Rarität und wurden bisher nur in Kamerun (Westafrika) beschrieben (Herold, 2018). Bei einer Koinfektion mit mehreren Subtypen des HI-Virus ist die Entstehung von rekombinanten Formen (sog. *circulating recombinant forms*, kurz: CRFs) möglich (Robertson et al., 1995).

1.1.3 Aufbau und Struktur

Bei dem HI-Virus handelt es sich um ein komplexes Retrovirus, das taxonomisch der Gattung der Lentiviren zugeordnet wird (Petropoulos, 1997). Eine Infektion mit einem Lentivirus verläuft in der Regel chronisch und zunächst in Form einer langen, klinisch inapparenten Latenzphase. Kennzeichnend sind außerdem eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems im Verlauf.

Das 120 Nanometer große HI-Virus besteht aus einem Kapsid-Kern (engl.: *core*) und einer Hülle (engl.: *coat*) und ist wie alle Retroviren in der Lage, die eigene RNA durch das Enzym Reverse Transkriptase in DNA umzuschreiben. Ein Viruspartikel beinhaltet in seinem

Nukleokapsid neben zwei Kopien eines RNA-Genoms mehrere Kopien der viralen Schlüsselenzyme Integrase, Protease und Reverse Transkriptase, die für die Infektiosität und den Replikationszyklus des Virus von Bedeutung sind (Murphy, 2018).

Die Lipoproteinhülle des Virus wird von der Zellmembran der Wirtszelle abgeschnürt und kennzeichnet sich durch 72 Glykoproteinkomplexe (gp120/gp41), den sogenannten *viral spikes*, und MHC-Proteinen (siehe Abbildung 1).

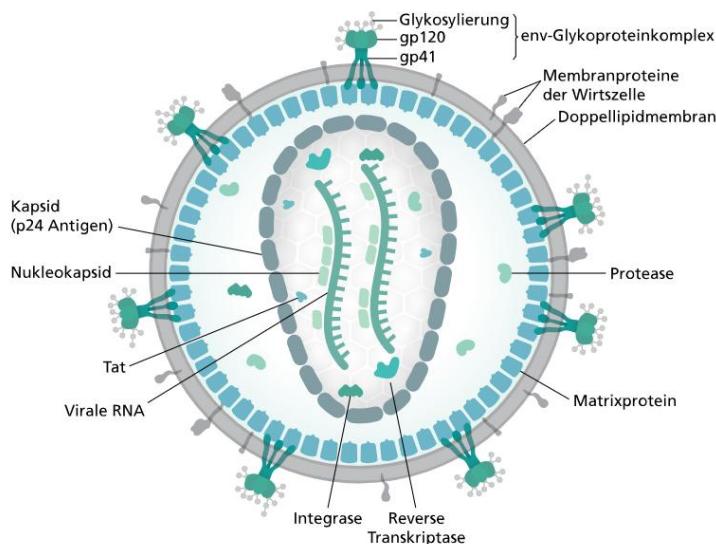


Abb. 1: Virusstruktur von HIV (Thomas Splettstoesser, 2014; Lizenz: CC BY-SA 3.0).

Eine Lipiddrüse (Doppelmembran) umschließt das Viruskapsid des HI-Virus, in dem zwei identischen RNA-Stränge das Viruserbgut bilden. Das Enzym Reverse Transkriptase wandelt die virale RNA in DNA um, um diese in das Genom der Wirtszelle integrieren zu können. Die Oberflächenproteine gp120 und gp41 ermöglichen die Bindung und Fusion mit den Zielzellen.

1.1.4 Gene und Genprodukte

Das Genom des HI-Virus Typ 1 zeichnet sich auf der Grundlage von Analysen der Nukleinsäure- und Aminosäuresequenzen, neben den kanonischen retroviralen Genregionen *gag*, *pol* und *env*, durch die regulatorischen und akzessorischen Genabschnitte *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* und *nef* aus (siehe Abbildung 2). Als komplexes Retrovirus ist HIV-1 dadurch in der Lage, seine eigene Genexpression durch Co-Faktoren und spezielle Genprodukte zu regulieren (Los Alamos National, 1987). Virale Gene mit einer Korrelation zu neurokognitiven Defiziten sind die CD4+-Bindungsstelle des *env*-Genabschnitts, das Transaktivatorgen *tat* sowie *vpr* (Arendt et al., 2015). Wie alle Retroviren codiert auch HIV-1 seine drei Schlüsselenzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease über das Polymerase-Gen (*pol*), das zunächst in das Pol-Polyprotein translatiert wird (Pommier et al., 2005).

Das *envelope*-Gen (*env*) enthält die Erbinformation für das Vorläuferprotein p16, das in einen nicht-kovalenten Komplex aus externem gp120-Glykoprotein und transmembranärem gp41-Glykoprotein umgewandelt wird. Drei dieser Komplexe lagern sich auf der Virusoberfläche zu einem Trimer zusammen, der für die Bindung an die CD4+-Zellen entscheidend ist (Los Alamos National, 1987). Der Genabschnitt *gag* (*group specific antigen*) codiert für die Kapsidproteine, wobei das Vorläuferprotein p55 durch die virale Protease in die Proteine p17 (Matrix), p24 (Kapsid) und p7 und p6 (Nukleokapsid) prozessiert wird (Foley, 2018).

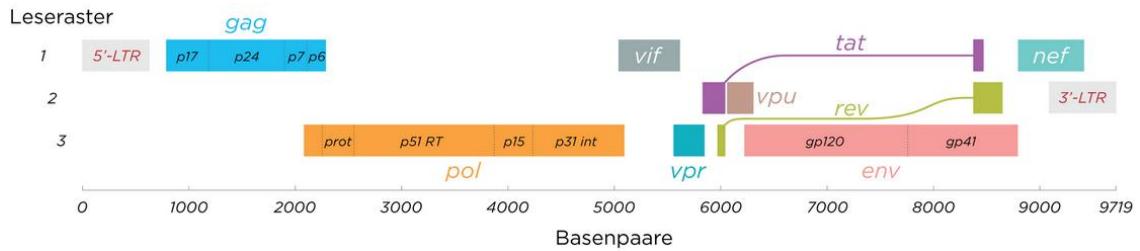


Abb. 2: HIV-Genom (Thomas Splettstoesser, 2014; Lizenz: CC BY-SA 3.0).

Das Genom des HI-Virus besteht aus zwei identischen RNA-Einzelsträngen mit jeweils etwa 9.800 Basenpaaren. Strukturelle Genabschnitte wie *gag*, *pol* und *env*, die für die Bildung der viralen Schlüsselproteine (Reverse Transkriptase, Integrase, Protease), der Membranproteine und der Kapsidproteine verantwortlich sind, sind von regulatorischen Genen wie *tat* und *rev* abzugrenzen, die die virale Replikation und Expression steuern. Die Gene *nef*, *vif*, *vpr* und *vpu* sind für die Virulenz des Virus und die Modulation der Immunantwort des Wirts verantwortlich. Die Abbildung 2 stellt die Positionierung der Genabschnitte entlang des viralen Genoms dar.

Das RNA-Genom von HIV-1 wird von langen Sequenzwiederholungen flankiert, den sogenannten *long terminal repeats* (kurz: LTRs), wie in Abbildung 2 dargestellt. Die Bedeutung dieser identischen Promotorregionen liegt in der Beteiligung an der Integration der viralen Erbinformation in das Wirtsgenom und der Regulation der Transkription der viralen Gene (Roebuck & Saifuddin, 1999). Die Hauptelemente der Transkriptionskontrolle sind hierbei am 5'-Ende der LTRs lokalisiert (Arendt et al., 2007). Die wirtszelleigenen Transkriptionsfaktoren NFkB und NFTAT von aktivierte CD4+-T-Zellen binden an die LTR-Sequenz und lösen die Transkription der viralen RNA aus (Murphy, 2018). Die Virusproteine Tat und Rev sind in der Lage, die Replikation des Virusgenoms zu verstärken. Als Genprodukt der Tat-Region (*transactivation of transcription*) bindet Tat an die Tar-Region (*target sequence for viral transactivation*) in den LTRs und initiiert oder elongiert die Transkription ausgehend vom LTR-Promotor (Kao et al., 1987). Dies führt zu einer Rekrutierung von Cyclin T1 und der cyclinabhängigen Kinase 9 (kurz: CDK9). Der entstehende Komplex ist in der Lage, die RNA-Polymerase zu phosphorylieren und damit ihre Aktivität zu steigern (Murphy, 2018). HIV-1 besitzt damit die einzigartige Eigenschaft, die eigene Genexpression über einen positiven Feedbackmechanismus zu regulieren und zwischen aktiver Transkription und Latenzphase zu wechseln (Karn, 2011). Die Tar-Region ist nicht nur als Erkennungs-Region für das Tat-Protein an der Genexpression beteiligt (Ouellet et al., 2013), sondern auch Vorläufer von Mikro-RNA, die für die Hemmung der Apoptose der Wirtszelle von Bedeutung ist (Klase et al., 2009). Rev bindet als zweiter wesentlicher regulatorischer Faktor an das *REV-Response-Element* (kurz: RRE) und vermittelt den Transport und die Stabilisierung ungespleißter Virus-RNA-Transkripte aus dem Zellkern (Pollard & Malim, 1998). Dadurch wird der Abbau der mRNA in der Wirtszelle verhindert, da der RNA-Transport nicht über die physiologischen zellulären Mechanismen verläuft (Murphy, 2018). Das Rev-Protein zirkuliert dafür kontinuierlich zwischen Zytoplasma und Zellkern (Foley, 2018). Die Proteine Nef, Vif, Vpu und Vpr können die Immunitätsmechanismen der Wirtszelle beeinflussen, die sich gegen das Virus richten. Nef ist ein negativer Kontrollfaktor, der zu einer Herunterregulierung von CD4-Rezeptoren und MHC-Klasse-I und -II führt (Murphy, 2018). Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass eine infizierte Zelle zu einer Immunantwort führt oder von einer zytotoxischen CD8+-T-Zelle erkannt wird. Die Genregion *vif* codiert für den im Zytoplasma lokalisierten *viral infectivity-factor* (Vif), der die Infektiosität der Viruspartikel gewährleistet und für die Bildung neuer Virionen von Bedeutung ist (Murphy, 2018). Vpu (*viral protein u*) ist nur in HIV-1 und SIVcpz zu finden. Die biologische Funktion ist zum einen der Abbau von CD4-Rezeptoren im

endoplasmatischen Retikulum und zum anderen die Erhöhung der Freisetzungsraten von Virionen aus infizierten Wirtszellen (Foley, 2018). Das Vpr-Protein (*viral protein r*) ist im Zellkern lokalisiert und vermutlich am Import des Präintegrationskomplexes, der Hemmung des Zellwachstums, der Transaktivierung von zellulären Genen und an der Induktion der Zelldifferenzierung beteiligt (Foley, 2018). Ein weiterer Genabschnitt ist die *Antisense*-Region des offenen Leserahmens (*open reading frame*, kurz: ORF) zwischen Startcodon und Stopcodon im HIV-1-Genom der Gruppe M und codiert für das *Antisense*-Protein (Asp). Das *asp*-Gen ist in der *env*-Region lokalisiert und bleibt trotz zahlreicher Mutationen in diesem Genomabschnitt stabil (Foley, 2018). Vermutlich ist dieser Genabschnitt wesentlich an der Inhibition der viralen Replikation beteiligt (Zapata et al., 2017). Nur in HIV-2 und einigen wenigen SIV-Stämmen (SIV-SMM, SIV-RCM, SIV-MND-2, SIV-DRL) zu finden ist das *vpx*-Gen, das ein Äquivalent zur *vpr*-Region in HIV-1 darstellt (Foley, 2018). *Psi elements* (kurz: PE) sind Gruppen von vier *Stem-Loop* Strukturen in dem noch nicht gespliceten viralen Transkriptionsprodukt, die dem Gag-Startcodon vorausgehen, es zum Teil überlappen und in der reifen mRNA nicht mehr zu finden sind (Foley, 2018). Das SLIP-Gen ist eine TTTTTT-Region, die den ribosomalen Rasterschub reguliert, um eine alternative Translation der mRNA-Sequenz zu ermöglichen und so den Gag-Leserahmen in den Pol-Leserahmen zu ändern. Zuletzt ist CRS (*cis-acting repressive sequence*) vermutlich in der Lage, die strukturelle Proteinexpression in Abwesenheit von Rev zu hemmen. Die genaue Funktion ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt (Foley, 2018). Die *ins*-Region ist eine inhibitorische RNA-Sequenz, die an der posttranskriptionellen Hemmung der Genexpression beteiligt ist (Foley, 2018).

1.1.5 Replikationszyklus

Tropismus

Das HI-Virus befällt humane Wirtszellen, die einen CD4-Rezeptor auf ihrer Oberfläche exprimieren (Wilen et al., 2012; Yoon et al., 2010). Die zentrale Rolle des CD4-Rezeptors für den Infektionsmechanismus und Lebenszyklus von HIV-1, HIV-2 und SIV wurde 1984 beschrieben (Dagleish et al., 1984). Zu den für den CD4-Rezeptor positiven (kurz: CD4+) Zellen gehören neben T-Helferzellen und T-Vorläuferzellen im Thymus und Knochenmark auch Monozyten, dendritische Zellen, Eosinophile, Makrophagen und Mikrogliazellen im zentralen Nervensystem (ZNS). Es wird vermutet, dass vor allem die CD4+-Zellen der Lymphfollikel als Hauptreservoir für die Infektion, Replikation und Vermehrung des Virus dienen (Perreau et al., 2013). Da das Virus in der Lage ist, in CD4+-Gedächtniszellen mit stammzellähnlichen Eigenschaften zu persistieren (Buzon et al., 2014), besteht eine wesentliche Barriere auf dem Weg zur Heilung der Infektion (Zaikos & Collins, 2014). Der Aktivitätszustand der Zielzellen spielt dabei eine große Rolle: Da CD4+-Zellen im Gegensatz zu Makrophagen und dendritischen Zellen langlebig sind, bilden sie für das Pro-HI-Virus ein wichtiges Reservoir und die Grundlage für die latente Infektion (Murphy, 2018). Durch seinen Tropismus ist das Virus befähigt, zu einem Abfall und einer Dysfunktion der CD4+-Zellen zu führen, die schließlich in eine Immundefizienz mündet. Überdies verursacht HIV eine B-Zell-Dysfunktion, die durch eine Hypergammaglobulinämie, polyklonale Aktivierung und verminderte spezifische Antikörperbildung gekennzeichnet ist (Chinen & Shearer, 2002).

Neben dem CD4-Rezeptor benötigt das Virus für das Eindringen in die Wirtszellen außerdem die Expression eines Co-Rezeptors, wobei es sich um einen der Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4 handelt. Während der CCR5-Rezeptor vor allem auf CD4+-T-Zell-Gedächtniseffektorzellen, dendritischen Zellen und Makrophagen zu finden ist, wird der CXCR4-Rezeptor von naiven und zentralen CD4+-T-Gedächtniszellen exprimiert (Murphy,

2018). Auf diese Weise lassen sich vereinfacht Makrophagen-trope von Lymphozyten-tropen HIV-Varianten unterscheiden. Im Rahmen der Primärinfektion spielen vor allem Makrophagen-trope Viren eine Rolle, die zusätzlich zum CD4-Rezeptor den CCR5-Rezeptor als Co-Rezeptor für das Eindringen in die Wirtszelle benötigen (Arendt, 2007). HIV-Varianten, die den CXCR4-Rezeptor verwenden, werden hingegen in der frühen Phase der Infektion nur selten beobachtet (Lopalco, 2010). Im weiteren Verlauf nimmt der Tropismus für Lymphozyten und damit die Synzytien-Bildung durch Zellfusion an Bedeutung zu, wobei der CXCR4-Rezeptor als entscheidender Co-Rezeptor fungiert (Arendt, 2007).

Menschen, die für eine nicht-funktionelle Variante von CCR5 homozygot sind, bleiben trotz starker Exposition gegenüber HIV-1 seronegativ (Murphy, 2018). Die häufigste Variante ist das CCR5 Δ32-Allel, das vermutlich zu einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs führt und bei ca. 10% der weißen Bevölkerung heterozygot und bei ca. 1% homozygot in Erscheinung tritt (Murphy, 2018). Eine natürliche Immunität wurde auch in sogenannten *longterm non-progressing* Patient:innen beobachtet (Lopalco, 2010). Eine Erklärung scheint die Tatsache zu sein, dass nahezu alle horizontalen und vertikalen Transmissionen durch HIV-Varianten bedingt sind, die den CCR5-Rezeptor der Schleimhautoberflächen verwenden (Lopalco, 2010).

Die Abbildung 3 stellt den Replikationszyklus des HI-Virus graphisch dar:

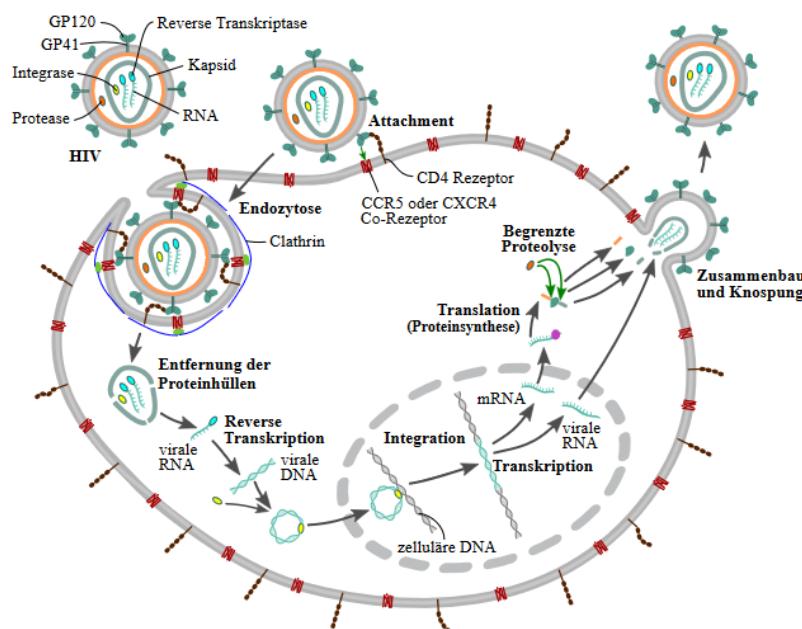


Abb. 3: Replikationszyklus von HIV (Thomas Splettstoesser, 2014; Lizenz: CC BY-SA 3.0).

Der Replikationszyklus des HI-Virus umfasst die Bindung des Virus an den Wirtszellrezeptor (*attachement*), die Fusion des Virus mit der Zellmembran durch Endozytose, die Freisetzung des viralen Genoms in das Zytoplasma, die Synthese von viraler DNA durch die Reverse Transkriptase und die Integration des viralen Genoms in das Wirtszellgenom, gefolgt von der Transkription und Translation viraler Proteine, dem Zusammenbau neuer Viruspartikel und deren Freisetzung aus der infizierten Zelle durch Knospung.

Fusion und Eintritt

Der Eintritt von HIV in die Wirtszellen des menschlichen Organismus lässt sich in drei Phasen unterteilen: die Anheftung (*attachment*) an die CD4-Rezeptoren, die Ko-Rezeptorbindung und zuletzt die Fusion mit der Zellmembran (Aktories et al., 2017). Das *env*-Polyprotein der Virushülle ist für diesen Mechanismus von entscheidender Bedeutung: Im Rahmen der Proteinreifung entstehen aus dem Vorläuferpeptid gp160 die Glykoproteine gp120 und gp41, die in der Virushülle in Form von Trimeren aus nicht-kovalent gebundenen gp120/gp41-Komplexen (*viral spikes*) zusammenlagert sind (Murphy, 2018). Nachdem zunächst gp120 an den CD4-Rezeptor gebunden hat, kommt es zu einer Konformationsänderung des Moleküls, und die Co-Rezeptorbindung über die Chemokin-Rezeptoren CCR5 und CXCR4 wird ermöglicht. Im Anschluss folgt die durch gp41 vermittelte Fusion der viralen Zellmembran mit der Wirtszelle (Teixeira et al., 2011). Es wird vermutet, dass durch den *Entry*-Mechanismus des Virus auch intrazelluläre Signaltransduktionswege zur Apoptose-Induktion in der Wirtszelle ausgelöst werden und so folglich die CD4+-Zellzahl im Krankheitsverlauf der Infektion abfällt (Banda et al., 1992).

Reverse Transkription

Nach Fusion mit der Zellmembran der Wirtszelle wird das Nukleokapsid des Virus in das Zytoplasma freigesetzt (*uncoating*) und die virale RNA mit Hilfe einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase in eine komplementäre cDNA transkribiert, um eine spätere Integration in das Genom der befallenen Zelle zu ermöglichen (Choi et al., 2018). Während die reverse Transkription intrazellulär katalysiert und vollendet wird (Iordanskiy et al., 2006), kann der Mechanismus in Virionen auch außerhalb von Wirtszellen eingeleitet und somit die Effizienz der Virusvermehrung im Körper erhöht werden (Arendt, 2007). Da die Reverse Transkriptase von dem intrazellulären 2-Desoxy-Triphosphat (dNTP) abhängig ist, konnte in Versuchen eine Hemmung der HIV-1-Replikation durch Hydroxyurea (in Kombination mit Didanosin) erreicht werden (Arendt et al., 2007; Lori et al., 1997).

Der entstehende Reverse-Transkriptions-Komplex ist vermutlich an das zelluläre Zytoskelett assoziiert (Bukrinskaya et al., 1998) und entsteht im Rahmen der Translokation in den Nukleus. Es konnte gezeigt werden, dass HIV dabei neben dem Motorprotein Dynein das Netzwerk der Mikrotubuli nutzt, um den Transport des viralen Genoms zum Nukleus der Wirtszelle zu ermöglichen (McDonald et al., 2002). Während des Transportes wird der HIV-1-Reverse-Transkriptase-Komplex in einen integrationsfähigen Komplex konvertiert (Arendt, 2007). Die cDNA assoziiert dabei mit der viralen Integrase und dem *vpr*-Protein (Murphy, 2018).

Integration des viralen Genoms

Die vollständige Integration der Erbinformation des HI-Virus in das Genom der Wirtszelle ist für die Transkription und die Synthese der viralen Genprodukte von entscheidender Bedeutung (Pommier et al., 2005). Der Mechanismus der Integration lässt sich zur Vereinfachung in vier Schritte unterteilen, wobei neben der 288 Aminosäuren (32k-Da) umfassenden Integrase (Choi et al., 2018; McColl & Chen, 2010) auch einige Co-Faktoren und Nebenprodukte eine Rolle spielen (Lataillade & Kozal, 2006). Durch Bindung der Integrase an die virale cDNA entsteht im Zytoplasma der Wirtszelle zunächst ein sogenannter Präintegrationskomplex. Als erster katalytischer Schritt der Integrase folgt die 3'-Prozessierung der viralen DNA, im Rahmen derer CAGT-Tetranukleotide in den LTRs (*long terminal repeats*) am 3'-Ende aufgesucht und jeweils an beiden Enden Dinukleotide herausgeschnitten werden (Choi et al., 2018). LTRs sind repetitiven DNA-Sequenzen, die Bindungsstellen für die genregulatorischen Proteine enthalten und somit an der Genexpression beteiligt sind (Murphy, 2018). Als reaktives Zwischenprodukt

der 3'-Prozessierung entstehen freie CA-3'OH-Gruppen, die für den Strangtransfer benötigt werden (Pommier et al., 2005): die freien Hydroxylenden an den 3'-Enden der viralen DNA sind in der Lage, die Phosphodiesterbrücken des komplementären Strangs der Doppelstrang-DNA nukleophil anzugreifen. (Choi et al., 2018). Für diesen als Strangtransfer bezeichneten zweiten katalytischen Schritt wird die prozessierte virale DNA über Poren in den Zellkern eingeschleust. Die Bindung des Präintegrationskomplexes an das Chromosom der Wirtszelle wird durch das zelluläre Protein LEDGF/p75 vermittelt (Hombrouck et al., 2007), das als Cofaktor den Weg der Integration in aktive Transkriptionseinheiten (*favored target sites*) bahnt (Craigie & Bushman, 2012). Als letzter Schritt werden die beim Strangtransfer entstandenen Lücken durch wirtszelleigene Reparaturmechanismen geschlossen (Hoffmann & Rockstroh, 2018). Die in das Wirtsgenom integrierte cDNA-Kopie wird als Pro-Virus bezeichnet (Murphy, 2018).

Zusammenfassend katalysiert die Integrase als Schlüsselenzym zwei kritische Reaktionsschritte der Virusreplikation: die 3'-Prozessierung und den Strang-Transfer (McColl & Chen, 2010). Seit der Aufdeckung des Prinzips der Strangtransfer-Inhibition im Jahr 2000 (Hazuda et al., 2000) und der Markteinführung des ersten Integrase-Inhibitors Raltegravir (2007), ist die Integrase als eines der Schlüsselenzyme des viralen Replikationszyklus ein wichtiger pharmakologischer Angriffspunkt in der antiretroviren Therapie (Calcagno et al., 2015).

Proteinreifung

Die in der Wirtszelle entstehenden viralen Proteine werden in unreife Virionen verpackt, die sich von der Zellmembran abschnüren (*assembling*). Es folgen weitere Reifungsschritte, an denen maßgeblich die virale Protease beteiligt ist. So werden die *gag*- und *pol*-mRNAs zunächst zu Polyproteinen translatiert, die durch die Protease in funktionelle Proteine gespalten werden (Murphy, 2018). Die reifen Viren werden schließlich durch vollständige Abknospung (*budding*) in das Blut freigesetzt. Die Mechanismen werden durch das *gag*-Polyprotein kontrolliert, dass in der Zellmembran mit dem *pol*- und *envelope*-Protein interagiert (Arendt, 2007). Anhand eines mathematischen Modells konnte eine Replikationsrate von bis zu 10 Milliarden neuen Viren pro Tag errechnet werden (Perelson et al., 1996).

1.2 HIV-Infektion

1.2.1 Epidemiologie der HIV-Infektion

Prävalenz weltweit

Das Gemeinsame Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS (*the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, kurz: UNAIDS) veröffentlichte zuletzt Ende Juli 2024 globale Statistiken zur Epidemiologie der HIV-Infektion (UNAIDS, 2024): schätzungsweise 39,9 (36,1-44,6) Millionen Menschen weltweit waren 2023 mit HIV infiziert.

Die Gesamtzahl der Betroffenen stieg im letzten Jahrzehnt aufgrund konsequenter Teststrategien kontinuierlich an (↑ 2022: 39 Millionen; 2020: 37,7 Millionen; 2017: 36,9 Millionen; 2015: 36,7 Millionen; 2010: 33,3 Millionen) (WHO, 2023).

Die mediane HIV-Prävalenz für Erwachsene zwischen 15 und 49 Jahren lag 2023 bei etwa 0,8% (UNAIDS, 2024). In Risikogruppen war diese deutlich höher und wurde für transgeschlechtliche Personen auf 10,3%, für MSM (*men who have sex with men*) auf 7,5%, für Personen mit intravenösem Drogengebrauch auf 5%, und für Sexarbeiter:innen auf 2,5% geschätzt (UNAIDS, 2023a). Unter den HIV-Betroffenen lebten Ende 2023 etwa 1,4 (1,1-1,7) Millionen Kinder zwischen 0 bis 14 Jahren. Die Hälfte (ca. 53%) der PLWH weltweit waren weiblich (UNAIDS, 2024).

Aktuelle epidemiologischen Daten für die jeweiligen UNAIDS-Regionen sind in der nachfolgenden Abbildung 4 dargestellt (UNAIDS, 2023a):



Abb. 4 HIV-Prävalenz nach UNAIDS-Region

Die Prävalenz der HIV-Infektion lag Ende 2023 bei 39,9 (36,1-44,6) Millionen Betroffenen weltweit basierend auf Daten der UNAIDS für das Jahr 2023 (UNAIDS, 2024). Modifiziert nach Simon et al. (Simon et al., 2006).

Inzidenz weltweit

Die Inzidenz der HIV-Infektion belief sich im Jahr 2023 auf 1,3 (1,0-1,7) Millionen Neuinfektionen (↓ 2020: 1,5 Millionen; 2017: 1,8 Millionen, 2015: 2,1 Millionen, 2010: 2,2 Millionen) (UNAIDS, 2023a, 2024; WHO, 2023) und ist für die jeweilige UNAIDS-Region in Abbildung 5 dargestellt.

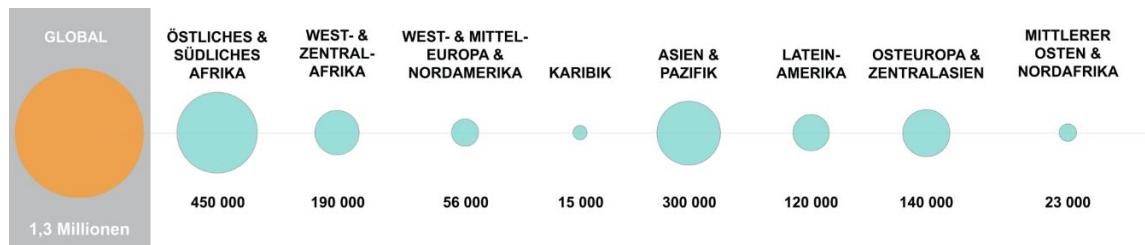


Abb. 5 HIV-Inzidenz nach UNAIDS-Region

Anzahl der HIV-Neuinfektionen 2023 in den UNAIDS-Regionen modifiziert nach *UNAIDS GLOBAL AIDS UPDATE* (UNAIDS, 2023b, 2024).

In den Industrieländern war der homosexuelle Kontakt der häufigste Übertragungsweg für HIV, in Ländern der ehemaligen Sowjetunion spielte vor allem der intravenöse Drogengebrauch eine wesentliche Rolle für die Transmission, in der Subsahara und in Afrika waren der heterosexuelle Geschlechtsverkehr und die vertikale Transmission vorherrschend (UNAIDS, 2018). Die Inzidenz der HIV-Infektion nahm in etwa 50 Ländern weltweit zu. Besorgniserregend war bislang insbesondere die Zunahme der Neuinfektionen in Osteuropa und Zentralasien bei gleichzeitig geringem Zugang zu einer antiretroviralnen Therapie. In den genannten Regionen wurde von einer Neuinfektionsrate von jährlich 130.000 bis 190.000 ausgegangen (UNAIDS, 2018). Eine unzureichende Umsetzung von HIV-Kontrollprogrammen war neben Osteuropa und Zentralasien, auch im Nahen Osten, Nordafrika und Lateinamerika zu beobachten, wobei sich die HIV-Epidemie auch hier auf genannte Schlüsselgruppen konzentrierte (Nachega et al., 2023).

Todesfälle weltweit

Die Einführung der sogenannten HAART (*highly active antiretroviral therapy*) 1996 wandelte die bis dato rasch letal verlaufende HIV-Infektion in eine effektiv behandelbare, chronische Erkrankung und reduzierte die Mortalität und Morbidität AIDS-assozierter Symptome betroffener Patient:innen um ein Vielfaches (Le Douce et al., 2012). Die Sterberate durch AIDS konnte schließlich durch eine antiretrovirale Kombinationstherapie mehr als halbiert werden (Maschke et al., 2000). Die Zahl HIV-assozierter Todesfälle sank auf zuletzt 630.000 (500.000-820.000), was einer Reduktion um 69% gegenüber dem Jahr 2004 entspricht (UNAIDS, 2024). Zentrales Ziel der UNAIDS und der WHO ist die Eliminierung von AIDS bis zum Jahr 2030 (UNAIDS, 2023b).

Die nachfolgende Abbildung 6 verdeutlicht die resultierende Reduktion HIV-assozierter Todesfälle unter Verfügbarkeit und Anwendung der antiretroviralen Therapie:

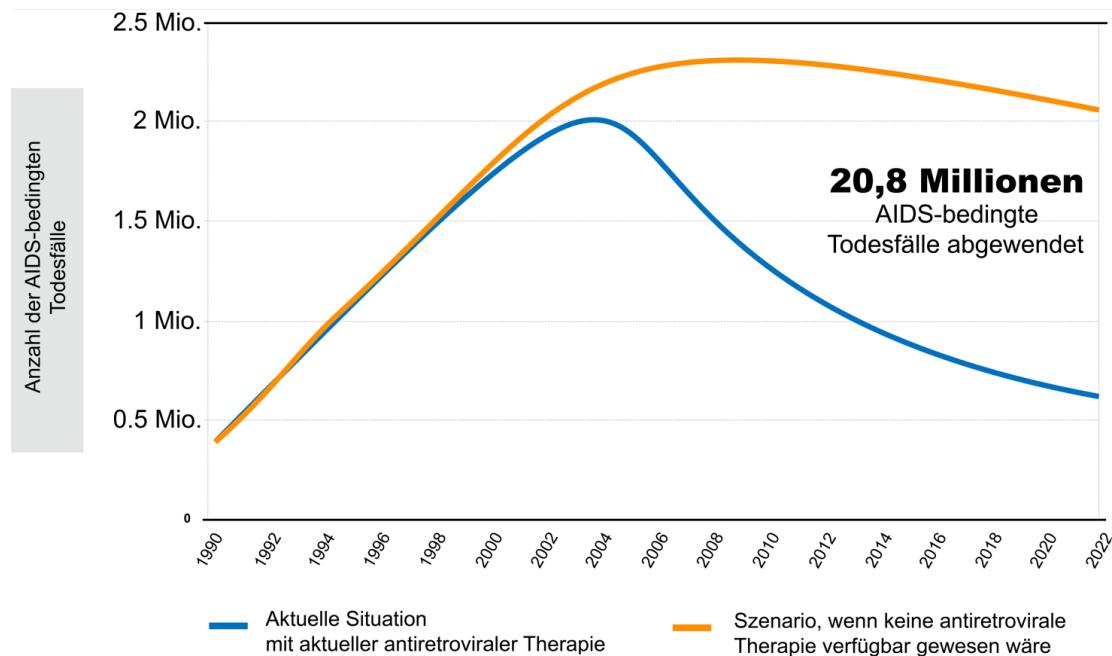


Abb. 6 HIV-assoziierte Todesfälle (1990 bis 2022)

Vermeidung von etwa 20,8 Millionen HIV-assozierter Todesfälle seit Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) im Vergleich zu einem möglichen Szenario ohne ART. Modifiziert nach *UNAIDS GLOBAL AIDS UPDATE* (UNAIDS, 2023b). AIDS = *acquired immune deficiency syndrome*; Mio. = Millionen.

Globale gesundheitspolitische Ziele

Mehr als 40 Jahre nach Entdeckung des HI-Virus stellte das vom *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) postulierte Ziel, weltweit 95%-Raten für HIV-Testung, Behandlung und virale Suppression bis zum Jahr 2025 zu erreichen, einen Meilenstein für die Bewältigung der Pandemie dar (Saxena et al., 2023). Zuvor war die „90-90-90“-Strategie bis zum Jahr 2020 wegweisend für die Ambitionen des öffentlichen Gesundheitswesens (Granich et al., 2017; UNAIDS, 2017a).

Ca. 86% aller PLWH kannten 2023 ihren HIV-Status, ca. 77% hatten Zugang zu einer antiretroviralen Behandlung und ca. 72% waren adäquat viral supprimiert (UNAIDS, 2024). Weltweit hatten etwa 66% der betroffenen Kinder (0-14 Jahre) eine HIV-Diagnose erhalten (UNAIDS, 2024).

In Botswana, Eswatini, Ruanda, Tansania und Simbabwe waren die „95-95-95“-Ziele Ende 2022 bereits erreicht worden (UNAIDS, 2023a). Die größten Hürden bei der Realisierung der genannten UNAIDS-Strategien waren meist ideologischer und politischer Natur. Die Stigmatisierung betroffener Bevölkerungsgruppen sowie die systematische Verfolgung und Diskriminierung von Homosexuellen, Drogenabhängigen und Sexarbeitern waren bislang zentrale Gründe für die Ausbreitung des HI-Virus (vidit et dixit Präsidentin der Internationalen AIDS-Gesellschaft Linda Gail-Bekker auf dem 22. Welt-AIDS-Konferenz 2018 in Amsterdam). Die Umsetzbarkeit der UNAIDS-Ziele sollte zudem vor dem Hintergrund struktureller Faktoren (z.B. Wohnverhältnisse der Betroffenen) betrachtet werden (Barocas, 2022) und ist stark abhängig von der Finanzierung durch internationale Hilfsprogramme.

Epidemiologie in Deutschland und regional

Nach Modellrechnungen des Robert Koch-Institutes lebten Ende 2023 über 96.700 (91.000-102.200) Menschen in Deutschland mit HIV, hierunter mindestens 91,5% mit einer gesicherten Diagnose und 90,2% unter antiretroviraler Therapie (Robert Koch-Institut, 2024a).

Etwa ein Fünftel (ca. 22,9%) aller HIV-Patient:innen waren Ende 2023 in Nordrhein-Westfalen (NRW) gemeldet, wobei ca. 79,2% der Personen dem männlichen Geschlecht zuzuordnen waren (Robert Koch-Institut, 2024b). PLWH in Deutschland oder dem Herkunftsland Deutschland mit einer im Ausland erworbenen Infektion zeigten am häufigsten einen gleichgeschlechtlichen Sexualkontakt als Infektionsweg, der auch bei HIV-Neuinfektionen dominierte. Am zweithäufigsten konnten heterosexuelle Kontakte und am dritthäufigsten ein intravenöser Drogengebrauch genannt werden. Nur etwa 450 HIV-Infektionen waren auf Blutprodukte zurückzuführen. Schätzungsweise 19,2% ($n \approx 18.550$) der PLWH in Deutschland waren Menschen mit Herkunft außerhalb von Deutschland, die die HIV-Infektion im Ausland erworben und eine Diagnosestellung zu einem späteren Zeitpunkt in Deutschland erhalten hatten (Robert Koch-Institut, 2024a).

Die Anzahl der HIV-Neuinfektionen lag bei 2.200 (1.900-2.400), wobei in ca. 77,3% der Fälle Personen männlichen Geschlechts betroffen waren (Robert Koch-Institut, 2024a). In Nordrhein-Westfalen zeigte sich Ende 2023 eine Inzidenz von 440 (400-490) Neuinfektionen (Robert Koch-Institut, 2024b).

Die Abbildung 7 zeigt die verantwortlichen Übertragungswege in Deutschland.

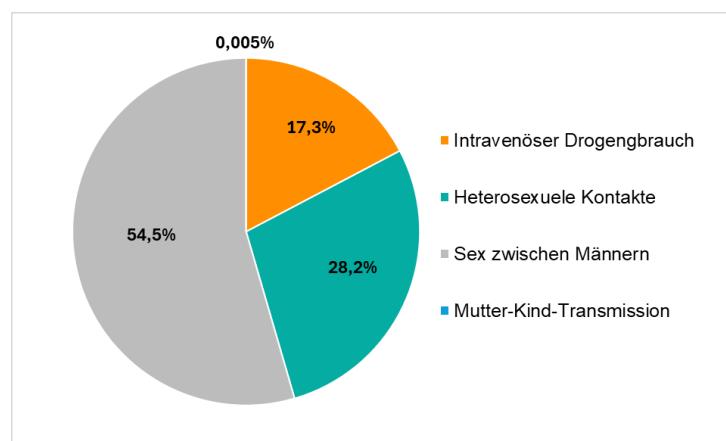


Abb. 7: HIV-Neuinfektionen in Deutschland nach Infektionsweg

Die Gesamtzahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2023 wird auf 2200 geschätzt (1700 Männer, 460 Frauen). Die Mutter-Kind-Transmission bezieht sich auf Kinder, die vor, während oder nach der Geburt eine HIV-Infektion über die Mutter erworben haben. Basierend auf Daten des Robert Koch-Instituts (Robert Koch-Institut, 2024a).

Über die Hälfte der Neuinfektionen deutschlandweit waren 2023 auf gleichgeschlechtliche Sexualkontakte zurückzuführen. Die Inzidenz von HIV-Neuinfektionen bei MSM konnte in den letzten 10 Jahren um mehr als die Hälfte gesenkt werden. Hindernisse bei der Umsetzung von *Public Health* Strategien stellten weiterhin durch Stigmatisierung geschaffene innergesellschaftliche Barrieren marginalisierter Gruppen dar. Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen im Jahr 2023 lag bei 3.500 (3.400-3.700). Bei einem Drittel ($\approx 34,3\%$) der Fälle war ein fortgeschrittener Immundefekt nachweisbar (CD4+-Zellzahl unter 200 Zellen pro μl oder klinisches AIDS-Stadium). Etwa 620 (570-650) Menschen waren von AIDS betroffen (Robert Koch-Institut, 2024a).

2023 starben ca. 730 (680-790) HIV-Betroffene, davon 170 (150-190) in Nordrhein-Westfalen. Seit Beginn der Epidemie waren 33.900 (34.900-32.900) Todesfälle in Deutschland zu verzeichnen, hierunter etwa ein Fünftel in NRW (Robert Koch-Institut, 2024a, 2024b).

1.2.2 Infektionswege und Präventionsmaßnahmen

Die Übertragung von HIV erfolgt über virushaltige Körperflüssigkeiten (Blut, Ejakulat, Präejakulat, Vaginal- und Rektalsekret, Muttermilch), die mit den Schleimhäuten, Hautläsionen oder direkt mit dem Blutkreislauf in Kontakt kommen (Centers for Disease & Prevention, 2018). Neben der horizontalen Übertragung durch ungeschützten Sexualkontakt und parenterale Inokulation spielt die prä-, peri- und postnatale vertikale Transmission eine Rolle (Shaw & Hunter, 2012). Bei horizontaler Übertragung ist nach unmittelbaren lokalen antiseptischen Maßnahmen die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (kurz: PEP) innerhalb von zwei bis 24 Stunden abhängig vom Expositionsergebnis und der Übertragungswahrscheinlichkeit (unbekannte/hohe Viruslast) gegeben und kann die Transmissionswahrscheinlichkeit um über 90% senken (Bryant et al., 2009). Die Einnahmedauer der PEP beträgt 28 bis 30 Tage, wobei eine Integrasehemmer-haltige Kombinationstherapie empfohlen wird (DAIG, 2022). Die Entwicklung eines potenziellen HIV-Impfstoffes bleibt weiterhin schwer erreichbar. Beschrieben sind unter anderem präventive Studien mit rekombinanten viralen Vektorimpfstoffen. Forschungen mit breit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (kurz: bNabs) erbrachten zudem einen möglichen therapeutischen Ansatz (Ghosn et al., 2018; Haynes et al., 2023; Lee & Crotty, 2021). Wie in Tabelle 1 dargestellt, unterscheidet sich das HIV-Infektionsrisiko je nach Übertragungsweg:

Tabelle 1: Risiko einer HIV-Infektion in Abhängigkeit von der Infektionsquelle.

Transmissionsart	Infektionsweg	Infektionen pro 10.000 Kontakte	95%-Konfidenzintervall
Horizontale Transmission	Rezeptiver Analverkehr *	138	102-186
	Insertiver Analverkehr *	11	4-28
	Rezeptiver Vaginalverkehr *	8	6-11
	Insertiver Vaginalverkehr *	4	1-14
	Rezeptiver Oralverkehr *	gering	0-4
	Insertiver Oralverkehr *	gering	0-4
	Nadelstichverletzung	23	0-46
	Intravenöser Drogengebrauch (<i>needle sharing</i>)	63	41-92
	Bluttransfusion (HIV-positiver Spender)	9250	8.900-9.610
Vertikale Transmission	Mutter-Kind-Übertragung während der Geburt	2.260	1.700-2.900

Tabelle modifiziert nach Deeks et al. (Deeks et al., 2015). * = Sexualkontakte ohne Kondomgebrauch; % = Prozent.

Sexuelle Übertragung

Die Transmission von HIV findet in der Mehrzahl der Fälle durch ungeschützten sexuellen Kontakt statt, wobei in der Regel virushaltiges Genitalsekret mit den genitalen Schleimhäuten einer nicht infizierten Person in Berührung kommt. Die Infektiosität des betroffenen Sexualpartners korreliert positiv mit der Viruslast und negativ mit der CD4+-Zellzahl: je stärker die Immunsuppression, desto wahrscheinlicher wird eine Übertragung. Da es sich bei den Genitalsekreten um eigene Kompartimente handelt, kann jedoch anhand der Viruslast im Plasma nicht automatisch auf die Viruslast in der Samenflüssigkeit oder im Vaginalsekret rückgeschlossen werden (Marcus, 2000). Eine frühzeitig begonnene antiretrovirale Therapie des

seropositiven Partners diskordanter Paare reduziert die Transmissionsrate um 96% (Cohen et al., 2011). Aufgrund zahlreicher inter- und intraindividueller Risikofaktoren ist das Transmissionsrisiko nicht eindeutig zu bestimmen. Bestimmte Sexualpraktiken, Haut- und Schleimhautläsionen, eine reduzierte lokale und globale Immunantwort sowie eine Koinfektion mit anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen (*sexually transmitted diseases*, kurz: STDs) erhöhen das Risiko einer Übertragung (Cohen, 2007).

STDs verursachen Entzündungen und Ulzerationen der genitalen Schleimhäute und tragen somit zur Verbreitung von HIV-Infektionen bei, da sie die Anfälligkeit für eine HIV-Übertragung und die Infektiosität erhöhen (Galvin & Cohen, 2004). Ungeschützter rezeptiver Analverkehr ist mit dem höchsten Risiko für die Akquisition einer HIV-Infektion verbunden (Deeks et al., 2015).

Ende 2023 konnten in Deutschland etwa 58,9% der HIV-Erkrankten der Risikogruppe MSM (*men who have sex with men*) zugeordnet werden (Robert Koch-Institut, 2024a). Das Akronym MSM wird in der Literatur seit mehr als 40 Jahren verwendet und ist durch WSW (*women who have sex with women*) ergänzt worden. Beide Begriffe werden aktuell in Bezug auf die soziale Dimension von Sexualität hinterfragt (Young & Meyer, 2005).

Initiale Abstinenz und *Safer-Sex* mittels korrektem Kondomgebrauch sind leicht definierbare Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung von HIV, die jedoch zum Teil schwer zu implementieren sind (Cohen, 2007). Diskutiert wird außerdem der Einfluss der Zirkumzision auf die Reduktion der Übertragungswahrscheinlichkeit (Prodger & Kaul, 2017; Shaw & Hunter, 2012).

Parenterale Inokulation

Die gemeinsame Verwendung von Injektionsutensilien, sogenanntes *needle sharing*, bei intravenösem Drogengebrauch ist ein weiterer Übertragungsweg für HIV (Vlahov & Junge, 1998). Laut Berichten der UNAIDS liegt ein großes Problem bei der Bekämpfung dieses Übertragungswegs darin, dass intravenöser Drogenabusus in vielen Ländern stigmatisiert und kriminalisiert wird und viele Betroffene keinen Zugang zu Präventionsmaßnahmen und Therapien haben (UNAIDS, 2017b). Auch Schnitt- und Stichverletzungen an kontaminierten Instrumenten kommen laut Robert-Koch-Institut insbesondere bei medizinischem Personal für die Transmission in Frage, das mittlere Übertragungsrisiko liegt bei 1:300 (Marcus, 2000). Eine parenterale HIV-Übertragung ist auch über den Kontakt von Wunden oder Schleimhäuten mit kontaminierten Materialen möglich.

Vor Einführung der ELISA- und PCR-Verfahren zur Testung von Blut und Blutprodukten auf HIV-Antikörper und virale Nukleinsäuresequenzen betrugt die Transmissionsrate im Falle eines infizierten Spenders nahezu 90% (Hilgartner, 1991). In der Vergangenheit waren besonders Patient:innen mit Hämophilie betroffen, denen regelmäßig nicht getestete und gepoolte Gerinnungsfaktoren transfundiert wurden. Bis zum 04. Januar 1988 wurden 463 Fälle von Hämophile-assoziierten AIDS-Fällen an die CDC gemeldet (Stehr-Green et al., 1989). Seit 1985 werden alle Blutprodukte auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch gegen HIV-2. Um die diagnostische Lücke bis zur Serokonversion zu überbrücken, wurde 2002 ein PCR-Verfahren zur Detektion von HIV-Erbgut in *gepoolten* Spenden eingeführt. Laut Angaben des Robert-Koch-Instituts beträgt das Übertragungsrisiko für die Transfusion von Blut und Blutprodukten in Deutschland aktuell 1:5.000.000. Eine HIV-Übertragung kann auch über die Transplantation von Organen HIV-infizierter Spender:innen erfolgen.

Vertikale Transmission

HIV-Infektionen im Kindesalter entstehen überwiegend durch maternofetale Transmission. Die Virusübertragung von der infizierten Mutter auf das Kind erfolgt entweder transplazentar während der Schwangerschaft, im Rahmen des Geburtsvorgangs oder durch das Stillen mit virushaltiger Muttermilch (Neubert et al., 2007). Risikofaktoren sind neben einer hohen Viruslast (O'Shea et al., 1998) und einer niedrigen CD4+ Zellzahl im maternalen Blut (Newell et al., 1996), Frühgeburtlichkeit, verfrühte Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung sowie das Amnioninfektionssyndrom (Neubert et al., 2007). Ohne prophylaktische Maßnahmen liegt das individuelle Risiko einer Transmission bei 15-45% (Barral et al., 2014). Durch prä-, peri- und postnatale antiretrovirale Prophylaxe, eine elektive Sectio und Stillverzicht kann das Risiko auf unter 1% gesenkt werden. 2016 hatten 76% der HIV-positiven Schwangeren Zugang zu einer antiretroviroalen Therapie, sodass die vertikale Transmissionsrate weltweit auf unter 5% gesenkt werden konnte (Ghosn et al., 2018). In hochentwickelten Ländern sind die Übertragungsraten unter entsprechenden Präventionsmaßnahmen nahezu vernachlässigbar (Mandelbrot et al., 2015). Liegt die Viruslast im maternalen Blut zum Zeitpunkt der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) unterhalb der Nachweisgrenze von < 50 Kopien pro Milliliter, kann auch eine vaginale Geburt des HIV-exponierten Kindes erwogen werden. Die Fortführung einer suffizienten antiretroviroalen Kombinationstherapie in der Schwangerschaft ist empfohlen, ein Wechsel erfolgt nur bei unzureichender Datenlage für die Therapie. Bei therapienaiven Patientinnen sollte der Therapiebeginn während der Schwangerschaft so früh wie möglich, spätestens jedoch ab dem 2. Trimenon, erfolgen, wobei eine Integrasehemmer-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie mit Dolutegravir (ab der 8. SSW wegen möglichem Neuralrohrdefekts) oder Raltegravir aufgrund der hohen antiretroviroalen Potenz zu bevorzugen ist (DAIG, 2020b). Vermutlich ist das Risiko für Frühgeburtlichkeit unter antiretroviraler Therapie in der Schwangerschaft erhöht (Kowalska et al., 2003; Short et al., 2014).

Ein unbekannter HIV-Status der Patientinnen stellt eine wesentliche Barriere zur Einhaltung der niedrigen Transmissionsrate dar (Neubert et al., 2007). Laut Mutterschafts-Richtlinien sollte jeder Schwangeren ein HIV-Antikörpertest im 1. Trimester empfohlen werden. Die medikamentöse Prophylaxe bei Früh- und Neugeborenen erfolgt mit Zidovudin, dessen akute Toxizität nach aktueller Studienlage tolerabel ist (Buchholz et al., 2002; DAIG, 2020b). Bei unklarem HIV-Status kann im Kreißsaal ein HIV-Schnelltest erfolgen, um eine Expositionsprophylaxe postpartal (Zidovudin p.o.) und bei einer maternalen Viruslast > 50 Kopien pro Milliliter auch intrapartal (Zidovudin i.v.) einzuleiten (DAIG, 2020b). In der Schwangerschaft steigt das Risiko einer HIV-Infektion aufgrund von hormonellen Veränderungen, die Einfluss auf die genitalen Schleimhäute und die Immunantwort nehmen, zusätzlich an (Gray et al., 2005). Vor diesem Hintergrund ist es besonders wichtig, schwangere Frauen über *Safer-Sex*-Praktiken aufzuklären.

1.2.3 Diagnostisches Vorgehen

Grundlage der Diagnosestellung einer HIV-Infektion ist eine Zweistufendiagnostik aus Screening -und Bestätigungstest. Bei positivem Testnachweis soll im Sinne der Meldepflicht eine anonyme Mitteilung an das Robert-Koch-Institut erfolgen. Enzymimmunoassays bzw. ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assays*) der 4. Generation weisen sowohl Antikörper gegen beide HIV-Typen (Anti-HIV-1, Anti-HIV-2) als auch das Antigen HIV-p24 nach, während Screeningtests der 3. Generation nur einen Antikörpernachweis liefern (Ghosn et al., 2018). Hierdurch konnte die Detektionsrate im Vergleich zum ersten Antikörper-Suchtest 1985 deutlich erhöht werden. Suchtests der 4. Generation haben die diagnostische Lücke bis zur

Antikörperbildung deutlich reduziert (Vallefouco et al., 2016). Nach WHO-Standard sollte die Sensitivität für den HIV-p24-Antigenachweis bei ≤ 2 IU/ml liegen (Rabenau, 2015). Durch ein negatives Testergebnis im Suchtest der 4. Generation kann eine HIV-Infektion bereits nach 6 Wochen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Bogner, 2018). Ausnahmen bilden unter Umständen Infektionen mit seltenen HIV-Varianten wie z.B. HIV-1 der Gruppe O oder eine eingeschränkte Immunantwort bei Immunsuppression/Immundefekt (Rabenau, 2015). Besteht der Verdacht auf einen Expositionszeitpunkt unter 6 Wochen sollte ein direkter Nachweis viraler Nukleinsäuren mittels HIV-NAT (Nukleinsäure-Amplifikationstest) durchgeführt werden (Rabenau, 2015). Ein sensitiver HIV-NAT mit einer Nachweisgrenze bei weniger als 50 RNA-Kopien pro Milliliter oder ein Antikörper-basierter Immunoblot (z.B. Western-Blot) sollte als Bestätigungstest bei grenzwertigem oder reaktivem Ergebnis im HIV-Screeningtest verwendet werden (Rabenau, 2015). Falsch positive Testergebnisse im ELISA-Suchtest sind unter anderem bei Autoimmunerkrankungen, im Rahmen anderer Infektionskrankheiten, nach Transfusionen, Transplantationen, in der Schwangerschaft, nach Influenzaimpfung und, wie zuletzt gezeigt, nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 möglich (Alfie et al., 2023; Rabenau, 2015). In einer retrospektiven Studie wies zudem ein Drittel der onkologischen Patient:innen ein falsch positives Testergebnis im Screeningtest der 4. Generation auf (Chiu et al., 2024).

1.2.4 Immunologie der HIV-Infektion

Eine unbehandelte HIV-Infektion führt durch die intrazelluläre Virusreplikation zu einer fortschreitenden Depletion der CD4+-Zellpopulation und demzufolge zu einer Kompromittierung der zellulären Immunität mit zunehmender Anfälligkeit für opportunistische Infektionen (Lane et al., 1985). Eine massive Destruktion der CD4+-Gedächtnis-T-Zellen tritt bereits im frühen Stadium der Infektion auf. Im Rahmen der chronischen Immunaktivierung und Immundysregulation kommt es in der Regel zu einer teilweisen und langfristig instabilen Regeneration der CD4-Gedächtnis-Zellen und folglich zur Aufrechterhaltung einer nicht vollständig funktionalen (depletierten) CD4+-Zellzahl zu Beginn der Erkrankung (Okoye & Picker, 2013). Ein Anstieg und die Stabilisierung der CD4+-Zellzahl ist ein wichtiges Ziel der antiretroviroalen Therapie von PLWH.

Der klinische Verlauf einer HIV-Infektion lässt sich in drei Phasen unterteilen: Nach der akuten Phase der Infektion folgt eine symptomfreie Latenzphase und schließlich ein fortschreitender Immundefekt, der in das AIDS-Stadium mündet (Fauci, 1993). Die initiale Phase ist die Primärinfektion, die durch den Befall von CD4+-Zellen mit geeigneten Co-Rezeptoren und eine starke Virusreplikation gekennzeichnet ist, die zu einer nachweisbar hohen Virämie von bis zu 10^8 Kopien infektiöser Viruspartikel pro Milliliter Blut führt (Arendt, 2007). Es kommt zu einem raschen Abfall der CCR5-tragenden CD4+-Zellen durch Absterben der Zellen in Darm-assoziiertem lymphatischen Gewebe (*gut-associated lymphoid tissue, GALT*) (Murphy, 2018). Die adaptive Immunantwort führt einige Wochen später zu einer Abnahme der Viruslast, an der neben den Helferzellen insbesondere virusspezifische CD8+-zytolytische T-Lymphozyten beteiligt sind (Schmitz et al., 1999). Bei Infizierten sind durch die Serokonversion nun virusspezifische Antikörper im Serum nachweisbar. Die durch die Immunantwort reduzierte Viruslast in diesem Stadium wird als viraler *Setpoint* bezeichnet und ist ein Indikator für den individuellen Verlauf der HIV-Infektion (Murphy, 2018). So zeigen Patient:innen mit hoher *baseline*-HIV-RNA im Rahmen der Akutinfektion im Verlauf eher eine schnelle Progression zu AIDS, da diese mit einem stärkeren Abfall der CD4+-Zellzahl assoziiert ist (Langford et al., 2007). In der klinisch symptomfreien Latenzphase hat sich die Virämie zwar auf ein

unterschiedlich niedriges Niveau eingestellt, jedoch führt die fortbestehende Dynamik der HIV-Replikation zu einer kontinuierlichen Abnahme der CD4+-Zellen und schließlich zu einer Erschöpfung des Immunsystems (Classen et al., 2009). Unterschreitet die CD4+-Zellzahl einen Wert von 200/ μ l Blut, kommt es zum Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen und Malignomen. Da das Virus neben lymphatischen Zellen auch langlebige Makrophagen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems befällt, bilden die Patient:innen ohne adäquate antiretrovirale Therapie neurokognitive Defizite aus. Morphologische Korrelate sind die HIV-assoziierte Demenz und die HIV-assoziierte Leukoenzephalopathie (Eggers et al., 2017).

Abbildung 8 spiegelt die Beziehung zwischen CD4+-Zellzahl und HIV-RNA-Kopien im Blut der Patient:innen in den drei Krankheitsphasen wider:

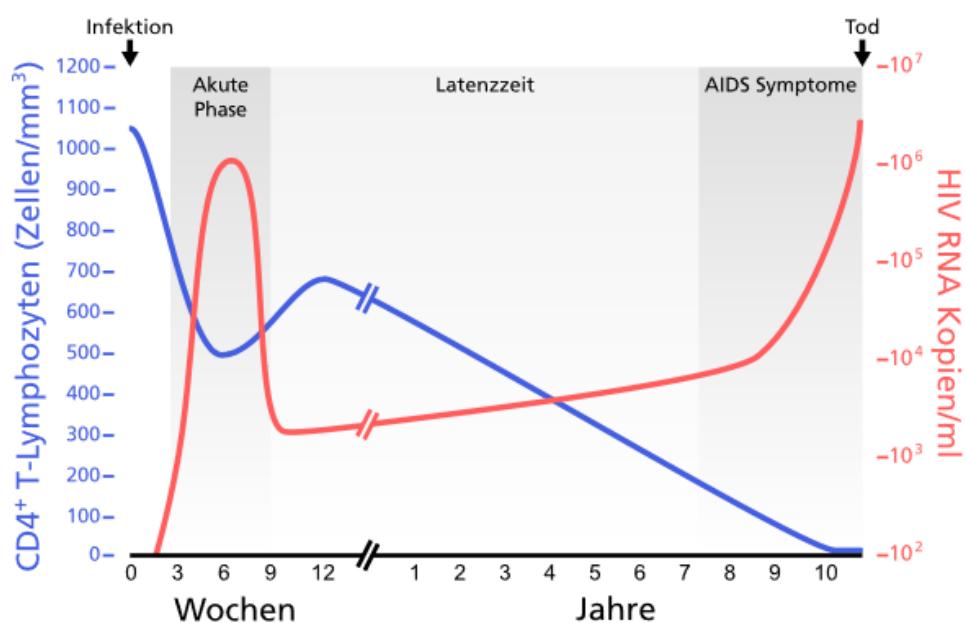


Abb. 8: Verlauf der HIV-Infektion (T. Splettstoßer, 2013; Lizenz: CC0 1.0).

Der Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion lässt sich in drei Phasen unterteilen: nach der akuten Phase der Infektion folgt eine symptomfreie Latenzphase und schließlich ein fortschreitender Immundefekt, der mit dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen mit hoher Letalität einhergeht.

Bezogen auf die Progression der Erkrankung lassen sich drei Gruppen von Patient:innen unterscheiden. Die *rapid-progressors*, die innerhalb der ersten drei Jahre nach Primärinfektion das AIDS-Stadium erreichen, lassen sich hierbei von den *intermediate-progressors* abgrenzen, bei denen der Zeitraum zwischen drei bis zehn Jahren liegt. Eine besondere Gruppe stellen die *long-term non-progressors* (LNTP) dar, die unter den HIV-Infizierten einen Anteil von 5% ausmachen (Kumar, 2013). Es wird vermutet, dass *long-term non-progressors* ein besonderes Profil an CD4+-Zellen haben und die Immunantwort der viruspezifischen CD8+-zytolytischen-T-Lymphozyten besonders ausgeprägt ist, sodass über den Krankheitsverlauf hinweg niedrige Viruslasten vorherrschen (Arendt, 2007). Als besonderes Merkmal zeigen Virusisolat von diesem Patient:innenkollektiv eine überwiegende Nutzung des CCR5-Rezeptors als Co-Rezeptor (Arendt, 2007).

1.2.5 Antiretrovirale Kombinationstherapie

Seit 1987 mit Zidovudin (= Azidothymidin, AZT) die Etablierung des ersten antiretroviralen Medikaments erfolgte, stehen zahlreiche Therapeutika aus insgesamt sechs verschiedenen Medikamentenklassen zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung (Arts & Hazuda, 2012). Pharmakologische Angriffspunkte befinden sich zum einen an Schlüsselenzymen des viralen Replikationszyklus wie der viralen Protease und der viralen Reversen Transkriptase. Nukleosid- und Nukleotid-Analoga (kurz: NRTIs) konkurrieren mit den physiologischen Nukleosiden um die Bindungsstelle am aktiven Zentrum der viralen Reversen Transkriptase. Die Substanzen sind dabei analog zu den körpereigenen Desoxyribonukleosiden aufgebaut, jedoch fehlt ihnen eine Hydroxygruppe am 3'-Ende der Desoxyribose (Sluis-Cremer & Tachedjian, 2008). Der Einbau induziert einen Kettenabbruch der DNA-Synthese, da keine Phosphodiesterbrücken zur Stabilisierung des Doppelstrangs entstehen können (Hoffmann & Rockstroh, 2018). Erst die Triphosphat-Derivate der NRTIs sind pharmakologisch wirksam, sodass die aufgenommen „Prodrugs“ zunächst durch wirtszelleigene Kinasen phosphoryliert werden müssen (Sluis-Cremer & Tachedjian, 2008).

Bei den nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (kurz: NNRTI) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Substanzen, deren Wirkmechanismus die nicht-kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 ist (Karow & Lang-Roth, 2018). Die Replikation von HIV-2 und anderen Retroviren wird durch die Medikamentenklasse nicht gehemmt (De Clercq, 1998). NNRTIs interagieren mit der viralen RT über eine allosterische Bindungsstelle („pocket“-site) an der p66-Untereinheit des p66/p51 Heterodimers (Kohlstaedt et al., 1992). Im Gegensatz zu den NRTIs sind NNRTIs folglich keine „falschen Substrate“ der reversen Transkription (Karow & Lang-Roth, 2018). Ein weiterer Unterschied ist, dass die Substanzen intrazellulär nicht in eine aktive Form überführt werden müssen (Sluis-Cremer & Tachedjian, 2008). Proteasehemmer inhibieren die HIV-Protease, die virale Polypeptide in funktionsfähige Endprodukte spaltet. Im Gegensatz zu NRTIs kann durch diese Substanzklasse auch die Virussynthese in bereits infizierten Zellen gehemmt werden, woraus nicht-infektiöse Viruspartikel resultieren (Karow & Lang-Roth, 2018).

Mit der Zulassung des ersten Integrasehemmers „Raltegravir“ im Jahr 2007 wurde die Hemmung des dritten viralen Schlüsselenzyms des HI-Virus synthetisiert (Summa et al., 2008). Ergänzt wird die Substanzvielfalt durch Entry-Inhibitoren auf der anderen Seite, die die Fusion des Virus mit der Wirtszelle verhindern. Als Reservemedikament verhindert der Fusionshemmer Enfuvirtid die Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran der Wirtszelle, indem es an gp41 auf der Virusoberfläche bindet und es blockiert (Cervia & Smith, 2003; Dando & Perry, 2003). Maraviroc, seit 2007 zugelassen, ist ein Co-Rezeptorantagonist des Chemokin-Korezeptors Typ 5 (CCR5) der Wirtszelle (Dorr et al., 2005). Die allosterische Bindung an die transmembranare Domäne des Rezeptors führt zu einer Konformationsänderung, die die Interaktion zwischen viralem gp120 und der Wirtszelle verhindert (Gulick et al., 2014). Eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung ist der Nachweis von CCR5-tropen Viren über eine Tropismustestung (Dybowski et al., 2010).

In der nachfolgenden Abbildung 9, die die pharmakologischen Angriffspunkte der cART vor dem Hintergrund des viralen Replikationszyklus darstellt, sind neu entwickelte Kapsid-Inhibitoren mit dem Vertreter Lenacapavir nicht berücksichtigt worden (Dvory-Sobol et al., 2022). Aufgrund der langen Wirksamkeit könnte eine zweimal jährliche subkutane Injektion von Lenacapavir ausreichend für eine adäquate Virussuppression sein (Link et al., 2020). Aktuelle Studien überprüfen zudem den Einsatz in der HIV-Prävention (Bekker et al., 2024).

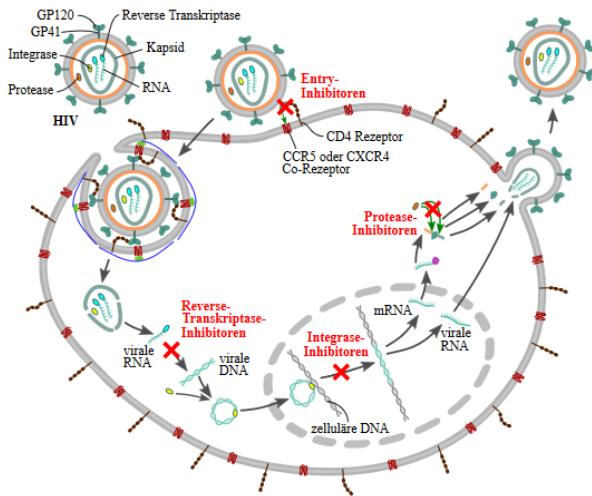


Abb. 9: Pharmakologische Angriffspunkte der HIV-Therapie (T. Splettstößer, 2014; Lizenz: CC BY-SA 3.0). Antiretrovirale Wirkstoffe haben ihre Ansatzpunkte an verschiedenen Stellen des viralen Replikationszyklus und hemmen unter anderem die drei viralen Schlüsselenzyme Reverse Transkriptase, Integrase und Protease. Entryinhibitoren verhindern die Fusion des Virus mit der Wirtszelle.

Primärtherapie der HIV-Infektion

Die aktuelle Leitlinie für die Primärtherapie der HIV-1-Infektion empfiehlt eine cART in Form von Ein- oder Zweitablettenregimen, die drei antiretroviral wirksame Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten enthält. Zwei Nukleosid- (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin) oder Nukleotid- (Tenovoviralfenamid, Tenfovirdisoproxil) Reverse-Transkriptase-Inhibitoren werden mit einem dritten Medikament kombiniert, entweder mit einem Integraseinhibitor, einem geboosterten Proteaseinhibitor oder mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (Bogner, 2018). Ausnahme stellt das Dolutegravir-haltige Therapieregime mit Lamivudin dar, in dem nur zwei Wirkstoffe enthalten sind. Es war in einer Phase-III-Studie nach 48 Wochen einer Dolutegravir-haltigen Dreifachkombination nicht unterlegen (Cahn et al., 2019). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die in der aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinie empfohlenen Therapieregime, die mit Ausnahme der Raltegravir-basierten Therapieregime (zweimal 400 mg pro Tag) einmal täglich eingenommen werden (DAIG, 2020a).

Tabelle 2: Antiretrovirale Primärtherapieregime bei HIV-1-Infektion.

cART-Regime	Eintablettenregime	Mehrtablettenregime
Integraseinhibitor-basiert:		
Bictegravir (BIC)	BIC/TAF/FTC	
Dolutegravir (DOL)	DOL/ABC/3TC oder DOL/3TC	DOL/TAF/FTC oder DOL/TDF/FTC
Elvitegravir (EVG) geboostert	EVG/c/TAF/FTC	
Raltegravir (RAL)		RAL/ABC/3TC oder RAL/TAF/FTC oder RAL/TDF/FTC
Proteaseinhibitor-basiert:		
Darunavir (DRV) geboostert	DRV/c/TAF/FTC	DRV/r/ABC/3TC oder DRV/r/TAF/FTC
Nicht-nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitor-basiert:		
Doravirin (DOR)	DOR/TDF/3TC	DOR/TDF/FTC oder DOR/TAF/FTC oder DOR/ABC/3TC
Rilpivirin (RPV)	RPV/TAF/FTC oder RPV/TDF/FTC	

Basierend auf der aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinie (Version 9, 09/2020, AWMF-Register-Nr: 055-001). Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren: Abacavir (ABC), Emtricitabin (FTC), Lamivudin (3TC); Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren: Tenovoviralfenamid (TAF), Tenfovirdisoproxil (TDF); Booster: Ritonavir (r), Cobicistat (c).

Einige Therapieprogramme machen den Einsatz eines Pharmakoenhancers (Booster) erforderlich, der den hepatischen Abbau des kombinierten Präparats reduziert. Der Cytochrom-P450-(CYP)-3A4-Inhibitor Cobicistat (abgekürzt mit „c“) hemmt die hepatische Metabolisierung von Darunavir (Deeks, 2018) und Elvitegravir (Raffe & Fisher, 2015) und erhöht somit die orale Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit genannter Substanzen. Unter gleichem Wirkprinzip wird Ritonavir (abgekürzt mit „r“) mit Darunavir kombiniert, um einen zu schnellen Abbau über die Leber zu verhindern und die erforderliche Wirkdosis reduzieren zu können (Antinori et al., 2018). Die Wirkstoffklasse der Entry-Inhibitoren (Corezeptor-Antagonisten und Fusionsinhibitoren) sowie die Kapsid-Inhibitoren finden in der Primärtherapie der HIV-Infektion zurzeit keine Anwendung.

Primäres Therapieziel ist eine dauerhafte Suppression der Viruslast unter 50 RNA-Kopien pro Milliliter Blut, um das Fortschreiten der Infektion zu verhindern, infektionsbedingte Symptome zu kontrollieren, die Funktion des Immunsystems zu erhalten sowie die Immunaktivierung und damit verbundene Entzündungsprozesse und Organschäden zu reduzieren. Jede zugelassene Substanz ist für sich genommen in der Lage, die HIV-RNA im Blut effektiv zu senken und, damit korrespondierend, die CD4+-Zellzahl zu erhöhen (Richman, 2001). Multi- sowie kreuzresistente Virusisolaten und die zum Teil unklare Langzeittoxizität der Therapie stellen führende Herausforderungen in der cART-Ära dar (Richman, 2001). Der Therapieerfolg und folglich das Überleben der Patient:innen ist abhängig von einer regelmäßigen und adäquaten Einnahme der cART (Choi et al., 2018; Haubrich et al., 1999). Eine inadäquate Medikamenteneinnahme von $\leq 95\%$ kann die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung des Virus erhöhen (Emamzadeh-Fard et al., 2012). Die Resistenzentwicklung des Virus gegen HIV-Medikamente stellt eine globale Hürde für eine dauerhaft erfolgreiche antiretrovirale Therapie dar (Kantor & Gupta, 2023). Zahlreiche Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln begünstigen eine inadäquate Einnahme (Aktories et al., 2017). Bei Vorliegen einer depressiven Episode ist zudem die Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten Einnahme der Medikamente deutlich höher. Auch die bei HIV-Positiven häufig vorliegenden neurokognitiven Defizite wirken sich negativ auf die Therapietreue aus (Arendt et al., 2015). Eintablettenregime können die Einnahmedhälfte therapienäiver HIV-Träger positiv beeinflussen (Altice et al., 2019; Ghosn et al., 2018). Eine signifikante Steigerung der Therapieadhärenz konnte zudem durch supportive, therapiebegleitende Interventionen erreicht werden (Wagner et al., 2021).

Unter adäquater antiretroviraler Therapie ist eine Normalisierung der Lebenserwartung der Betroffenen zu erwarten und eine Übertragung des Virus auf Gesunde weitgehend vermeidbar (DAIG, 2020a; Nakagawa et al., 2012; Nsanzimana et al., 2015). Trotz effektiver Dreifachkombinationen ist die virale Replikation unter der antiretroviralen Therapie durch Kompartimentierung teilweise unvollständig supprimiert. In der Samenflüssigkeit und in Monozyten aus dem Blut von infizierten Patient:innen konnten replikationsfähige Viren isoliert werden, obwohl diese über einen längeren Zeitraum hinweg Viruslasten unter der Nachweigrenze aufwiesen (Meadows & Gervay-Hague, 2006; Sharkey et al., 2000).

Durch die hohe Vermehrungsgeschwindigkeit der Virionen pro Tag, insbesondere bei Primärinfektion, ergibt sich eine Mutationsrate von etwa 3×10^{-5} pro Nukleotidbase und Replikationszyklus (Murphy, 2018). Darüber hinaus besteht ein wirtszelleigener Abwehrmechanismus darin, mit Hilfe der Cytidin-Desaminase in der viralen DNA Mutationen zu induzieren (Cuevas et al., 2015). Da der viralen Reversen-Transkriptase eine Korrekturlesefunktion fehlt, akkumulieren im Verlauf zahlreiche Mutationen im viralen Genom (Murphy, 2018). Auf Basis der hohen Replikationsrate führt dies zu einer enormen Variabilität von HIV-Varianten, die auch als „Quasispezies“ bezeichnet werden (Paolucci et al., 2001). Die schnelle Entwicklung von Medikamentenresistenzen sowie die Möglichkeit, der Immunantwort

und damit Impfstrategien zu entkommen, bietet HIV einen Selektionsvorteil (Cuevas et al., 2015). Vor Therapiebeginn wird eine Resistenztestung empfohlen, die jedoch nicht immer möglich ist. Tabelle 3 führt Therapieregime mit geringem Risiko für Primärresistenzen auf:

Tabelle 3: Primärtherapieregime bei unverzüglich erforderlichem cART-Beginn.

cART-Regime	Empfohlene Kombination bei noch ausstehender Resistenzanalyse (kaum Primärresistenzen)
Integraseinhibitor-basiert	Bictegravir + Tenofoviralafenamid + Emtricitabin
	Dolutegravir + Tenofoviralafenamid + Emtricitabin
	Dolutegravir + Tenofovirdisoproxil + Emtricitabin
Proteaseinhibitor-basiert	Darunavir/r + Abacavir + Lamivudin
	Darunavir/r + Tenofoviralafenamid + Emtricitabin

Darunavir, ein Proteasehemmer der dritten Generation, sowie die Integraseinhibitoren Raltegravir und Dolutegravir sind wesentliche Bestandteile der Primärtherapieregime bei einer HIV-Infektion. Im Folgenden wird die Auswahl der genannten Wirkstoffe erläutert.

Darunavir: aktuell führender Vertreter der Proteaseinhibitoren

Darunavir hat sich mittlerweile als der einzige klinisch relevante Proteaseinhibitor etabliert und ist seit 2008 für die Primärtherapie einer HIV-Infektion zugelassen (Hoffmann & Rockstroh, 2022). Beim Einsatz von Proteaseinhibitoren allgemein empfiehlt sich eine Boosterung mit Ritonavir (r) oder Cobicistat (c). In einer Doppelblindstudie mit 653 Patient:innen konnte eine bessere Wirksamkeit des Proteaseinhibitors Lopinavir in Kombination mit Ritonavir im Vergleich zu einer einfachen Gabe des Proteaseinhibitors Nelfinavir (europäische Zulassung seit 2013 abgelaufen) nachgewiesen werden (Walmsley et al., 2002). Da es sich bei Ritonavir um einen sehr potenzen Inhibitor des CYP-Enzyms 3A4 handelt, werden pharmakokinetische Eigenschaften der Proteaseinhibitoren wie Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit durch den kombinierten Einsatz gesteigert (Kempf et al., 1997). Die Gesamtdosis und folglich unerwünschte Nebenwirkungen können reduziert und die Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme durchgeführt werden. In einer randomisierten Doppelblindstudie mit Probanden, die neben Tenofovir (TDF) und Emtricitabin (FTC) den Proteaseinhibitor Atazanavir erhielten, konnte schließlich für die Boosterung mit Cobicistat eine ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit wie für Ritonavir gezeigt werden (Gallant et al., 2013). Die Boosterung ist bei den Proteaseinhibitoren Darunavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Lopinavir und Saquinavir bewährt, jedoch erfordern mögliche Spiegelschwankungen regelmäßige Plasmaspiegelbestimmungen unter der Therapie.

Darunavir weist unter den zugelassenen Proteaseinhibitoren die höchste genetische Resistenzbarriere sowie eine hohe antiretrovirale Effektivität auf: Nach 24 Wochen lag unter geboostertem Darunavir plus Lamivudin bei 95% der therapienaiven Probanden eine mit einer Dreifachkombination vergleichbare virologische Wirksamkeit vor (Pulido et al., 2017). Ein Eintablettenregime ist seit 2017 in der Kombination mit Tenofoviralafenamid und Emtricitabin verfügbar. Darunavir ist gut verträglich, weist eine überdurchschnittliche ZNS-Gängigkeit und eine hohe Wirksamkeit auch gegen Proteaseinhibitor-resistente Viren auf (Arendt, 2017; Koh et al., 2003). Mit Ritonavir geboostert kommt Darunavir als Einmalgabe nicht nur bei therapienaiven, sondern auch bei vorbehandelten Adoleszenten und Erwachsenen ohne sog. *resistance-associated mutations* (RAMS) zum Einsatz. Zweimal täglich eingenommen, supprimiert Darunavir/r die Viruslast auch bei therapie-erfahrenen Erwachsenen und Kindern (≥ 3 Jahre) mit Protease-assoziierten Mutationen (Deeks, 2014). Die Bildung neuer Resistenzen ist

unter der Therapie selten (El Bouzidi et al., 2016). Wie für Proteaseinhibitoren typisch, kommt es unter der Therapie vornehmlich zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und Schwankungen der Blutfettwerte (Deeks, 2014). Selten führt Darunavir zu einer hepatotoxischen Wirkung mit Erhöhung der Transaminasen (National Center of Biotechnology Information, 2019).

Raltegravir und Dolutegravir: etablierte Integraseinhibitoren

Mit der Zulassung des ersten Integrasehemmers Raltegravir konnte das Wirkspektrum der cART um das dritte Schlüsselenzym des viralen Replikationszyklus erweitert werden (Summa et al., 2008). Raltegravir, seit 2009 für die Primärtherapie der HIV-Infektion zugelassen, ist hochverträglich und war in einer randomisierten Studie Darunavir/r überlegen (Lennox et al., 2014). Die zweimal tägliche Gabe von Raltegravir allein mit einem NNRTI war antiretroviral effektiv und hatte günstige Effekte auf die Stoffwechselparameter der Probanden (Katlama et al., 2019). Dolutegravir (Zulassung: 2014), als Integraseinhibitor der zweiten Generation, wies in der SPRING-2-Studie bei therapienaiven und in der SAILING-Studie bei vortherapierten, jedoch Integraseinhibitor-naiven Probanden eine noch höhere antiretrovirale Wirksamkeit auf als Raltegravir – bei ähnlicher Verträglichkeit und nur einmal täglich erforderlicher Einnahme (Cahn et al., 2013; Raffi, Jaeger, et al., 2013). Für Dolutegravir konnte ein besseres Resistenzprofil im Vergleich zu Raltegravir und Elvitegravir nachgewiesen werden. Zudem war Dolutegravir in der FLAMINGO-Studie gegenüber Ritonavir-geboostertem Darunavir laborchemisch überlegen (Clotet et al., 2014; Walmsley et al., 2013). Die hohe virologische Wirksamkeit ließ sich auch 48 Wochen nach einem Wechsel von einer cART mit drei Wirkstoffen auf eine Zweifachkombination mit Dolutegravir plus Rilpivirin nachweisen (Llibre et al., 2018).

Raltegravir weist eine überdurchschnittliche und Dolutegravir sogar eine weit überdurchschnittliche ZNS-Gängigkeit auf, sodass entsprechende Therapieregime für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung berücksichtigt wurden (Arendt, 2017). Mit einer demgegenüber nur durchschnittlichen ZNS-Gängigkeit ist Elvitegravir, pharmakokinetisch geboostert mit CYP-3A4-Inhibitor Cobicistat, in der seit 2016 zugelassenen Fixkombination mit Tenofoviralafenamid und Emtricitabin ebenfalls für eine Ersttherapie in der aktuellen Leitlinie empfohlen (Sax et al., 2015). Cobicistat führt hierbei zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Elvitegravir, indem der Metabolismus gehemmt und folglich die Halbwertszeit verlängert wird (Aktories et al., 2017). Der 2018 zugelassene Integraseinhibitor Bictegravir ist im Gegensatz zu Elvitegravir ohne Booster wirksam und war als Primärtherapie in der Fixkombination mit Tenofoviralafenamid und Emtricitabin in Phase-III-Studie einer cART mit Dolutegravir nicht unterlegen (Stellbrink et al., 2019; Wohl et al., 2019). Zur ZNS-Wirksamkeit von Bictegravir, dessen hohe Plasmaproteinbindung von >99% die Penetrationsfähigkeit maßgeblich beeinflussen könnte, liegen derzeit nur wenige Daten vor (Tiraboschi et al., 2019). Klinische Erfahrung und entsprechende Daten zu Bictegravir sind limitiert (Cruciani & Parisi, 2019). Cabotegravir weist eine ausreichende ZNS-Gängigkeit auf, ist jedoch für die Primärtherapie der HIV-Infektion derzeit nicht zugelassen (Hoffmann & Rockstroh, 2022).

Integraseinhibitoren weisen insgesamt eine gute Verträglichkeit und antiretrovirale Wirksamkeit auf. Gelegentlich beobachtete unerwünschte Nebenwirkungen betreffen mit Übelkeit, Durchfall und Erbrechen zum einen den Gastrointestinaltrakt, zum anderen sind ZNS-Symptome wie Schwindel und Kopfschmerzen und auch Hauterscheinungen (Pruritus, Exantheme) möglich (Aktories et al., 2017). Pharmakokinetisch ist besonders die Interaktion mit polyvalenten Kationen zu beachten, sodass zum Beispiel Magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida die Bioverfügbarkeit der Integraseinhibitoren reduzieren. Raltegravir sollte nicht in Kombination mit Arzneimitteln eingenommen werden, die den PH-Wert im Magen erhöhen (Protonenpumpenhemmer, H2-Antagonisten) (Aktories et al., 2017).

Initiierung der antiretroviralen Primärtherapie

Jede HIV-Infektion soll grundsätzlich, unabhängig von Immunstatus und der vorliegenden Viruslast im Blut, umgehend und dauerhaft antiretroviral behandelt werden (DAIG, 2020a). Eine cART ist folglich auch bei einer CD4+-Zellzahl von mehr als 500 Zellen pro Mikroliter Blut ohne Therapieverzögerung einzuleiten (INSIGHT START Study Group, 2015; Rutherford & Anglemeyer, 2016). Eine möglichst frühe Initiierung einer antiretroviroalen Therapie, innerhalb weniger Tage bis Wochen, verringert nachweislich die Rate sexueller Transmission sowie unerwünschter Ereignisse (Cohen et al., 2011). Aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen früherer Wirkstoffe der HAART (u.a. Diabetes mellitus, Lipodystrophie, Laktatazidose, Polyneuropathie, Allergien, Diarrhoeen) war anfänglich ein Paradigmenwechsel hin zu einem verzögerten Therapiebeginn erfolgt (Harrington & Carpenter, 2000; Ho, 1995). Die Mindestgrenze für den Beginn einer cART lag lange Zeit bei einer CD4+-Zellzahl von 350 Zellen pro Mikroliter Blut (Sterne et al., 2009). Mit dem breiten Spektrum moderner Therapieregime ist heutzutage jedoch eine dem individuellen Risikoprofil angepasste Therapie möglich, die die Lebenserwartung Betroffener normalisiert. Frühbehandelte HIV-Infizierte profitierten in der START-Studie im Vergleich zu Patient:innen mit späterem Therapiebeginn zudem nicht nur immunologisch, sondern auch neuropsychologisch (Arendt, 2020). Die SMART-Studie untersuchte den Effekt von systematischen Therapieunterbrechungen auf das Outcome von HIV-Patient:innen und konnte außerdem zeigen, dass nicht nur höhere Mortalitäts- und AIDS-Raten auftraten, sondern auch andere unerwünschte Ereignisse wie Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Leberzirrhose und Nierenversagen (El-Sadr et al., 2006). Die Ergebnisse der Studie ließen den Schluss zu, dass der frühe Beginn der cART auch einen protektiven Effekt für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen hat (Siedner, 2016).

Therapiemonitoring

Das Therapiemonitoring erfolgt über die Bestimmung der CD4+-Zellzahl und der Viruslast sowie über eine Medikamentenspiegelbestimmung und Resistenztestung. Zum Ausschluss von Primärresistenzen, die in etwa 10-12% der Fälle vorliegen, erfolgt eine Resistenztestung vor Therapiebeginn sowie bei Nicht-Ansprechen oder Therapieversagen im Verlauf der Behandlung (Herold, 2018). Eine Besonderheit stellt der Einsatz des CCR5-Inhibitors Maraviroc dar, der eine Tropismus-Testung zum Nachweis eines CCR5-Corezeptorgebrauchs voraussetzt (Dybowski et al., 2010). Der Erfolg der cART wird außerdem anhand von klinischen Parametern gemessen, die etwa das Auftreten von opportunistischen Infektionen oder neurologischer Komplikationen umfassen.

1.2.6 Klinik der HIV-Infektion

CDC-Stadieneinteilung

Die CDC-Klassifikation zur Stadieneinteilung der HIV-Infektion aus dem Jahr 1986 (CDC, 1986) wurde mehrfach revidiert (CDC, 1993). Initial wurden, neben der aktuellen CD4+-Zellzahl im Blut der Patient:innen, drei klinische Kategorien berücksichtigt (siehe Tabelle 4). Anhand einer 3×3 -Matrix erfolgte eine Einteilung in die Erkrankungsstadien A1 bis C3 (Reimer et al., 2000). Die Kriterien der klinischen Stadien A, B und C sind im Folgenden beschrieben. Die Stadieneinteilung nach CDC berücksichtigt weder die Viruslast noch eine mögliche Rückklassifizierung bei immunologischer Erholung durch die antiretrovirale Therapie (Herold, 2018). Die 2008 revidierte Stadieneinteilung unterscheidet klinisch nur noch zwischen Fehlen und Vorliegen AIDS-definierender Erkrankungen (Schneider et al., 2008). Weiterhin erfolgt keine Rückstufung, sodass der bislang schlechteste Zustand der Patient:innen gewertet wird (Hoffmann & Rockstroh, 2018). In der aktuell gültigen Revision werden anhand der CD4+-Zellzahl drei Krankheitsstadien unterschieden, wobei bei einer AIDS-definierenden Erkrankung unabhängig von der CD4+-Zellzahl ein Stadium 3 vorliegt (Centers for Disease & Prevention, 2014).

Tabelle 4: Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation von 1993 (CDC, 1993).

CD4+-Zellzahl pro μl Blut	HIV-Stadium A	HIV-Stadium B	HIV-Stadium C
≥ 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

CDC-Stadien nach klinischer Kategorie und CD4+-Zellzahl pro Mikroliter (μl) Blut. CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*; CD4+ = *Cluster of differentiation 4*; μl = Mikroliter.

HIV-Stadium A

Das HIV-Stadium A der klassischen CDC-Klassifikation ist durch drei klinische Erscheinungsformen definiert: die akute (primäre) HIV-Infektion, die asymptomatische Latenzphase sowie die persistierende generalisierte Lymphadenopathie (Centers for Disease & Prevention, 1992).

Die akute HIV-Infektion wird auch als akutes retrovirales Syndrom bezeichnet (kurz: ARS) und tritt bei nahezu 90% der Patient:innen innerhalb der ersten vier Wochen nach Erstinfektion in Form von grippeähnlichen Symptomen in Erscheinung (Hecht et al., 2002). Häufig beobachtete Symptome sind Fieber und Exantheme (Kinloch-de Loes et al., 1993). Das klinische Bild aus Lymphknotenschwellung, Splenomegalie, Angina tonsillaris, Myalgien sowie Diarrhoeen ähnelt dem Krankheitsbild der Mononukleose (Herold, 2018). Aufgrund der unspezifischen Allgemeinsymptome ist die Diagnosestellung häufig erschwert (Pantaleo & Fauci, 1995). Es folgt eine Latenzphase, die im Mittel ungefähr 10 Jahre andauert und häufig auch ohne klinische Beschwerden einhergeht (Herold, 2018). Intermittierend können Allgemeinsymptome (u.a. Gewichtsverlust, subfebrile Körpertemperaturen, Diarrhoe) auftreten, zudem steigt durch die Progredienz des zellulären Immundefekts das Risiko für Infekte an. Ebenfalls dem klinischen Stadium A zugeordnet ist die persistierende generalisierte Lymphadenopathie (Lymphadenopathie-Syndrom, kurz: LAS) (Centers for Disease & Prevention, 1992). Bei 40% der Patient:innen mit positivem HIV-Antikörper-Test kommt es zu einer persistierenden generalisierten Lymphadenopathie (>3 Monate), wobei die Lymphknotenschwellungen an mindestens zwei extrainguinalen Stellen vorliegen müssen. In ungefähr einem Drittel der Fälle ist die LAS mit einer seborrhoischen Dermatitis assoziiert (Herold, 2018).

HIV-Stadium B

Im Verlauf der unbehandelten HIV-Erkrankung wird eine Progredienz des zellulären Immundefekts mit einem Anstieg der Viruslast und einem Abfall der CD4+-Zellen beobachtet. Klinisch korreliert diese Phase mit dem Auftreten von sogenannten Nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen, Infektionen und Malignomen (Herold, 2018). Allgemeinsymptome sind anhaltende subfebrile Körpertemperaturen $\geq 38,5$ °C, Nachtschweiß, chronische Diarrhoe (Dauer: > 1 Monat), ein Gewichtsverlust sowie ein reduzierter Allgemeinzustand. Häufig treten, abhängig von der CD4+-Zellzahl, neben bakteriellen Entzündungen (z.B. Tuboovarialabszesse, Pneumonien) auch opportunistische Infektionen, wie eine orale Candidose, eine disseminierte Herpes-Zoster-Infektion oder Herpes-Simplex-Erkrankungen, auf (Deeks et al., 2015). Zudem steigt das Risiko für Dysplasien und Neoplasien (u.a. Carcinoma in situ der Zervix, anale Dysplasien, Hodgkin-Lymphome) an. Typisch sind zudem Veränderungen der Schleimhäute wie die orale Haarleukoplakie (Erreger: Epstein-Barr-Virus), sowie Auffälligkeiten des Blutbildes (u.a. HIV-assoziierte Thrombozytopenie, Immunothrombozytopenie). Im Stadium B nehmen neurokognitive Beeinträchtigungen und andere neurologische Manifestationen der HIV-Erkrankungen in ihrer klinischen Relevanz zu (nachfolgend beschrieben).

HIV-Stadium C

Das Stadium C ist durch sogenannte AIDS-definierende Erkrankungen gekennzeichnet (Rieger & Rappersberger, 2018). Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Indikatorkrankheiten, die bei bekannter HIV-Infektion zur Diagnose „AIDS“ führen, besteht bei einer CD4+-Zellzahl von < 200/ μ l Blut (Lloyd, 1996). Zu den AIDS-definierenden Erkrankungen gehört neben der HIV-assoziierten Enzephalopathie (HIVE) das *Waisting*-Syndrom, das mit einem ungewollten Gewichtsverlust von >10% des Körpergewichts in Verbindung mit chronischer Diarrhoe (>30 Tage) und/oder Fieber einhergeht (Baker, 1998). Malignome der Kategorie C sind laut CDC das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom, bestimmte Non-Hodgkin-Lymphome (Burkitt-Lymphom, immunoblastisches Lymphom, primär zerebrales Lymphom) sowie das invasive Zervixkarzinom. In 80% der Fälle manifestiert sich AIDS jedoch durch typische AIDS-definierende opportunistische Infektionen, wie in Tabelle 5 dargestellt (Herold, 2018).

Tabelle 5: Opportunistische Infektionen bei AIDS.

Erregerklasse	AIDS-definierende opportunistische Infektion
Protozoen-Infekte	Zerebrale Toxoplasmose Kryptosporidiose (chronisch > 1 Monat, intestinal)
Pilzinfekte	Pneumocystis-Pneumonie Candidose von Bronchien/ Trachea/ Lunge oder Ösophagus Extrapulmonale Kryptokokkose Dissimiinierte oder extrapulmonale Histoplasmose (chronisch > 1 Monat, intestinal) Dissimiinierte oder extrapulmonale Kokzidioidomykose
Bakterielle Infekte	Rezidivierende bakterielle Pneumonie (> 2 innerhalb eines Jahres) Atypische Mykobakteriose Tuberkulose Rezidivierende Salmonellen-Sepsis
Virusinfekte	Cytomegalie-Virus-Infektion (außer Leber, Milz, Lymphknoten) inklusive CMV-Retinitis Herpes-Simplex-Virus-Infektion (chronische Ulzera >1 Monat oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) Varizella-Zoster-Virus-Infektion (disseminiert) Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

1.3 Neurologische Manifestationen der HIV-Infektion

Durch den Neurotropismus von HIV ist eine frühe Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems im Krankheitsverlauf beschrieben. Primär durch das HI-Virus hervorgerufene neurologische Manifestationen sind die HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (kurz: HAND), die HIV-assoziierte Myelopathie, die HIV-assoziierte Polyneuropathie und die HIV-assoziierten Myopathien. Sekundäre neurologische Krankheitsbilder sind Folge einer ausgeprägten Immunsuppression, wobei das primäre ZNS-Lymphom und zerebrale opportunistische Infektionen zu nennen sind (Bilgrami & O'Keefe, 2014). Beispiele für Letztere sind die zerebrale Toxoplasmose, die zerebrale Kryptokokkose, eine zerebrale Infektion mit dem Zytomegalievirus sowie die progressive, multifokale Leukenzephalopathie (kurz: PML) (Arendt & Nolting, 2012).

Seit Einführung der kombinierten antiretroviralnen Therapie (kurz: cART) konnten Früh- und Spätkomplikationen der HIV-Erkrankung und das Auftreten insbesondere sekundärer neurologischer Manifestationen deutlich reduziert werden (Arendt & Nolting, 2012; Heaton et al., 2011). Unter adäquater cART war ein Rückgang der Inzidenz für das primäre ZNS-Lymphom zu verzeichnen, die invers mit der CD4+-Zellzahl korreliert (Liu et al., 2021). Auch zerebrale opportunistische Infektionen treten bei HIV-Patient:innen in der cART-Ära nur noch selten auf (Hahn et al., 2016). Weiterhin möglich sind atypische und schwere Verläufe opportunistischer Infektionen jedoch im Rahmen des Immunkonstitutionsphänomens (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, kurz: IRIS), wenn HIV-Betroffene mit einer hohen Virämie unter der Kombinationstherapie überschießende Immunreaktionen entwickeln (Arendt & Nolting, 2012).

Im klinischen Alltag relevant bleiben insbesondere virusassoziierte neurokognitive Defizite, die unter dem Begriff HAND (*HIV-associated neurocognitive disorders*) zusammengefasst werden (Antinori et al., 2007). Das Auftreten der neurologischen Defizite scheint dabei abhängig von Wirts-Faktoren und den Eigenschaften des Virus zu sein (Hahn et al., 2016). Aktuell sind 15-55% der HIV-positiven Patient:innen trotz adäquater cART von HAND betroffen (Sacktor, 2018). Die Prävalenz von HAND zeigt sich dabei, auch wenn die Virämie über lange Zeiträume stabil supprimiert ist, nahezu unverändert (Simioni et al., 2010).

1.3.1 HIV-assoziierte neurokognitive Störung

HAND ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch Funktionsstörungen auf motorischer, kognitiver und emotionaler Ebene gekennzeichnet ist. Bis Anfang des Jahrtausends war der Verlust feinmotorischer Fähigkeiten ein Frühsymptom der HIV-assoziierten Demenz (Arendt, 2005; Eggers, 2000), die ohne eine adäquate cART rasch in das Vollbild einer schweren subkortikalen Demenz mit spastischer Tetraparese, Mutismus sowie Stuhl- und Harninkontinenz mündete (Arendt & Nolting, 2012). In der Prä-cART-Ära waren 20-30% der HIV-Patient:innen am Lebensende von einer Demenz betroffen, wobei eine Korrelation mit der HIV-RNA im zerebrospinalen Liquor bestand (McArthur, 1996; McArthur et al., 1997). Die Etablierung der HAART in der Mitte der 1990er Jahre führte zu einer Abnahme der Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz um 40-50% (Maschke et al., 2000). Während der Schweregrad kognitiver Defizite reduziert werden konnte, blieben milde neurokognitive Defizite trotz effektiver cART-Regime prävalent (Ances & Ellis, 2007; Heaton et al., 2010; Nath et al., 2008; Tozzi et al., 2005).

Bei einer Konsensuskonferenz in Frascati wurden 2005 Diagnosekriterien für HIV-assoziierte neurokognitive Beeinträchtigungen etabliert und drei Stufen von HAND definiert (Antinori et al., 2007): das asymptomatische neuropsychologische Defizit (ANPD), das milde neurokognitive Defizit (MND) und die HIV-assoziierte Demenz (HAD). Die Klassifikation revidierte die zuvor gültige Terminologie der *American Academy of Neurology Working Group* von 1991 (HIV-Enzephalopathie; HIV-Demenz-Komplex) auf Grundlage des klinischen Wandels von HAND (Antinori et al., 2007).

Der Verlauf von HAND konnte durch den Einsatz der cART maßgeblich geändert werden (Eggers et al., 2017). Insbesondere für HAD-Vorstufen wurde aufgrund der längeren Lebenserwartung HIV-positiver Patient:innen eine steigende Prävalenz beobachtet (Gonzalez-Scarano & Martin-Garcia, 2005). Der Anteil der Betroffenen lag in der cART-Ära für das ANPD bei 30%, für das MND bei 20-30% und für die HAD bei 2-8% (Saylor et al., 2016b).

Abbildung 10 verdeutlicht die Reduktion des Schweregrads neurokognitiver Defizite durch den Einsatz der cART bei gleichbleibendem Anteil HAND-Betroffener insgesamt.

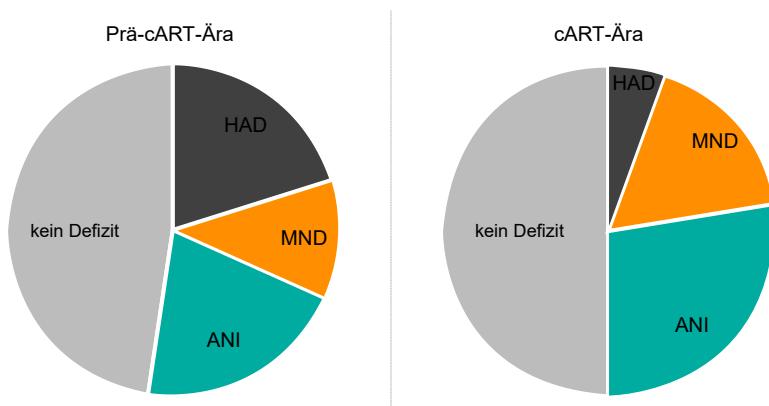


Abb. 10: Reduktion des Schweregrads HIV-assozierter neurokognitiver Störungen seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART)

Seit Beginn der cART-Ära sind häufiger milde HAND-Stadien (ANPD und MND) zu beobachten, der Anteil der PLWH ohne neurokognitives Defizit ist jedoch vergleichbar geblieben (Nath et al., 2008). HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung; ANPD = asymptomatische neuropsychologische Defizit; MND = mildes neurokognitives Defizit; HAD = HIV-assoziierte Demenz. Modifiziert nach Saylor et al. (Saylor et al., 2016b).

Seit Einführung der cART präsentieren sich HIV-assoziierte neurokognitive Defizite klinisch subtiler und aufgrund des schlechenden Beginns sowie des langsamen Progresses im Regelfall zunächst unbemerkt (Eggers et al., 2017). Betroffen sind insbesondere die kognitiven Funktionsbereiche Merkfähigkeit, Konzentration, Aufmerksamkeit, Wahrnehmungsgeschwindigkeit, die Fähigkeit zum „Multi-Tasking“ sowie räumlich-konstruktive Fähigkeiten (Arendt & Nolting, 2012; Hahn et al., 2016). Häufig geht HAND mit einer depressiven Symptomatik einher, wobei differentialdiagnostisch auch eine Pseudodemenz bei Depression vorliegen kann (Arendt & Nolting, 2012). Ein plötzliches Auftreten der Symptome innerhalb von 4 Wochen sollte an eine andere Ursache der Defizite denken lassen (Eggers et al., 2017). Frühsymptome sind insbesondere Konzentrations- und Gedächtnissstörungen. Im Verlauf können Betroffene eine psychomotorische Verlangsamung, affektive sowie subklinische motorische Beeinträchtigungen entwickeln (Eggers et al., 2017). Da Patient:innen mit HAND ihre Symptome häufig unter- oder überschätzen, ist eine ausführliche Fremdanamnese von großer Bedeutung (Arendt & Nolting, 2012). Die Einschränkungen zeigen sich dabei insbesondere im Lebensalltag der Patient:innen (Heaton et al., 2004). Beobachtet werden

konnten subtile kognitive Veränderungen im Bereich des prospektiven Gedächtnisses (Woods et al., 2011), die unter anderem zur Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz und einer verminderten Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme führen können (Clifford & Ances, 2013). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung müssen eine akute Erkrankung, extreme Müdigkeit, Fieber, die Einnahme von Sedativa sowie andere Begleitumstände ausgeschlossen werden, die die physische und psychische Verfassung beeinflussen. Bewusstseinsstörungen, fokale Ausfälle, Nackensteifigkeit und Halluzinationen sind bei Patient:innen mit HAND nicht zu erwarten und erfordern eine differentialdiagnostische Abklärung (Eggers et al., 2017). Laut CHARTER-Studie zeigen nahezu 50% der HIV-Patient:innen mindestens eine milde Form von HAND (Heaton et al., 2015). Komorbiditäten wie ein Drogenabusus, Koinfektionen, ein primärer Hirnschaden oder psychiatrische Vorerkrankungen sind Risikofaktoren für neurokognitive Defizite bei HIV-Infizierten (Clifford, 2017).

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind andere Formen der Demenz (Morbus Alzheimer, frontotemporale Demenz, vaskuläre Demenzformen), die Pseudodemenz bei Depression, infektiöse Ursachen, wie die quartäre Syphilis, sowie Drogen- oder Medikamenteneffekte. Darüber hinaus kann es im Rahmen des Morbus Parkinson zu einer dementiellen Symptomatik kommen, wobei auch atypische Parkinsonsymptome, wie bei der Lewy-Körperchen-Demenz, bedacht werden sollten. Eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) und ein Normaldruckhydrozephalus sind mögliche Differentialdiagnosen (Arendt, 2007).

Diagnostik

HAND ist vorrangig eine klinische Diagnose, wobei zur Abklärung von Differentialdiagnosen u.a. Liquorpunktion, EEG, evozierte Potenziale sowie eine kraniale Kernspintomografie mit FLAIR- und T1-Wichtung zum Einsatz kommen (Hahn & Maschke, 2021). Der Ausschluss von Differentialdiagnosen ist für alle HAND-Formen obligat. Aufgrund der hohen Prävalenz neurokognitiver Störungen, sollten bei PLWH regelmäßig Konzentrations-, Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, Störungen der Exekutivfunktion sowie Symptome einer depressiven Verstimmung (Erhebung eines psychopathologischen Befundes) erfragt werden und unter Umständen eine neuropsychologische Kurzuntersuchung erfolgen (Arendt, 2017). Insbesondere bei Krankheitsprogress können eine psychomotorische Verlangsamung, affektive Störungen sowie subklinische motorische Defizite auftreten (Eggers, 2014). Je nach HAND-Form zeigen Betroffene keine, leichten oder starken Beeinträchtigungen (Dauer > 1 Monat) der Aktivitäten des alltäglichen Lebens (Hahn & Maschke, 2021). MND-Betroffene berichten von kognitiven Einschränkungen im Alltag, die auch fremdanamnestisch bestätigt werden. Diese äußern sich u.a. in Form von Schwierigkeiten in der sozialen Interaktion, Einschränkungen bei Tätigkeiten im Rahmen des Haushalts oder Berufs oder in einer Reduktion der intellektuellen Präsenz. Aufgrund massiver neurokognitiver Defizite benötigen Patient:innen mit HAD permanente Hilfe zur Bewältigung ihres Alltags.

Folgende Fragen können beispielhaft anamnestisch wegweisend sein (Arendt et al., 2015):

- „Bemerken Sie seit mehr als drei Monaten Konzentrationsdefizite bei der Arbeit oder im Alltag?“
- „Fühlen sie sich seit mehr als drei Monaten ohne offensichtlichen Grund (Änderung der Lebensumstände) deprimiert?“
- „Äußern Freunde oder Verwandte spontan, Sie hätten sich in Ihrem Wesen verändert?“

Der Goldstandard in der Diagnostik von HAND ist eine neuropsychologische Testbatterie, die sprachliche Fähigkeiten, die Exekutivfunktion, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen und Motorik umfasst (Antinori et al., 2007). Beim ANPD sind jährliche und bei höheren HAND-Stadien halbjährliche neuropsychologische Verlaufskontrollen empfohlen (Arendt, 2020). Zur elektrophysiologischen Untersuchung eignet sich der „*Finger-tapping*“-Test (Arendt et al., 1990), das EEG ist in der Regel unauffällig. In der neuropsychologischen Testbatterie lässt sich bei HAND-Betroffenen ein erworbene Defizit in mindestens zwei kognitiven Funktionsdomänen detektieren, mindestens zwei Ergebnisse standardisierter Tests befinden sich hierbei außerhalb der einfachen (ANPD, MND) bzw. zweifachen (HAD) Standardabweichung (Hahn & Maschke, 2021).

Tabelle 6 fasst die Frascati-Diagnosekriterien der HAND-Stadien zusammen.

Tabelle 6: Diagnostische Kriterien der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung (Antinori et al., 2007).

HAND-Stadium	<u>Keine</u> vorbestehende Ursache (siehe Differentialdiagnosen)	<u>Kein</u> Delir	Erworbenes Defizit in ≥ 2 kognitiven Domänen *	Behinderung im Alltag
Asymptomatisches, neuropsychologisches Defizit (ANPD)	✓	✓	✓	keine
Mildes neurokognitives Defizit (MND)	✓	✓	✓	leicht
HIV-assoziierte Demenz (HAD)	✓	✓	✓	stark

Modifiziert nach Arendt et al. (Arendt et al., 2015; Arendt & Nolting, 2012).

*: Ergebnisse von mindestens zwei standardisierten Tests liegen außerhalb der einfachen (ANPD, MND) oder zweifachen (HAD) Standardabweichung. HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung.

Therapie

Da die zerebrale Virusreplikation eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von HAND einnimmt, sollte Ziel der Behandlung eine vollständige Suppression der Viruslast im zentralen Nervensystem sein (Hahn et al., 2016). Trotz adäquater cART ist eine Kompartimentierung im ZNS möglich (Heaton et al., 2011). Eine australische Studie konnte HIV-RNA im zerebrospinalen Liquor bei jahrelang erfolgreicher Suppression der Plasma-Viruslast nachweisen (Dahl et al., 2014).

Die leitliniengerechte Behandlung von HAND umfasst daher, gemäß Resistenztestung, eine möglichst „neuroaktive“ cART mit hoher Liquorgängigkeit (Hahn & Maschke, 2021). Vor dem Hintergrund der Kompartimentierung der Virusreplikation im ZNS, wurde mit Hilfe des metrischen *CNS-Penetration-Effectiveness-Scores* (kurz: CPE-Score) eine hierarchische Einteilung der Liquorgängigkeit der verwendeten antiretroviralen Substanzen etabliert – basierend auf deren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften (Letendre et al., 2008). Berücksichtigte Parameter waren unter anderem die Wirkstoffkonzentration im zerebrospinalen Liquor und der Grad der Proteinbindung (Carvalhal et al., 2016). Unterschieden wurden Wirkstoffe mit geringer/fehlender (CPE-Score 0/1; unterdurchschnittlich) bis hin zu hoher Penetranz (CPE-Score 4; weit überdurchschnittlich), wobei die Liquorgängigkeit nur teilweise vergleichbar mit der zu erreichenden Konzentration im Hirnparenchym war (Arendt, 2017; Handoko & Spudich, 2019; Langford et al., 2006). In der CHARTER-Kohortenstudie konnten Letendre et al. jedoch eine Korrelation zwischen hohen CPE-Werten der cART und der Viruslastsuppression im zerebrospinalen Liquor nachweisen (Letendre et al., 2008).

Antiretrovirale Substanzen, die hohe Konzentrationen im zerebrospinalen Liquor erreichen, können in diesem Kompartiment die Viruslast unter die Nachweisgrenze supprimieren (Marra et al., 2009). Dies ließ eine klinische Besserung der neurokognitiven Fähigkeiten der Patient:innen erwarten (Letendre et al., 2004; Smurzynski et al., 2011).

Bereits 1993 konnte in einer randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie eine signifikante Besserung der neurokognitiven Funktion unter Zidovodin (CPE-Score: 4) bei Probanden mit AIDS-assozierter Demenz erreicht werden (Siddis et al., 1993). Eine cART mit hohem CPE-Score hatte in einigen Veröffentlichungen einen positiven Effekt auf die kognitive Funktion von PLWH, wobei aufgrund von Inkonsistenzen bislang keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang vorliegt (Arentoft et al., 2022; Baker et al., 2015; Eggers et al., 2017). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Risiko für HAND unter einer cART mit hohem CPE-Score abnimmt, jedoch nicht für andere neurologische Komplikationen der HIV-Infektion (Caniglia et al., 2014). Die Ergebnisse können abhängig vom Studiendesign und der Teststärke sein, wobei die Neurotoxizität der cART und neuropsychiatrische Komorbiditäten berücksichtigt werden sollten (Carvalhal et al., 2016).

Bei stabiler HIV-Erkrankung und geringer Komorbiditätsrate korrelieren hohe CPE-Werte mit einer geringeren Prävalenz neurokognitiver Störungen (Carvalhal et al., 2016). Trotz der zum Teil widersprüchlichen Studienlage wird bei HIV-Patient:innen mit symptomatischen Formen von HAND eine cART mit hohem CPE-Score empfohlen (Eggers et al., 2017). Angestrebt werden sollte dabei ein CPE-Summenscore von > 7 (Hahn et al., 2016). Im klinischen Alltag findet der CPE-Score insbesondere bei einer hohen Viruslast im Liquor Berücksichtigung. Aktuell verwendete cART-Regime weisen überwiegend vergleichbare Bioverfügbarkeiten im ZNS auf (Handoko & Spudich, 2019). In der letzten Revision des CPE-Scores wurde zudem auf eine Quantifizierung verzichtet (Arendt, 2017). Trotz Liquorgängigkeit der cART ist jedoch die Vermeidung einer HIV-assoziierten Demenz nicht immer möglich (Evers et al., 2004).

Die nachfolgende Tabelle 7 gibt Aufschluss über den CPE-Score der aktuellen antiretroviralen Substanzen (Hahn & Maschke, 2021). Hervorgehoben sind Substanzen, die für die Primärtherapie der HIV-Infektion empfohlen sind (DAIG, 2020a). Alle heutzutage verwendeten antiretroviralen *First-Line*-Therapien erreichen einen ausreichend hohen CPE-Score (>7).

Tabelle 7: Liquorgängigkeit aktueller antiretroviraler Medikamente.

Wirkstoffklasse	Antiretrovirale Substanz	CPE-Score*	Zulassungsjahr
Integraseinhibitoren (INSTI)	Dolutegravir	4	2013
	Raltegravir	3	2007
	Elvitegravir	2	2014
	Bictegravir	-	2018
	Cabotegravir	-	keine Zulassung
Proteaseinhibitoren (PI)	Darunavir	3	2006
	Atazanavirsulfat	2	2003
	Indinavir	3	1996
	Ritonavir	1	1996
	Nelfinavir	1	1997
Nukleosidanaloge-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)	Azidothymidin/Zidovudin	4	1987
	Abacavir	3	1998
	Emtricitabin	3	2003
	Lamivudin	2	1995
	Tenofovirdisoproxifumarat	1	2001
	Tenofoviralafenamid	1	2015
Nichtnukleosidanaloge-Reverse-Transkriptase- Hemmer (NNRTI)	Etravirin	2	2008
	Rilpivirin	2	2011
	Doravirin	-	2018
Fusionshemmer	Enfuvirtid	1	2003
CCR5-Inhibitoren	Maraviroc	3	2007
Monoklonale CD4-Antikörper	Ibalizumab	-	2018
Post-Attachment-Inhibitoren (PAI)	Ritonavir	1	1996
	Cobicistat	0	2014

Modifiziert nach Letendre et al. (Lanman et al., 2021; Letendre, 2011).

*CPE-Score 2010+: 4 = weit überdurchschnittlich, 3 = überdurchschnittlich, 2 = durchschnittlich, 1 = unterdurchschnittlich (Arendt, 2017).

1.3.2 Neuropathogenese von HAND

Unmittelbar nach der Erstbeschreibung des HI-Virus konnten kognitive und motorische Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten bei HIV-positiven Patient:innen beobachtet werden, die eine Beteiligung des zentralen Nervensystems im Rahmen der Infektion nahelegten (Snider et al., 1983). Die mit den Defiziten assoziierte progressive Enzephalopathie trat in klinischen und pathologischen Studien in 50-75% der Fälle auf (Tucker, 1989). Navia et al. konnten 1986 das Virus aus Gehirnen HIV-positiver Patient:innen isolieren und als Ursache der Symptome identifizieren (Navia et al., 1986b). Ihre Forschungsergebnisse brachten die dementielle Entwicklung mit der HIV-Infektion in Zusammenhang und prägten schließlich den Begriff der HIV-Demenz (Navia et al., 1986b; Navia et al., 1986a).

Die Pathogenese von HAND ist nicht abschließend geklärt, dennoch lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen Histopathologie und neurologischer Funktionsstörung beschreiben (Arendt & Nolting, 2012; Eggers, 2000; Eggers, 2014).

Es ist bekannt, dass es im Rahmen der Primärinfektion zu einem frühen Befall des ZNS kommt (An et al., 1999; Davis et al., 1992). Unspezifische entzündliche Veränderungen (lymphozytäre Pleozytose, positive oligoklonale Banden, IgG-Erhöhung sowie eine leichte Erhöhung des

Gesamteiweißes) waren in der Liquordiagnostik bereits bei asymptomatischen HIV-Patient:innen und ohne Behandlung in 85% der Fälle nachweisbar (Arendt, 2020; Elovaara et al., 1988). Das HI-Virus gelangt zum einen transependymal über den Ventrikelliquor in das Hirnparenchym und zum anderen hämatogen, indem es über einwandernde Monozyten und Lymphozyten die Bluthirnschranke passiert („Trojanisches Pferd“-Mechanismus) (Gray et al., 1996; Letendre, 2011; Saylor et al., 2016a). Die infizierten Immunzellen setzen im Liquor infektiöse HIV-Partikel frei, die wiederum über den CCR5-Rezeptor ortsständige perivaskuläre Makrophagen und Mikroglia befallen (Arendt, 2005). Diese beiden Zelltypen nehmen eine Schlüsselrolle in der Neuropathogenese der HIV-Infektion ein, die ähnlich wie beim Morbus Alzheimer und der Multiplen Sklerose mit Makrophagen verbunden ist (Gonzalez-Scarano & Martin-Garcia, 2005). Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke ist vermutlich durch eine erhöhte Expression von Matrix-Metalloproteininasen bedingt, die durch virale Proteine induziert wird (*gp120, tat, nef*) (Sporer et al., 2000). Durch die Beteiligung von Astrozyten greift die Infektion schließlich vom Liquorraum auf das Hirngewebe über. Die infizierten Astrozyten zeigen Beeinträchtigung ihrer Funktion, was schließlich zur Apoptose von Neuronen und klinisch zu den neurologischen Ausfällen führt (Arendt, 2005). Im Rahmen der Virusreplikation in perivaskulären Makrophagen und der Mikroglia kommt es darüber hinaus zur Freisetzung neurotoxischer Substanzen. Resultat sind Verhaltensänderungen und neuropsychiatrische Störungen wie Depressionen, Angst- und Schlafstörungen, Psychosen sowie HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (Letendre, 2011). Kleine Mengen replizierender Viren können dabei Immunreaktionen bewirken, die das Gehirngewebe beeinträchtigen (Arendt, 2005). HIV persistiert im zentralen Nervensystem und hält das inflammatorische Milieu aufrecht (Carroll & Brew, 2017). Dies zeigt auch die chronische lymphomonoytäre Pleozytose in Liquorbefunden HIV-positiver Patient:innen (Arendt, 2005). Langlebige Makrophagen und Monozyten bilden dabei zudem ein Reservoir der Infektion und stellen eine wesentliche Barriere für die Eradikation des Virus dar (Campbell et al., 2014; Gonzalez-Scarano & Martin-Garcia, 2005). Aufgrund der Kompartimentierung ist eine intrazerebrale Virusreplikation dadurch auf niedrigem Niveau möglich, sodass es trotz adäquater cART zu neurodegenerativen Schäden kommt. Da sich das Virus ohne cART kontinuierlich in Makrophagen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems repliziert, ist ein früher Beginn der Therapie für die Prognose entscheidend (Eggers et al., 2017).

HIV reichert sich insbesondere in subkortikalen Hirnstrukturen an, ferner ließ sich eine Beteiligung der frontalen weißen Substanz nachweisen (Neuen-Jacob, 2009). Neuropathologische Untersuchungen ergaben die stärkste Expression von Virusproteinen im Bereich der Basalganglien, die bereits in frühen Krankheitsstadien nachweisbar waren (Neuen-Jacob et al., 1993). Unterstützend fanden sich in FLAIR- und T2-Wichtungen kernspintomographischer Aufnahmen Echoanhebungen im Putamen und Globus Pallidus (Arendt, 2005). Diagnostisch lassen sich echointense subkortikale Zonen am häufigsten im Stadium der HAD nachweisen und im hohen Lebensalter nur schwer von der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie abgrenzen, das cMRT bleibt ansonsten trotz klinischer Defizite unauffällig (Arendt, 2020). In PET-Untersuchungen des ZNS war bei starker Ausprägung der funktionellen Defizite ein Hypometabolismus im Bereich der Basalganglien nachweisbar (von Giesen et al., 2000). Dennoch dienen bildgebende Verfahren und Liquoruntersuchungen überwiegend der Differentialdiagnostik, da es sich bei HAND um eine klinische bzw. neuropsychologische Diagnose handelt.

Im Rahmen der HIV-Infektion kommt es zu einem frühen Befall des zentralen Nervensystems. Bereits geringe Mengen aktiv replizierender Viren können eine zerebrale Immunkaskade in Gang setzen (Lipton & Köller, 2002; Lipton et al., 1994). Im Rahmen der Kompartimentierung repliziert sich das Virus in anderen Kompartimenten als im Blut (Eggers et al., 2003; Harrington et al., 2005). Durch eine hohe genetische Variabilität und Resistenzmechanismen können genetisch getrennte Viruspopulationen im Liquor, Hirnparenchym und Blut entstehen (Eggers et al., 2013). Eine unwirksame cART kann zu dem genetischen *Shift* in den Kompartimenten beitragen (Ene et al., 2011). Die Viruslast im Liquor stellt einen möglichen Prädiktor für eine HIV-assoziierte Demenz dar (McArthur et al., 1997). Es konnte zudem gezeigt werden, dass bei HAND-Betroffenen auch unter adäquater antiretroviraler Therapie die Viruslast im zerebrospinalen Liquor langsamer sinkt als im Plasma (Eggers et al., 2003). Die intrathekale Virusreplikation kann bei diesen Patient:innen mit den zerebralen Defiziten korrelieren (Arendt et al., 2007). Erhöhte Viruslasten ≥ 200 Kopien RNA/ml im zerebrospinalen Liquor waren mit einem schlechteren Abschneiden in neurokognitiven Test für Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit und motorische Funktionen verbunden (Ellis et al., 2002). Bei PLWH mit neurokognitiven Defiziten sollte daher auch bei einer nicht nachweisbaren Viruslast im Blut die Virus-Suppression im Liquor überprüft werden (Hahn et al., 2016). Eine flächendeckende Bestimmung ist im klinischen Alltag nur schwer umsetzbar. Die Viruslast im Liquor ist darüber hinaus nur ein indirekter und folglich kein zuverlässiger Parameter zur Detektion und Verlaufskontrolle von HAND und daher in der vorliegenden Arbeit bewusst nicht berücksichtigt worden (Steinbrink et al., 2013). Die entscheidende zerebrale Gewebeviruskonzentration ist dem diagnostischen Zugriff nicht offen (Arendt, 2020).

1.4 Ziele der Arbeit

Mit der Einführung der kombinierten antiretroviroalen Therapie (HAART) 1996 konnten Morbidität und Mortalität sowie Früh- und Spätkomplikationen der HIV-Erkrankung gesenkt werden (Heaton et al., 2011; Vella et al., 2012). Infolgedessen verlief eine HIV-Infektion nicht mehr obligat letal, sondern wurde zu einer behandelbaren chronischen Erkrankung. Trotz effizienter antiretroviraler Therapieregime treten aber weiterhin virusassoziierte neurologische Erkrankungen auf, wobei in diesem Zusammenhang insbesondere die hohe Inzidenz für milde Vorstufen der HIV-assoziierten Demenz (HAD) zu nennen ist (Hahn & Maschke, 2021; Heaton et al., 2011): HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (HAND) stellen nicht nur die klinische Versorgung von PLWH vor eine große Herausforderung, sondern spielen eine tragende Rolle im Lebensalltag der Betroffenen (Heaton et al., 2004). Diese leiden unter anderem aufgrund von kognitiver Verlangsamung, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen unter funktionellen Beeinträchtigungen der Aktivitäten des alltäglichen Lebens (Arendt & Nolting, 2012; Kranick & Nath, 2012). In der cART-Ära sind neurokognitive Beeinträchtigungen in 30 bis 55% der Fälle im Verlauf einer HIV-Erkrankung zu beobachten (Sacktor, 2018; Saylor et al., 2016b). HIV-assoziierte neurokognitive Defizite lassen sich derzeit nur mit einer effektiven cART behandeln, die eine vollständige Suppression der Virusreplikation in Blut und Liquor erreicht (Hahn et al., 2016). Es bleibt dabei unklar, welches Therapieregime besonders „neuroeffektiv“ ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Behandlungseffizienz neuroaktiver cART-Regime in Hinblick auf die kognitiven Funktionen therapienaiver HIV-Infizierter zu untersuchen. Trotz hoher klinischer Relevanz liegen bislang keine Studien vor, die die Neurokognition von PLWH mit und ohne HAND unter modernen Primärtherapieregimen mit hoher Liquorgängigkeit, geringem Nebenwirkungsprofil und reduzierter Langzeittoxizität vergleichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die ZNS-Effektivität Integrasehemmer-haltiger Kombinationstherapien (Raltegravir/Dolutegravir) mit einer Darunavir-haltigen cART verglichen, bei dem es sich um einen Proteasehemmer der 3. Generation handelt.

Die ZNS-Effektivität wurde anhand motorischer und kognitiver Veränderungen der PLWH ohne und mit HAND beurteilt. Anhand der Ergebnisse formulierte Hypothesen sollen eine Grundlage für zukünftige prospektive Studien sein. Unsere Arbeitsgruppe verglich erstmalig 2023 die „Neuro-Effizienz“ beider Substanzklassen für therapienaive und vorbehandelte Studienteilnehmer:innen, wobei das Vorliegen einer Form von HAND bislang nicht berücksichtigt wurde (Wacker, 2023).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retroperspektive Auswertung personenbezogener Daten der Studienpopulation der Neuro-AIDS-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf aus den Jahren 1987 bis 2020. Schwerpunkt der zugrundeliegenden retro- und prospektiven Kohortenstudie waren die Früherkennung, Behandlung und Verlaufskontrolle HIV-assozierter neurokognitiver Defizite von PLWH. Jährlich fanden durchschnittlich 1200 Konsultationen HIV-Erkrankter nationaler und internationaler Herkunft statt.

2.2 Ethikvotum

Ein Ethikvotum zur Erhebung und Verwendung personenbezogener Daten wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität eingeholt. Das nach ethischer und rechtlicher Beratung vergebene Aktenzeichen (Studiennummer) nach Genehmigung lautet 3666.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden therapienaive HIV-Patient:innen eingeschlossen, die eine antiretrovirale Ersttherapie mit Raltegravir bzw. Dolutegravir oder Darunavir erhielten. Kombinationspartner der cART waren leitliniengerecht und wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Die Mindesteinnahmedauer der cART betrug sechs Monate. Studienteilnehmende wurden gemäß der Frascati-Kriterien auf das Vorliegen einer Form von HAND hin untersucht (Antinori et al., 2007). Als Ausschlusskriterium galten Fälle mit interferierenden Differentialdiagnosen, darunter Schädel-Hirn-Traumata (\geq Grad 2), opportunistische zerebrale Infektionen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Stoffwechselentgleisungen, psychiatrische Komorbiditäten, eine Intelligenzminderung, ein Substanzabusus sowie eine Hepatitis-C-Koinfektion (Arendt & Nolting, 2012; Hahn et al., 2016).

2.4 Untersuchungsstandard

Visiten der Studienteilnehmenden folgten einem etablierten Untersuchungsstandard (in der Regel alle 6-12 Monate). Anamnestisch wurden neben demographischen Daten (Geschlecht, Alter, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Infektionsweg, UNAIDS-Region) u.a. somatische und psychische Vorerkrankungen, aktuell eingenommene Medikamente, die Adhärenz, ein möglicher Alkohol- und Drogenkonsum sowie subjektive Symptome einer kognitiven Beeinträchtigung erfragt. Diagnostisch erfolgte neben einer neurologischen Untersuchung, die Berechnung des Body-Mass-Index, die Messung des Blutdrucks, die Erhebung laborchemischer Parameter (u.a. Blutfettwerte, Viruslast und CD4+ Zellzahl) mit Bestimmung des CDC-Stadiums sowie je nach Indikationsstellung unter Umständen eine erweiterte Diagnostik (z.B. Liquorpunktion, cMRT).

Bei Erstvorstellung erfolgte einmalig die Bestimmung des Intelligenzquotienten (IQ) mit Hilfe des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B (MWT-b) (Lehrl, 1977) und des Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven (Raven, 1936). Der psychische Zustand der Probanden wurde anhand der *Hamilton Depression Scale* eingeschätzt (Hamilton, 1960). Die verwendete Testversion bestand aus insgesamt 21 Items (HAMD-21), anhand derer neben

Hauptsymptome der Depression (gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Antriebsverlust) unter anderem auch Suizidalität, Gewichtsverlust, Schuldgefühle, Libido und somatische Symptome über einen zeitlichen Bezugsrahmen von sieben Tagen evaluiert und in Form einer fünfstufigen Punkteskala (0-4) bewertet wurden. Die HAD präsentierte sich initial häufig mit den Symptomen einer Depression (Arendt, 2005; Gibbie et al., 2006; Nath et al., 2008).

Als Screeningtool für ein erhöhtes HAND-Risiko wurde die *International HIV Dementia Scale* (IHDS) angewendet. Kurze Screeningtests für spezifische Demenzsymptome, wie der Mini Mental State Exam (MMSE) (Folstein et al., 1975), wurden für die Früherkennung kortikaler Demenzerkrankungen (u.a. Morbus Alzheimer) entwickelt und ließen sich nur mit geringerer Sensitivität auf die subkortikale Demenzform bei HIV anwenden (Power et al., 1995). Mit Etablierung der IHDS wurde ein schnell durchführbarer, sensitiver Screeningtest für HIV-assoziierte neurokognitive Defizite verfügbar (Sacktor et al., 2005). Als Modifikation der *HIV Dementia Scale*, besteht die IHDS aus drei Subtests, die Merkfähigkeit (vier Begriffe: „Hund, Hut, Bohne, Rot“) sowie die motorische („*timed fingertapping*“) bzw. psychomotorische („*alternating hand sequence test*“) Geschwindigkeit erfassen. In jedem Untertest waren maximal 4 Punkte zu erreichen, sodass sich eine Maximalpunktzahl von 12 ergab. Ein Wert von ≤ 10 Punkten wurde als pathologisch gewertet und machte eine erweiterte neuropsychologische Testung zur Abklärung einer möglichen HIV-assoziierten Demenz erforderlich (Sacktor et al., 2005). Die Durchführung der IHDS war damit unabhängig vom westlichen Bildungsgrad und global anwendbar, da im Vergleich zur *HIV Dementia Scale* auf die Anwendung des Alphabets sowie das Abzeichnen von Würfelformen in möglichst hoher Geschwindigkeit verzichtet wurde (Power et al., 1995). Genannte Screening-Tests wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

2.5 Testbatterie

Die Erhebung des neurokognitiven Status der Studienteilnehmer erfolgte mit Hilfe der im Folgenden beschriebenen neuropsychologischen und elektrophysiologischen Testbatterie. Zur Beurteilung der „ZNS-Effektivität“ der untersuchten Substanzklassen wurden der *Trail Making-Test A* und *B*, der *Digit-Symbol-Test*, der *Grooved-Pegboard-Test*, der *Stroop-Color-Test* sowie die formal-lexikalische und semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit berücksichtigt. Zudem erfolgte die Erfassung schnellstmöglicher, willkürlicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (Arendt et al., 1990). Neben demographischen Daten wurden des Weiteren virologische und immunologische Laborparameter einbezogen.

2.6 Neuropsychologische Tests

2.6.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest

Zur Erfassung der formal-lexikalischen und semantisch-kategorienlen Wortflüssigkeit HIV-positiver Patient:innen wurden im Rahmen des Untersuchungsablaufs zwei Tests aus dem Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT) durchgeführt (Aschenbrenner et al., 2000). Der vollständige RWT besteht aus insgesamt vierzehn Untertests und untersucht Wortflüssigkeit und divergentes Denken. Je fünf der vierzehn Untertests überprüfen die semantische und formal-lexikalische Wortflüssigkeit, je zwei den semantischen und formal-lexikalischen Kategorienwechsel (Harth & Müller, 2004). Jeder Einzeltest ist isoliert durchführbar.

Um die formal-lexikalische Wortflüssigkeit zu testen, sollte die Probanden über einen Zeitraum von zwei Minuten Worte mit dem Anfangsbuchstaben „S“ assoziieren (Beispiel: „Spiegel,

Schule, scheinen, sein, soeben“), wobei Eigennamen oder Wortreihen (z.B. „Sonne-Sonnenschirm-Sonnencreme“) vermieden werden sollen. Die in der ersten und zweiten Minute genannten Begriffe wurden in zwei Spalten auf einem Auswertungsbogen notiert. Im Rahmen der Auswertung wurden anschließend alle Begriffe der ersten Minute zusammengezählt und der Punkterohwert mit der entsprechenden Alters- und Geschlechtergruppe verglichen. Im Anschluss wurde die Summe aus den Begriffen der ersten und zweiten Minute gebildet und ebenfalls mit der passenden Alters- und Geschlechtergruppe verglichen. Der Prozentrang wurde in einer Auswertungstabelle abgelesen. Als pathologisch galt ein ermittelter Prozentrang von ≤ 16 . Die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit wurde nach einem ähnlichen Testprinzip überprüft. Der Proband war angehalten, in einem Zeitraum von zwei Minuten Vornamen mit beliebigen Anfangsbuchstaben aufzuzählen. Die Auswertung erfolgte analog zur Testung der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit. Die Anzahl korrekt genannter Vornamen ergab den Punkterohwert für die erste Minute und die Summe aus erster und zweiter Minute. Die Ergebnisse wurden mit der entsprechenden Alters- und Geschlechtergruppe verglichen. Auch hier war ein ermittelter Prozentrang ≤ 16 pathologisch.

2.6.2 Digit Symbol Test

Der *Digit Symbol Substitution Test*, im Folgenden kurz *Digit Symbol Test* (DST) genannt, erfassste die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie das Aufmerksamkeits- und Konzentrationsvermögen. Ursprünglich veröffentlichte der Psychologe David Wechsler den DST 1939 als Bestandteil seiner zur Intelligenztestung entworfenen *Wechsler Belvue Intelligence Scale* (WBIS) (Wechsler, 1944). Der DST war bereits zuvor für die Auswahl neuer Rekruten der Streitkräfte der Vereinigten Staaten verwendet worden (Jaeger, 2018). Nach einer Weiterentwicklung der Testbatterie zur *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) entstand mit der Revision des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) eine deutsche Fassung des Testverfahrens. Erforderliche Materialien für die Durchführung des DST waren ein Stift sowie das entsprechende Aufgabenblatt, auf dem sich vier Reihen mit jeweils 25 Zahlen von eins bis neun befanden. Die Reihenfolge der Zahlen war zufällig gewählt. Unter jeder Zahl befand sich ein freies Kästchen, in das der Proband ein korrespondierendes Symbol eintragen sollte. Die Zahl-Symbol-Kombinationen konnte während der gesamten Bearbeitungszeit einer Legende auf dem Aufgabenblatt entnommen werden. Jeder Zahl war genau ein Symbol zugeordnet (siehe Abbildung 11).

Digit:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Symbol:	—	⊥	□	L	□	○	△	×	=

Beispiel		Test																	
2	5	7	1	2	9	1	3	9	1	8	4	2	9						
⊥	□	△	—	—	—	=	—												

4	1	9	7	3	2	8	5	4	6	1	2	5	1					

Abb. 11: Digit Symbol Test (DST)

Beispielsequenz und Legende des DST mit Ziffer („digit“) und entsprechendem Symbol („symbol“).

Nach einer kurzen Einprägungszeit sollte das Testprinzip mit Hilfe einer Beispielsequenz von sieben Zahlen geübt werden. In der anschließenden Bearbeitungszeit von 90 Sekunden sollte der Proband, unter Einhaltung der chronologischen Reihenfolge, möglichst viele Symbole korrekt zuordnen und in die freien Kästchen eintragen. Der Punktwert ergab sich aus der Anzahl der korrekt eingetragenen Symbole in der vorgegebenen Zeit (Rosano et al., 2016). Maximal ließen sich 93 Punkte erreichen. Da das Ergebnis altersabhängig war, wurde dieses mit der Normwerttabelle der jeweiligen Altersgruppe verglichen. Ein HAWIE-Wert von ≤ 7 und ein Prozentrang (PR) von ≤ 16 wurden als pathologisch gewertet. Der HAWIE und der Prozentrang (PR) wurden anhand einer Auswertungstabelle abgelesen. Dafür waren die Punkterohwerte sowie die Zuordnung zu einer entsprechenden Altersgruppe erforderlich.

2.6.3 Grooved Pegboard Test

Der *Grooved Pegboard Test* (GPT) erfasste die psychomotorischen Geschwindigkeit, die Feinmotorik und die visuell-motorische Koordination (Mitrushina et al., 2005). Beim GPT (Klove, 1963) handelte es sich um einen Geschicklichkeitstest, bei dessen Durchführung der Proband nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip nacheinander 25 identische Metallstifte in ein Steckbrett mit ebenso vielen Öffnungen einbringen sollte. Die Metallstifte besaßen auf einer Seite eine vorspringende Kante, und die entsprechenden Furchen der Langlöcher auf dem Steckbrett waren in unterschiedlichen Winkeln angeordnet, sodass die Stifte zum Einfügen in der Hand gedreht werden mussten. Der GPT wurde zuerst mit der dominanten Hand und anschließend mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Während der Ausführung durfte nur die getestete Hand verwendet werden. Sobald der erste Metallstift in das Steckbrett eingebracht wurde, begann die Zeitmessung. Als Testergebnis wurde die Bearbeitungszeit in Sekunden festgehalten, die mit dem Wert der entsprechenden Alters- und Geschlechtergruppe verglichen wurde. Überschritt das Ergebnis mehr als zwei Standardabweichungen, wurde dieses als pathologisch gewertet. Ein Testabbruch erfolgte, wenn die Bearbeitungszeit über fünf Minuten lag. Die Testergebnisse von asymptomatischen HIV-Patient:innen unterschieden sich von Patient:innen mit HAND (van Wijk & Meintjes, 2015). Defizite im GPT waren mit der Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz assoziiert (Stern et al., 2001). Die Koeffizienten der Test-Retest-Reliabilität wurden für einen Zeitraum von sechs Monaten beschrieben und liegen bei 0,69-0,79 für die dominante Hand und 0,68-0,78 für die nicht-dominante Hand (Mitrushina et al., 2005).

2.6.4 Trail Making Test Teil A und B

Mit Hilfe des *Trail Making Tests* (Reitan, 1992), kurz TMT, ließ sich die allgemeine Hirnfunktionsleistung überprüfen, wobei ein Schwerpunkt auf den neuropsychologischen Funktionsbereichen Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, visomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitive Flexibilität und der Exekutivfunktion lag (Tischler & Petermann, 2010). Die zwei Teilabschnitte TMT A und B folgten einem ähnlichen Aufgabenprinzip. Im TMT A lag der Fokus auf der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Der Proband wurde gebeten, Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Die Zahlen waren in randomisierter Reihenfolge auf dem Aufgabenblatt angeordnet. Bei korrekter Ausführung überkreuzten sich die mit einem Stift eingezeichneten Verbindungslien nicht. Mit Hilfe des TMT B wurde die Exekutivfunktion getestet. Neben Zahlen von 1 bis 13 sind im TMT B auch die Buchstaben A bis L auf dem Arbeitsblatt angeordnet. Die Zahlen und Buchstaben wurden abwechselnd verbunden, wobei sowohl die aufsteigende Zahlenfolge als auch die alphabetische Reihenfolge eingehalten werden sollten (z.B. 1-A-2-B-3-C). Vor Durchführung

beider Testabschnitte erhielt der Proband die Gelegenheit, das Testprinzip anhand einer Probesequenz zu verinnerlichen (siehe Abbildung 12). Etwaige Fehler bei der Testdurchführung sollten sofort korrigiert werden und gingen mit einer verlängerten Bearbeitungszeit einher. Diese wird für beide Teilabschnitte in Sekunden angeben und mit der Normwerttabelle der entsprechenden Altersgruppe verglichen (Tombaugh, 2004). Ein Prozentrang von ≤ 10 wurde als pathologisch gewertet.

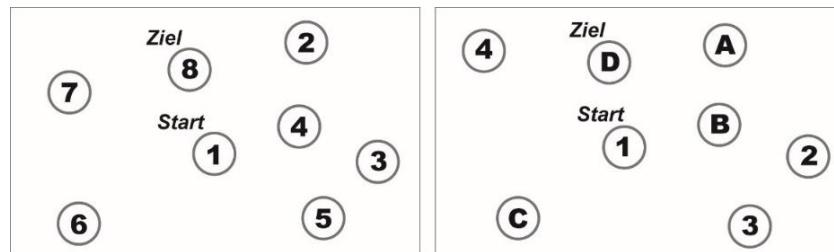


Abb. 12 Trail Making Test (TMT)
Beispielsequenz für den TMT A (links) und TMT B (rechts).

2.6.5 Stroop Color and Word Test

Der *Stroop Color and Word Test* (SCWT) (Golden, 1976) dient der objektiven Einschätzung des optisch-verbalen Funktionsbereichs und der Fähigkeit, kognitive Interferenzen zu hemmen (Stroop, 1935). Er überprüft die Exekutivfunktion des Probanden, sich kognitiv dominierenden Reaktionstendenzen zu widersetzen. Komplexere exekutive Funktionen lassen sich allgemein auf drei unabhängige Prozesse reduzieren: Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (*shifting*), Inhibition dominanter Antworttendenzen (*inhibition*) und Aktualisierung von Arbeitsgedächtnisinhalten (*updating*) (Unterrainer, 2019). Interferenzen treten auf, wenn die Verarbeitung eines spezifischen Stimulus durch die simultane Prozessierung eines zweiten Stimulus behindert wird (Scarpina & Tagini, 2017). Der SCWT besteht aus insgesamt neun Testtafeln, die in drei Teilabschnitten durchlaufen werden und das Farbwörterlesen, das Farbstrichbenennen und die Interferenz behandeln. Bei der ersten Testtafel eines jeden Durchgangs wird das Farbwörterlesen überprüft. Der Proband soll dabei nacheinander schwarz gedruckte Farbwörter vorlesen. Das Farbstrichbenennen wird anhand der zweiten Testtafeln untersucht. Auf den entsprechenden Tafeln sind Balken in Rot, Blau, Gelb und Grün abgebildet, deren Farben in chronologischer Reihenfolge benannt werden sollten. Zu guter Letzt werden Interferenzen mit der dritten Testtafel eines jeden Durchgangs getestet. Diese zeigen farbig gedruckte Farbwörter, deren Druckfarbe nicht der Wortbedeutung entspricht (z.B. war das Wort „Grün“ in der Farbe Rot geschrieben). Nacheinander sollten die Farben benannt werden, in denen die Farbwörter abgedruckt waren (siehe Abbildung 13).

ROT	GELB	ROT	GRÜN	BLAU
GELB	BLAU	GRÜN	ROT	GELB
GELB	ROT	GELB	BLAU	GRÜN
ROT	BLAU	GRÜN	ROT	GELB
BLAU	GELB	ROT	GRÜN	ROT
BLAU	GRÜN	BLAU	ROT	ROT

Abb. 13 Stroop Color and Word Test (SCWT)
Beispielsequenz des dritten Abschnitts des SCWT (Stroop Effekt).

Der zugrundeliegende Stroop-Effekt führt dabei bei einer Anzahl von 100 zu lesenden Farbwörtern, die in einer anderen Farbe gedruckt sind als ihre Wortbedeutung, zu einer Zunahme der Reaktionszeit um 47,0 Sekunden (73,3%) im Vergleich zur Benennung der farbigen Balken (Stroop, 1935). Die Testreihenfolge wurde dreimal durchlaufen, bis alle neun Tafeln bearbeitet wurden. Für jede Testtafel wurde die Bearbeitungszeit in Sekunden notiert. Aus den Ergebnissen der korrespondierenden Tafeln wurde ein Mittelwert gebildet, für den anhand von Auswertungstabellen T-Werte für das Farbwörterlesen, das Farbstrichbenennen und die Interferenz gebildet werden. Als Endergebnis wurde ein Benennungsfaktor (NOM) und ein Interferenzfaktor (SEL) errechnet, wobei Werte < 20 und > 80 als pathologisch galten.

2.7 Elektrophysiologische Tests

Ursprünglich zur Diagnostik von Basalganglienerkrankungen entwickelt, wurden zentralmotorische Testverfahren für HIV-Patient:innen etabliert und zur elektrophysiologischen Quantifizierung HIV-assozierter motorischer Defizite verwendet (von Giesen et al., 1994; von Giesen et al., 2002). Funktionstests waren die Tremorpeakfrequenz (TPF), die Maximalfrequenz schnellstmöglicher, willkürlicher alternierender Zeigefingerbewegungen (*most rapid alternating index finger movements, MRAM*) sowie die Reaktions- und Kontraktionszeit schnellstmöglicher, willkürlicher isometrischer Zeigefingerextensionen (*most rapid voluntary isometric index finger contractions, MRC*). Testergebnisse waren mit den Resultaten von Patient:innen mit einer manifesten Erkrankung der Basalganglien wie Morbus Parkinson, Chorea Huntington und Morbus Wilson vergleichbar (Arendt et al., 1989). Aufgrund der zerebralen Kartographie sind Fingerbewegungen als Untersuchungsparameter zur Früherkennung zentralnervöser Schädigungen geeignet, da sie eine hohe kortikale Repräsentation haben (Schott, 1993). Referenzwerte der beschriebenen Motorfunktionstests lassen sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen und orientieren sich an Testergebnissen einer seronegativen Vergleichspopulation:

Tabelle 8: Referenzwerte für Motorfunktionstest HIV-negativer Vergleichsprobanden.

Motorfunktionstest	Dominante Hand (Mittelwert ± SD)	Einheit
TPF (Tremorpeakfrequenz)	9,5 (± 1,9)	Hz
MFAM (Maximalfrequenz MRAM)	6,8 (± 1,0)	Hz
RT (MRC)	156,4 (± 26,5)	ms
CT (MRC)	118,2 (± 17,9)	ms

Referenzwerte seronegativer Kontrollen für die Tremorpeakfrequenz, die Maximalfrequenz schnellstmöglicher, willkürlicher alternierender Zeigefingerbewegungen (MRAM) sowie die Reaktions- und Kontraktionszeit schnellstmöglicher, willkürlicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (MRC) (Arendt et al., 1992). TPF = tremor peak frequency; MFAM = maximal frequency of most rapid alternating movements; RT = reaction time; CT = times to peak of most rapid contractions; Hz = Hertz; ms = Millisekunden; SD = standard deviation.

2.7.1 Schnellstmögliche, willkürliche, isometrische Zeigefingerextensionen

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung der RT (*reaction time*) und CT (*time to peak of most rapid contractions*) schnellstmöglicher, willkürlicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (MRCs) zur Detektion subklinischer motorischer Defizite in den Therapiegruppen (Arendt et al., 1990). Bei der MRCs-Messung handelt es sich um eine sensitive Methode, eine Affektion der Basalganglien zu erfassen (Arendt et al., 1990; Hefter et al., 1987). Die Messung der MRCs eignete sich zudem als zuverlässiger Verlaufsparameter unter antiretroviralen Therapien (Arendt et al., 1992). MRCs sind bei HIV-Erkrankten im Vergleich zur Normalbevölkerung prolongiert und zeigen eine Verschlechterung bei Krankheitsprogress

(Arendt et al., 1990). In vorherigen Publikationen konnte zudem gezeigt werden, dass sich Ergebnisse für die TPF bei HIV-Infizierten und Kontrollprobanden nicht signifikant unterscheiden (Arendt et al., 1990) und die Messung von MRAMs nicht als Verlaufsparameter geeignet ist (Arendt et al., 1992), sodass folglich nur die MRC-Messungen für die Beantwortung der Fragestellung verwendet wurden. Der methodische Ablauf zur Messung der MRCs bei HIV-Patient:innen wurde 1990 beschrieben (Arendt et al., 1990). Vor Beginn der Messung wurde die Mittelphalanx eines Zeigefingers in einen Plastikring mit variablen Durchmesser eingebracht, der daraufhin manuell angepasst wurde. Über einen Kopfhörer waren über einen Zeitraum von 30 Sekunden in unregelmäßigen Abständen Einzeltöne hörbar, die jeweils 50 Millisekunden andauerten. Sobald ein Ton wahrgenommen wird, sollte mit einer schnellstmöglichen, willkürlichen Extension des Zeigefingers reagiert werden. Der Plastikring war hierfür mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden, der das resultierende Kraftsignal umwandelte und mit einer Frequenz von einem Kiloherz in Form einer Kontraktionskurve auf einem Computermonitor aufzeichnete. Die Aufzeichnungsdauer betrug eine Sekunde und begann mit dem akustischen Signal. Die Messung wurde sowohl mit der dominanten als auch mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt, sodass für jede Seite insgesamt 15 Kontraktionskurven zur Auswertung zur Verfügung standen. Abschließend erfolgte eine Analyse der Aufzeichnungen, wobei die Reaktions- und Kontraktionszeiten bestimmt wurden. Das Zeitintervall zwischen Signalton und Kontraktionsbeginn wurde graphisch durch den Beginn des Anstiegs der Kontraktionskurve dargestellt und entsprach der Reaktionszeit (*reaction time*, RT). Das Maximum der Kontraktionskurve wurde durch das Verarbeitungsprogramm festgelegt. Anhand der Zeitspanne zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion konnte somit die Kontraktionszeit (*contraction time*, CT) bestimmt werden. Des Weiteren wurden die Kraftamplitude (*force amplitude*, AM) und die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs als Quotient aus Kraftamplitude und Kontraktionszeit (RRT= AM/CT) bestimmt (Arendt et al., 1990). Aus den Einzelwerten für die Reaktions- und Kontraktionszeit jeder Kurve wurde der Mittelwert ermittelt, der mit Untersuchungsergebnissen HIV-negativer Probanden verglichen wurde.

2.8 Statistische Testverfahren

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics® Version 29.01. der IBM Corporation über die Netzwerk Lizenz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Abbildungen und Tabellen zur Darstellung der Ergebnisse wurden mit Microsoft Word® und Excel®, Adobe Illustrator®, Adobe Indesign® und Adobe Photoshop® erstellt. Neben eigenständig durchgeföhrten Auswertungen erfolgten komplexe statistische Analysen in Zusammenarbeit mit der punkt05® Statistikberatung. Hypothesentests wurden verwendet, um aufzuzeigen, ob ein statistischer Unterschied zwischen zwei Therapiegruppen vorlag. Die Nullhypothese (H_0) war erfüllt, wenn kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand ($H_0: \mu_1 = \mu_2$). In der Alternativhypothese (H_1) wurde von dem Vorliegen eines Unterschieds ausgegangen ($H_1: \mu_1 \neq \mu_2$). Ob ein Unterschied tatsächlich signifikant war, wurde mit dem p-Wert (α') bestimmt. Das Signifikanzniveau α war bei 0,05 bzw. 5% festgelegt, wobei ein errechneter p-Wert $< 0,05^*$ mit einem Konfidenzintervall von 95% als Evidenz für das Vorliegen eines Unterschieds gewertet wurde. Ab einem Signifikanzniveau von 0,01 bzw. 1% mit einem Konfidenzintervall von 99% ($p < 0,01^{**}$) lag ein hochsignifikanter Zusammenhang vor. Ein p-Wert $< 0,001^{***}$ entsprach einem Signifikanzniveau von 0,1%. Nachfolgend wurden nur p-Werte $< 0,01$ mit 3 Nachkommastellen berichtet (Empfehlung der *American Medical Association*, kurz: AMA). Für $p\text{-Wert} \geq 0,01$ wurden zwei Nachkommastellen angegeben.

In der Studienpopulation wurde nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien eine zu untersuchende Stichprobe (*sample*) generiert. Lag eine Signifikanz in den Hypothesentests vor, konnten die Ergebnisse von der Stichprobe auf die Zielpopulation (*target population*) übertragen werden. Bei dieser korrigierten Gesamtpopulation handelte es sich um HIV-Patient:innen, die in der Bundesrepublik Deutschland leben und antiretroviral therapiert werden.

T-Test für unabhängige Stichproben (ungepaarter t-Test)

Anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben wurden Mittelwerte inklusive Standardabweichungen in den Therapiegruppen in Hinblick auf signifikante Unterschiede untersucht. Um die Bedingungen des t-Tests für unabhängige Stichproben zu erfüllen, wurden die Zielvariablen zuvor mittels Levene-Tests auf das Vorliegen einer Varianzhomogenität untersucht. Von einer Varianzhomogenität konnte ausgegangen werden, wenn der errechnete p-Wert größer als 0,05 war und folglich die Hypothese, dass sich die Gruppen unterscheiden, abgelehnt werden konnte. Lag keine Varianzhomogenität vor, wurde der Welch-Test zur Interpretation der Ergebnisse verwendet. Im Fall heterogener Varianzen war dabei der Welch-Test bezüglich seiner Testgüte (*statistical power*) dem t-Test deutlich überlegen (Rasch et al., 2011). Als Maß für die Effektstärke des Zusammenhangs wurde Cohen's d berichtet, wobei ein Betrag von >0,2 eine kleine, >0,5 eine moderate und >0,8 eine große Effektstärke beschrieb (Cohen, 1988). Eine Punktschätzung („*point estimate*“) gab hierbei die geschätzte Effektstärke an (je größer der Wert, desto größer der Effekt). Der tatsächliche Wert für die Effektstärke befand sich im 95%-Konfidenzintervall.

χ^2 (Chi-Quadrat) Test für Unabhängigkeit

Lineare Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mittels Kreuztabellen analysiert. Mit Hilfe des zweiseitigen Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde überprüft, ob zwei kategoriale Variablen statistisch unabhängig sind (Pearson, 1992). Bei einer 2 x 2 Kreuztabelle sollte die erwartete Häufigkeit in jeder der beiden Kategorien nicht kleiner als 5 sein. Lagen mehr als zwei Kategorien vor, sollte keine eine erwartete Häufigkeit kleiner als 1 und nicht mehr als eine unter fünf Kategorien eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5 haben (Norcliffe, 1981). Nachfolgend wurde für die Ergebnisse der Kreuztabellen der exakte p-Wert nach Fisher (exakter Chi-Quadrat-Test) berichtet, da häufig mindestens eine der erwarteten Häufigkeiten unter fünf lag (Fisher, 1992).

Die Effektstärke des Zusammenhangs wurde ergänzend und unabhängig von der Signifikanzprüfung mittels Cramérs V für Kreuztabellen beliebiger Größe interpretiert, wobei Cramérs V Werte zwischen 0 (kein Zusammenhang) und +1 (perfekter Zusammenhang) annehmen konnte (Cramér, 1946). Die Interpretation von Cramérs V erfolgte nach Cohen, wobei V = 0,10 als schwacher Effekt, V = 0,30 als mittlerer Effekt und V = 0,50 als großer Effekt gewertet wurde (Cohen, 1988). Bei Vorliegen eines signifikanten Zusammenhangs wurde die Odd Ratio (kurz: OR) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall berechnet, sofern eine 2 x 2 Kreuztabelle vorlag und die Zellhäufigkeiten es zuließen.

Mann-Whitney-U-Test

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, Wilcoxon-Rangsummentest) für unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob sich die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Gruppen unterschieden (Mann & Whitney, 1947; Wilcoxon, 1992). Als nicht parametrisches Äquivalent des t-Tests für unabhängige Stichproben, war der Mann-Whitney-U-Test auch bei kleinen Stichproben und Ausreißern anwendbar und nicht auf eine Normalverteilung angewiesen. Die Hypothesen des Tests basieren auf der Differenz

zwischen den mittleren Rängen zweier unabhängiger Gruppen. Während die Nullhypothese H0 von einer Übereinstimmung der mittleren Ränge beider Gruppen ausgeht, unterscheiden sich in der Alternativhypothese H1 die mittleren Ränge beider Gruppen. Ein signifikanter Unterschied der mittleren Ränge der Variablen lag vor, wenn der p-Wert kleiner als 5% bzw. 0,05 war. Da die untersuchte Stichprobe der vorliegenden Arbeit hinreichend groß ($n_1 + n_2 > 30$) war, wurde die asymptotische Signifikanz berichtet. Die Angabe der Exakten Signifikanz (2-seitig) erfolgte nur im Ausnahmefall und nicht bei Vorliegen von gleichen Werten (sog. *ties*) (Dinneen & Blakesley, 1973). Der Korrelationskoeffizient r wurde mit Hilfe des z-Wertes und der Stichprobengröße n ($n_1 + n_2$) berechnet: $r = |z \div (\sqrt{n})|$. Die Beurteilung der Effektstärke r der Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests erfolgte nach Cohen, wobei $r = 0,10$ einem schwachen Effekt, $r = 0,30$ einem mittleren Effekt und $r = 0,50$ einem starken Effekt entsprach (Cohen, 1992).

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurde untersucht, ob sich die Median-Differenz zwischen zwei abhängigen Gruppen signifikant von Null unterscheidet (Alternativhypothese H1) (Wilcoxon, 1992). Die erste und die letzte dokumentierte Visite wurden als zu vergleichende Untersuchungszeitpunkte festgelegt, wobei dokumentierte Patient:innen-Fälle mit mindestens zwei Visiten einbezogen wurden. Berichtet wurden die standardisierte Teststatistik sowie der asymptotische p-Wert, wobei ein Wert unter 0,05 signifikant war. Als Maß der Effektstärke wurde der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet ($r = |z \div (\sqrt{n})|$) und, wie oben beschrieben, nach Cohen interpretiert (Cohen, 1992).

McNemar Test

Der McNemar-Test wurde verwendet, um festzustellen, ob die untersuchte Primärtherapie einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines dichotomen Merkmals hatte - ohne dass eine Normalverteilung der Daten vorausgesetzt war (McNemar, 1947). Es erfolgte ein Vorher-Nachher-Vergleich zwischen zwei Messzeitpunkten (Beobachtungsbeginn und -ende) einer abhängigen Stichprobe. Die Nullhypothese des McNemar Tests besagte, dass sich der Anteil an Patient:innen, auf die ein Merkmal zutraf, zwischen zwei Messpunkten nicht verändert hatte. Zur Berechnung des McNemar Tests wurden, wie bereits beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erfolgt, nur Patient:innen-Fälle einbezogen, für die mindestens zwei Visiten dokumentiert waren. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem p-Wert unter 0,05 berichtet.

Manuelle Auswertung

Für die Analyse der Neuroeffizienz wurde ein manueller Auswertungsschritt durchgeführt, bei dem das Auftreten eines bestimmten Merkmals händisch erfasst wurde, sofern mindestens zwei Visiten mit Medikamenteneinnahme vorlagen. Dieser Schritt war erforderlich, da die Dokumentation des Merkmals in dem Datensatz auf unterschiedliche Weise erfolgte – teils als Kombination verschiedener Testergebnisse, teils als Randnotiz. Aufgrund dieser heterogenen Erfassungsweise war eine automatisierte Analyse in diesem Fall nicht zielführend.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Analyse einer Stichprobe der Studienpopulation der Neuro-AIDS-Ambulanz der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf aus den Jahren 1987 bis Juni 2020 (letzter Stand: 29.06.2020). Aus den gesammelten personenbezogenen Daten der Studienpopulation wurden zunächst alle HIV-positiven Patient:innen ausgewählt, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) mit Dolutegravir, Raltegravir oder Darunavir erhielten. Aufgrund der Zulassungsjahre der genannten Wirkstoffe (Darunavir: 2006; Raltegravir: 2007; Dolutegravir: 2013) lag für die Stichprobe ein Studienzeitraum von maximal 14 Jahren vor. Kombinationspartner der cART waren leitliniengerecht und wurden in der weiteren Auswertung nicht differenziert betrachtet. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns, jedoch nicht der Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose, wurden berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden alle dokumentierten Fälle, die vor Therapiebeginn mit einem anderen Therapieregime behandelt worden waren (therapieerfahrene Patient:innen) oder die aufgrund von Therapiewechseln mehreren Therapiegruppen zuzuordnen waren (*switch*-Patient:innen).

In der finalen Stichprobe eingeschlossen waren 388 therapienaive, überwiegend männliche (89,4%) PLWH aus Westeuropa (>90%) mit einem Durchschnittsalter von 45,59 (\pm 9,67) Jahren, die eine antiretrovirale Primärtherapie mit Dolutegravir (n = 52), Raltegravir (n = 130) oder Darunavir (n = 206) erhielten. PLWH, bei denen eine antiretrovirale Primärtherapie mit einem Integrasehemmer (Dolutegravir oder Raltegravir) begonnen wurde, wurden in der INSTI-Kohorte (46,9%; n = 182) zusammengefasst. Die PI-Kohorte umfasste therapienaive Patient:innen mit einer Darunavir-haltigen Medikation (53,1%; n = 206). Ein Therapiewchsel im Verlauf wurde als Endpunkt der Beobachtung gewertet. Bei Patient:innen, die über den gesamten Zeitraum einer der genannten Therapiegruppen zugehörig waren, wurde die letzte dokumentierte Visite als Beobachtungsende definiert. Der mittlere Abstand zwischen zwei Visiten betrug in der gesamten Studienpopulation zwischen 9,7 und 14,3 Monaten. In der untersuchten Stichprobe stellten sich 46,9% (n = 182) der Probanden mindestens zweimalig und maximal 52-mal zur Verlaufskontrolle vor. Für etwa die Hälfte der Fälle (53,1%, n = 206) war nur die erste Visite zu Therapiebeginn dokumentiert (siehe Abbildung 14). Die Betrachtung der Therapieeffekte im zeitlichen Verlauf berücksichtigte Fälle mit mindestens zwei Visiten im Beobachtungszeitraum.

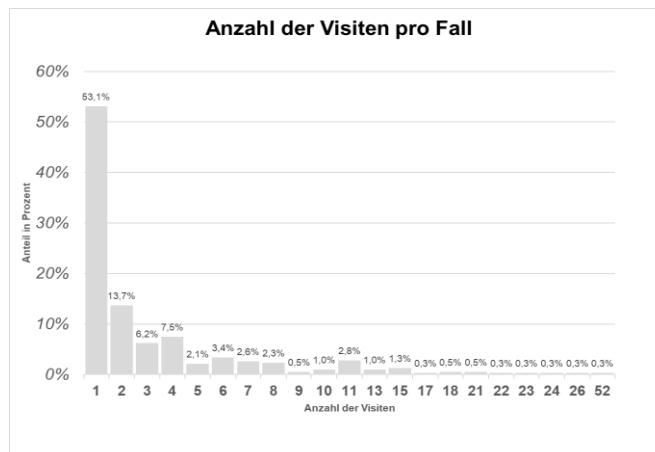


Abb. 14: Prozentuale Verteilung der Anzahl der Visiten pro Fall in der untersuchten Stichprobe.
% = Prozent.

PLWH der finalen Stichprobe wurden anhand der Frascati-Kriterien auf das Vorliegen einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung (HAND) hin untersucht (Antinori et al., 2007). Innerhalb der Therapiegruppen wurde zwischen Patient:innen ohne (-) und mit (+) HAND zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unterschieden. Für die nachfolgende Auswertung ergaben sich hierdurch vier Primärtherapiegruppen:

1. **PI(-) Gruppe:** neurokognitiv unauffällige Patient:innen mit Darunavir-basierter cART
2. **PI(+) Gruppe:** HAND-Betroffene mit Darunavir-basierter cART
3. **INSTI(-) Gruppe:** neurokognitiv unauffällige Patient:innen mit Integrasehemmer-basierter cART (Raltegravir oder Dolutegravir)
4. **INSTI(+) Gruppe:** HAND-Betroffene mit Integrasehemmer-basierter cART (Raltegravir oder Dolutegravir)

Die Stichprobenauswahl und die resultierende Gruppeneinteilung wurden in Abbildung 15 anhand eines Flussdiagramms graphisch dargestellt:

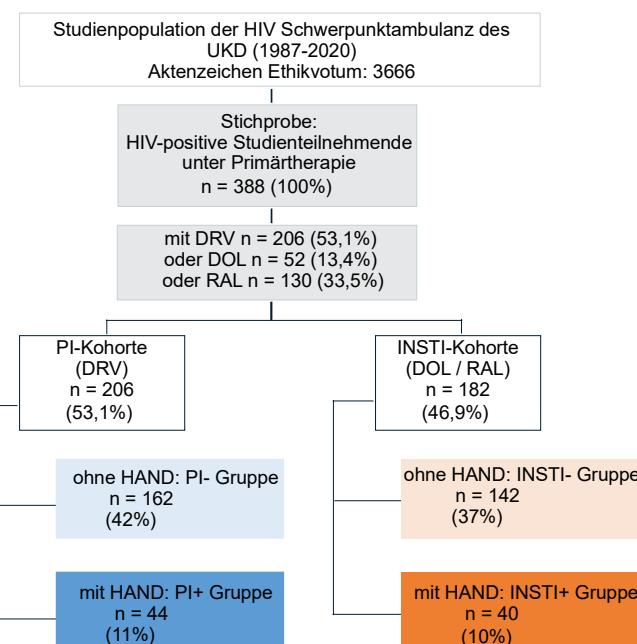


Abb. 15: Gruppeneinteilung nach Therapieregime und Vorliegen einer Form von HAND
 PI-Kohorte: antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) mit Proteaseinhibitor der 3. Generation (DRV = Darunavir). INSTI-Kohorte: cART mit Integrasehemmer (RAL = Raltegravir/ DOL= Dolutegravir); Therapiegruppen ohne (-) bzw. mit (+) HAND zu Therapiebeginn; HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung. n = Anzahl; % = Prozent.

3.2 Demografische und klinische Merkmale

Alter und Geschlecht

PLWH der Stichprobe waren im Mittel 45,59 ($\pm 9,67$) Jahre alt, wobei sich für das Alter annähernd eine Normalverteilung zeigte. Das minimale Alter lag bei 24 Jahren, das maximale Alter bei 76 Jahren. Patient:innen beider Kohorten wiesen einen ähnlichen Altersdurchschnitt sowie eine vergleichbare Altersverteilung auf.

Mit 89,40% (n = 347) wurde der Großteil der Studienteilnehmer:innen dem männlichen Geschlecht zugeordnet. Der Anteil des weiblichen Geschlechts betrug 10,60% (n = 41) und war

vergleichsweise gering. Der Anteil männlicher und weiblicher Patient:innen war in den Therapiekohorten ähnlich. Die Inhomogenität der Geschlechterverteilung war in der Stichprobe etwas stärker ausgeprägt als in der Zielpopulation: nach aktuellen Schätzungen des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahr 2023 waren 79,3% der PLWH in Deutschland männlich (Robert Koch-Institut, 2024a, 2024b).

Erkrankungsdauer

Die mittlere Erkrankungsdauer in der Stichprobe lag bei 9,35 ($\pm 9,67$) Jahren. Etwa 60% der Studienteilnehmer waren mindestens sechs Jahre HIV-infiziert (n = 234), 23,2% (n = 90) zwischen 6 und 10 Jahren sowie 27,1% (n = 105) zwischen 11 und 19 Jahren. Ca. 10% der PLWH wiesen eine Erkrankungsdauer von 20 Jahren oder mehr auf. In der INSTI-Kohorte war im Vergleich zur PI-Kohorte eine längere mittlere Erkrankungsdauer zu verzeichnen.

Dauer der Medikamenteneinnahme

Die mittlere Einnahmedauer der antiretroviralen Primärtherapie in der Stichprobe betrug 16,60 ($\pm 30,31$) Monate bzw. 1,38 ($\pm 2,53$) Jahre. PLWH der INSTI-Kohorte nahmen die Primärtherapie im Mittel etwa neun Monate länger ein als HIV-Patient:innen der PI-Kohorte.

Die Mindesteinnahmedauer betrug 6 Monate (Einschlusskriterium), die maximale Einnahmedauer 19,3 Jahre in der PI-Kohorte und 11,8 Jahre in der INSTI-Kohorte.

Hauptbetroffenengruppen

In 94,5% der Fälle (n = 364) erfolgte die HIV-Infektion in der untersuchten Stichprobe durch sexuelle Übertragung: die Mehrheit der Studienteilnehmer:innen gab mit 72,7% (n = 282) ein gleichgeschlechtliches Sexualverhalten als möglichen Übertragungsweg der HIV-Infektion an. 16,8% (n = 65) Personen waren durch heterosexuellen und 4,4% (n = 17) durch bisexuellen Sexualkontakt infiziert worden. Sex zwischen Männern war Ende 2023 bei in Deutschland oder von Menschen mit dem Herkunftsland Deutschland im Ausland erworbenen HIV-Infektionen der führende Infektionsweg ($\approx 72,9\%$) (Robert Koch-Institut, 2024a).

Bei einem Fall der Stichprobe war eine HIV-Übertragung durch Blutprodukte bei bekannter Hämophilie dokumentiert. Aufgrund des Ausschluss eines aktiven Drogenkonsums war der Anteil des intravenösen Drogengebrauchs als Infektionsweg (Zustand nach) mit 2,6% (n = 10) geringer als in der Gesamtbevölkerung in Deutschland ($\approx 9,3\%$) (Robert Koch-Institut, 2024a). In drei Fällen lag keine Angabe zum Infektionsweg vor.

Herkunftsregion

Die UNAIDS-Herkunftsregion war für n = 313 Fälle der Stichprobe dokumentiert. 91,7% (n = 287) dieser Patient:innen stammten aus Westeuropa und Spanien. Andere UNAIDS-Regionen waren in den Therapiekohorten unterrepräsentiert.

HAND-Stadien

Bei etwa einem Fünftel (21,6%; n = 84) der eingeschlossenen Fälle war bei Therapiebeginn eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung diagnostiziert worden. Der prozentuale Anteil HAND-Betroffener war in der PI-Kohorte (21,4%) und in der INSTI-Kohorte (22,0%) vergleichbar und geringer als die in der Literatur geschätzte Prävalenz von HAND seit der Einführung der cART von 33 bis 60% (Eggers et al., 2017; Heaton et al., 2011; Heaton et al., 2015).

In der Stichprobe lag der Anteil des ANPD bei 10,8% (n = 42) und des MND bei 9,0% (n = 35). Vier Patient:innen (1,0%) waren von dem Vollbild der HIV-assoziierten Demenz (HAD)

betroffen, die in ihrer klassischen Form durch die klinische Trias aus motorischen, kognitiven und emotionalen Defiziten und einer raschen Progredienz gekennzeichnet ist (Janssen, 1991). In der PI-Kohorte handelte es sich in 97,9% und in der INSTI-Kohorte in 90,0% der Fälle um ein asymptomatisches (ANPD) oder mildes (MND) Stadium der Erkrankung. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer:innen der Stichprobe (78,4%; n = 304) wies keine Form von HAND auf. Patient:innen der INSTI-Kohorte zeigten prozentual häufiger ein höheres HAND-Stadium als Betroffene der PI-Kohorte ($p = 0,20$).

Zur Charakterisierung der untersuchten Stichprobe und der Therapiekohorten wurden die berichteten demografischen und klinischen Merkmale nachfolgend in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Demografische und klinische Merkmale der Stichprobe und der Therapiekohorten.

Merksmal	Einheit	Stichprobe (N = 388)	PI-Kohorte (N = 206)	INSTI-Kohorte (N = 182)
Alter (Jahre)	MW ± SD	45,59 ± 9,67	45,48 ± 9,71	45,72 ± 9,66
Maximum		24,00	24,00	24,00
Minimum		76,00	71,00	76,00
Geschlecht	n (%)			
männlich		347 (89,4%)	185 (89,8%)	162 (89,0%)
weiblich		41 (10,6%)	21 (10,2%)	20 (11,0%)
HAND-Betroffene	n (%)	84 (21,6%)	44 (21,4%)	40 (22,0%)
Stadium				
ANPD		42 (10,8%)	28 (58,3%)	14 (42,4%)
MND		35 (9,0%)	19 (39,6%)	16 (48,5%)
HAD		4 (1,0%)	1 (2,1%)	3 (9,1%)
Hauptbetroffenengruppen	n (%)			
sexuelle Übertragung				
Sex zwischen Männern		282 (73,2%)	148 (72,9%)	134 (73,6%)
heterosexuell		65 (16,9%)	35 (17,2%)	30 (16,5%)
bisexuell		17 (4,4%)	7 (3,4%)	10 (5,5%)
parenterale Übertragung				
Z.n. i.v.- Drogenabusus		10 (2,6%)	4 (2,0%)	6 (3,3%)
Bluttransfusion bei Hämophilie		1 (0,3%)	-	1 (0,5%)
anderer Infektionsweg		10 (2,6%)	9 (4,4%)	1 (0,5%)
UNAIDS-Region	n (%)			
Westeuropa (inklusive Spanien)		286 (91,7%)	155 (89,6%)	132 (94,3%)
Afrika südlich der Sahara		7 (2,2%)	5 (2,9%)	2 (1,5%)
Osteuropa & Zentralasien		6 (1,9%)	3 (1,7%)	3 (2,1%)
Süd- & Südostasien		5 (1,6%)	5 (2,9%)	-
Lateinamerika		4 (1,3%)	3 (1,7%)	1 (0,5%)
Nordafrika & mittlerer Osten		2 (0,6%)	-	2 (1,4%)
Ostasien & Pazifik		1 (0,3%)	1 (0,5%)	-
Australien & Neuseeland		1 (0,3%)	1 (0,5%)	-
Erkrankungsdauer (Jahre)	MW ± SD	9,35 ± 6,95	8,58 ± 7,06	10,15 ± 6,76
Medikamenteneinnahme (Monate)	MW ± SD	35,38 ± 36,01	12,16 ± 28,51	21,62 ± 31,57
≥ 2 Visiten			30,55 ± 38,58	39,34 ± 33,43
Medikamenteneinnahme (Jahre)	MW ± SD	2,94 ± 3,00	1,01 ± 2,37	1,80 ± 2,63
≥ 2 Visiten			2,54 ± 3,22	3,28 ± 2,79

PI-Kohorte = primäre antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) mit Proteaseinhibitor (Darunavir); INSTI-Kohorte = primäre cART mit Integrasehemmer (Raltegravir oder Dolutegravir); HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störungen; ANPD: asymptomatisches HIV-assoziiertes neuropsychologisches Defizit; MND: mildes HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit; HAD: HIV-assoziierte Demenz. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Mdn = Median; N/n = Anzahl gültiger Fälle; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben; i.v. = intravenös; Z.n. = Zustand nach.

Die vollständigen Ergebnisse nachfolgender Teststatistiken sind in einer Tabelle im Anhang dieser Arbeit dargestellt. Zur besseren Übersicht werden die bereits zuvor erläuterten Kohorten- und Gruppenbezeichnungen in den folgenden Legenden nicht erneut aufgeführt.

Unterschiede in den Therapiegruppen

Wesentliche Unterschiede in den Therapiegruppen in Bezug auf die genannten Merkmale ergaben sich für das Alter und die Erkrankungsdauer der Patient:innen und sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

PLWH der untersuchten Therapiegruppen wiesen ein höheres mittleres Alter auf, wenn eine Form von HAND vorlag. In der INSTI-Kohorte waren HAND-Betroffene im Mittel 3,88 Jahre älter als Patient:innen ohne HAND, wobei der t-Test für unabhängige Stichproben ein signifikantes Ergebnis erbrachte ($p = 0,02^*$, $d = -0,41$, 95%-KI [-0,76; -0,05]).

In der PI-Kohorte zeigte sich ein Altersunterschied von 0,75 Jahren ($p = 0,67$).

Lag eine Form von HAND vor, war die mediane Erkrankungsdauer in beiden Kohorten signifikant länger als bei Patient:innen ohne HAND, jedoch war die Effektstärke des Zusammenhangs zwischen den Merkmalen gering (PI: $p = 0,04^*$, $r = -0,16$ bzw. INSTI: $p = 0,03$, $r = -0,16$). In den Therapiegruppen ließ sich eine vergleichbare Geschlechterverteilung ohne signifikante Unterschiede verzeichnen.

Tabelle 10: Untersuchte Merkmale der Therapiegruppen im Vergleich.

Merkmal	Einheit	PI(-) Gruppe N = 162	PI(+) Gruppe N = 44	p- Wert (PI)	INSTI(-) Gruppe N = 142	INSTI(+) Gruppe N = 40	p-Wert (INSTI)
Alter (Jahre)	MW ± SD	45,32 ± 9,56	46,07 ± 10,32	0,65	44,87 ± 9,76	48,75 ± 8,74	0,02*
Geschlecht	n (%)						
männlich		145 (89,5%)	40 (90,9%)	1,00	127 (89,4%)	35 (87,5%)	0,78
weiblich		17 (10,5%)	4 (9,1%)		15 (10,6%)	5 (12,5%)	
Erkrankungs-dauer (Jahre)	Mdn (IQR)	7,00 (2,00-12,00)	9,00 (3,50-17,00)	0,04*	9,00 (5,00-14,00)	12,00 (7,00-18,00)	0,03*

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N/n = Anzahl der gültigen Fälle; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben. p-Werte basieren auf dem t-Test für unabhängige Stichproben (Alter), dem Mann-Whitney-U-Test (Erkrankungsdauer) und dem exakten Test nach Fisher (Geschlecht). * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

PLWH der INSTI-Kohorte waren im Vergleich zur PI-Kohorte im Median länger an HIV erkrankt. Der Unterschied war für neurokognitiv unauffällige PLWH statistisch signifikant mit kleiner Effektstärke ($p = 0,03^*$, $r = -0,13$).

Für das Auftreten weiterer Merkmale (Infektionsweg, UNAIDS-Region) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

CDC-Stadien

Anhand der CDC-Klassifikation von 1993, wie in Tabelle 11 dargestellt, wurde jeder Fall der Stichprobe bei Erstdiagnose (und bei Krankheitsprogress) einem Krankheitsstadium A1 bis C3 zugeordnet (Centers for Disease & Prevention, 1992).

37,6% der Patient:innen der untersuchten Stichprobe konnten nach CDC-Klassifikation einem Stadium A, hier vorwiegend dem Stadium A2 (19,6%) oder dem Stadium A1 (10,6%) zugeordnet werden. Klinisch lagen eine asymptomatische HIV-Infektion, ein Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) oder eine akute, symptomatische HIV-Infektion vor.

Etwa ein Drittel der Patient:innen befand sich im Stadium C, dass durch das Vorhandensein AIDS-definierender Erkrankungen definiert ist. In der Regel waren hierbei weniger als 200 CD4+-Zellen pro Mikroliter Blut nachweisbar: 29,9% (n = 116) der Patient:innen waren im Stadium C3 der Erkrankung.

29,1% der HIV-Erkrankten zeigten ein Stadium B, wobei auch hier häufig weniger als 200 CD4+-Zellen pro Mikroliter Blut messbar waren (Stadium B3: 20,4%).

In Deutschland wiesen im Jahr 2023 etwa ein Drittel der Patient:innen zum Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose einen fortgeschrittenen Immundefekt auf (CD4+-Zellzahl <200/ μ l oder AIDS) (Robert Koch-Institut, 2024a). Dieser Anteil war in der untersuchten Stichprobe der Neuro-AIDS-Ambulanz nahezu doppelt so hoch (60,9%).

Die häufigsten Krankheitsstadien in den Therapiekohorten waren das A2-, B3- und C3-Stadium (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: CDC-Stadien in der Stichprobe und den Therapiekohorten.

Merkmal	Einheit	Stichprobe (N = 388)	PI-Kohorte (N = 206)	INSTI-Kohorte (N = 182)
CDC-Stadium				
Stadium A (asymptomatisch)				
A1	n (%)	41 (10,6%)	27 (13,2%)	14 (7,7%)
A2		76 (19,7%)	45 (22,0%)	31 (17,1%)
A3		29 (7,5%)	15 (7,3%)	14 (7,7%)
Stadium B (Symptome, kein AIDS)				
B1		3 (0,8%)	3 (1,5%)	-
B2		31 (8,0%)	18 (8,8%)	13 (7,2%)
B3		79 (20,5%)	41 (20,0%)	38 (21,0%)
Stadium C (AIDS)				
C1		4 (1,0%)	2 (1,0%)	2 (1,1%)
C2		7 (1,8%)	2 (1,0%)	5 (2,8%)
C3		116 (30,1%)	52 (25,4%)	64 (35,4%)

CDC-Stadien nach klinischer Kategorie und CD4+-Zellzahl pro Mikroliter (μ l) Blut in der Stichprobe und den Therapiekohorten (Centers for Disease & Prevention, 1992): CD4+-Zellzahl/ μ l 1: \geq 500; 2: 200-499; 3: $<$ 200. AIDS = *Acquired Immune Deficiency Syndrome*; CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*; N/n = Anzahl gültiger Fälle; % = Prozentanteil bezogen auf valide Fälle.

Unterschiede in den Therapiegruppen

In allen Therapiegruppen war das C3-Stadium prozentual am häufigsten vertreten, wobei das Krankheitsstadium häufiger in den Gruppen mit Integrasehemmer-basierter cART als in den Proteasehemmer-Therapiegruppen auftrat. Bei Letzteren war die prozentuale Verteilung auf die CDC-Stadien zu frühen Stadien der HIV-Erkrankung hin verschoben (siehe Abbildung 16): bei PLWH, die eine Primärtherapie mit Integrasehemmer erhielten, zeigte sich im Vergleich zu Patient:innen unter Darunavir-Medikation signifikant häufiger ein weiter fortgeschrittenes CDC-Stadium (PLWH ohne HAND: $p = 0,04^*$, $r = -0,12$; PLWH mit HAND: $p = 0,04^*$, $r = -0,23$). Innerhalb der Therapiekohorten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen HAND-Betroffenen und kognitiv unauffälligen Patient:innen.

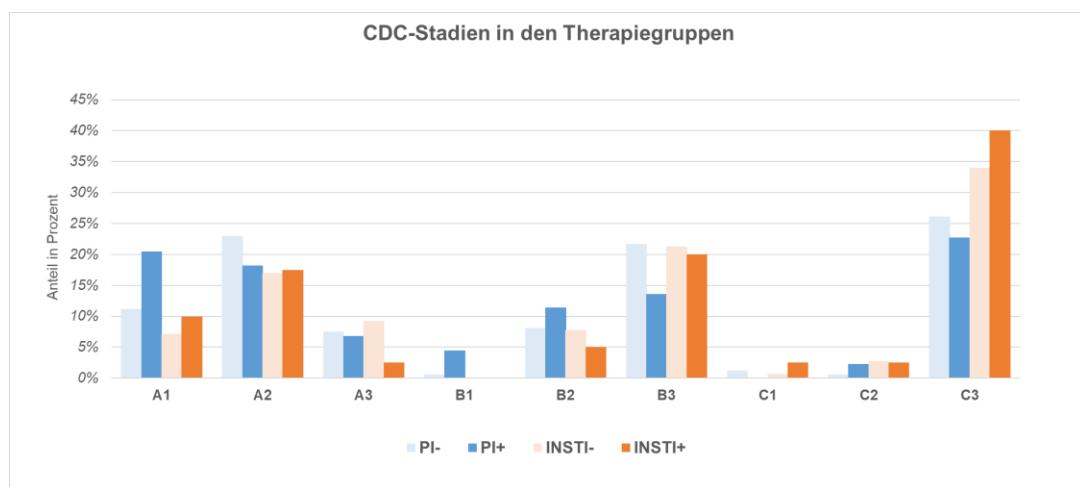


Abb. 16: Prozentuale Häufigkeit der CDC-Krankheitsstadien in den Therapiegruppen
CDC = Centers for Disease Control and Prevention; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben.

3.3 Laborchemische Parameter

In der Stichprobe erhobene laborchemische Surrogatmarker waren quantitative Werte für die CD4+-Zellzahl pro Mikroliter und die Viruslast in HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Blut.

Tabelle 12 bietet eine Übersicht über die wesentlichen laborchemischen Merkmale der untersuchten Stichprobe und der Therapiekohorten.

Tabelle 12: Laborchemische Merkmale der Stichprobe und der Therapiekohorten.

Merkmal	Einheit	Stichprobe (N = 388)	PI-Kohorte (N = 206)	INSTI-Kohorte (N = 182)
CD4+-Zellzahl/μl	MW \pm SD Mdn (IQR)	504,21 \pm 294,31 470,00 (299,00-658,50)	525,27 \pm 301,50 484,00 (318,50- 658,50)	480,69 (\pm 285,06) 453,00 (250,50- 659,00)
Viruslast/ml	MW \pm SD Mdn (IQR)	13.215,24 (\pm 72.689,26) 1,00 (0,00-142,25)	2.652,18 (\pm 14.318,54) 0,00 (0,00-40,00)	24.717,24 (\pm 102.911,16) 24,00 (0,00-1984,25)

Laborchemische Merkmale waren die CD4+-Zellzahl und Viruslast im Blut. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; n = Anzahl der gültigen Fälle; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben. CD4+ = Cluster of differentiation 4; μ l = Mikroliter; ml = Milliliter.

3.3.1 CD4+-Zellzahl

Stichprobe und Therapiekohorten

In der untersuchten Stichprobe lag die mittlere CD4+-Zellzahl bei 504,21 (\pm 294,31) CD4+-Zellen pro Mikroliter Blut. Die mediane Zellzahl betrug 470,00 (299,00-658,50) Zellen.

Anhand der CDC-Klassifikation von 1993 wurden die quantitativen Messwerte für die CD4+-Zellzahl in kategoriale Variablen umgewandelt und drei Kategorien zugeordnet: 1) weniger als 200, 2) zwischen 200 und 499 sowie 3) 500 oder mehr CD4+-Zellen pro Mikroliter Blut (Centers for Disease & Prevention, 1992). HIV-negative Vergleichsprobanden zeigen typischerweise eine CD4+-Zellzahl zwischen 500 und 1200 Zellen (Deeks et al., 2015).

Eine CD4+-Zellzahl von mindestens 500 Zellen pro Mikroliter Blut (Kategorie 3) wurde als immunologischer Therapieerfolg gewertet. In 47,2% der Messungen lag die CD4+-Zellzahl in der Stichprobe bei mindestens 500 Zellen oder mehr.

Mehr als ein Drittel der Messwerte wurden der Kategorie 2 zugeordnet, in 13,9 % der Untersuchungszeitpunkte war eine CD4+-Zellzahl unter 200 mit einem hohen Risiko für das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen verbunden (siehe Abbildung 17):

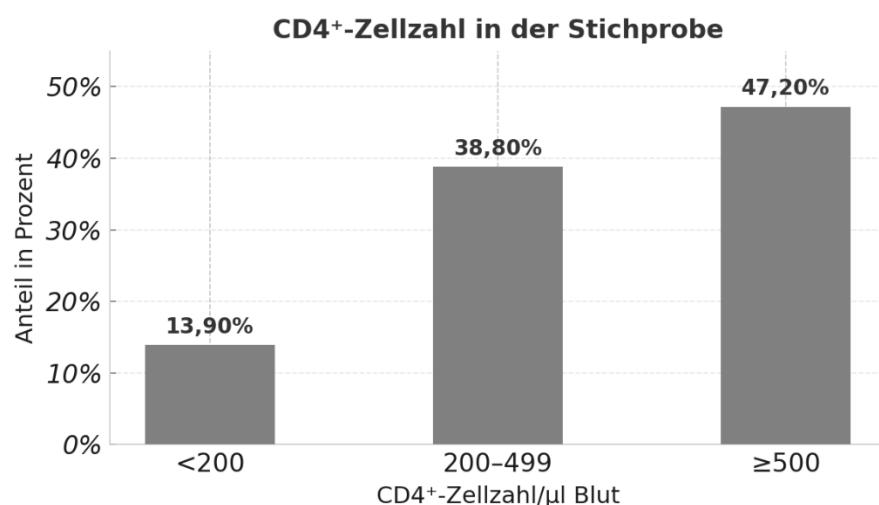


Abb. 17: CD4+-Zellzahl in der Stichprobe (kategorisiert)

CD4+ = Cluster of differentiation 4; μ l = Mikroliter; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben.

Die mittlere CD4+-Zellzahl betrug in der PI-Kohorte 525,27 (\pm 301,50) und in der INSTI-Kohorte 480,69 (\pm 285,06) Zellen pro Mikroliter Blut. Medianen Zellzahlen in den Therapiegruppen lagen zwischen 422,50 und 528,50 CD4+-Zellen. Zu Therapiebeginn waren in der PI-Kohorte 50,2% und in der INSTI-Kohorte 55,6% der Messwerte außerhalb des immunologischen Zielbereichs (< 500 CD4+-Zellen/ μ l) zu verzeichnen.

CD4+-Zellzahl in den Therapiegruppen

Entgegen den erwarteten Annahmen ließen sich in beiden Kohorten in den Therapiegruppen mit HAND-Betroffenen zu Therapiebeginn im Median höhere CD4+-Zellzahlen nachweisen als in den Therapiegruppen mit PLWH ohne kognitive Defizite (siehe Tabelle 13). Der Unterschied war in der INSTI-Kohorte im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant ($p = 0,03^*$, $r = 0,16$). Erklärungen für diesen Befund werden in der Diskussion der Ergebnisse erörtert.

Tabelle 13: CD4+-Zellzahl in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn.

Merkmal	Einheit	PI(-) Gruppe (N = 162)	PI(+) Gruppe (N = 44)	p- Wert (PI)	INSTI(-) Gruppe (N = 142)	INSTI(+) Gruppe (N = 40)	p- Wert (INSTI)
CD4+- Zellzahl/μl	Mdn (IQR)	480,00 (300,00- 650,00)	512,50 (384,00- 661,50)	0,23	422,50 (219,00- 642,50)	528,50 (362,00- 698,50)	0,03*

Medianen CD4+-Zellzahl in den Therapiegruppen der untersuchten Kohorten. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; n = Anzahl der gültigen Fälle; CD4+ = *Cluster of differentiation 4*; μ l = Mikroliter. Angaben beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilte Daten). * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

Lag zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine Form von HAND vor, wurden unter einer Primärtherapie mit einem Integrasehemmer höhere mediane CD4+-Zellzahlen gemessen als unter einer Darunavir-Medikation. Diese Beobachtung traf sowohl für den Therapiebeginn (528,50 vs. 512,50) als auch für den letzten Untersuchungszeitpunkt zu (663,00 vs. 474,50). Ein Mann-Whitney-U-Test erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den HAND-Therapiegruppen, $p = 0,84$, $r = 0,02$ (Therapiebeginn) bzw. $p = 0,46$, $r = 0,12$ (Therapieende). Bei neurokognitiv unauffälligen Patient:innen zeigte sich zum Beobachtungsende ebenfalls eine Überlegenheit der Integrasehemmer-Therapie im Vergleich zur Darunavir-Medikation in Bezug auf die mediane CD4+-Zellzahl (540,00 vs. 516,00; $p = 0,75$, $r = 0,03$), obwohl die CD4+-Zellzahl zu Therapiebeginn in der INSTI(-) Gruppe niedriger war als in der PI(-) Gruppe (422,50 vs. 480,00; $p = 0,12$, $r = 0,09$).

Eine weiterführende Analyse des immunologischen Effekts der Primärtherapie im Therapieverlauf (Therapiebeginn Zeitpunkt vs. Beobachtungsende) folgt in einem separaten Abschnitt des Ergebnisteils unter Berücksichtigung von Fällen mit mindestens zwei Visiten im Behandlungszeitraum.

Immunologischer Therapieerfolg in den Therapiegruppen im Vergleich

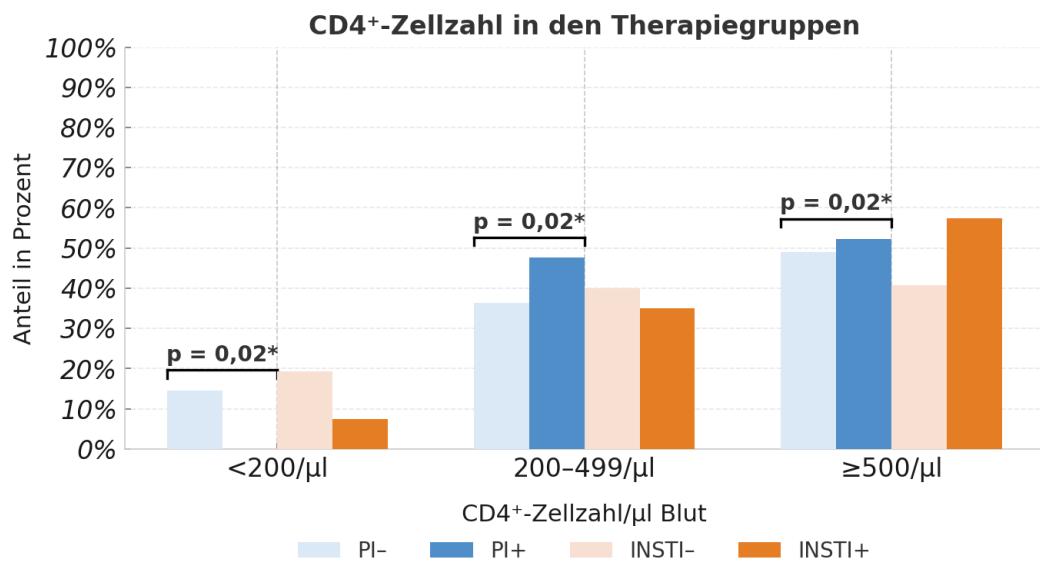


Abb. 18: CD4⁺-Zellzahl in den Therapiegruppen (kategorisiert)

Eine CD4⁺-Zellzahl von ≥ 500 Zellen wurde als immunologischer Therapieerfolg gewertet.

CD4⁺: Cluster of differentiation 4; μl = Mikroliter; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben;
* = $p < 0,05$.

In den Therapiegruppen ohne HAND lagen CD4⁺-Zellzahlen häufiger unter 200 Zellen/ μl als in den Therapiegruppen mit HAND. In der INSTI(+) Gruppe befanden sich 57,5% der Messwerte im als Therapieerfolg gewerteten Bereich von ≥ 500 Zellen. Signifikant häufig ließen sich bei PLWH mit Proteaseinhibitor-Medikation Werte für die CD4⁺-Zellzahl in einer höheren Kategorie messen, wenn eine Form von HAND vorlag ($p = 0,02^*$, $V = 0,20$). Ein Therapieerfolg zeigte sich in der PI-Kohorte unabhängig vom Vorliegen von HAND in etwa der Hälfte der Messungen. Zum Zeitpunkt der ersten Visite bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Therapieerfolg zwischen PI(-) und INSTI(-) Gruppe ($p = 0,16$) bzw. PI(+) und INSTI(+) Gruppe ($p = 0,67$).

3.3.2 Viruslast

Stichprobe

In der vorliegenden Stichprobe wurde zu Therapiebeginn eine durchschnittliche Viruslast von 13.215,24 ($\pm 72.689,26$) RNA-Kopien pro Milliliter Blut gemessen. Etwa 17,3% der Messwerte befanden sich oberhalb des Bereichs von 1000 Kopien/ml. Zwei Drittel der Messwerte für die Virämie fielen in den Zielbereich (virologischer Therapieerfolg) von weniger als 50 Kopien pro Milliliter. Das nachfolgende Kreisdiagramm (Abbildung 18) stellt die Verteilung der Viruslast in der Stichprobe in Kategorien da:

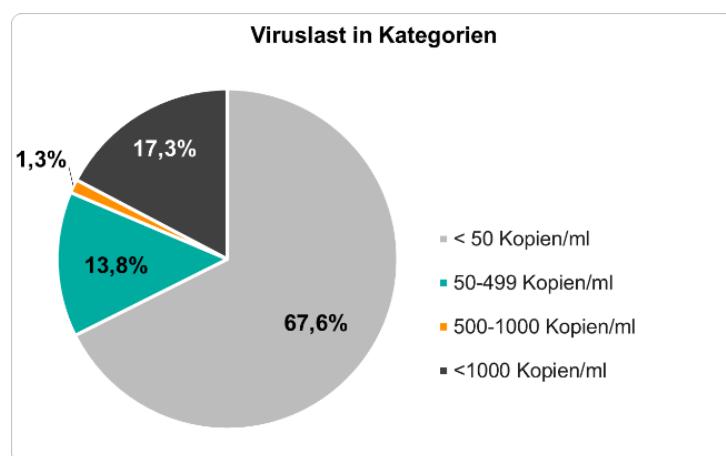


Abb. 19: Viruslast in der Stichprobe (kategorisiert)

Eine Viruslast < 50 RNA-Kopien pro Milliliter Blut wurde als virologischer Therapieerfolg gewertet.
ml = Milliliter; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben.

Gruppen der Therapiekohorten

Mit Ausnahme der INSTI(-) Gruppe ($Mdn = 54,50$) lag die mediane Viruslast in allen Therapiegruppen unterhalb der Nachweisgrenze (<50 Kopien/ml). Die Verteilungsbreite der Messwerte (25% bis 75% Quantil) war in der INSTI(-) Gruppe deutlich höher als in den anderen Therapiegruppen (siehe Tabelle 14).

Ähnlich den immunologischen Befunden zeigten HAND-Betroffene beider Kohorten zu Beginn der Beobachtung hochsignifikant niedrigere Viruslasten im Vergleich zu Patient:innen ohne HAND (PI: $p = 0,002^{**}$, $r = 0,22$; INSTI: $p < 0,001^{***}$, $r = 0,29$). Der statistische Zusammenhang zwischen Viruslast und dem Vorliegen von HAND war gering ($r < 0,30$) und erklärte nur einen kleinen Teil der Variabilität.

Ein virologischer Therapieerfolg (VL <50 Kopien/ml) wurde in den Therapiekohorten zu Beginn hochsignifikant häufiger bei HAND-Betroffenen festgestellt als bei Patient:innen ohne HAND (PI-Kohorte: $p = 0,006^{**}$, $V = 0,19$; INSTI-Kohorte: $p = 0,001^{**}$, $V = 0,26$).

Die Effektstärken des Zusammenhangs lagen im kleinen bis moderaten Bereich. Das Verhältnis der Chancen auf einen virologischen Therapieerfolg war bei HAND-Betroffenen in der PI-Kohorte etwa 4,8-mal höher (OR = 0,21; 95%-KI:[0,06; 0,72]) und in der INSTI-Kohorte etwa 4,2-mal höher (OR = 0,24; 95%-KI:[0,10; 0,56]) als bei neurokognitiv unauffälligen PLWH.

Eine Übersicht der Ergebnisse für die Viruslast in den Subgruppen der Therapiekohorten findet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Viruslast in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn.

Merkmal	Einheit	PI(-) Gruppe (N = 162)	PI(+) Gruppe (N = 44)	p-Wert (PI)	INSTI(-) Gruppe (N = 142)	INSTI(+) Gruppe (N = 40)	p-Wert (INSTI)
Viruslast (HIV-RNA- Kopien/ml)	Mdn (IQR)	0,00 (0,00-65,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,002**	54,50 (0,00-4285,00)	0,00 (0,00-40,00)	<0,001***
Therapieerfolg (<50 Kopien)	n (%)	113 (73,9%)	40 (93,0%)	0,006**	69 (49,3%)	32 (80,0%)	0,001**

Viruslast im Blut in den Therapiegruppen der untersuchten Kohorten. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N/n = Anzahl der gültigen Fälle; RNA = Ribonukleinsäure; ml = Mikroliter; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test. * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Gruppenvergleich zwischen PLWH mit und ohne HAND

Zu Therapiebeginn wiesen Patient:innen mit Integraseinhibitor-basierter Primärtherapie eine größere Verteilungsbreite der Messwerte für die Viruslast auf als PLWH der PI-Kohorte.

Auf Basis der asymptomatischen Signifikanz unterschieden sich die zentralen Tendenzen in den Gruppen ohne HAND ($p = <0,001**$, $r = 0,33$) und mit HAND ($p = 0,03*$, $r = 0,23$) im Mann-Whitney-U-Test (hoch-)signifikant. Die Effektstärke des Zusammenhangs konnte als gering (Gruppen mit HAND) bzw. moderat (Gruppen ohne HAND) beschrieben werden.

Mediane Messwerte waren in allen Gruppen, unabhängig von dem Vorliegen einer Form von HAND, zum Beobachtungsende im Therapiezielbereich anzugeordnen (Mdn: 0,00 oder 1,00).

In der INSTI(-) Gruppe war im Vergleich zur PI(-) Gruppe eine hochsignifikant höhere Verteilungsbreite der Messwerte für die Viruslast zu verzeichnen ($p = 0,001**$, $r = 0,28$). Die Effektstärke näherte sich dem moderaten Bereich an.

In den Therapiegruppen mit HAND-Betroffenen war zum Zeitpunkt der letzten Visite kein statistischer Unterschied feststellbar ($p = 0,76$, $r = 0,07$): Sowohl in der INSTI(+) Gruppe als auch in der PI(+) Gruppe lagen die Messwerte überwiegend im Therapiezielbereich.

In der PI(-) Gruppe wurde im Vergleich zur INSTI(-) Gruppe zu Therapiebeginn ein hochsignifikant höherer Anteil virologischer Therapieerfolge festgestellt (73,9% gegenüber 49,3%, $p <0,001***$, $V= 0,25$). Die Effektstärke des Zusammenhangs wurde als gering bis moderat gewertet. Die Chance auf eine Viruslast <50 Kopien/ml zum Zeitpunkt der ersten Visite war bei neurokognitiv unauffälligen PLWH unter Darunavir-Medikation etwa 2,9-mal höher ($OR = 2,91$; 95%-KI:[1,78; 4,74]).

In der PI(+) Gruppe lagen 93,0% der Messwerte unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, verglichen mit 80,0% in der INSTI(+) Gruppe ($p = 0,11$, $V = 0,14$). Am Ende des Beobachtungszeitraums wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ohne ($p = 0,11$, $V = 0,19$) und mit HAND ($p = 0,59$, $V = 0,11$) festgestellt.

Beschriebene Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Viruslast im Gruppenvergleich zwischen PLWH mit und ohne HAND.

Zeitpunkt	Merkmal	Einheit	PI(-) Gruppe (N = 162)	INSTI(-) Gruppe (N = 142)	p-Wert (ohne HAND)	PI(+) Gruppe (N = 44)	INSTI(+) Gruppe (N = 40)	p-Wert (mit HAND)
Erste Visite	Viruslast (HIV-RNA-Kopien/ml)	Mdn (IQR)	0,00 (0,00-65,00)	54,50 (0,00-4285,00)	<0,001***	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-40,00)	0,03*
	Therapieerfolg (<50 Kopien)	n (%)	113 (73,9%)	69 (49,3%)	<0,001***	40 (93,0%)	32 (80,0%)	0,11
Letzte Visite	Viruslast (HIV-RNA-Kopien/ml)	Mdn (IQR)	0,00 (0,00-1,00)	1,00 (0,00-54,00)	0,001**	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,50)	0,76
	Therapieerfolg (<50 Kopien)	n (%)	53 (82,8%)	55 (70,5%)	0,11	16 (88,9%)	19 (95,0%)	0,59

Viruslast im Blut in den Therapiegruppen mit PLWH mit und ohne HAND im Vergleich. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N/n = Anzahl der gültigen Fälle; RNA = Ribonukleinsäure; ml = Mikroliter; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test und dem Chi-Quadrat-Test. * = p < 0,05 gilt als statistisch signifikant; ** = p < 0,01, *** = p < 0,001.

Eine weiterführende Analyse der Senkung der Viruslast durch die Primärtherapie im Therapieverlauf (Therapiebeginn Zeitpunkt vs. Beobachtungsende) folgt in einem separaten Abschnitt des Ergebnisteils unter Berücksichtigung von Fällen mit mindestens zwei Visiten im Behandlungsverlauf.

3.4 Neuropsychologische Testergebnisse

Neuropsychologische Testverfahren entsprachen den Empfehlungen der Konsensuskonferenz von 2005 zur standardisierten Diagnostik von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (Antinori et al., 2007). Die durch die verwendeten Tests vordergründig abgebildeten kognitiven Funktionsdomänen wurden in Tabelle 16 zusammengefasst und nachfolgend separat untersucht (Arendt & Nolting, 2012).

Tabelle 16: Erfasste Funktionsdomänen der neuropsychologischen Testbatterie.

Funktionsdomäne	Neuropsychologischer Test
Sprachliche Fähigkeiten (verbale und semantische Wortflüssigkeit)	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT): formal-lexikalisch (S-Wörter-Test), semantisch-kategorial (Vornamen-Test)
Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Aufmerksamkeit, Psychomotorische Geschwindigkeit)	Trail Making Test A (TMT A), Digit Symbol Test (DST)
Exekutivfunktion	Stroop Color and Word Test (SCWT), Trail Making Test B (TMT B)
Motorische Fähigkeit (visuell-motorische-Koordination) *	Grooved Pegboard Test (GPT)

*: Motorische Fähigkeiten sind zudem in der Leistungsserie nach Arendt, Hefter et al. 1990 erfasst und werden im Ergebnisteil für die elektrophysiologische Untersuchung dargestellt.

Referenzwerte für ein pathologisches neuropsychologisches Testergebnis waren für die verwendeten Tests beschrieben. In der Stichprobe wurden pathologische neuropsychologische Testergebnisse am häufigsten im Bereich der sprachlichen Fähigkeiten sowie für den *Digit Symbol Test* diagnostiziert. Mittlere bzw. mediane Testergebnisse sowie der Anteil pathologischer Resultate innerhalb der Stichprobe sind in Tabelle 17 aufgeführt:

Tabelle 17: Neuropsychologischer Testergebnisse in der Stichprobe.

Neuropsychologischer Test	Einheit	Path.	Mittelwert (SD)	Median (25% - 75% Quantil)	Anteil path. Ergebnisse
RWT formal-lexikalisch	PR	≤ 16	39,26 (± 26,12)	25 (16-50)	73 (29,1%)
RWT semantisch-kategoriall	PR	≤ 16	52,51 (± 30,36)	50 (25-84)	53 (20,8%)
DST	PR	≤ 16	56,88 (± 32,51)	63 (25-91)	56 (20,4%)
TMT A	PR	≤ 10	59,24 (± 28,16)	74 (50-90)	26 (11,9%)
TMT B	PR	≤ 10	58,59 (± 28,52)	75 (25-90)	27 (12,4%)
GPT dominante Hand	sek.	≥ 2SD	69,15 (± 22,48)	63,5 (57-75)	29 (10,6%)
GPT nicht-dominante Hand	sek.	≥ 2SD	74,99 (± 24,05)	69,5 (63-80)	24 (8,8%)
SCWT T-SEL	PR	<20/>80	53,64 (±10,21)	53 (47-59)	1 (0,4%)
SCWT T-NOM	PR	<20/>80	52,37 (±10,75)	53 (44,5-59,5)	1 (0,4%)

Mittlere und mediane neuropsychologische Testergebnisse sowie prozentualer Anteil pathologischer Testergebnisse in der Stichprobe; RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test; DST = *Digit Symbol Test*; TMT = *Trail Making Test*; GPT = *Grooved Pegboard Test*; SCWT = *Stroop Color and Word Test*; Path. = pathologisch; PR = Prozentrang; SD = Standardabweichung; sek. = Sekunden; N/n = Anzahl gültiger Fälle; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben.

Sprachliche Fähigkeiten

PLWH zeigten in neurokognitiven Testverfahren vermehrt Defizite im Bereich sprachlicher Fähigkeiten (Ivanova et al., 2023). Sprachliche Beeinträchtigungen waren in der untersuchten Stichprobe häufig quantitativ: fast 30% der erhobenen Testergebnisse für die formal-lexikalische Wortflüssigkeit waren pathologisch. Für die formal-lexikalische Wortflüssigkeit waren die medianen Prozentränge zu Therapiebeginn bei PLWH höher, bei denen keine Form von HAND vorlag (↑ bessere mediane quantitative Wortflüssigkeit). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Ein Fünftel der Testergebnisse für die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit befand sich außerhalb des Normbereichs. In der semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit erreichten die Studienteilnehmer:innen beider Kohorten insgesamt bessere mediane Resultate, wobei geringfügige, statistisch nicht signifikante Unterschiede innerhalb der Verteilungsbreite der Messwerte vorlagen.

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurde anhand des TMT A und des DST beurteilt. Ein Fünftel der Testergebnisse der Stichprobe für den DST befanden sich hierbei im pathologischen Bereich. Patient:innen ohne HAND zeigten zu Therapiebeginn und zum Ende der Beobachtung überwiegend eine höhere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als HAND-Betroffene. Der Mann-Whitney-U-Test war statistisch nicht signifikant.

Exekutivfunktion

Exekutivfunktionen im Sinne einer kognitiven *top-down* Regulation, ermöglichen ein zielorientiertes Handeln und wurden in den Therapiegruppen mit Hilfe des *Trail Making Test B* (TMT B) und des *Stroop Color and Word Test* (SCWT) beurteilt. Zu Therapiebeginn lagen in der INSTI-Kohorte in den neuropsychologischen Tests für die Exekutivfunktion höhere mediane Prozentränge vor, wenn eine Form von HAND vorlag. Der Unterschied war für T-NOM des SCWT statistisch hochsignifikant bei moderater Effektstärke ($p = 0,005^{**}$, $r = 0,31$). In der PI-Kohorte waren, für den TMT B und signifikant für T-SEL des SCWT ($p = 0,049^*$, $r = 0,15$), mediane Prozentränge bei Patient:innen ohne HAND höher als bei Patient:innen mit HAND.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 18:

Tabelle 18:
Sprachliche Fähigkeiten, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn.

Neuropsych. Test	Einheit (PR)	PI(-) Gruppe N = 162	PI(+) Gruppe N = 44	p-Wert (PI)	INSTI(-) Gruppe N = 142	INSTI(+) Gruppe N = 40	p-Wert (INSTI)
RWT formal-lex.	Mdn (IQR)	27,5 (16-50)	25 (10-50)	0,14	50 (16-50)	25 (16-50)	0,89
RWT sem.-kateg.	Mdn (IQR)	50 (25-84)	50 (10-84)	0,38	50 (25-75)	50 (16-84)	0,90
TMT A	Mdn (IQR)	75 (50-90)	50 (25-82,5)	0,29	50 (50-90)	50 (25-82,5)	0,48
DST	Mdn (IQR)	63 (37-91)	50 (12,5-79,5)	0,07	63 (31-91)	50 (25-91)	0,62
TMT B	Mdn (IQR)	75 (25-90)	50 (25-75)	0,26	62,5 (25-90)	75 (50-90)	0,83
SCWT T-SEL	Mdn (IQR)	54 (48,5-60)	49,5 (47-57)	0,049*	51 (47-57)	56,5 (48-62,5)	0,10
SCWT T-NOM	Mdn (IQR)	53 (44,5-59)	55 (45,5-62,5)	0,35	50 (42-56)	57 (47-60)	0,005**

Mediane Testergebnisse für Regensburger Wortflüssigkeits-Tests (RWT), hier formal-lexikalische und semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit, für den *Digit Symbol Test* (DST), *Trail Making Test A* und *B* (TMT A/B) und den *Stroop Color and Word Test* (SCWT). PR = Prozentrang; Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N = Anzahl der gültigen Fälle. Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test. * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Motorische Fähigkeiten

Bei HAND-Betroffenen konnte eine längere Bearbeitungsdauer im *Grooved Pegboard Test* zu Therapiebeginn beobachtet werden. Der Unterschied war innerhalb der INSTI-Kohorte im Mann-Whitney-U-Test für die dominante Hand hochsignifikant ($p = 0,009^{***}$, $r = 0,28$) und für die nicht-dominante Hand signifikant ($p = 0,03^*$, $r = 0,23$) bei gering bis moderater Effektstärke (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Motorische Fähigkeiten in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn.

Neuropsych. Test	Einheit (Sekunden)	PI(-) Gruppe N = 162	PI(+) Gruppe N = 44	p-Wert (PI)	INSTI(-) Gruppe N = 142	INSTI(+) Gruppe N = 40	p-Wert (INSTI)
GPT dom. Hand	Mdn (IQR)	62 (56-74)	67,5 (59-73)	0,29	62 (57-72)	69 (60-88)	0,009***
GPT n.-dom. Hand	Mdn (IQR)	68 (62-79)	73,5 (64-81)	0,27	68 (64-77,5)	73 (68-103)	0,03*

Mediane Testergebnisse für den *Grooved Pegboard Test* (GPT) für die dominante und nicht-dominante Hand in Sekunden. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N = Anzahl der gültigen Fälle. Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass PLWH ohne eine Form von HAND, gegenüber Patient:innen mit bekannten neurokognitiven Defiziten, in den durchgeführten neuropsychologischen Tests in der Regel (jedoch nicht ausnahmslos) zu Therapiebeginn erwartungsgemäß bessere mediane Resultate erzielten. Signifikante Unterschiede waren für den GPT beidseits sowie für ein Teilergebnis des SCWT (T-NOM) in der INSTI-Kohorte nachweisbar.

Pathologische neuropsychologische Ergebnisse

Pathologische neuropsychologische Testergebnisse waren in den Therapiekohorten prozentual häufiger bei PLWH mit einer Form von HAND feststellbar. Der Unterschied war nur in der PI-Kohorte für die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit zum Beobachtungsbeginn signifikant ($p = 0,04^*$, $V = 0,17$; OR = 2,48; 95%-KI:[1,08; 5,71]). Darüber hinaus zeigte der Exakte Test nach Fisher für die erste und letzte Visite keine signifikanten Ergebnisse. In Abbildung 20 dargestellt sind die relativen Häufigkeiten pathologischer Testergebnisse zum Zeitpunkt der ersten Visite.

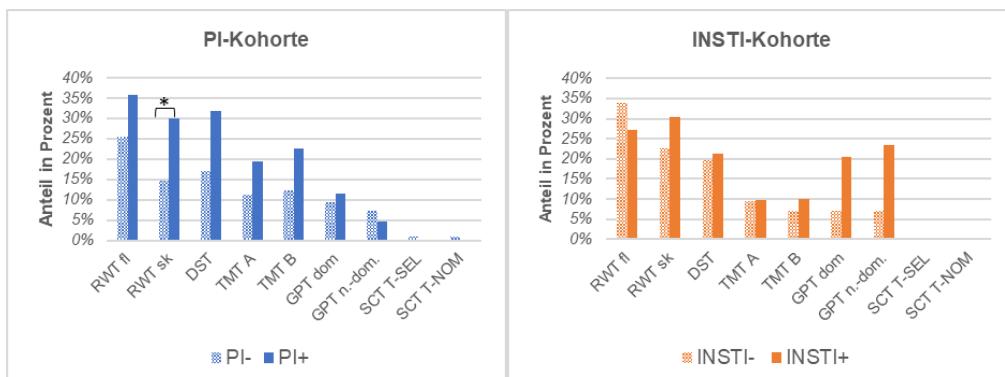


Abb. 20: Häufigkeit pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse in den Therapiekohorten
RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test; DST: *Digit Symbol Test* (dominante und nicht-dominante Hand); TMT: *Trail Making Test*; GPT: *Grooved Pegboard Test*; SCWT: *Stroop Color and Word Test*; Prozentanteil bezogen auf valide Angaben; *: $p < 0,05$.

Gruppenvergleich zwischen PLWH mit und ohne HAND

Im Gruppenvergleich zwischen PLWH mit und ohne HAND ergaben sich im Mann-Whitney-U-Test überwiegend keine signifikanten Unterschiede für mediane neuropsychologische Testergebnisse. Pathologische neuropsychologische Testergebnisse zeigten sich für die sprachlichen Fähigkeiten sowie den DST häufiger in der INSTI(-) Gruppe, für den TMT A und B häufiger in der PI(-) Gruppe.

In der INSTI(+) Gruppe lagen zum Zeitpunkt der ersten Visite weniger häufig pathologische Ergebnisse für die formal-lexikalische Wortflüssigkeit, den GPT sowie den TMT A und B vor als in der PI(+) Gruppe. Der Unterschied war im exakten Test nach Fisher statistisch nicht signifikant.

Im Bereich der motorischen Fähigkeiten (GPT) lagen zu Beginn weniger häufig pathologische Testergebnisse in der PI(+) Gruppe für die dominante und signifikant für die nicht-dominante Hand ($p = 0,02^*$, $V = 0,28$; $OR = 0,15$; 95%-KI:[0,03; 0,79]) im Vergleich zur INSTI(+) Gruppe vor. Eine ähnliche Tendenz (weniger häufig pathologische Testergebnisse im Vergleich zur INSTI(+) Gruppe) ließ sich auch für das Ende der Beobachtung sowohl für die dominante Hand als auch signifikant für die nicht-dominante Hand ($p = 0,045^*$, $V=0,37$; $OR = 0,08$; 95%-KI:[0,00-1,64]) nachweisen. Zum Ende der Beobachtung war in der PI(+) Gruppe zudem die mediane Bearbeitungszeit für den GPT für die dominante Hand signifikant kürzer als in der INSTI(+) Gruppe ($p = 0,03^*$, $r = 0,37$). Tabelle 20 fasst die signifikanten Ergebnisse für die motorischen Fähigkeiten zusammen:

Tabelle 20: Signifikante Ergebnisse für neuropsychologische Tests im Gruppenvergleich.

Zeitpunkt	Neuropsych. Test	Einheit	PI(+) Gruppe (N = 44)	INSTI(+) Gruppe (N = 40)	p-Wert (mit HAND)
Erste Visite	GPT n.-dom. Hand (pathologisch)	n (%)	2 (4,5%)	8 (23,5%)	0,02*
Letzte Visite	GPT dom. Hand (Sekunden)	Mdn (IQR)	61,00 (56,00-70,00)	74,00 (64,00-78,00)	0,03*
	GPT n.-dom. Hand (Pathologisch)	n (%)	0 (0,0%)	4 (23,5%)	0,0045*

Mediane Bearbeitungszeit in Sekunden und prozentuale Häufigkeit pathologischer Testergebnisse für den Grooved Pegboard Test (GPT) für die dominante und nicht-dominante Hand in Sekunden: signifikante Ergebnisse im Gruppenvergleich zum Therapiebeginn und Beobachtungsende. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N/n = Anzahl der gültigen Fälle; % = Prozent. Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fisher. * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

3.5 Elektrophysiologische Testergebnisse

Stichprobe

HIV-Erkrankte der untersuchten Stichprobe zeigten in den schnellstmöglichen, willkürlichen, isometrischen Zeigefingerextensionen (kurz: MRC) im Mittel prolongierte Reaktions- und Kontraktionszeiten (siehe Tabelle 21). Lagen die Ergebnisse außerhalb der zweifachen Standardabweichung ($> 2 \text{ SD}$) des Mittelwerts HIV-negativer Vergleichsprobanden, wurden diese als pathologisch gewertet (von Giesen et al., 1994). Die *time to peak of most rapid contraction* (CT) war in über der Hälfte der Messungen der Stichprobe abnorm.

Tabelle 21: MRC-Messungen in der Stichprobe.

Parameter	MRC rechte Hand			MRC linke Hand		
	Mittelwert (SD) in ms	>2SD in Prozent	Referenzwert in ms	Mittelwert (SD) in ms	>2SD in Prozent	Referenzwert in ms
RT	202,84 ($\pm 93,17$)	33,7%	$\leq 196,9$	201,79 ($\pm 102,60$)	29,1%	$\leq 199,2$
CT	175,58 ($\pm 70,35$)	55,1%	$\leq 155,4$	186,99 ($\pm 81,17$)	57,7%	$\leq 163,8$

Schnellstmögliche, willkürliche, isometrische Zeigefingerextensionen (most rapid voluntary isometric index finger contractions, MRC) in der Stichprobe für die rechte und linke Hand. Dargestellt sind mittlere Messwerte für die RT (*reaction time*) und CT (*time to peak of most rapid contractions*) sowie die prozentuale Häufigkeit pathologischer Messergebnisse. Angegeben sind Referenzwerte HIV-negativer Vergleichsprobanden (modifiziert nach von Giesen et al., 1994). SD = Standardabweichung; ms = Millisekunden; % = Prozent (valider Prozentsatz).

Therapiekohorten

In der INSTI-Kohorte waren Mittelwerte und Mediane der MRC niedriger und folglich die Reaktions- und Kontraktionszeit kürzer als in der PI-Kohorte. Testergebnisse waren zudem in der INSTI-Kohorte weniger häufig pathologisch als in der PI-Kohorte (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: MRC-Messungen in den Therapiekohorten.

PI-Kohorte				INSTI-Kohorte			
MRC (ms)	Mittelwert (SD)	Median (25% - 75% Quantil)	>2SD	Mittelwert (SD)	Median (25% - 75% Quantil)	>2SD	
RT RH	207,95 ($\pm 95,20$)	183,00 (166,00- 219,60)	36,9%	196,93 ($\pm 90,67$)	173,00 (148,10- 207,75)	28,6%	
RT LH	203,78 ($\pm 94,68$)	180,19 (161,00- 212,00)	33,0%	199,51 ($\pm 111,20$)	170,00 (150,77- 198,96)	23,6%	
CT RH	180,60 ($\pm 73,99$)	163,50 (128,00- 213,75)	55,8%	169,73 ($\pm 65,57$)	159,72 (126,35- 194,00)	51,6%	
CT LH	192,29 ($\pm 74,38$)	179,00 (144,25- 217,00)	59,7%	180,88 ($\pm 88,17$)	167,45 (136,50- 205,50)	53,3%	

Schnellstmögliche, willkürliche, isometrische Zeigefingerextensionen (MRCs): mittlere und mediane Reaktions- und Kontraktionszeit sowie prozentuale Häufigkeit pathologischer Messergebnisse in den Therapiekohorten. RT = *reaction time*; CT = *time to peak of most rapid contractions*; RH = rechte Hand; LH = linke Hand; SD = Standardabweichung; ms = Millisekunden; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben.

Erwartungsgemäß wiesen PLWH in beiden Therapiekohorten zu Therapiebeginn längere mediane Reaktions- und Kontraktionszeiten in den MRC auf, wenn eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung vorlag. In der INSTI-Kohorte war der Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne HAND im Mann-Whitney-U-Test zu Therapiebeginn hochsignifikant bei geringer bis mäßiger Korrelation zwischen den Variablen (RT rechts: $p = 0,001^{**}$, $r = 0,24$; RT links: $p = 0,001^{**}$, $r = 0,24$; CT rechts: $0,003^{**}$, $r = 0,22$; CT links: $0,005^{**}$, $r = 0,21$). In der PI-Kohorte konnte für die CT-Werte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (CT rechts: $p = 0,03^*$, $r = 0,15$; CT links: $0,002^{**}$, $r = 0,22$).

HAND-Betroffene erzielten häufiger pathologische elektrophysiologische Ergebnisse als Patient:innen ohne HAND. In der INSTI-Kohorte war der Unterschied zu Therapiebeginn für die RT und CT beidseits statistisch signifikant. Die Odds Ratios für das Auftreten eines pathologischen Ergebnisses lagen dabei zwischen 1,90 und 3,25.

In der PI-Kohorte war der exakte p-Wert zum Zeitpunkt der ersten Visite für die CT links hochsignifikant ($p = 0,001^{**}$, $V = 0,23$; OR = 0,26; 95%-KI: [0,12; 0,61]).

Die Effektstärken des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines pathologischen elektrophysiologischen Messergebnisses bei einer Form von HAND waren klein bis moderat. Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23:
Ergebnisse der MRC-Messungen in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn.

MRCs	Einheit (ms)	PI(-) Gruppe N = 162	PI(+) Gruppe N = 44	p-Wert (PI)	INSTI(-) Gruppe N = 142	INSTI(+) Gruppe N = 40	p-Wert (INSTI)
RT rechts	Mdn (IQR)	182,50 (166,00-213,50)	190,00 (162,50-251,00)	0,25	165,50 (145,31-195,50)	196,00 (165,50-291,50)	0,001**
>2SD	n (%)	55 (34,4%)	21 (47,7%)	0,12	32 (23,5%)	20 (50,0%)	0,003**
RT links	Mdn (IQR)	180,00 (159,00-207,00)	183,00 (164,50-236,00)	0,15	166,00 (147,00-192,00)	189,50 (160,00-293,50)	0,001**
>2SD	n (%)	49 (30,6%)	19 (43,2%)	0,15	26 (18,8%)	17 (42,5%)	0,003**
CT Rechts	Mdn (IQR)	160,50 (126,00-207,00)	186,00 (144,50-235,50)	0,03*	153,10 (122,75-182,50)	183,50 (147,00-222,50)	0,003**
>2SD	n (%)	87 (54,4%)	28 (63,6%)	0,31	66 (48,9%)	28 (70,0%)	0,02*
CT links	Mdn (IQR)	170,00 (141,50-210,00)	200,00 (172,50-243,50)	0,002**	163,00 (128,00-197,00)	188,50 (161,31-224,50)	0,005**
>2SD	n (%)	87 (54,4%)	36 (81,8%)	0,001**	67 (48,9%)	30 (75,0%)	0,004**

Mediane Reaktions- und Kontraktionszeiten in Millisekunden und prozentuale Häufigkeit pathologischer Testergebnisse in den MRC-Messungen für die linke und rechte Hand in den Gruppen der Therapiekohorten.

RT = reaction time; CT = time to peak of most rapid contractions; Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N = Anzahl der gültigen Fälle; % = Prozent. Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fisher. * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Gruppenvergleich zwischen PLWH mit und ohne HAND

Zum Zeitpunkt der ersten Visite waren in der INSTI(-) Gruppe Messwerte für die MRC geringer als in der PI(-) Gruppe. Für die RT war der Unterschied sowohl für die rechte ($p < 0,001^{***}$) als auch für die linke Hand ($p = 0,001^{**}$) statistisch hochsignifikant. Die Effektstärke näherte sich einem moderaten Bereich an ($r = 0,22$ bzw. $r = 0,20$). In den Therapiegruppen mit HAND-Betroffenen waren die Mediane in der INSTI(+) Gruppe überwiegend geringer oder mit der PI(+) Gruppe vergleichbar. Zum Ende des Beobachtungszeitraums war die mediane CT auf der linken Seite in der INSTI(-) Gruppe statistisch signifikant geringer als in der PI(-) Gruppe ($p = 0,02^*$, $r = 0,19$).

Übrige Mediane waren in der INSTI(-) Gruppe geringfügig niedriger als in der PI(-) Gruppe (ohne statistische Signifikanz).

Im Median zeigten PLWH mit HAND zum Ende der Beobachtung nicht signifikant kürzere CT-Zeiten unter Integrasehemmer-Medikation als unter einer Primärtherapie mit Darunavir. Signifikante Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind in Tabelle 24 zusammengefasst:

Tabelle 24: Signifikante Ergebnisse für MRC-Messungen im Gruppenvergleich.

Zeitpunkt	Parameter	Einheit (ms)	PI(-) Gruppe (N = 162)	INSTI(-) Gruppe (N = 142)	p-Wert (ohne HAND)
Erste Visite	RT rechts	Mdn (IQR)	182,50 (166,00-213,50)	165,50 (145,31-195,50)	>0,001***
	RT links	Mdn (IQR)	180,00 (159,00-207,00)	166,00 (147,00-192,00)	0,001**
	>2SD	n (%)	49 (30,6%)	26 (18,8%)	0,02*
Letzte Visite	CT links	Mdn (IQR)	168,00 (139,64-215,00)	151,00 (131,31-175,95)	0,02*

Mediane Reaktions- und Kontraktionszeiten in Millisekunden und prozentuale Häufigkeit pathologischer Testergebnisse in den MRC-Messungen für die linke und rechte Hand in den Therapiegruppen mit Patient:innen ohne HIV-assoziierte neurokognitive Störung (HAND).

RT = reaction time; CT = time to peak of most rapid contractions; Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; N = Anzahl der gültigen Fälle; % = Prozent. Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fisher. * = $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

In der INSTI(-) Gruppe waren sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Beobachtung ein geringerer Anteil pathologischer elektrophysiologischer Untersuchungen detektierbar als die PI(-) Gruppe (siehe Abbildung 21). Zu Therapiebeginn war der Unterschied im exakten Test nach Fisher für die RT der linken Hand statistisch signifikant bei geringer Effektstärke ($p = 0,02^*$, V = 0,14; OR = 1,90; 95%-KI: [1,10; 3,27]).

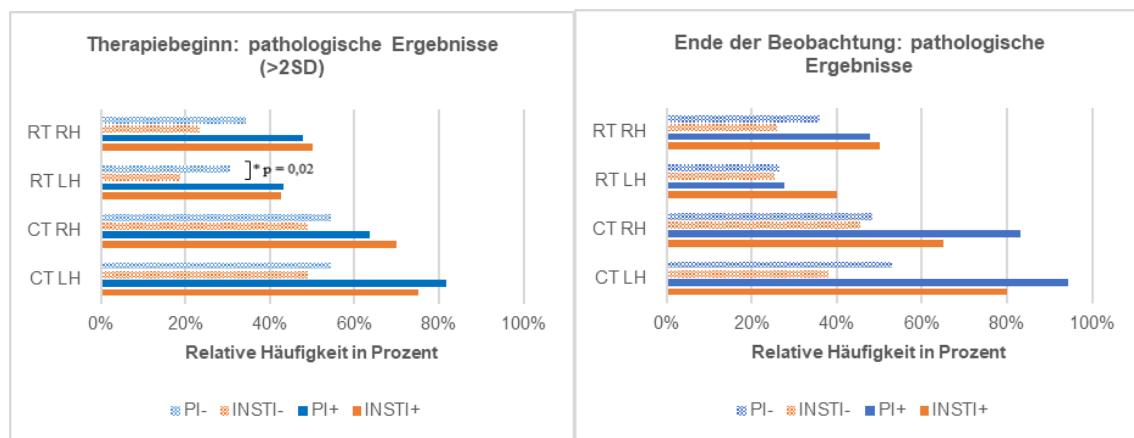


Abb. 21: Prozentuale Häufigkeit pathologischer elektrophysiologischer Testergebnisse in den Therapiegruppen

Schnellstmögliche, willkürliche, isometrische Zeigefingerextensionen (MRCs): prozentuale Häufigkeit pathologischer Messergebnisse in den Therapiegruppen zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraums. RT = reaction time; CT = time to peak of most rapid contractions; RH = rechte Hand; LH = linke Hand; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben. * = $p < 0,05$.

3.6 Effekt der Primärtherapie im zeitlichen Verlauf

In der Stichprobe waren für 46,9% der Fälle (n = 182) zwei oder mehr Visiten dokumentiert. Diese Fälle (PI-Kohorte: n = 82; INSTI-Kohorte: n = 100) wurden für die Analyse der laborchemischen, neuropsychologischen und elektrophysiologischen Effekte der Primärtherapieregime im zeitlichen Verlauf berücksichtigt. Die mittlere Einnahmedauer der Primärtherapie lag in der PI-Kohorte bei 30,55 (\pm 38,58) und in der INSTI-Kohorte bei 39,34 (\pm 33,43) Monaten. Dies entsprach einem mittleren Beobachtungszeitraum von etwa 132 bzw. 171 Wochen.

3.6.1 Laborchemische Ergebnisse

Immunologische Resultate

Die mediane CD4+-Zellzahl stieg in den Therapiegruppen INSTI(-), INSTI(+) und PI(-) zwischen erster und letzter Visite signifikant an:

Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test war die Zunahme der CD4+-Zellzahl bei PLWH ohne HAND im zeitlichen Verlauf statistisch hochsignifikant (INSTI(-) Gruppe: $p = 0,001^{**}$; PI(-) Gruppe: $p < 0,001^{***}$). Für beide Gruppen ergab sich eine mittlere bis große Effektstärke ($r = 0,44$ bzw. $r = 0,47$), was auf eine klinisch relevante Verbesserung der CD4+-Zellzahl hinwies.

In den Therapiegruppen mit HAND nahm die CD4+-Zellzahl in der INSTI(+) Gruppe signifikant ($p = 0,02^*$, $r = 0,65$) und im Vergleich zur PI(+) Gruppe ($p = 0,22$, $r = 0,25$) deutlich stärker zu. In den Gruppen mit Patient:innen unter Integrasehemmer-basierter cART wurden zum Ende der Beobachtungszeit höhere mediane CD4+-Zellzahlen erfasst als in den Gruppen mit PLWH unter Darunavir-Medikation, wie in Abbildung 22 graphisch dargestellt.

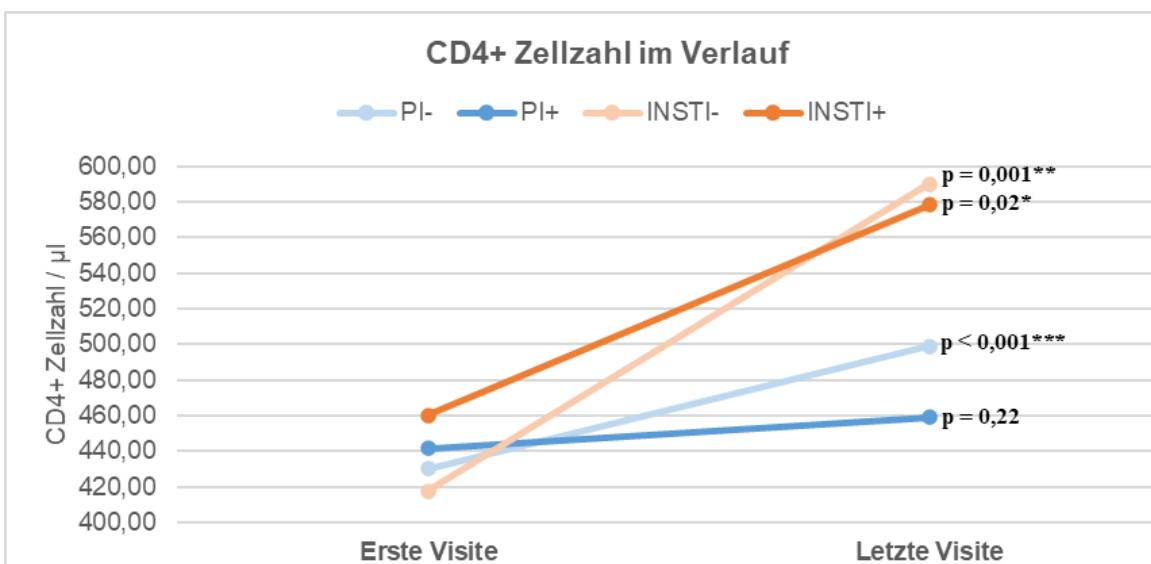


Abb. 22: CD4+ Zellzahl in den Therapiegruppen im zeitlichen Verlauf

Therapiegruppen mit Patient:innen ohne (-) bzw. mit (+) HIV-assozierter neurokognitiver Störung (HAND) mit primärer antiretroviraler Kombinationstherapie mit Proteaseinhibitor (PI) bzw. Integraseinhibitor (INSTI). CD4+ = Cluster of differentiation 4; µl = Mikroliter; % = Prozent; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

Dargestellte Ergebnisse basieren auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Zur besseren Übersicht werden die Gruppenbezeichnungen im Folgenden nicht erneut aufgeführt.

Immunologischer Therapieerfolg im zeitlichen Verlauf

Mit Hilfe des McNemar Tests konnte eine Verbesserung in Bezug auf den immunologischen Therapieerfolg („zu Beginn kein Therapieerfolg“ → „Therapieerfolg zum Beobachtungsende“) in den Therapiegruppen untersucht werden.

In der INSTI-Kohorte war dieser *Shift* höher als in der PI-Kohorte. In der INSTI(-) Gruppe lag er bei 39,4% ($p = 0,10$) im Vergleich zu 25% in der PI(-) Gruppe ($p = 0,12$). Der größte Anteil verbesserter Werte von 50% konnte in der INSTI(+) Gruppe ($p = 0,50$) beobachtet werden, während in der PI(+) Gruppe der Anteil mit 20% ($p = 1,00$) am geringsten war. Da keine statistische Signifikanz vorlag, konnten die Ergebnisse nicht auf die Zielpopulation übertragen werden.

Das folgende Kreisdiagramm (Abbildung 23) verdeutlicht, dass in den Gruppen mit Integrasehemmer-basierter cART der Anteil verbesserter Messwerte sowie der Anteil eines konstanten Therapieerfolgs (≥ 500 CD4+-Zellen) höher war als in den Gruppen, die eine Primärtherapie mit Proteasehemmer erhielten:

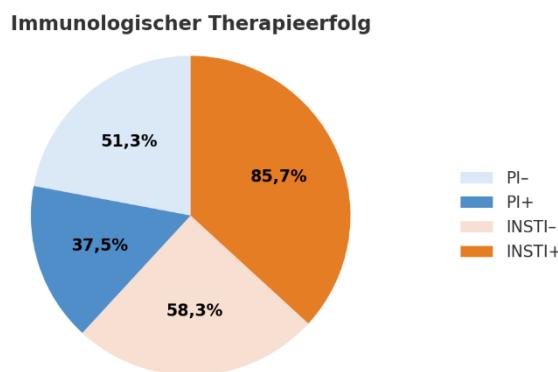


Abb. 23: Stabiler immunologischer Therapieerfolg und Verbesserung in den Therapiegruppen
Prozentualer Anteil der Messwerte für die CD4+ Zellzahl, die stabil ≥ 500 lagen bzw. sich verbesserten (< 500 → ≥ 500). % = Prozent.

Virologische Resultate

Die Virämie nahm zwischen erster und letzter Visite in der PI(-) Gruppe hochsignifikant ($p < 0,001^{**}$, $r = 0,43$) und in der INSTI(-) Gruppe ($p = 0,04^*$, $r = 0,26$) signifikant ab. Die Effektstärke nach Cohen war für die Reduktion der Viruslast moderat. In den Therapiegruppen mit HAND konnte eine Verengung der Verteilungsbreite der Messwerte im Verlauf beobachtet werden. Diese war für die PI(+) Gruppe signifikant ($p = 0,04^*$, $r = 0,26$) bei moderater Effektstärke. Die mediane Viruslast hatte bei HAND-Betroffenen sowohl zu Beginn als auch am Ende der Beobachtungszeit den Wert null. Die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sind in Tabelle 25 aufgeführt:

Tabelle 25: Viruslast im zeitlichen Verlauf.

Therapiegruppe	Mediane Viruslast (25% - 75% Quantil)		p-Wert (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)
	Erste Visite	Letzte Visite	
PI(-) Gruppe	40,00 (0,00 - 359,50)	0,00 (0,00 - 20,75)	< 0,001***
INSTI(-) Gruppe	88,00 (1,00 - 2000,00)	1,00 (0,00 - 53,25)	0,04*
PI(+) Gruppe	0,00 (0,00 - 279,75)	0,00 (0,00 - 1,00)	0,04*
INSTI(+) Gruppe	0,00 (0,00 - 2,50)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,47

Mediane Viruslast in RNA-Kopien pro Milliliter Plasma in den Therapiegruppen im zeitlichen Verlauf; RNA = Ribonukleinsäure; % = Prozent; * = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$.

Virologischer Therapieerfolg im zeitlichen Verlauf

In allen Therapiegruppen lag ein hoher Anteil der Messwerte für die Viruslast sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Beobachtung stabil unterhalb der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien pro Milliliter (siehe Abbildung 24).

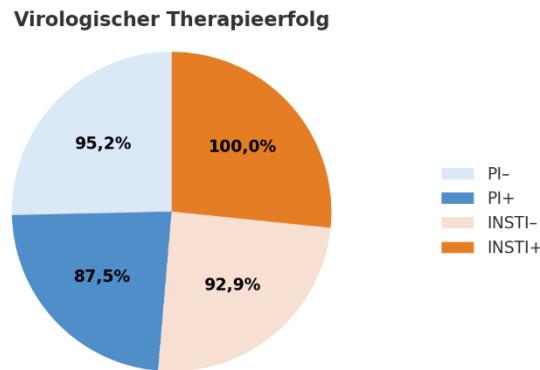


Abb. 24: Stabiler virologischer Therapieerfolg in den Therapiegruppen

Anteil der Messwerte für die Viruslast, die stabil < 50 RNA-Kopien pro Milliliter lagen.
RNA= Ribonukleinsäure; % = Prozent.

Die erfolgreiche Reduktion der Viruslast (≥ 50 Kopien $\rightarrow < 50$ Kopien) war in Therapiegruppen ohne HAND-Betroffene jeweils hochsignifikant ($p < 0,001^{***}$). In der PI(-) Gruppe kam es in 60% und in der INSTI(-) Gruppe zu 54,5% der Fälle zu einer Verbesserung der initialen Messwerte hin zu Werten < 50 Kopien.

3.6.2 Neuropsychologische Ergebnisse

Nachfolgend wurde der Einfluss der untersuchten Primärtherapien auf die neuropsychologischen Testergebnisse im Behandlungsverlauf analysiert. Berücksichtigt wurden Fälle mit zwei oder mehr Visiten unter Medikamenteneinnahme. Mit Hilfe einer manuellen Fallanalyse konnte das Auftreten der untersuchten Merkmale korrekt erfasst und systematisch kategorisiert werden. Aufgrund der Komplexität des Datensatzes und der variierenden Dokumentationsform war für diesen Auswertungsschritt keine automatisierte Datenextraktion möglich.

Prophylaktische Neuroeffizienz der Primärtherapie

Um die „prophylaktische Neuroeffizienz“ der Primärtherapie zu untersuchen, wurde bei zum Behandlungsbeginn neurokognitiv unauffälligen PLWH das Vorliegen von ≥ 2 pathologischen neuropsychologischen Testergebnissen im Behandlungsverlauf bestimmt (Diagnosekriterium für HAND). Ein geringer Übergang (*Shift*) hin zu zwei oder mehr pathologischen Testergebnissen konnte als Hinweis für einen prophylaktischen Nutzen der Primärtherapie in Bezug auf das Auftretens von HAND gewertet werden (siehe Abbildung 25).

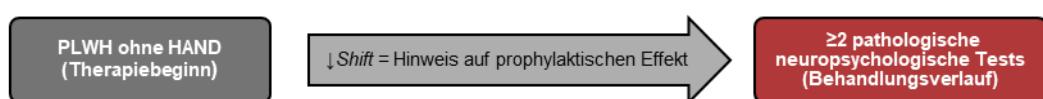


Abb. 25: Prophylaktische Neuroeffizienz der Primärtherapie

HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung; PLWH = people living with HIV.

In der Therapiegruppe mit Integrasehemmer traten bei n = 13 PLWH im Behandlungsverlauf ≥ 2 pathologische neuropsychologische Testergebnisse bzw. eine Form von HAND auf im Vergleich zur n = 23 Fällen in der Gruppe mit Proteasehemmer-Medikation (siehe Abbildung 26).

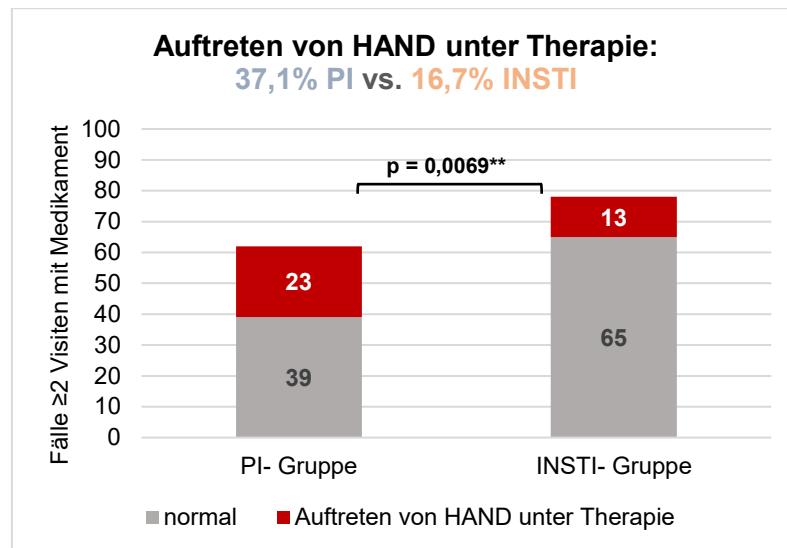


Abb. 26: Auftreten von HAND unter Primärtherapie bei initial neurokognitiv gesunden PLWH
Dargestellt ist die Anzahl gültiger Fälle; HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung; PLWH = *people living with HIV*; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben; **= p < 0,01.

Unter primärer cART stabilisierten oder verbesserten sich neurokognitive Funktionen bei PLWH ohne HAND im zeitlichen Verlauf überwiegend. Signifikante Ergebnisse ergaben sich für den Digit Symbol Test ($p = 0,01^*$) unter Integrasehemmer-basierter cART sowie den Trail Making Test Teil B ($p = 0,02^*$) unter Darunavir-Medikation bei mittlerem bis großem Effekt vor dem Hintergrund einer kleinen Stichprobengröße.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von HAND war in der INSTI(-) Gruppe geringer als in der PI(-) Gruppe (ca. 16,7% vs. 37,1%). Folglich ließ sich eine höhere „prophylaktischen Neuroeffizienz“ der Primärtherapie mit Integrasehemmern vermuten. Der Zusammenhang zwischen der Art der Therapie und dem *Shift* von neurokognitiv gesund hin zu pathologisch war im exakten Test nach Fisher statistisch hochsignifikant ($p = 0,0069^{**}$, OR = 2,95; 95%-KI: [1,34; 6,48]). Die Chance, im Therapieverlauf eine HIV-assoziierte neurokognitive Störung zu entwickeln, war in der PI(-) Gruppe 2,95-mal höher als in der INSTI(-) Gruppe.

Unter den im Behandlungsverlauf neurokognitiv unauffälligen PLWH war bei n = 40 Fällen in der INSTI(-) Gruppe und bei n = 15 Fällen in der PI(-) Gruppe die neuropsychologische Testbatterie nicht im Datensatz dokumentiert, es lag jedoch kein Anhalt für eine Form von HAND vor.

Therapeutische Neuroeffizienz

Eine Normalisierung der neuropsychologischen Testergebnisse bei PLWH mit initialem neurokognitivem Defizit wurde als Hinweis auf eine „therapeutische Neuroeffizienz“ der Primärtherapie gewertet (siehe Abbildung 27). Das Ausmaß dieser Veränderung (*Shift*) entsprach nachfolgend der Remissionsrate für HAND.

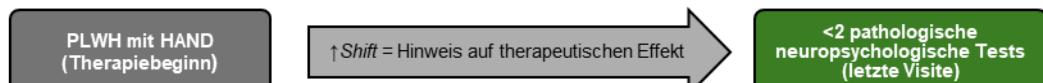


Abb. 27: Therapeutische Neuroeffizienz der Primärtherapie: Remission↑ bei HAND-Betroffenen
HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung; PLWH = *people living with HIV*.

Bei $n = 16$ HAND-Betroffenen zeigte sich unter der Primärtherapie mit Proteasehemmer eine Normalisierung der neuropsychologischen Testbatterie (< 2 pathologische Tests bei der letzten Visite) im Vergleich zu $n = 12$ Fällen unter Integrasehemmer-Medikation. Diese Fälle wurden nachfolgend aufgrund des möglichen Ansprechens der Therapie in Hinblick auf die neurokognitiven Funktionen als „*Responder*“ bezeichnet (siehe Abbildung 28). Sogenannte „*Non-Responder*“ wiesen auch zum Zeitpunkt der letzten Visite eine Form von HAND auf. In beiden Therapiegruppen kam es zu einer Remission unter der Primärtherapie. Die Remissionsrate unter der Primärtherapie war unter Proteasehemmer-Medikation höher als unter der Einnahme einer Integrasehemmer-haltigen Kombinationstherapie (ca. 88,9% vs. 63,2%).

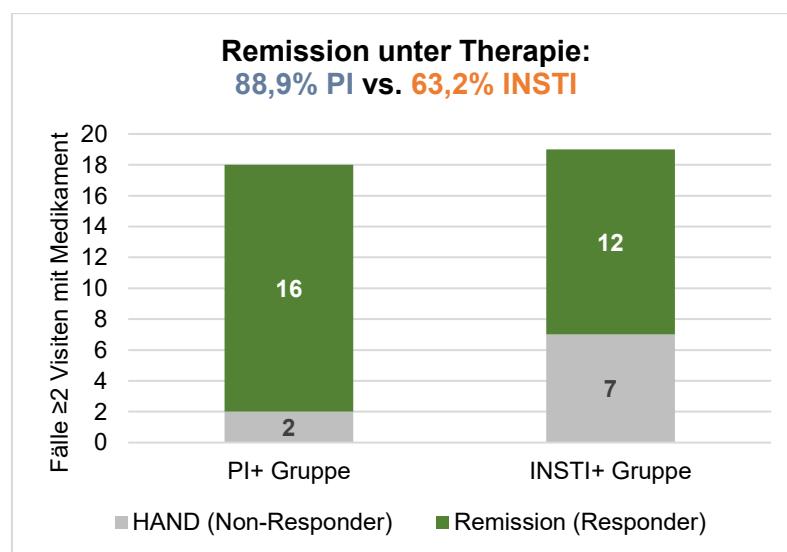


Abb. 28: Remission von HAND unter Primärtherapie bei HAND-Betroffenen
Dargestellt ist die Anzahl gültiger Fälle; HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störung; PLWH = *people living with HIV*; % = Prozentanteil bezogen auf valide Angaben.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen in Bezug auf die „therapeutische Neuroeffizienz“ (Remissionsrate) festgestellt werden, wenngleich ein Trend zu einer höheren Remissionsrate in der Proteasehemmer-Gruppe erkennbar war. Der exakte Test nach Fisher lieferte einen zweiseitigen p-Wert von 0,12 (OR = 0,21; 95%-KI: [0,04; 1,22]). Es ist zu beachten, dass die Fallzahlen in beiden Gruppen sehr niedrig waren, was die Aussagekraft der Analyse einschränkte. Im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Therapieverlauf, lediglich für den SCWT T-SEL war in der PI(+) Gruppe ein signifikant höherer medianer Prozentrang zum Beobachtungsende zu verzeichnen ($p = 0,03^*$).

Kam es bei Vorliegen eines neurokognitiven Defizits zu einer Remission im Therapieverlauf, lag zuvor eine milde Vorstufe von HAND vor. In der PI(+) Gruppe waren unter den *Respondern* n = 11 vom ANPD und n = 5 von dem MND betroffen. In der INSTI(+) wiesen n = 9 *Responder* initial ein ANPD und n = 3 ein MND auf.

Bei Betrachtung der untersuchten Funktionsdomänen, ließ sich bei PLWH in HAND-Remission am häufigsten ein *Shift* von pathologisch zu normwertig im Bereich der sprachlichen Fähigkeiten feststellen (formal-lexikalisch>semantisch-kategoriall).

Die nachfolgende Abbildung stellt die absolute Häufigkeit von Leistungsnormalisierungen im Behandlungsverlauf graphisch dar. Da sich pro Individualfall teilweise mehrere Bereiche besserten, kann die Anzahl der Normalisierungen die Gesamtzahl der untersuchten PLWH überschreiten. Bei n = 6 Fällen war unklar, in welchen Leistungsbereichen die Besserung auftrat.

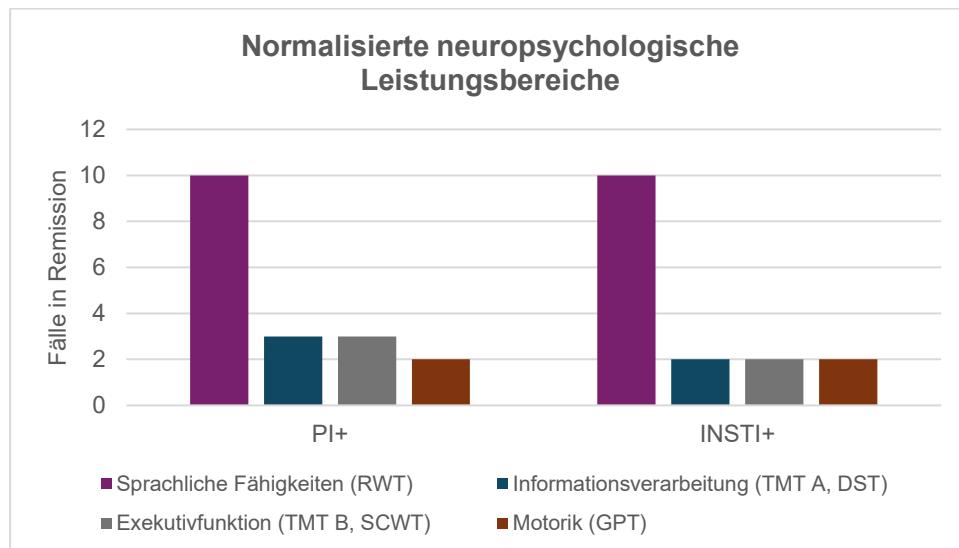


Abb. 29: Normalisierter neurokognitiver Leistungsbereich pro Fall in HAND-Remission

DST = *Digit Symbol Test*; GPT = *Grooved Pegboard Test*; RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test (formal-lexikalische und semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit); SCWT = *Stroop Color and Word Test*; TMT = *Trail Making Test A und B*.

3.6.3 Elektrophysiologische Ergebnisse

Nachfolgend wurden die Reaktions- und Kontraktionszeiten schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionen zwischen der ersten und letzten Visite des Beobachtungszeitraums verglichen. Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sind für die Therapiegruppen ohne und mit HAND-Betroffenen getrennt aufgeführt.

Der Tabelle 26 lässt sich entnehmen, dass die Reaktions- und Kontraktionszeiten bei neurokognitiv unauffälligen PLWH unter einer Integrasehemmer-basierten cART zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Median kürzer waren als bei Patient:innen unter Darunavir-Medikation.

Die Messergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass motorische Defizite im zeitlichen Verlauf überwiegend progredient waren: sowohl in der PI(-) als auch in der INSTI(-) Gruppe zeigte sich eine Prolongation der RT beidseits sowie der CT rechts. Die Verlangsamung der Reaktionszeit war in der INSTI(-) Gruppe für beide Seiten (jeweils p = 0,002**) und in der PI(-) Gruppe für

die linke Hand ($p = 0,007^{**}$) statistisch hochsignifikant. Die Effektstärken des Zusammenhangs waren moderat.

Während sich für die meisten Parameter der MRC-Messung im zeitlichen Verlauf eine Prolongation zeigte, konnte für die CT der linken Hand in der INSTI(-) Gruppe eine tendenzielle Verbesserung beobachtet werden, die jedoch statistisch nicht signifikant war. In der PI(-)-Gruppe besserte sich der Median der CT links geringfügig, allerdings nahm die Verteilungsbreite in Richtung höherer Werte zu.

Tabelle 26: Elektrophysiologische Ergebnisse in Therapiegruppen mit Patient:innen ohne HAND.

MRC	Einheit (ms)	PI(-) Gruppe			INSTI(-) Gruppe		
		Erste Visite	Letzte Visite	p-Wert	Erste Visite	Letzte Visite	p-Wert
RT rechte Seite		172 (150-207)	175 (159,82-202,44)	0,08	162,75 (142,99-193,5)	173 (162,5-217)	0,002**
RT linke Seite	Mdn (IQR)	170 (147,7-195)	177 (161-200)	0,007**	166 (148-189)	177 (158,57-204)	0,002**
CT rechte Seite		149 (125,81-175)	154,1 (131-180,5)	0,12	145 (121,25-181,5)	149,5 (125,52-177,84)	0,44
CT linke Seite		162 (142-197)	161 (136,5-209)	0,48	157,78 (125,12-192,75)	153 (133-176,93)	0,62

Vergleich der medianen RT (*reaction time*) und CT (*time to peak of most rapid contractions*) schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (MRCs) zum Zeitpunkt der ersten und letzten Visite im Beobachtungszeitraum. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; ms = Millisekunden.

Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Subklinische motorische Defizite waren in den Therapiegruppen mit HAND-Betroffenen im Beobachtungszeitraum überwiegend progredient. Über den Behandlungsverlauf nahmen die Kontraktionszeiten beidseits und die Reaktionszeit links in beiden Therapiegruppen zu. Die beobachteten Veränderungen blieben jedoch statistisch nicht signifikant.

In der INSTI(+) Gruppe war die motorische Verlangsamung zum Zeitpunkt der ersten und letzten Visite deutlicher ausgeprägt als in der PI(+) Gruppe. Lediglich für die Reaktionszeit der rechten Hand ergaben sich Hinweise auf eine Verbesserung in der INSTI(+) Gruppe. In der PI(+) Gruppe war der Median stabil, jedoch waren höhere Werte in der Verteilungsbreite der Messwerte zu verzeichnen. Tabelle 27 fasst die beschriebenen Ergebnisse zusammen:

Tabelle 27: Elektrophysiologische Ergebnisse in Therapiegruppen mit HAND.

MRC	Einheit (ms)	PI(+) Gruppe			INSTI(+) Gruppe		
		Erste Visite	Letzte Visite	p-Wert	Erste Visite	Letzte Visite	p-Wert
RT rechte Seite		168,5 (149,3-97,75)	168,5 (154,25-201,75)	0,50	207 (174,75-299,75)	196 (167-294,5)	0,48
RT linke Seite	Mdn (IQR)	167 (152,75-193)	180,5 (156,25-193,5)	0,35	189,5 (165,25-299)	201,5 (173,5-359)	0,42
CT rechte Seite		177,5 (148-236,25)	192,9 (158,5-219,25)	0,91	193 (147,5-236,25)	207 (146-250)	0,75
CT linke Seite		194,5 (172,25-238,5)	195,87 (176-221)	0,16	199,5 (170-250)	212 (173,25-265,5)	0,78

Vergleich der medianen RT (*reaction time*) und CT (*time to peak of most rapid contractions*) schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionen (MRCs) zum Zeitpunkt der ersten und letzten Visite im Beobachtungszeitraum. Mdn = Median; IQR = Interquartilsabstand; ms = Millisekunden. Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; p-Werte basieren auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$.

Pathologische MRC-Messungen im zeitlichen Verlauf

Pathologische elektrophysiologische Messwerte besserten sich in der untersuchten Stichprobe prozentual häufiger in Therapiegruppen mit Integrasehemmer-basierter cART als in den entsprechenden Gruppen der PI-Kohorte (Ausnahme RT der linken Hand: PI+ > INSTI+).

Elektrophysiologische Verbesserungen im zeitlichen Verlauf traten häufiger in der INSTI(-) Gruppe auf als in der PI(-) Gruppe. Die Hälfte der Messwerte für die Reaktionszeit normalisierten sich in der INSTI(-) Gruppe im zeitlichen Verlauf. Für die linke Hand war die Normalisierung statistisch signifikant ($p = 0,049^*$). Der Anteil konstant pathologischer MRC-Messungen (> 2 SD) war zudem in der INSTI(-) Gruppe am geringsten.

In den Therapiegruppen mit HAND-Betroffenen zeigten sich zu Beginn pathologische Messwerte häufig auch zum Zeitpunkt der letzten Visite pathologisch. Der Anteil konstant pathologischer MRC-Messungen war in der PI(+) Gruppe am größten und lag bei 83,3 bzw. 80% für die Reaktionszeiten und bei 93,8% bzw. 95,2% für Kontraktionszeiten. Die nachfolgende Abbildung 30 stellt den prozentualen Anteil verbesserter MRC-Messungen graphisch dar:

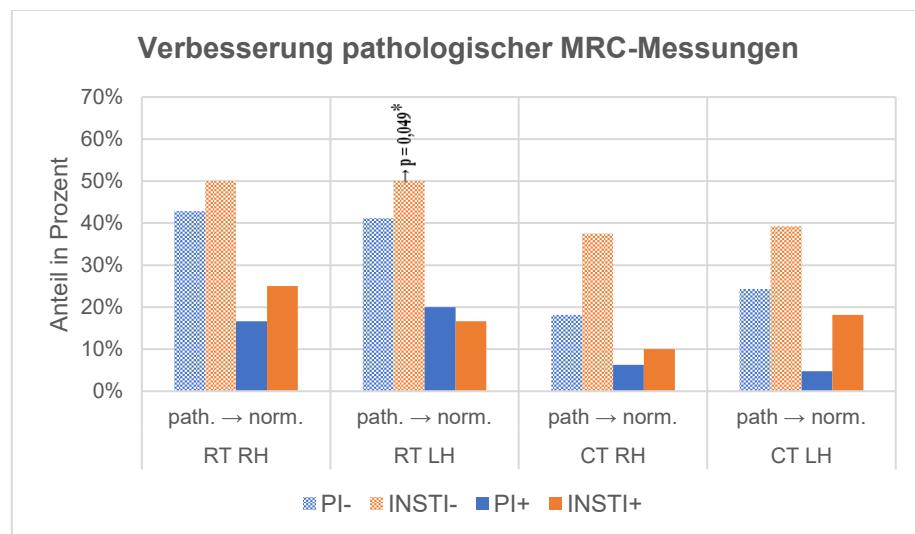


Abb. 30: Prozentualer Anteil verbesserter elektrophysiologischer Testergebnisse in den Gruppen
 RT = reaction time (Reaktionszeit); CT = time to peak of most rapid contractions (Kontraktionszeit);
 RH = rechte Hand; LH = linke Hand; % = Prozent; *: $p < 0,05$.

Tabelle 28 fasst abschließend die wichtigsten Ergebnisse zusammen und bietet eine Grundlage für die Ableitung weiterführender Hypothesen:

Tabelle 28: Prophylaktische und therapeutische Neuroeffizienz in den Therapiegruppen.

Therapiegruppe	Neuroprophylaktischer Effekt	Neurotherapeutischer Effekt
PI(-) Gruppe	-	-
PI(+) Gruppe (HAND)	(+)	(+)
INSTI(-) Gruppe	+	-
INSTI(+) Gruppe (HAND)	+	(+)

„+“ = Effekt nachweisbar; „(+)“ = Effekt eingeschränkt nachweisbar; „-“ = nicht nachweisbar;
 Therapiegruppen mit Patient:innen ohne (-) bzw. mit (+) HIV-assozierter neurokognitiver Störung (HAND) mit primärer antiretroviral Kombinationstherapie mit Proteaseinhibitor (PI) bzw. Integraseinhibitor (INSTI).

4 Diskussion

4.1 Bedeutung von HAND in der klinischen Versorgung von PLWH

HIV-assoziierte neurokognitive Störungen (HAND) bleiben in der klinischen Versorgung von PLWH trotz potenter cART-Regime präsent (Heaton et al., 2010).

In Studien wurde eine Prävalenz neurokognitiver Defizite bei HIV-Patient:innen von 30-50% beobachtet (Garvey et al., 2009; Heaton et al., 2011; Tozzi et al., 2007). Trotz hochwirksamer Therapieregime und einer weitgehend uneingeschränkten Lebenserwartung, erleben PLWH mit HAND teilweise erhebliche Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität.

In einer im *Journal of Neurology* veröffentlichten Metaanalyse war die gepoolte weltweite HAND-Prävalenz in der cART-Ära, unter Berücksichtigung der Frascati-Kriterien, höher als in der vorliegenden Stichprobe: sie lag bei 23,5% für das ANPD (vs. 10,8% in der Stichprobe), bei 13,3% für das MND (vs. 9,0% in der Stichprobe) und bei 5% für die HAD (vs. 1% in der Stichprobe). Je geringer die CD4+-Zellzahl, desto höher war die Prävalenz der Defizite (Wang et al., 2020). In einer weiteren Metaanalyse zur HAND-Prävalenz lag der gepoolte Anteil der HIV-assoziierten Demenz weltweit bei 8,5% (Wei et al., 2020). Während die HAD als Maximalform von HAND in industriellen Nationen deutlich seltener auftritt, zeigt sich in der cART-Ära eine zunehmende Inzidenz milder Verlaufsformen (ANPD und MND) (Saylor et al., 2016b). Der Anteil milder HAND-Formen an der Gesamtzahl der Betroffenen wird weltweit auf 88% geschätzt und war in der vorliegenden Stichprobe mit ca. 95,1% deutlich höher (Wang et al., 2020).

Die hohe therapeutische Wirksamkeit der untersuchten Primärtherapien in Bezug auf die virologische Suppression und immunologische Erholung (Anstieg der CD4+-Zellzahl) ist bekannt. Therapie-naive PLWH profitierten in randomisierten Studien von der hohen antiretroviral Potenz einer Medikation mit Raltegravir (DeJesus et al., 2012; Lennox et al., 2010; Lennox et al., 2009; Rockstroh et al., 2013) bzw. Dolutegravir (Raffi, Jaeger, et al., 2013; Raffi, Rachlis, et al., 2013; Walmsley et al., 2013).

Auch Darunavir zeichnete sich in der ARTEMIS-Studie durch eine hohe virologische Ansprechrate aus (Orkin et al., 2013). Die vorliegenden virologischen und immunologischen Befunde zeigten eine Übereinstimmung mit den Resultaten der Endpunkte randomisierter Studien (signifikante Ergebnisse in Bezug auf die Senkung der Viruslast sowie den Anstieg der CD4+-Zellzahl im Beobachtungszeitraum). Entgegen erwarteter Annahmen waren bei PLWH mit HAND zu Therapiebeginn im Median häufiger niedrigere Viruslasten und höhere CD4+-Zellzahlen messbar als bei kognitiv unauffälligen Patient:innen. Das Auftreten leichter kognitiver Defizite ist bereits in frühen Stadien der Erkrankung möglich (Eggers, 2014). Dies ist insbesondere zu berücksichtigen, da der Zeitpunkt der HIV-Infektion in der Stichprobe nicht bekannt war. Folglich hat bei diesen Patient:innen vermutlich das Vorliegen von neurokognitiven Defiziten zur Initiierung der cART geführt (HAND als Therapieindikation).

Ob und welchen Einfluss die zur Anwendung kommenden hochwirksamen Therapieregime auf die neurokognitiven Funktionen von PLWH nehmen, ist bislang unklar und wird nachfolgend diskutiert. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben sowohl Hinweise auf einen möglichen prophylaktischen Effekt („prophylaktische Neuroeffizienz“) der untersuchten Primärtherapien auf neurokognitiv gesunde PLWH als auch auf einen therapeutischen Einfluss („therapeutische Neuroeffizienz“) auf PLWH mit einem bereits zu Therapiebeginn vorliegenden neurokognitiven Defizit.

Bei initial neurokognitiv unauffälligen PLWH entwickelte sich im Behandlungsverlauf weniger häufig eine Form von HAND, wenn diese einen Integrasehemmer in der Primärtherapie erhielten (16,7% vs. 37,1%). Der Zusammenhang zwischen der Art der Primärtherapie (Integrasehemmer vs. Proteasehemmer) und dem Auftreten von HAND („prophylaktische Neuroeffizienz“) war statistisch hochsignifikant ($p = 0,0069^{**}$).

Sowohl unter Darunavir-Therapie als auch unter einer Medikation mit Integrasehemmer kam es zu einer Remission von HAND („therapeutische Neuroeffizienz“), wobei die Primärtherapie mit Proteasehemmer der cART mit Integrasehemmer nicht signifikant überlegen war (63,2% vs. 88,9%). Unter beiden Therapieregimen normalisierten sich häufig die von Defiziten betroffenen sprachlichen Fähigkeiten (Ivanova et al., 2023). Einer Remission von HAND ging in der vorliegenden Arbeit immer eine milde Vorstufe des HIV-assoziierten neurokognitiven Defizits (ANPD oder MND) voraus, was darauf hindeuten könnte, dass in diesem Stadium ein therapeutisches Eingreifen vor dem Auftreten schwerwiegender kognitiver Beeinträchtigungen möglich ist. Beobachtete Trends eröffnen die Möglichkeit, durch gezielte therapeutische Interventionen den Krankheitsverlauf von HAND günstig beeinflussen zu können.

Ob der frühe und schnelle Einsatz einer ZNS-wirksamen Therapie einen prophylaktischen und therapeutischen Effekt hat („*hit hard and early*“), ist in prospektiven Studien mit höherer Fallzahl zu überprüfen. Hierbei sollten multivariate Analysen den Einfluss von potenziellen *Confoundern* berücksichtigen, die nachfolgend in einem gesonderten Abschnitt diskutiert werden. Bei der Wahl der Primärtherapie könnte zukünftig das Vorliegen einer Form von HAND zu Therapiebeginn berücksichtigt werden. Bei neurokognitiv gesunden PLWH wäre möglicherweise eine Integrasehemmer-Medikation prophylaktisch wirksamer als eine Therapie mit Proteasehemmer. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen zudem darauf hin, dass eine Primärtherapie mit Integrasehemmer die feinmotorischen Funktionen häufiger positiv beeinflusst als eine Medikation mit Darunavir. Inwiefern beobachtete Effekte zu messbaren Veränderungen im Lebensalltag der Patient:innen führen, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung.

Neurokognitives Monitoring von PLWH

Eine ausführliche neuropsychologische Testung, wie in der vorliegenden Arbeit angewandt, ist für die Evaluation der Wirksamkeit von Interventionen im Rahmen von Studien (Clifford & Ances, 2013) und für die Früherkennung und Verlaufskontrolle von HAND im klinischen Alltag erprobт (Antinori et al., 2007). Die verwendete Testbatterie ist standardisiert und erfüllt die sogenannten Frascati-Diagnosekriterien, die mindestens fünf neuropsychologische Tests zur Untersuchung von Aufmerksamkeit, psychomotorischer Geschwindigkeit, mentaler Flexibilität und räumlich-konstruktiven Fähigkeiten fordern (Hahn et al., 2016).

In einem 2022 im International Journal of General Medicine veröffentlichtem Review betonten die Autor:innen, dass die für die Anwendung der Frascati-Kriterien erforderliche, umfassende neuropsychologische Untersuchung fünf kognitiver Domänen in der medizinischen Grundversorgung nicht flächendeckend verfügbar, kosten- und zeitintensiv ist und geschultes medizinisches Personal erfordert (Vastag et al., 2022). Ein umfassendes Screening mit einheitlichen neuropsychologischen Tests bleibt im klinischen Alltag eine Herausforderung, insbesondere in einkommensschwachen Ländern. In der Literatur wird zudem kontrovers über die Rate falsch-positiver Ergebnisse von bis zu 20% und die damit einhergehende „Medikalisierung“ insbesondere klinisch asymptomatischer HAND-Betroffener diskutiert (Gisslén et al., 2011; Meyer et al., 2013; Underwood et al., 2018).

Bei einem asymptomatischen HIV-assoziierten neuropsychologischen Defizit liegt bei subjektiver Symptomfreiheit ein pathologisches Abschneiden außerhalb einer

Standardabweichung in mindestens zwei von mindestens fünf unterschiedlichen Leistungskategorien vor (Antinori et al., 2007; Arendt, 2020). Eine hohe Sensitivität der Testung ermöglicht Betroffenen jedoch eine frühzeitige Anbindung an notwendige Versorgungsstrukturen und Schwerpunktzentren. Asymptomatische HAND-Patient:innen weisen zudem, wie in der CHARTER-Studie gezeigt, ein zwei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für einen Progress in ein symptomatisches HAND-Stadium auf und benötigen daher ein adäquates Follow-up (Grant et al., 2014). Das Risiko des Fortschreitens in ein symptomatisches Stadium wurde auch in einer kanadischen Kohortenstudie beobachtet (Rourke et al., 2021; Rourke et al., 2020). Nahezu ein Viertel der asymptomatischen HAND-Betroffenen zeigten einen Progress, wobei die neurokognitiven Beeinträchtigungen subjektiv waren und nicht anhand einer standardisierten Testbatterie objektiviert wurden (Nightingale et al., 2021a).

Bereits in vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine neuroeffektive cART im Stadium des ANPD das Fortschreiten der neurologischen Systemmanifestation verhindert werden könnte (Arendt, 2020; Dimmers et al., 2020). Ein früher Therapiebeginn hält vermutlich neurodegenerative Vorgänge auf und bewirkt eine Erholung zerebraler synaptodendritischer Schäden (Bryant et al., 2015; Everall et al., 1999). Es wird angenommen, dass durch eine neuroeffektive cART eine Remission auch fortgeschrittenen HAND-Stadien erreicht werden kann (Arendt, 2020). In der vorliegenden Arbeit war bei HAND-Betroffenen sowohl unter Primärtherapien mit Integrasehemmer als auch unter Darunavir-Medikation eine Remission auch im MND-Stadium zu beobachten. Eine frühe Diagnosestellung und ein spezifisches Management von HAND sind folglich unabdingbar für die Lebensqualität und den Gesundheitszustand von PLWH (Vastag et al., 2022). Es bedarf einer interdisziplinären Zusammenarbeit, um bei ineffektiver ZNS-Wirksamkeit der cART einen Therapiewechsel zu ermöglichen, Nebenwirkungen und Interaktionen gerecht zu werden und Resistenzbildungen zu vermeiden (Arendt, 2020).

ZNS-Gängigkeit ≠ ZNS-Wirksamkeit

Eine hohe ZNS-Gängigkeit der cART ist von essentieller Bedeutung, da es trotz systemischer Suppression der Viruslast im Blut zu einer Replikation des Virus im ZNS kommen kann, die wiederum die Persistenz und das Fortschreiten neurokognitiver Defizite bei PLWH begünstigt (Saylor et al., 2016b).

Die ZNS-Gängigkeit wird auf der einen Seite durch die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sowie die molekularen Eigenschaften der Medikamente beeinflusst. Letztere werden unter anderem durch die Ladung, das Molekulargewicht sowie die Lipophilie der Medikamente definiert (Ene et al., 2011). Auf der anderen Seite spielen auch aktive Effluxtransporter und der zerebrale Blutfluss eine Rolle (Ene et al., 2011). Zudem limitiert die Plasmaproteinbindung die Bioverfügbarkeit im zentralen Nervensystem. Darunavir ist im Plasma zu 95% an das Trägerprotein Alpha-1-Acid-Glykoprotein gebunden (Robertson & Feinberg, 2012). Die hohe Plasma-Protein-Bindung stellt ein mögliches Hindernis bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke dar (Delille et al., 2014). Im Liquor konnte nur 0,9% der Plasmakonzentration von Darunavir erreicht werden (Yilmaz et al., 2009). Dies könnte einen möglichen Einfluss auf die neurokognitive Funktion bei PLWH unter Darunavir-haltiger cART haben und eine Erklärung für die Überlegenheit der INSTI-Therapieregime in Bezug auf die (prophylaktische) Neuroeffizienz liefern.

Jede antiretrovirale Substanz weist eine individuelle ZNS-Verfügbarkeit auf, die durch die genannten Einflussgrößen bestimmt wird. Letendre et al. entwickelten den *Penetration-Effectiveness-Score* (CPE-Score), der jedem Wirkstoff der cART anhand seiner ZNS-Gängigkeit eine Punktzahl von 1 bis 4 zuordnet (Letendre et al., 2008). Eine antiretrovirale Primärtherapie

mit einem hohen CPE-Score führte in einer Studie zu einer Verminderung der Inzidenz einer HIV-assoziierten Demenz um mehr als 70% im Vergleich zu Therapieregimen mit einem niedrigen CPE-Score (Caniglia et al., 2014). HAND-Betroffene sollten daraufhin eine cART mit einem CPE-Summenwert von mindestens 7 erhalten, damit die Kombination liquorgängig ist (Hahn et al., 2016). Da dieser Punktwert mit allen modernen cART-Regimen der Primärtherapie erreicht wird und für neue Integraseinhibitoren keine CPE-Punktwerte mehr bestimmt wurden, ist dieser Score zunehmend weniger bedeutsam (Arendt, 2020). Raltegravir und Darunavir weisen einen überdurchschnittlichen und Dolutegravir einen weit überdurchschnittlichen Liquor-Penetrationsindex auf (Arendt, 2017).

Ein hoher CPE-Score ist mit einer besseren Kontrolle der Liquor-Viruslast verbunden, jedoch war die Korrelation zwischen CPE-Score und neurokognitivem Outcome immer uneindeutig (Lin et al., 2021). Patient:innen mit einer ZNS-gängigen cART zeigten ein geringeres Risiko für eine klinische Verschlechterung (Vassallo et al., 2014). Zahlreiche Studien haben den Zusammenhang zwischen globaler kognitiver Funktion und dem CPE-Score antiretroviraler Medikamente untersucht, wobei sich zeigte, dass dieser Zusammenhang häufig weniger ausgeprägt ist als in der Annahme vermutet und eine große Variation verschiedener neuropsychologischer Test und normativer Daten verwendet wurde (Arentoft et al., 2022). Es ist empfohlen, umfassend validierte und mit etablierten Studien (CHARTER, MACS) vergleichbare Testbatterien zu verwenden (Heaton et al., 2010; Miller et al., 1990). Eine Beurteilung der neuropsychologischen Funktion auf Domänen-Ebene, wie in der vorliegenden Arbeit erfolgt, ist sinnvoll, da durch die Kompartimentierung des HI-Virus insbesondere frontostriatale Hirnregionen betroffen sind und somit eine bessere Differenzierung der Beeinträchtigungen erfolgen kann. So konnten in der vorliegenden Arbeit teilweise signifikante Defizite im Bereich der motorischen Funktionen festgestellt werden (GPT, MRC), wenn eine Form von HAND vorlag. Motorische Symptome, insbesondere bei älteren Patient:innen, machen die sensitive Erfassung von Verschlechterungen möglich (Arendt et al., 2015; Valcour et al., 2007). Zudem sind Defizite in der Motorik unabhängig von psychosozialen Faktoren und leicht quantitativ zu bestimmen (Eggers, 2014).

4.2 Laborchemisches Outcome unter primärer cART

Die in Zulassungsstudien überprüfte laborchemische Wirksamkeit der untersuchten antiretroviralen Therapeutika konnte bestätigt werden. Beide Substanzklassen zeigten eine hohe virologische Wirksamkeit bei einem Anteil stabil supprimierter Viruslasten von 87,5 bis 100%. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten bei PLWH mit und ohne HAND eine laborchemische Überlegenheit der INSTI-Therapieregime im Vergleich zu einer cART mit Proteasehemmern der 3. Generation und deckten sich mit Ergebnissen randomisiert-kontrollierter Phase-III-Studien. In der FLAMINGO-Studie war eine Dolutegravir-haltige Therapie in Bezug auf die Viruslast im Blut (< 50 RNA-Kopien/ml) nach 48 Wochen einer cART mit Darunavir überlegen (90% vs. 83%) (Clotet et al., 2014). In der ACTG 5237-Studie konnte die Überlegenheit eines Raltegravir-haltigen Therapieregimes gegenüber Darunavir festgestellt werden (Lennox et al., 2014). Eine beschleunigte und potente Rate der antiretroviralen Wirksamkeit von Raltegravir ist für therapienaive Patient:innen beschrieben (Markowitz et al., 2009; Markowitz et al., 2007). Die Viruslast fiel unter Raltegravir schneller ab als unter Proteasehemmern und NNRTIs (*conference of retroviruses and opportunistic infections 2009*) (Hoffmann & Rockstroh, 2022). Ein direkter Vergleich von cART-Regimen mit geboosterten Protease- und Integrasehemmern ergab zudem, dass letztere überwiegend besser verträglich waren und zu weniger Therapieabbrüchen führten (Cruciani & Parisi, 2019).

Während sich Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vorwiegend auf Menschen mit männlichem Geschlecht beziehen (Anteil: 89,40%), zeigte die WAVES-Studie auch für therapienaive Frauen eine Überlegenheit von Integrasehemmer-haltigen Therapieregimen gegenüber einer cART mit Proteasehemmern (Squires et al., 2016).

Die virologische und immunologische Wirksamkeit der Therapieregime ist von großer Bedeutung, da eine initial hohe Virämie und ein früher Abfall der CD4+ Zellzahl die Entwicklung neurokognitiver Störungen begünstigt (Marcotte et al., 2003). Bei Vorliegen einer Form von HAND, werden für das ANPD jährliche bzw. für das MND und die HAD halbjährliche Verlaufskontrollen empfohlen (Arendt, 2020).

Da die Viruslast im Liquor nicht immer mit den neurokognitiven Defiziten korreliert und nur einen indirekten Parameter darstellt, wurde diese zur Beurteilung des laborchemischen Outcomes der untersuchten Therapieregime nicht berücksichtigt. Vor dem Hintergrund eines sogenannten „*viral escape*“ im ZNS bei etwa 10% der HIV-Patient:innen (kein Ansprechen der Liquor-Viruslast auf die Therapie), sollte jedoch unter Umständen eine Resistenzanalyse der Liquor-Virusvarianten erfolgen (Arendt et al., 2015; Arendt et al., 2007).

4.3 Neurokognitives Outcome unter primärer cART

Neuroeffiziente Therapieregime

HAND tritt trotz supprimierter Viruslast im Blut auf, was ein unzureichendes Verständnis der ZNS-Wirksamkeit der hocheffizienten antiretroviralnen Therapieregime vermuten lässt (Winston et al., 2010). Bislang wurde kein optimales Therapieregime für die Behandlung von HAND identifiziert (Bougea et al., 2019). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Therapieregime entsprachen den leitliniengerechten Empfehlungen für die Primärtherapie der HIV-Infektion (DAIG, 2020a).

In der US-Leitlinie wird der Einsatz von Integraseinhibitoren in der Ersttherapie bevorzugt (hohe Wirksamkeit, schneller Wirkungseintritt, geringe Resistenzentwicklung, günstiges Nebenwirkungsprofil) (Günthard et al., 2016). Integrasehemmer-haltige Dreifachkombinationen werden auch in Deutschland bei mehr als der Hälfte der therapienaiven Patient:innen als Initialtherapie verordnet (Bogner, 2019). Wird alternativ ein PI-basiertes Therapieregime gewählt, wird eine Darunavir-haltige Kombinationstherapie empfohlen. Darunavir zeichnet sich durch eine hohe Resistenzbarriere, intrinsische antiretrovirale Wirksamkeit und gute Langzeitverträglichkeit aus (Mallolas, 2017).

Ausgehend von der Hypothese, dass eine neuroaktive cART mit hoher Liquorgängigkeit einen relevanten Einfluss auf die Neurokognition bei PLWH ausüben kann, wurden in der vorliegenden Arbeit therapienaive Patient:innen, die eine Kombinationstherapie mit Raltegravir, Dolutegravir oder geboostertem Darunavir erhielten, nach diagnostischem Goldstandard der Frascati-Kriterien (Antinori et al., 2007) verlaufskontrolliert.

Die Ergebnisse legen nahe, dass ein neuroaktives cART-Regime einen positiven Einfluss auf das neurokognitive Outcome von therapienaiven HIV-Patient:innen hat, jedoch Verschlechterungen, insbesondere bei Vorliegen einer symptomatischen HAND-Form zu Therapiebeginn, nicht immer vermieden werden können. Das vorliegende HAND-Stadium zu Therapiebeginn entscheidet vermutlich mehr als das gewählte Therapieregime darüber, ob eine Erholung neurokognitiver Funktionen unter einer neuroaktiven Primärtherapie möglich ist.

Bei neurokognitiv unauffälligen PLWH hat eine INSTI-Medikation mit Raltegravir oder Dolutegravir vermutlich einen höheren neuroprotektiven Effekt als eine Darunavir-Medikation, insbesondere auch in Bezug auf feinmotorische Funktionen.

Die Identifizierung von Probanden mit und ohne HAND zu Beginn der Therapie ist ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz zu bisherigen Studien war hierdurch eine differenziertere Betrachtung der neurokognitiven Fähigkeiten von PLWH im Therapieverlauf möglich. Bei einem Fünftel (21,6%) der Patient:innen der untersuchten Stichprobe lag bereits zu Therapiebeginn eine Form von HAND vor. Wie in der START-Studie (*Strategic timing of antiretroviral therapy*) gezeigt, profitierten früh behandelte Patient:innen (> 500 CD4+ Zellen) nicht nur immunologisch, sondern auch neuropsychologisch (INSIGHT START Study Group, 2015; Sharma et al., 2015). Anhand der Ergebnisse blieb jedoch unklar, in welchem Abstand zur Diagnosestellung die Probanden mit der Primärtherapie begonnen hatten. Anhand der Kriterien der START-Studie kann eine Einteilung der Studienteilnehmenden in Personen mit frühem und spätem Behandlungsbeginn jedoch als Einflussfaktor bei der Beurteilung der Ergebnisse gewertet werden (Arendt, 2020).

Es ergaben sich Hinweise darauf, dass die neurokognitive Funktion im Stadium der frühen HIV-Infektion zwischen der Performance von HIV-negativen Kontrollen und chronisch Infizierten anzutreffen ist (Moore et al., 2011). Der überwiegende Anteil der AHI-Betroffenen (AHI: akute HIV-Infektion) weist unter Primärtherapie normale neurokognitive Funktionen und sogar eine Verbesserung insbesondere der psychomotorischen Funktionen auf. In 25 bzw. 30% der Fälle lag initial und 24 Wochen nach Beginn der cART jedoch eine frühe neurokognitive Beeinträchtigung vor, die mit einer hohen zerebrospinalen HIV-RNA-Konzentration korrelierte (Chan et al., 2021; Kore et al., 2015). Eine klinisch symptomatische Primärinfektion prädisponierte für das Auftreten kognitiver Defizite (Wallace et al., 2001).

In Studien wurden sowohl frühe als auch langfristige Effekte der cART auf die kognitiven Fähigkeiten von PLWH beobachtet:

Frühe Effekte der cART

Frühe positive Effekte einer Primärtherapie auf das neurokognitive Outcome sind beschrieben. Kognitive Funktionen therapienaiver HIV-Infizierter besserten sich nach 12 Wochen Therapie signifikant (Zhuang et al., 2017).

PLWH ohne HAND

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen positive Effekte einer primären cART auf das neurokognitive Leistungsniveau von PLWH ohne HAND. Bei therapienaiven, neurokognitiv unauffälligen HIV-1-Infizierten war in einer prospektiven, randomisierten Studie eine Verbesserung der neurokognitiven Funktion nach 24 bis 48 Wochen unter primärer cART (zwei NRTI + NNRTI oder NRTI oder PI hier: Atazanavir-r) zu beobachten (Winston et al., 2010; Winston et al., 2012). Langzeitstudien sind erforderlich, um nicht nur Aussagen zu initialen Effekten der cART treffen zu können (Winston et al., 2015). Die motorischen Fähigkeiten nahmen in der *Multicenter AIDS Cohort Study* bei HIV-Betroffenen ohne neurokognitives Defizit signifikant schneller ab als in der HIV-negativen Kontrollgruppe (Qu et al., 2022). Auch in den untersuchten Therapiegruppen mit PLWH ohne HAND waren Beeinträchtigungen vorwiegend im Bereich motorischer Funktionen zu beobachten (GPT, MRC).

PLWH mit HAND

Retroperspektiv besserten sich auch therapienaive Probanden mit milder oder moderater neuropsychologischer Beeinträchtigung insbesondere nach 24 bis 36 Wochen Primärtherapie neurokognitiv (Cysique et al., 2009). In einer anderen Kohortenstudie blieb die kognitive Dysfunktion bestehen (Qu et al., 2022). Langzeiteffekte und Faktoren, die nicht ausschließlich

virusassoziiert sind, könnten das Abschneiden von Therapiegruppen mit kognitiv beeinträchtigten Personen erklären. So war eine höhere Instabilität in Bezug auf mediane neuropsychologische Testergebnisse in der INSTI(+) Gruppe zu beobachten als in der PI(+) Gruppe, wobei der Anteil höherer HAND-Stadien in der INSTI(+) Gruppe größer war sowie signifikant häufiger ein fortgeschrittenes CDC-Stadium vorlag -bei insgesamt hohem Anteil stabil supprimierter Viruslast > 50 Kopien im zeitlichen Verlauf in beiden Therapiegruppen (INSTI+: 92,9%, p <0,001***; PI+: 95,2%, p <0,001***). In Anbetracht dieser Heterogenität zeigte sich jedoch auf der anderen Seite die hohe Neuro-Effektivität unter dem INSTI- Regime. In einer randomisierten kontrollierten Studie (n = 59) besserten sich Betroffene milder HAND-Formen unter einer ZNS-wirksamen Therapie neurokognitiv nicht mehr als unter einer konventionellen cART, wobei die ZNS-wirksam behandelte Therapiegruppe häufiger eine HCV-Koinfektion sowie niedrige CD4+-Zellzahlen aufwies (Ellis et al., 2014).

Langzeiteffekte der cART

PLWH profitieren auch langfristig von einem frühzeitigen Therapiebeginn (Danel et al., 2015). Dies gilt, wie in der START-Studie untersucht, auch für die frühe asymptomatische HIV-Infektion (INSIGHT START Study Group, 2015). Bei zeitnaher Diagnosestellung und Therapie einer HIV-Infektion scheint die Prävalenz einer neurokognitiven Beeinträchtigung niedrig zu sein (Crum-Cianflone et al., 2013). Der unmittelbare Beginn einer antiretroviroalen Therapie bei akuter HIV-1-Infektion (AHI) könnte langfristig eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirken (Chan et al., 2021). Chan et al. untersuchten die neurokognitive Leistung von 67 Patient:innen, die eine antiretrovirale Ersttherapie bei AHI erhielten und über einen Zeitraum von sechs Jahren eine supprimierte systemische Viruslast <50 Kopien/ml aufwiesen (Chan et al., 2021). Die Rate kognitiver Beeinträchtigungen (Gesamtscore für Feinmotorik, psychomotorische Geschwindigkeit, Exekutivfunktion) sank von initial 30% auf 6% bzw. 2% nach 96 bzw. 288 Wochen. In einer Längsschnittstudie waren kognitive Leistungen, gemessen jedoch anhand einer unvollständigen neuropsychologischen Testung, bei asymptomatischen HIV-Patient:innen über fünf Jahre stabil (Cole et al., 2007). Bei initial niedriger CD4+-Zellzahl und einem immunologischen Therapieerfolg nach Initiierung der cART, zeigten sich nach wenigen Jahren teilweise verbesserte und stabile kognitive Funktionen im Verlauf (McCutchan et al., 2007).

Eine längere Einnahmedauer und eine systematische Überwachung neurokognitiver Funktionen sind erforderlich, um Aussagen über die langfristigen neurokognitiven Fähigkeiten von PLWH unter Ersttherapie zu treffen. In der vorliegenden Arbeit lag die mittlere Einnahmedauer bei Patient:innen mit zwei oder mehr Visiten für Raltegravir bei 40,36 (\pm 34,48), für Dolutegravir bei 36,71 (\pm 31,01) und für Darunavir bei 30,55 (\pm 38,58) Monaten, sodass eine Einnahmedauer von im Mittel mindestens 132 bis zu 175 Wochen erreicht war. Folglich kann in Bezug auf den zeitlichen Verlauf mit Hilfe der vorliegenden Untersuchungsergebnisse eine Aussage über das langfristige neurokognitive Outcome in den untersuchten Therapiekohorten getroffen werden.

INSTI-cART vs. PI-cART

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei PLWH ohne eine Form von HAND der günstige Effekt auf die Neurokognition unter einem INSTI-Therapieregime einer cART mit Darunavir überlegen war.

Patient:innen, die eine cART mit Raltegravir oder Dolutegravir erhielten, wurden in der INSTI-Kohorte zusammengefasst, um eine mit der Darunavir-Kohorte vergleichbare Stichprobengröße zu erreichen. In einer randomisiert kontrollierten Studie mit geringer Stichprobengröße war kein signifikanter Unterschied zwischen Patient:innen, die eine cART mit Raltegravir erhielten ($n = 8$) und PLWH, bei denen ein Wechsel auf eine Dolutegravir-haltige cART erfolgte ($n = 12$), in Hinblick auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit zu beobachten (Mora-Peris et al., 2021). Vor dem Hintergrund möglicher differierender Zeitpunkte des Therapiebeginns konnte zudem in einer prospektiven Studie, in der 30 Probanden entweder nach weniger als 3 Monaten oder nach mehr als 6 Monaten eine INSTI-basierte Primärtherapie erhielten, nach 48 Wochen kein Unterschied im kognitiven Status beobachtet werden (Prats et al., 2021).

In der Literatur existieren bislang keine Studien mit einer vergleichbaren Fragestellung. Werden jedoch Forschungsergebnisse mit ähnlichem Schwerpunkt berücksichtigt, finden sich inkonsistente Aussagen zu einer INSTI-basierten cART. Viele der Arbeiten sind in ihrer Aussagekraft entweder durch das Studiendesign, die Stichprobengröße, den Beobachtungszeitraum und insbesondere auch durch die verwendeten Tests zur Evaluation der kognitiven Fähigkeiten der Patient:innen limitiert, die selten dem empfohlenen Goldstandard entsprachen.

Widersprüchlich zu der vorliegenden Studie waren Resultate einer Querschnittsstudie mit 202 Probanden: PLWH mit INSTI-basierter cART (40,4% Raltegravir; 30,3% Dolutegravir; 29,3% Elvitegravir) waren Studienteilnehmer:innen ohne INSTI-Therapieregime in den Funktionsdomänen verbales Lernen und Merkfähigkeit geringfügig unterlegen, zeigten darüber hinaus hingegen vergleichbare Ergebnisse bei jedoch geringeren Hirnvolumina in MRT-Auswertungen ($n = 202$) (O'Halloran et al., 2019). Aufgrund des Studiendesigns war keine Aussage zu Therapieeffekten im zeitlichen Verlauf möglich (O'Halloran et al., 2019). Es ist jedoch bekannt, dass Symptome kognitiver Defizite bei HAND fluktuierend und im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen nicht vordergründig schlechend progredient auftreten (Ances & Letendre, 2019), sodass der Vergleich verschiedener Untersuchungszeitpunkte von großer Bedeutung ist. Kernaussagen der vorliegenden Arbeit basieren hingegen auf Ergebnissen einer Analyse, die Daten von Patient:innen mit ≥ 2 Visiten berücksichtigt.

In einer anderen Kohortenstudie konnte wiederum gezeigt werden, dass der Einsatz von Integraseinhibitoren keine konsistent nachteilige Wirkung auf neurokognitive Ergebnisse hat (O'Halloran et al., 2023). In einer prospektiven Studie war bei therapienaiven HIV-Patient:innen nach Initiierung einer cART mit einem Dolutegravir-basierten Therapieregime sogar ein Trend in Richtung Verbesserung der kognitiven Funktion nach drei Monaten beobachtet worden (Rodrigues & Lowton, 2023). Verwendete Testverfahren waren die IHDS (*International HIV-Dementia Scale*) sowie BNCE (*Brief Neuropsychological Examination*), es erfolgte keine ausführliche neuropsychologische Evaluierung. In einer Kohorte von 343 PLWH der Southern Alberta HIV Clinic (SAC) in Calgary, Alberta, Kanada, korrelierte eine lange Einnahmedauer von Integraseinhibitoren, insbesondere von Dolutegravir, negativ mit der neurokognitiven Funktion unter Verwendung einer neuropsychologischen Testbatterie aus acht Tests (Amusan et al., 2020). In einer neurokognitiven Testbatterie aus vier Tests zeigten HIV-Patient:innen nach Wechsel zu einem Dolutegravir-basierten Therapieregime in einer anderen Arbeit jedoch eine Verbesserung der neurokognitiven Performance. Ergebnisse des TMT A waren signifikant

verbessert ($p < 0,05$), während Resultate des Grooved Pegboard Test stabil blieben (Chan et al., 2020).

Die vorliegende Arbeit konnte Forschungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe zum Einfluss eines Therapieregimes mit einem Integraseinhibitor oder einem Proteaseinhibitor der 3. Generation auf das neurokognitive Outcome von therapienaiven und vortherapierten Patient:innen bestätigen (Wacker, 2023). Die von Wacker durchgeführte Studie bot für die vorliegende Arbeit eine relevante Grundlage für das Verständnis der Neuroeffizienz von antiretroviralen Medikamenten. Eine Behandlung wurde als „neuroeffizient“ definiert, wenn neurokognitive Leistungen sich unter dem untersuchten Therapieregime innerhalb von mindestens sechs Monaten um mindestens 50% besserten (Wacker, 2023). Nach 72 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit der Integraseinhibitor-haltigen Primärtherapie (Dolutegravir/Raltegravir/Bictegravir/Elvitegravir) im Vergleich zur Darunavir-haltigen cART in Bezug auf den Anteil neuroeffizient behandelter sowie im Zeitverlauf neurokognitiv konstanter Patient:innen. Signifikant war der Unterschied für die ersten sechs Monate der Therapie (Wacker, 2023). Eine Ratio zwischen der Anzahl pathologischer Ergebnisse zum Zeitpunkt der zweiten und der ersten Erhebung von <1 wurde als Verbesserung und von $\leq 0,5$ als eine neuroeffiziente Behandlung gewertet (Wacker, 2023). 25,9% der Patient:innen mit einer Integraseinhibitor-haltigen Primärtherapie waren im Vergleich zu 23,9% der Patient:innen mit Darunavir-haltigem Therapieregime „neuroeffizient“ behandelt worden, wobei nicht zwischen Patient:innen mit und ohne HAND unterschieden wurde. Die von Wacker beobachtete Tendenz zugunsten der Integraseinhibitoren konnte für therapienaive PLWH ohne HAND auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden.

In den Therapiegruppen mit HAND-Betroffenen ergaben sich abweichend Hinweise auf eine günstige neurokognitive Entwicklung unter Darunavir-haltiger cART bei höherer Instabilität der medianen Testergebnisse in der INSTI(+) Gruppe. Eine mögliche Erklärung bietet der um 15,9% höhere ANPD-Anteil in der PI(+) Gruppe im Vergleich zur INSTI(+) Gruppe und der dadurch stärkere Effekt der primären cART auf das Verhindern eines Fortschreitens der neurologischen Systemmanifestation (Dimmers et al., 2020). In einer Studie von Garvey et al. waren die Raten neurokognitiver Beeinträchtigungen bei neurologisch asymptomatischen HIV-infizierten Erwachsenen unter stabiler cART gering, wobei der CPE-Score und die cART-Arzneimittelklasse nicht mit einer schlechteren neurokognitiven Leistung verbunden waren (Garvey et al., 2011). Auf der anderen Seite konnte der positive Effekt von Darunavir auf die neurokognitiven Fähigkeiten von HIV-1-Infizierten in vorherigen Studien beobachtet werden. In einer Pilotstudie erhielten Probanden mit AHI eine auf Darunavir-r basierende Ersttherapie mit entweder einmal täglich 400 mg oder zweimal täglich 200 mg Etravirin („NRTI-sparing“) (Gay et al., 2020). Eine neurokognitive Testung der Funktionsdomänen prämorbides Intelligenzniveau, Lernen, Gedächtnis, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Feinmotorik und Exekutivfunktion erfolgte zu Therapiebeginn, in Woche 24 und Woche 48 (Gay et al., 2020). Während zu Therapiebeginn 61% der 15 Studienteilnehmer eine neurokognitive Beeinträchtigung aufwiesen, kam es im Verlauf zu einer Verbesserung der neurokognitiven Funktionen. Eine hohe Viruslast zu Therapiebeginn korrelierte mit einem schlechteren neuropsychologischen Verlauf und umgekehrt, wobei die Virussuppression des „NRTI-sparing“-Regimes vergleichbar effektiv war. Auch in der vorliegenden Arbeit war die Senkung der Viruslast in Darunavir-basierten Therapieregimen effektiv. In der PI(-) Gruppe lagen 95,2% der Messwerte sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Beobachtung stabil unter 50 Kopien/ml ($p < 0,001^{***}$). Im zeitlichen Verlauf verbesserten sich in der PI(-) Gruppe neuropsychologische Testergebnisse überwiegend oder blieben im Median stabil normwertig. Eine statistische Signifikanz der Verbesserung konnte nur für den TMT B für die PI(-) Gruppe

gezeigt werden ($p = 0,02^*$). Lediglich im GPT kam es für die dominante Hand zu einer Zunahme der Bearbeitungszeit. Lag zu Beginn der Therapie ein HIV-assoziiertes neurokognitives Defizit vor, war die Rate der zu Therapiebeginn und Ende effektiv behandelter Patient:innen geringer (87,5%, $p = 0,18$). Dennoch waren neurokognitive Fähigkeiten stabil oder sogar verbessert (TMT A, TMT B, GPT), eine Verschlechterung war lediglich für den SCWT zu beobachten.

In allen Therapiegruppen der vorliegenden Arbeit konnte eine Verlängerung der Kontraktionszeit im Zeitverlauf beobachtet werden. Die Verschlechterung war in der INSTI(-) Gruppe weniger stark ausgeprägt als in der PI(-) Gruppe. Ein positiver Effekt der INSTI-Therapieregime auf die Verbesserung initial pathologischer elektrophysiologischer Testergebnisse im Vergleich zu korrespondierenden PI-Therapieregimen war erkennbar, wobei nur für die Reaktionszeit der linken Hand in der INSTI(-) Gruppe ($p = 0,049^*$) eine statistische Signifikanz vorlag. Da Kontraktionszeiten ein zuverlässiger Verlaufsparameter der antiretroviralnen Therapie sind, lassen sich hierdurch Rückschlüsse auf den Einfluss der cART auf subklinische motorische Defizite ziehen (Arendt et al., 1992).

4.4 Betroffene kognitive Funktionsdomänen

In der cART-Ära mit hoher Prävalenz milder HAND-Vorstufen, finden sich kognitive Beeinträchtigungen häufig in den Funktionsdomänen Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung, Konzentration, Merkfähigkeit und Exekutivfunktion (Arendt & Nolting, 2012; Cysique et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, dass die von Einbußen betroffenen Funktionsdomänen in den untersuchten Gruppen differierten. In vorherigen Studien ließ sich eine Heterogenität sowohl in Bezug auf die betroffene Funktionsdomäne als auch den Verlauf der Beeinträchtigung feststellen:

In der CHARTER-Kohorte konnten vier Phänotypen der kognitiven Defizite identifiziert werden: 1) Wortflüssigkeit, 2) Exekutivfunktion, 3) Lern- und Gedächtnisfähigkeit und 4) motorische Funktionen (Dastgheyb et al., 2019). Betroffene Hauptdomänen der Neurokognition haben sich mit dem flächendeckenden Einsatz der cART verschoben. Während vor Einsatz der cART häufiger Defizite der motorischen Geschwindigkeit, der Informationsverarbeitung und der Wortflüssigkeit zu finden waren, zeigen sich in der cART-Ära vermehrt Lern- und Exekutivfunktionen betroffen (Heaton et al., 2011). In einer anderen Arbeit, die sich auf weibliche HIV-Infizierte konzentrierte, wurde zwischen einem 1) langsamem Rückgang und 2) beschleunigten Rückgang bei initial asymptomatischen Probanden und 3) beschleunigten Rückgang sowie 4) einer stabilen Kognition bei initial beeinträchtigten Probanden unterschieden. Über die Hälfte der Patient:innen zeigten einen beschleunigten Rückgang (2 oder 3) der kognitiven Fähigkeiten (Fitzgerald et al., 2023).

Belastbare Verbesserungen unter der cART wurden in einem Review unter Berücksichtigung von 23 Studien für die Motorfunktion, die Exekutivfunktion sowie das Aufmerksamkeitsvermögen benannt (Al-Khindi et al., 2011). In einer Metaanalyse waren diese Funktionsdomänen am häufigsten im Verlauf der HIV-Erkrankung von einer Beeinträchtigung betroffen (Reger et al., 2002). Unterschiede bezogen auf die betroffenen Funktionsdomänen in den untersuchten Therapiekohorten der vorliegenden Arbeit lassen sich durch die differierende Medikamenteneinnahme- und Erkrankungsdauer (INSTI > PI) und das Erkrankungsstadium nach CDC (INSTI> PI) auf der einen Seite, sowie die prozentuale Verteilung der HAND-Stadien (INSTI >PI) auf der anderen Seite erklären. Zudem war nicht immer ein immunologischer und virologischer Therapieerfolg erreicht, was jedoch vermutlich der Situation außerhalb von klinischen Studien entspricht.

Welche kognitive Funktionsdomäne von HAND betroffen ist, kann zudem vom Alter abhängig sein. Die multizentrische, prospektive J-HAND-Studie (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders in Japanese*) zeigte, dass motorische und visuospatiale Beeinträchtigungen trotz cART eher bei älteren Personen ≥ 50 Jahre in einem späteren Erkrankungsstadium auftraten, während in einem jungen Alter häufiger verbale und durch die cART reversible Defizite zu beobachten waren (Komatsu et al., 2019). In der J-HAND-Studie waren ein höheres Erkrankungsalter (≥ 50 Jahre) und eine längere Erkrankungsdauer (5-6 Jahre) signifikant mit einer neurokognitiven Beeinträchtigung assoziiert. Der TMT B wies eine hohe diagnostische Treffsicherheit auf (Kinai et al., 2017). Sacktor et al. zeigten mit ihrer neurokognitiven Testbatterie zudem, dass eine Reduktion der psychomotorischen Geschwindigkeit ein früher Marker der HIV-assoziierten Demenz ist. Sie führten bei 65% der 291 untersuchten HIV-Patient:innen halbjährige neurokognitive Testungen mit einer vergleichbaren Testbatterie durch. Eine psychomotorische Verlangsamung konnte insbesondere durch den Digit Symbol Test und der Trail Making Test (A + B) erfasst werden (Sacktor et al., 1996). Die psychomotorische Geschwindigkeit korrelierte mit der Viruslast. Unter supprimierter Viruslast konnte eine Verbesserung der psychomotorischen Geschwindigkeit erreicht werden (Sacktor et al., 2003).

4.5 Neurotoxizität der cART: iatrogene Faktoren

Ein asymptomatisches neurokognitives Defizit kann trotz supprimierter Viruslast im Verlauf zu symptomatischen neurokognitiven Funktionseinschränkungen führen. Mögliche ursächliche Faktoren sind zum einen resistente Viren im zentralen Nervensystem, der durch die kontinuierliche Anwesenheit und Replikation bedingte neuronale Schaden sowie auch eine Neurotoxizität der HIV-Medikamente (Heaton et al., 2011). Eine hohe ZNS-Gängigkeit der modernen antiretroviralen Theraperegime wird einer möglichen Neurotoxizität durch die permanente Anwesenheit der Wirkstoffe im zentralen Nervensystem gegenübergestellt (Handoko & Spudich, 2019). Eine Wirkstoff-bedingte Neurotoxizität kann als eine Erklärung für das Persistieren milder Formen von HAND in Zeiten der hochmodernen cART diskutiert werden. Robertson et al. veröffentlichten 2010 Ergebnisse einer longitudinalen Kohortenstudie, die eine Zunahme der neurokognitiven Funktion im Rahmen von Therapieunterbrechungen zeigte (Robertson et al., 2010). In vivo und in vitro führte oxidativer Stress (Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies) mit mitochondrialer und endoplasmatischer Dysfunktion zu einer synaptodendritischer Schädigung und einem Neuronenverlust (Akay et al., 2014; Robertson et al., 2012). Eine Arbeitsgruppe der Universität Pennsylvania konnte jedoch beobachten, dass weder Dolutegravir, Raltegravir noch Darunavir in vitro einen toxischen Einfluss auf Neuronen hatte (Stern et al., 2018). Raltegravir und Darunavir induzierten im Vergleich zu Efavirenz keine toxischen Effekte auf primäre Rattenneurone (Blas-García et al., 2014). In einer anderen Studie war der niedrigste neuronale Schaden mit Darunavir, Emtricitabin, Tenofovir und Maraviroc assoziiert, während die Neurotoxizität für Abacavir, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin und Atazanavir am höchsten war (Robertson et al., 2012). Grundlagenforscher vermuteten jedoch zuletzt einen dysregulierenden Einfluss von Dolutegravir und Bictegravir auf die Blut-Hirn-Schranke und das zerebrovaskuläre System (Huang et al., 2023).

Dass antiretrovirale Medikamente neuropsychiatrische Nebenwirkungen, sog. *neuropsychiatric adverse events*, kurz: NPAE, aufweisen können, ist bekannt (Husstedt et al., 2009). So kann es unter der Einnahme von Raltegravir zu Depression, Nervosität, emotionaler Labilität, Schlaflosigkeit, Suizidgedanken, Angst, Verwirrtheit und zu abnormalen Träumen kommen (Arendt et al., 2015).

Auch für Dolutegravir sind NPAEs wie zum Beispiel Schwindel, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, verlangsamtes Denken, Depressionen und Parästhesien beschrieben, die Einfluss auf die Ergebnisse der neurokognitiven Testungen haben können. NPAEs wurden sowohl bei therapienaiven als auch bei -erfahrenen Patient:innen insbesondere unter Dolutegravir-haltigen Therapieregimen beobachtet (Bonfanti et al., 2017; Cailhol et al., 2017; Cid-Silva et al., 2017). Eine Kohortenstudie mit über 6400 Patient:innen aus verschiedenen Ländern zeigte eine Inzidenz der NPAEs von ca. 3,5% unter einer Dolutegravir-haltigen Kombinationstherapie. Unter Einnahme anderer INSTI-haltiger Therapien waren die NPAEs-Raten geringer (Hoffmann & Llibre, 2019). Eine 2019 veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie untersuchte die drei Integrasehemmer Dolutegravir, Raltegravir und Elvitegravir bei therapienaiven sowie -erfahrenen Patient:innen (Brehm et al., 2019). Ergebnisse der statistischen Auswertung zeigten bei 92% der insgesamt 104 therapienaiven Patient:innen, die primär eine auf einem Integrasehemmer basierende cART erhielten, eine vollständige virologische Supprimierung nach 12 Monaten und damit einen hohen Therapieerfolg der INSTI-basierten Therapieregime. Unerwünschte Nebenwirkungen, darunter am häufigsten Schwindel, Depressionen und Grippe-ähnliche Symptome traten bei 12% der therapienaiven Patient:innen auf. Jedoch konnten in der *first-line*-Gruppe im Vergleich zur *switch*-Gruppe keine Schwindelsymptomatik und keine Schlafstörungen beobachtet werden. Diese konnten mit einer geringfügig höheren Inzidenz bei therapieerfahrenen Patient:innen aufgezeigt werden, die auf ein Dolutegravir-haltiges Therapieregime wechselten (Brehm et al., 2019). Nur bei 2% aller Patient:innen wurde während des Beobachtungszeitraums die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die Ergebnisse lassen auf einen eher geringen Einfluss der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen unter INSTI-haltiger *first-line* Therapie schließen. Zudem wurden Patient:innen mit gesichert diagnostizierter Depression in der vorliegenden Arbeit bereits im Voraus ausgeschlossen. Jedoch sollte insbesondere unter Dolutegravir-haltiger antiretroviraler Therapie auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen geachtet werden. Die prospektive *Swiss HIV Cohort Study* der Universität Zürich beobachtete in dem Zeitraum von 2006 bis 2015 vorgenommene Therapiemodifikationen bei therapienaiven und -erfahrenen HIV-Patient:innen innerhalb des ersten Therapiejahres unter Raltegravir- und Dolutegravir-haltiger Therapie (Elzi et al., 2017). Bei 568 HIV-Patient:innen kam es zu einem durch unerwünschte Nebenwirkungen bedingten Einnahmeabbruch bzw. zu einer Therapiemodifikation. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen traten häufiger im Rahmen der Dolutegravir-Einnahme (1,7%) im Vergleich zur Raltegravir-Einnahme (0,6%) auf. In einer multivariablen Analyse zeigte sich ein niedrigeres Risiko für einen Abbruch der Medikamenteneinnahme aufgrund der Neurotoxizität bei Raltegravir im Vergleich zu Dolutegravir (Elzi et al., 2017). In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Deutschland waren Frauen und ältere Patient:innen häufiger von NPAEs unter INSTI-haltigen Therapieregimen betroffen (Hoffmann et al., 2017). Demographische Daten der vorliegenden Stichprobe zeigten einen geringen Anteil von Frauen, sodass eventuell von einem eher geringen Einfluss der NPAEs auf die Ergebnisse ausgegangen werden kann. Dennoch sollte ein Monitoring möglicher NPAEs erfolgen. Studien, wie die vorliegende Arbeit, sollten einen Schwerpunkt auf antiretrovirale Therapieregime legen, die auf der einen Seite zu einer effektiven Supprimierung der Viruslast führen, gleichzeitig jedoch mit einer möglichst geringen Toxizität auf das zentrale Nervensystem einhergehen (Underwood et al., 2015). Abbruchraten einer Therapie mit Integraseinhibitoren lagen zwischen 8,1 und 12,7% und waren nur teilweise auf unerwünschte Nebenwirkungen zurückzuführen (Raltegravir: 3,6%, Dolutegravir 3,8%), wobei die Anteile in anderen Studien sogar geringer waren (Peñafiel et al., 2017).

Die nachfolgende Abbildung 31 fasst abschließend erläuterte Einflussgrößen neurokognitiver Resultate von PLWH zusammen:

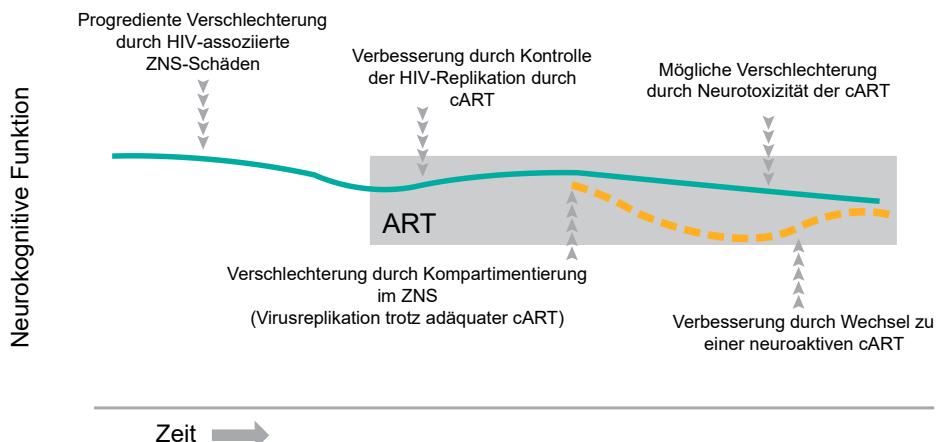


Abb. 31: Neurokognitive Funktionen von PLWH im zeitlichen Verlauf

Kognitive Beeinträchtigungen ergeben sich durch einen frühen ZNS-Befall durch das HI-Virus mit anschließender Kompartimentierung sowie durch mögliche neurotoxische Nebenwirkungen der Therapie. Eine frühe Initiierung der cART, wie in der START-Studie gezeigt (INSIGHT START Study Group, 2015), hat einen günstigen Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen- ebenso wie eine möglichst neuroaktive cART. Abbildung modifiziert nach Handoko et al. (Handoko & Spudich, 2019).

4.6 Prädisponierende Faktoren neurokognitiver Beeinträchtigungen

Das Auftreten von HAND trotz adäquater Virussuppression in PLWH bleibt Bestandteil klinischer Forschung. Neurokognitive Funktionen sind komplex und Testergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung können multifaktoriellen Einflussfaktoren unterliegen (Heaton et al., 2015).

Neurokognitive Beeinträchtigungen sind mit einem hohen CDC-Stadium und einer niedrigen CD4+-Zellzahl assoziiert (Heaton et al., 2011). Neben Alter und Geschlecht sollten der sozioökonomische Status, das Bildungsniveau, psychosoziale Belastungsfaktoren sowie etwaige Komorbiditäten berücksichtigt werden (Nightingale et al., 2021b). In zahlreichen Studien waren ein hohes Alter, ein niedriger Bildungsstatus und eine Depression mit einem schlechteren neurokognitiven Outcome assoziiert (Crimmins et al., 2011; Schmitter-Edgecombe et al., 2011; Vo et al., 2013).

In Deutschland haben PLWH, entsprechend der durchschnittlichen Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung, eine mittlere Lebenserwartung von etwa 70 Jahren (abhängig von dem Zeitpunkt der Diagnose, dem Alter bei Diagnosestellung, dem Zugang zur antiretroviralen Therapie und der Therapieadhärenz). Eine altersbedingte Abnahme der neurokognitiven Funktion von PLWH sollte bei einer mit der Normalbevölkerung vergleichbaren Lebenserwartung berücksichtigt werden (Cohen et al., 2015; Tan et al., 2013). Ein höheres Erkrankungsalter kann positiv mit dem Auftreten von HAND korrelieren (Kinai et al., 2017). Ab einem Alter von 50 Jahren verdoppelt sich vermutlich die Wahrscheinlichkeit, an einer Form von HAND zu erkranken (Valcour et al., 2004). So zeigten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass HAND-Betroffene der INSTI-Kohorte signifikant älter (im Mittel 3,88 Jahre) waren als Patient:innen ohne HAND. Der Altersunterschied in der PI-Kohorte lag bei 0,75 Jahren ($p = 0,65$). Mit fortschreitendem Alter scheinen insbesondere das episodische Gedächtnis und die motorischen Fähigkeiten vulnerable Funktionsdomänen für neurokognitive

Beeinträchtigungen bei HIV-Patient:innen zu sein (Goodkin et al., 2017). Die im Lancet veröffentlichten Studienergebnisse stellen die Affektion des Hippocampus und der Basalganglien heraus (spezifischer nigrostriataler *Pathway*). Ältere Patient:innen sollten eine intensivere neurokognitive Testung erhalten, insbesondere bezogen auf die genannten Funktionsdomänen (Goodkin et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit wiesen die untersuchten Patient:innen ein Durchschnittsalter von 45,48 ($\pm 9,71$) Jahren in der PI-Kohorte und von 45,72 ($\pm 9,66$) Jahren in der INSTI-Kohorte auf. Durch ein Maximalalter von 71 Jahren in der PI-Kohorte und 76 Jahren in der INSTI-Kohorte lassen sich altersbedingte Einflussfaktoren auf die neurokognitiven Testergebnisse nicht ausschließen. Die Bedeutung von Komorbiditäten des älter werdenden Patient:innenkollektivs und toxische Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralnen Therapie nehmen entsprechend zu (Hahn et al., 2016).

In der CHARTER-Kohorte wies etwa ein Viertel der 397 untersuchten Probanden im Follow-up über 12 Jahre eine kognitive Verschlechterung auf, wobei die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das Arbeitsgedächtnis, die motorische Funktion und die verbale Wortflüssigkeit die maßgeblich betroffenen Funktionsdomänen waren und das Vorhandensein von Komorbiditäten ein korrelierender Faktor war (Ances et al., 2021). Heaton et. al konnten daraufhin insbesondere einen Einfluss von somatischen und psychiatrischen Komorbiditäten auf die Abnahme der neurokognitiven Fähigkeiten benennen (Heaton et al., 2023). In der CHARTER-Kohorte konnten weder das Alter noch Merkmale der cART mit dem Abfall der neurokognitiven Funktion in Verbindung gebracht werden. Die Ergebnisse von Heaton et al. deuten darauf hin, dass der Einfluss der cART auf das neurokognitive Outcome von PLWH möglicherweise limitiert ist. Andere Confounder wie Depressionen, ein aktiver Alkohol- und Drogenkonsum sowie zerebrale Komorbiditäten konnten durch die Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit vermieden werden. So korrelierte in einer Studie ein Methamphetamin-Konsum mit HIV-assoziierten neurokognitiven Beeinträchtigungen (Weber et al., 2013).

Bezüglich der beschriebenen Einflussfaktoren ist die Homogenität der untersuchten Stichprobe (überwiegend männliche PLWH aus Westeuropa, im Mittel 45,59 Jahre alt) ein Vorteil bei der Interpretation der Ergebnisse. Die Berechnungen von Korrelationen kann Hinweise auf den Einfluss der genannten Faktoren auf die neurokognitive Funktion der Studienteilnehmer geben. Aktuell werden in Hinblick auf die beschriebenen Einflussfaktoren im Rahmen einer *International HIV-Cognition Working Group* zudem neue Ansätze zur Diagnosestellung und Klassifizierung kognitiver Beeinträchtigungen bei PLWH diskutiert (Nightingale et al., 2023).

4.7 Ausblick

Prospektive Studienansätze sind erforderlich, um die Hypothesen der vorliegenden Arbeit zu überprüfen und Aussagen über die ZNS-Effektivität der untersuchten antiretroviralen Therapieregime zu treffen. Zukünftige Fragestellungen sollten an das sich immer weiter vergrößernde Spektrum antiretroviraler Substanzen angepasst werden. Ein engmaschiges und Patient:innen-zentriertes Monitoring neurokognitiver Funktionen von PLWH ist unabdingbar, auch unter Berücksichtigung der Fremdanamnese sowie einer Einschätzung der Alltagsfunktionen außerhalb des klinischen Settings. Smartphone-basierte Messungen zum Beispiel der Exekutivfunktion könnten in der Zukunft als valide Ergänzung zur Analyse der kognitiven Leistungsfähigkeit von PLWH verwendet werden (Moore et al., 2020).

Der 95-95-95-Strategie der UNAIDS folgend, sollen 2030 weltweit 95% der HIV-infizierten Menschen diagnostiziert, therapiert und virologisch supprimiert sein. Dennoch bleibt offen, inwiefern HIV-assoziierte neurokognitive Defizite in Zukunft vermeidbar oder behandelbar sein können – auch vor dem Hintergrund eines zunehmend älteren und von Komorbiditäten

betroffenen Patient:innenkollektivs. Neben der Detektion einer möglichst „neuroeffektiven“ cART bietet die Entwicklung neuer medikamentöser, aber auch immunologischer, chemischer und molekularer Strategien hierzu eine mögliche Perspektive, wobei es intensiverer Forschung bedarf. Ansätze mit neutralisierenden Antikörpern, langwirksamen antiretroviralen nanoformulierten Pro-Drugs und Gentherapien zur HIV-Elimination aus dem Wirtsgenom erbringen neue Erkenntnisse (Dash et al., 2020). Sollte sich ein Therapieprogramm mit Integraseinhibitoren auch in prospektiven Studienansätzen als besonders „neuroeffektiv“ herausstellen, könnte dies wegweisend für zukünftige Behandlungsstrategien sein. Additive und supportive Therapieansätze könnten zudem zu einer Optimierung der Behandlung HAND-Betroffener führen. Eine Weiterentwicklung des CPE-Scores (Monozyteneffektivitätsscore) berücksichtigt zudem neuropathologische Erkenntnisse sowie das Wissen zum Resistenzverhalten des Virus im ZNS (Fabbiani et al., 2015; Hahn & Maschke, 2021; Shikuma et al., 2012).

Additive neuroprotektive Therapieansätze

Eine Vielzahl möglicher additiver Therapien wurde in Studien untersucht (u.a. Naturprodukte wie Curcumin, Antidiabetika, Glutamatmodulatoren, Statine und Cannabinoide) (Omeragic et al., 2020). Eine Intensivierung der cART mit Maraviroc (CCR5-Rezeptor-Antagonist) (Gates et al., 2016; Ndhlovu et al., 2014) oder Cenicriviroc (dualer CCR2 / CCR5- Antagonist) (D’Antoni et al., 2018) erbrachte in prospektiven Studien mit kleiner Stichprobengröße eine Verbesserung der neurokognitiven Funktion. Bei Vorliegen von sogenannten diskordanten Resistenzmustern kommt der Entry-Inhibitor Maraviroc ergänzend zum Einsatz (Hahn et al., 2016). In Studien konnten Wildtyp-Virusvarianten durch Maraviroc zuverlässig im zerebrospinalen Liquor gehemmt werden (Croteau et al., 2012; Garvey et al., 2012). Eine Intensivierung einer Dolutegravir-haltigen cART mit Maraviroc war in einer 96-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie ($n = 191$) mit 65% symptomatischen HAND-Betroffenen jedoch keine effektive Strategie zur Behandlung von HAND, wenn bereits eine virale Suppression vorlag (Letendre et al., 2023). Bei PLWH mit kognitiven Defiziten zeigte sich hinsichtlich der neurokognitiven Funktion kein signifikanter Unterschied zu Placebo-Applikationen (Letendre & Mascolini, 2022). In einer Placebo-kontrollierten Studie ($n = 21$) nahmen Gedächtnisleistungen und das Aufmerksamkeitsvermögen von PLWH mit mildem bis moderaten neurokognitiven Defizit unter intranasalem Insulin nach 12 und 24 Wochen zu (Yacoub et al., 2021). Weitere randomisiert-kontrollierte Studien zur Etablierung möglicher neuroprotektiver Co-Therapien unter anderem mit transdermalem Rivastigmin (Muñoz-Moreno et al., 2017), Lithium (Decloedt et al., 2016), dem MAO-B-Inhibitor Selegilin (Schifitto et al., 2007b), Memantin (Schifitto et al., 2007a; Zhao et al., 2010) oder Minocyclin (Sacktor et al., 2011) zeigten keine Verbesserung der neurokognitiven Ergebnisse. Bei Versagen der cART könnte ein Therapieversuch mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin unternommen werden (Schifitto et al., 2007a). Bei Depressionen kommen Antidepressiva zum Einsatz, jedoch müssen mögliche pharmakokinetische Interaktionen berücksichtigt werden (Hahn & Maschke, 2021). Longitudinale, randomisiert-kontrollierte Studien mit großen Stichproben und unter Berücksichtigung von Biomarkern und bildgebenden Verfahren könnten zukünftig wegweisend sein (Kolson, 2022; Sharma, 2021).

HAND-Biomarker

Bislang existieren keine validierten Biomarker zur Diagnostik von HAND. Vier mögliche Kategorien sind dennoch zu unterscheiden: strukturelle Veränderungen in bildgebenden Verfahren, Marker für zellulären bzw. metabolischen Stress, humorale Marker als Zeichen der Immunaktivierung sowie Marker für einen neuronalen Schaden (Omeragic et al., 2020). Neuronale Biomarker zum Beispiel könnten HAND-Frühstadien erfassen, wobei immer auch das subjektive Erleben der Patient:innen berücksichtigt werden sollte. Der lösliche CD40 Ligand (sCD40L) ist bei PLWH mit kognitiven Defiziten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant in Blut und Liquor erhöht. Es konnte zudem eine sCD40L-vermittelte erhöhte TNF- α Produktion durch Monozyten erfasst werden (Sui et al., 2007). Das Tat-Protein des HI-Virus wirkt proinflammatorisch und induziert eine TNF- α vermittelte Neurotoxizität (Buscemi et al., 2007). Der Anstieg proinflammatorischer Mediatoren könnte neurologische Systemmanifestationen begünstigen. CD40 in den Endothelzellen des Gehirns ist ein Rezeptor für sCD40L und bei PLWH stark exprimiert. Die CD40/sCD40L-Dyade scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation der Blut-Hirn-Schranke zu spielen und Einfluss auf die neuroinflammatorische Reaktion zu nehmen (Ramirez et al., 2010). Die NfL-Konzentration im Liquor (*neurofilament light chain protein*) erwies sich zudem als sensitiver Marker für einen neuronalen Schaden (Yilmaz et al., 2017). Ergänzende Biomarker waren zudem MIP (*macrophage inflammatory protein*), IP-10 (*interferon inducible protein-10*) und Neopterin (Letendre et al., 2023).

Allogene Stammzelltransplantation

Drei Heilungserfolge (Düsseldorf, Berlin, London) einer HIV-Infektion durch eine allogene Stammzelltransplantation sind beschrieben (Gupta et al., 2019; Hütter et al., 2009; Jensen et al., 2023). Das Spendergenom wies eine seltene homozygote CCR5 delta32-Mutation (CCR5 Δ 32-Mutation) auf, die zur Expression eines funktionsunfähigen CCR5-Korezeptors und folglich einer Resistenz gegenüber HIV-1 führt. Dies ist von Bedeutung, da das HI-Virus in einem Reservoir aus langlebigen CD4+-Gedächtniszellen und Makrophagen persistiert, die eine integrierte Kopie des Virusgenoms tragen (Hütter, 2016). Aufgrund der engen Rahmenbedingungen handelt es sich jedoch um Einzelfälle, der Erfolg in Hinblick auf kognitive Beeinträchtigungen bleibt zudem unklar.

Multimodale Therapieoptionen bei HAND

HAND-Betroffene haben Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags und können in ihrer sozialen Teilhabe eingeschränkt sein. Das Vorliegen von HAND ist zudem mit einer niedrigeren Adhärenz assoziiert, die sich auch auf die Medikamenteneinnahme auszuwirken scheint (Bougea et al., 2019). Neuropsychologische Therapien (kurz: NpT) umfassen Verfahren zur Restitution, Kompensation und Integration neurokognitiver Defizite (Gauggel, 2003). Dem Prinzip einer lebenslangen erfahrungsabhängigen Neuroplastizität folgend (Buonomano & Merzenich, 1998), könnte ein funktionelles neuropsychologisches Training hilfreich sein, um aufmerksamkeitsbezogene Funktionen von HAND-Betroffenen zu fördern. Die mögliche Wirksamkeit einer kognitiven Rehabilitationstherapie (*cognitive rehabilitation therapy*, kurz: CRT) zur Verbesserung von Aufmerksamkeitsleistungen bei HIV-Patient:innen mit HAND wurde in einer Übersichtsarbeit verdeutlicht (Zondo, 2023). Beschriebene Interventionen sind dann wirksam, wenn die trainierten Fähigkeiten zu einer messbaren Verbesserung der Alltagsbewältigung führen (sog. *Far-Transfer-Effekte*) (Nweke et al., 2022).

Achtsamkeitsbasierte Verfahren wie MBSR (*mindfulness-based stress reduction*) können zur Reduktion des psychischen Belastungserleben von PLWH beitragen und erhöhen die

Lebensqualität (Gayner et al., 2012; Hecht et al., 2018; Scott-Sheldon et al., 2019). Eine Verbesserung kognitiver Funktionen von HAND-Betroffenen durch MBSR wird in der Literatur diskutiert (Moskowitz et al., 2024). Auch körperliche Aktivität könnte sich positiv auf HAND-Symptome auswirken, jedoch ist die derzeitige Evidenzlage unzureichend (Dufour et al., 2018; Nweke et al., 2022). Ein möglicher Wirkmechanismus besteht in einer bewegungsabhängigen Erhöhung des neurotrophen Wachstumsfaktor BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) durch aerobes Training (Oyovwi et al., 2025). Yoga, Tai-Chi, Qigong und Meditation können ergänzend zur Stressreduktion beitragen.

Eine psychische Komorbidität sollte adäquat und leitliniengerecht behandelt werden. Ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen Depression und somatischer Grunderkrankung ist beschrieben (Gold et al., 2020). Psychotherapie hatte in einer systematischen Übersichtsarbeit einen wirksamen Effekt auf die Lebensqualität und die Reduktion der Schwere der Depression bei somatisch erkrankten Patient:innen, wobei die Studienlage zu PLWH begrenzt ist (Miguel et al., 2023). Einer hohen psychischen Belastung vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung sollte zudem durch supportive Hilfsangebote (u.a. psychosoziale Beratung, Selbsthilfegruppen) begegnet werden. Eine begleitende Psychotherapie zur Förderung der adaptiven Krankheitsbewältigung und -akzeptanz kann bei einer Anpassungsstörung indiziert sein.

4.8 Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist in ihrer Aussagekraft aus mehreren Gründen limitiert.

Eine Limitation ist durch das retrospektive Studiendesign bedingt. Aufgrund des Studiendesigns wurde keine randomisierte Verteilung der Studienteilnehmer auf die Therapiegruppen durchgeführt. Die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf die Zielpopulation ist entsprechend begrenzt. Vorteile waren demgegenüber die hohe Patient:innenzahl sowie der lange Beobachtungszeitraum.

Verzerrungseffekte durch das Patient:innenkollektiv einer HIV-Schwerpunktambulanz mit entsprechendem Risikoprofil ebenso wie mögliche Ermüdungs- und Lerneffekte sind zu berücksichtigen. Rückschlüsse auf die Zielpopulation (HIV-Betroffene in Deutschland) sind dennoch möglich, da die untersuchte Stichprobe in Bezug auf die Geschlechterverteilung sowie den Infektionsweg die Gesamtbevölkerung repräsentiert. Die Variable „Alter“ wies zudem eine Normalverteilung auf.

Differierende Untersuchungsabstände der Patient:innen können die Ergebnisse verzerrn. Patient:innen mit pathologischen Testergebnissen wurden in kürzeren Abständen untersucht als testpsychologisch unauffällige Probanden. Die statistische Auswertung konzentrierte sich daher auf zwei definierte Untersuchungszeitpunkte.

Ergebnisse beziehen sich auf ein homogenes Patient:innenkollektiv (überwiegend homosexuelle Männer aus Westeuropa). Dadurch sind die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft bezogen auf das weibliche Geschlecht und andere Bevölkerungsgruppen begrenzt.

Eine Viruslast < 50 Kopien/ml lag nicht zu jedem Untersuchungszeitpunkt vor. Dies entspricht am ehesten der Situation außerhalb klinischer Studien. Für die Analyse der Effekte der untersuchten Primärtherapieregime im zeitlichen Verlauf war insbesondere in den Gruppen mit HIV-assozierter neurokognitiver Störung (HAND) die Fallzahl gering, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt ist. Es wurde keine multivariate Analyse durchgeführt, um den Einfluss von potenziellen *Confoundern* zu berücksichtigen.

4.9 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass günstige Therapieeffekte in Bezug auf die prophylaktische Neuroeffizienz häufiger unter einer INSTI-haltigen cART auftraten. Ein Integrasehemmer-haltiges Therapieregime war zudem unabhängig von dem Vorliegen einer Form von HAND in Bezug auf feinmotorische Funktionen einer cART mit Darunavir überlegen. Bei Vorliegen einer Form von HAND zu Therapiebeginn ist das HAND-Stadium vermutlich ein bedeutsamer Faktor dafür, ob eine Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen im Therapieverlauf auftritt oder ob eine Remission erreicht werden kann. Da neurokognitive Funktionen multifaktoriell beeinflusst werden, sind weitere Konfundierungseffekte zu berücksichtigen.

Das führende Therapieregime für die Primärtherapie der HIV-Infektion zeichnet sich folglich nicht nur durch eine hohe Verträglichkeit und antiretrovirale Wirksamkeit aus, sondern könnte, bei Verwendung von neuroaktiven Integrasehemmern wie Raltegravir und Dolutegravir, auch in Bezug auf die ZNS-Effektivität einer cART mit Darunavir überlegen sein. Darunavir könnte, insbesondere bei Vorliegen einer Form von HAND zu Therapiebeginn, eine wirksame Alternative zu einem INSTI-Therapieregime sein (therapeutische Neuroeffizienz). Prospektive Studien sind erforderlich, um Hypothesen der vorliegenden Arbeit zu überprüfen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Akay, C., Cooper, M., Odeleye, A., Jensen, B. K., White, M. G., Vassoler, F., . . . Jordan-Sciutto, K. L. (2014). Antiretroviral drugs induce oxidative stress and neuronal damage in the central nervous system. *Journal of Neurovirology*, 20(1), 39-53. doi:10.1007/s13365-013-0227-1
- Aktories, K., Föstermann, U., Hofmann, K., & Starke, K. (2017). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Germany, München: Elsevier.
- Al-Khindi, T., Zakzanis, K. K., & van Gorp, W. G. (2011). Does antiretroviral therapy improve HIV-associated cognitive impairment? A quantitative review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 956-969. doi:10.1017/s1355617711000968
- Alfie, L. G., Longueira, Y. S., Pippo, M., Cruces, L., Quiroga, M. F., Turk, G., & Laufer, N. (2023). Increased risk of false-positive HIV ELISA results after COVID-19. *AIDS*, 37(6), 947-950. doi:10.1097/qad.0000000000003507
- Altice, F., Evuarherhe, O., Shina, S., Carter, G., & Beaubrun, A. C. (2019). Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*, 13, 475-490. doi:10.2147/ppa.S192735
- Amusan, P., Power, C., Gill, M. J., Gomez, D., Johnson, E., Rubin, L. H., & Fujiwara, E. (2020). Lifetime antiretroviral exposure and neurocognitive impairment in HIV. *Journal of Neurovirology*, 26(5), 743-753. doi:10.1007/s13365-020-00870-z
- An, S. F., Groves, M., Gray, F., & Scaravilli, F. (1999). Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(11), 1156-1162. doi:10.1097/00005072-199911000-00005
- Ances, B. M., Anderson, A. M., & Letendre, S. L. (2021). CROI 2021: Neurologic Complications of HIV-1 Infection or COVID-19. *Topics in Antiviral Medicine*, 29(2), 334-343.
- Ances, B. M., & Ellis, R. J. (2007). Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Seminars in Neurology*, 27(1), 86-92. doi:10.1055/s-2006-956759
- Ances, B. M., & Letendre, S. L. (2019). CROI 2019: neurologic complications of HIV disease. *Topics in Antiviral Medicine*, 27(1), 26-33.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., . . . Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- Antinori, A., Lazzarin, A., Ugliesti, A., Palma, M., Mancusi, D., & Termini, R. (2018). Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials. *Scientific Reports*, 8(1), 5288. doi:10.1038/s41598-018-23375-6
- Arendt, G. (2005). [Neurological manifestations of HIV-infection in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 73(10), 577-586. doi:10.1055/s-2004-830283
- Arendt, G. (2007). *Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion* (1. Auflage ed.). Stuttgart: Kohlhammer.

- Arendt, G. (2017). Neurokognitive Defizite und Erkrankungen peripherer Nerven und Muskeln bei HIV. *Info Neurologie & Psychiatrie*, 19(7), 42-50. doi:10.1007/s15005-017-2080-x
- Arendt, G. (2020). HIV-associated neuro-cognitive disorders. *Nervenheilkunde 2020*; 39(09), 542-547.
- Arendt, G., Grauer, O., Hahn, K., Maschke, M., Obermann, M., & Husstedt, I. (2015). Neues bei HIV und Neuro-Aids. *Aktuelle Neurologie*, 42(08), 445-455. doi:10.1055/s-0035-1552692
- Arendt, G., Heftner, H., Buescher, L., Hilperath, F., Elsing, C., & Freund, H. J. (1992). Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy. *Neurology*, 42(4), 891-896. doi:10.1212/wnl.42.4.891
- Arendt, G., Heftner, H., Elsing, C., Neuen-Jakob, E., Strohmeyer, G., & Freund, H. J. (1989). [New electrophysiological findings on the incidence of brain involvement in clinically and neurologically asymptomatic HIV infections]. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und Verwandte Gebiete*, 20(4), 280-287.
- Arendt, G., Heftner, H., Elsing, C., Strohmeyer, G., & Freund, H. J. (1990). Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol*, 237(6), 362-368.
- Arendt, G., & Nolting, T. (2012). [Neuro-AIDS in the cART era]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 80(8), 450-457. doi:10.1055/s-0032-1313191
- Arendt, G., Nolting, T., Frisch, C., Husstedt, I. W., Gregor, N., Koutsilieri, E., . . . Sopper, S. (2007). Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *Journal of Neurovirology*, 13(3), 225-232. doi:10.1080/13550280701315355
- Arentoft, A., Troxell, K., Alvarez, K., Aghvinian, M., Rivera Mindt, M., Chernier, M., . . . Gavilanes, M. (2022). HIV Antiretroviral Medication Neuropenetrance and Neurocognitive Outcomes in HIV+ Adults: A Review of the Literature Examining the Central Nervous System Penetration Effectiveness Score. *Viruses*, 14(6). doi:10.3390/v14061151
- Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a007161. doi:10.1101/cshperspect.a007161
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Baker, B. (1998). How to recognize wasting syndrome. *Posit Aware*, 9(2), 21.
- Baker, L. M., Paul, R. H., Heaps-Woodruff, J. M., Chang, J. Y., Ortega, M., Margolin, Z., . . . Ances, B. M. (2015). The Effect of Central Nervous System Penetration Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on Neuropsychological Performance and Neuroimaging in HIV Infected Individuals. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 10(3), 487-492. doi:10.1007/s11481-015-9610-4
- Banda, N. K., Bernier, J., Kurahara, D. K., Kurrle, R., Haigwood, N., Sekaly, R. P., & Finkel, T. H. (1992). Crosslinking CD4 by human immunodeficiency virus gp120 primes T cells for activation-induced apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, 176(4), 1099-1106.
- Barocas, J. A. (2022). 100-100-100: a new, ambitious treatment target to end the HIV and hepatitis C epidemics. *The Lancet Public Health*, 7(2), e98-e99. doi:10.1016/S2468-2667(21)00276-0

- Barral, M. F., de Oliveira, G. R., Lobato, R. C., Mendoza-Sassi, R. A., Martinez, A. M., & Goncalves, C. V. (2014). Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 56(2), 133-138. doi:10.1590/s0036-46652014000200008
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., . . . Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871.
- Bekker, L. G., Das, M., Abdoor Karim, Q., Ahmed, K., Batting, J., Brumskine, W., . . . Matovu Kiweewa, F. (2024). Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMoa2407001
- Bilgrami, M., & O'Keefe, P. (2014). Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handbook of Clinical Neurology*, 121, 1321-1344. doi:10.1016/b978-0-7020-4088-7.00090-0
- Blas-García, A., Polo, M., Alegre, F., Funes, H. A., Martínez, E., Apostolova, N., & Esplugues, J. V. (2014). Lack of mitochondrial toxicity of darunavir, raltegravir and rilpivirine in neurons and hepatocytes: a comparison with efavirenz. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(11), 2995-3000. doi:10.1093/jac/dku262
- Bogner, J. R. (2018). HIV-Therapie: Wieder ein großes Stück vorangekommen. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 160(3), 76-80. doi:10.1007/s15006-018-1129-1
- Bogner, J. R. (2019). Integraseinhibitoren im Vergleich.
- Bonfanti, P., Madeddu, G., Gulminetti, R., Squillace, N., Orofino, G., Vitiello, P., . . . Ricci, E. (2017). Discontinuation of treatment and adverse events in an Italian cohort of patients on dolutegravir. *AIDS*, 31(3), 455-457. doi:10.1097/qad.0000000000001351
- Bougea, A., Spantideas, N., Galanis, P., Gkekas, G., & Thomaides, T. (2019). Optimal treatment of HIV-associated neurocognitive disorders: myths and reality. A critical review. *Ther Adv Infect Dis*, 6, 2049936119838228. doi:10.1177/2049936119838228
- Brehm, T. T., Franz, M., Hüfner, A., Hertling, S., Schmiedel, S., Degen, O., . . . Schulze Zur Wiesch, J. (2019). Safety and efficacy of elvitegravir, dolutegravir, and raltegravir in a real-world cohort of treatment-naïve and -experienced patients. *Medicine (Baltimore)*, 98(32), e16721. doi:10.1097/md.00000000000016721
- Bryant, A. K., Ellis, R. J., Umlauf, A., Gouaux, B., Soontornniyomkij, V., Letendre, S. L., . . . Moore, D. J. (2015). Antiretroviral therapy reduces neurodegeneration in HIV infection. *AIDS*, 29(3), 323-330. doi:10.1097/qad.0000000000000553
- Bryant, J., Baxter, L., & Hird, S. (2009). Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. *Health Technology Assessment*, 13(14), iii, ix-x, 1-60. doi:10.3310/hta13140
- Buchholz, B., Marcus, U., Beichert, M., Grubert, T., Gingelmaier, A., Grosch-Wörner, I., & Brockmeyer, N. H. (2002). HIV-Therapie in der Schwangerschaft: Optimierung der Transmissionsverhinderung bei Minimierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie.
- Bukrinskaya, A., Brichacek, B., Mann, A., & Stevenson, M. (1998). Establishment of a functional human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcription complex involves the cytoskeleton. *Journal of Experimental Medicine*, 188(11), 2113-2125.

- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 149-186. doi:10.1146/annurev.neuro.21.1.149
- Buscemi, L., Ramonet, D., & Geiger, J. D. (2007). Human immunodeficiency virus type-1 protein Tat induces tumor necrosis factor-alpha-mediated neurotoxicity. *Neurobiology of Disease*, 26(3), 661-670. doi:10.1016/j.nbd.2007.03.004
- Buzon, M. J., Sun, H., Li, C., Shaw, A., Seiss, K., Ouyang, Z., . . . Lichterfeld, M. (2014). HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties. *Nature Medicine*, 20(2), 139-142. doi:10.1038/nm.3445
- Cahn, P., Madero, J. S., Arribas, J. R., Antinori, A., Ortiz, R., Clarke, A. E., . . . Smith, K. (2019). Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*, 393(10167), 143-155. doi:10.1016/s0140-6736(18)32462-0
- Cahn, P., Pozniak, A. L., Migrone, H., Shuldyakov, A., Brites, C., Andrade-Villanueva, J. F., . . . Min, S. (2013). Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*, 382(9893), 700-708. doi:10.1016/s0140-6736(13)61221-0
- Cailhol, J., Rouyer, C., Alloui, C., & Jeantils, V. (2017). Dolutegravir and neuropsychiatric adverse events: a continuing debate. *AIDS*, 31(14), 2023-2024. doi:10.1097/qad.0000000000001596
- Calcagno, A., D'Avolio, A., & Bonora, S. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of raltegravir and experience from clinical trials in HIV-positive patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(7), 1167-1176. doi:10.1517/17425255.2015.1056732
- Campbell, J. H., Hearps, A. C., Martin, G. E., Williams, K. C., & Crowe, S. M. (2014). The importance of monocytes and macrophages in HIV pathogenesis, treatment, and cure. *AIDS*, 28(15), 2175-2187. doi:10.1097/QAD.0000000000000408
- Caniglia, E. C., Cain, L. E., Justice, A., Tate, J., Logan, R., Sabin, C., . . . Hernán, M. A. (2014). Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology*, 83(2), 134-141. doi:10.1212/wnl.0000000000000564
- Carroll, A., & Brew, B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. *F1000Research*, 6, 312-312. doi:10.12688/f1000research.10651.1
- Carvalhal, A., Gill, M. J., Letendre, S. L., Rachlis, A., Bekele, T., Raboud, J., . . . Rourke, S. B. (2016). Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. *Journal of Neurovirology*, 22(3), 349-357. doi:10.1007/s13365-015-0404-5
- CDC. (1986). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 35(20), 334-339.
- CDC. (1993). From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*, 269(6), 729-730.

Centers for Disease, C., & Prevention. (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR: Recommendations and Reports*, 41(Rr-17), 1-19.

Centers for Disease, C., & Prevention. (2014). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR: Recommendations and Reports*, 63(RR-03), 1-10.

Centers for Disease, C., & Prevention. (2018). HIV Transmission | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC. Retrieved from <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>

Cervia, J. S., & Smith, M. A. (2003). Enfuvirtide (T-20): a novel human immunodeficiency virus type 1 fusion inhibitor. *Clinical Infectious Diseases*, 37(8), 1102-1106. doi:10.1086/378302

Chan, P., Goh, O., Kroon, E., Colby, D., Sacdalan, C., Pinyakorn, S., . . . Paul, R. (2020). Neuropsychiatric outcomes before and after switching to dolutegravir-based therapy in an acute HIV cohort. *AIDS Research and Therapy*, 17(1), 1. doi:10.1186/s12981-019-0257-8

Chan, P., Kerr, S. J., Kroon, E., Colby, D., Sacdalan, C., Hellmuth, J., . . . Paul, R. (2021). Cognitive trajectories after treatment in acute HIV infection. *AIDS*, 35(6), 883-888. doi:10.1097/qad.0000000000002831

Chinen, J., & Shearer, W. T. (2002). Molecular virology and immunology of HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(2), 189-198.

Chiu, C. Y., Mustafayev, K., Bhatti, M. M., Jiang, Y., Granwehr, B. P., & Torres, H. A. (2024). False-Reactive Fourth-Generation Human Immunodeficiency Virus Testing in Cancer Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 78(3), 674-680. doi:10.1093/cid/ciad608

Choi, E., Mallareddy, J. R., Lu, D., & Kolluru, S. (2018). Recent advances in the discovery of small-molecule inhibitors of HIV-1 integrase. *Future Sci OA*, 4(9), Fso338. doi:10.4155/fsoa-2018-0060

Cid-Silva, P., Llibre, J. M., Fernández-Bargiela, N., Margusino-Framiñán, L., Balboa-Barreiro, V., Pernas-Souto, B., . . . Poveda, E. (2017). Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 121(5), 442-446. doi:10.1111/bcpt.12828

Classen, M., Diehl, V., & Kochsieck, K. (2009). *Innere Medizin*. Germany, Munich.

Clavel, F., Guetard, D., Brun-Vezinet, F., Chamaret, S., Rey, M. A., Santos-Ferreira, M. O., . . . et al. (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 233(4761), 343-346.

Clifford, D. B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorder. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(1), 117-122. doi:10.1097/QCO.0000000000000328

Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). HIV-associated neurocognitive disorder. *The Lancet. Infectious diseases*, 13(11), 976-986. doi:10.1016/S1473-3099(13)70269-X

Clotet, B., Feinberg, J., van Lunzen, J., Khuong-Josse, M. A., Antinori, A., Dumitru, I., . . . Min, S. (2014). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 383(9936), 2222-2231. doi:10.1016/s0140-6736(14)60084-2

- Coffin, J., Haase, A., Levy, J. A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., . . . et al. (1986). What to call the AIDS virus? *Nature*, 321(6065), 10.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Routledge.
- Cohen, J. (1992). Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science*, 1(3), 98-101. doi:10.1111/1467-8721.ep10768783
- Cohen, M. S. (2007). Preventing sexual transmission of HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 45 Suppl 4, S287-292. doi:10.1086/522552
- Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseiniipour, M. C., Kumarasamy, N., . . . Fleming, T. R. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 365(6), 493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
- Cohen, R. A., Seider, T. R., & Navia, B. (2015). HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 37. doi:10.1186/s13195-015-0123-4
- Cole, M. A., Margolick, J. B., Cox, C., Li, X., Selnnes, O. A., Martin, E. M., . . . Miller, E. N. (2007). Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology*, 69(24), 2213-2220. doi:10.1212/01.Wnl.0000277520.94788.82
- Craigie, R., & Bushman, F. D. (2012). HIV DNA integration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a006890. doi:10.1101/cshperspect.a006890
- Cramér, H. (1946). Princeton: Princeton University Press.
- Crimmins, E. M., Kim, J. K., Langa, K. M., & Weir, D. R. (2011). Assessment of cognition using surveys and neuropsychological assessment: the Health and Retirement Study and the Aging, Demographics, and Memory Study. *Journals of Gerontology. Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66 Suppl 1(Suppl 1), i162-171. doi:10.1093/geronb/gbr048
- Croteau, D., Best, B. M., Letendre, S., Rossi, S. S., Ellis, R. J., Clifford, D. B., . . . Grant, I. (2012). Lower than expected maraviroc concentrations in cerebrospinal fluid exceed the wild-type CC chemokine receptor 5-tropic HIV-1 50% inhibitory concentration. *AIDS*, 26(7), 890-893. doi:10.1097/QAD.0b013e328351f627
- Cruciani, M., & Parisi, S. G. (2019). Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(9), e0222229. doi:10.1371/journal.pone.0222229
- Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Roediger, M. P., Eberly, L., Weintrob, A., . . . Hale, B. R. (2013). Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, 80(4), 371-379. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0776
- Cuevas, J. M., Geller, R., Garijo, R., Lopez-Aldeguer, J., & Sanjuan, R. (2015). Extremely High Mutation Rate of HIV-1 In Vivo. *PLoS Biology*, 13(9), e1002251. doi:10.1371/journal.pbio.1002251
- Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. J. (2004). Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy

eras: a combined study of two cohorts. *Journal of Neurovirology*, 10(6), 350-357. doi:10.1080/13550280490521078

Cysique, L. A., Vaida, F., Letendre, S., Gibson, S., Cherner, M., Woods, S. P., . . . Ellis, R. J. (2009). Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 73(5), 342-348. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b

Dahl, V., Peterson, J., Fuchs, D., Gisslen, M., Palmer, S., & Price, R. W. (2014). Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS*, 28(15), 2251-2258. doi:10.1097/qad.0000000000000400

DAIG. (2020a). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (S2k-Leitlinie), AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 9. Retrieved from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html>

DAIG. (2020b). S2k-Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. Retrieved from https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-002I_S2k_HIV-Therapie-Schwangerschaft-und-HIV-exponierten_Neugeborenen_2020-10_01.pdf

DAIG. (2022). S2k-Leitlinie Medikamentöse Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition. Retrieved from https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-004I_S2k_Medikamentoese-Postexpositionsprophylaxe-PEP-nach-HIV-Exposition_2022-06.pdf

Dalgleish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., & Weiss, R. A. (1984). The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312(5996), 763-767.

Dando, T. M., & Perry, C. M. (2003). Enfuvirtide. *Drugs*, 63(24), 2755-2766; discussion 2767-2758. doi:10.2165/00003495-200363240-00005

Danel, C., Moh, R., Gabillard, D., Badje, A., Le Carrou, J., Ouassa, T., . . . Anglaret, X. (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 808-822. doi:10.1056/NEJMoa1507198

D'Antoni, M. L., Paul, R. H., Mitchell, B. I., Kohorn, L., Fischer, L., Lefebvre, E., . . . Shikuma, C. (2018). Improved Cognitive Performance and Reduced Monocyte Activation in Virally Suppressed Chronic HIV After Dual CCR2 and CCR5 Antagonism. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 79(1), 108-116. doi:10.1097/qai.0000000000001752

Dash, P. K., Kevadiya, B. D., Su, H., Banoub, M. G., & Gendelman, H. E. (2020). Pathways towards human immunodeficiency virus elimination. *EBioMedicine*, 53, 102667. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102667

Dastgheyb, R. M., Sacktor, N., Franklin, D., Letendre, S., Marcotte, T., Heaton, R., . . . Haughey, N. J. (2019). Cognitive Trajectory Phenotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 82(1), 61-70. doi:10.1097/qai.0000000000002093

Davis, L. E., Hjelle, B. L., Miller, V. E., Palmer, D. L., Llewellyn, A. L., Merlin, T. L., . . . Wiley, C. A. (1992). Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*, 42(9), 1736-1739. doi:10.1212/wnl.42.9.1736

De Clercq, E. (1998). The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, 38(3), 153-179.

- Decloedt, E. H., Freeman, C., Howells, F., Casson-Crook, M., Lesosky, M., Koutsilieri, E., . . . Joska, J. A. (2016). Moderate to severe HIV-associated neurocognitive impairment: A randomized placebo-controlled trial of lithium. *Medicine (Baltimore)*, 95(46), e5401. doi:10.1097/md.0000000000005401
- Deeks, E. D. (2014). Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*, 74(1), 99-125. doi:10.1007/s40265-013-0159-3
- Deeks, E. D. (2018). Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*, 78(10), 1013-1024. doi:10.1007/s40265-018-0934-2
- Deeks, S., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15035. doi:10.1038/nrdp.2015.35
- DeJesus, E., Rockstroh, J. K., Lennox, J. L., Saag, M. S., Lazzarin, A., Zhao, J., . . . Sklar, P. (2012). Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clinical Trials*, 13(4), 228-232. doi:10.1310/hct1304-228
- Delille, C. A., Pruett, S. T., Marconi, V. C., Lennox, J. L., Armstrong, W. S., Arrendale, R. F., . . . Ofoekun, I. (2014). Effect of protein binding on unbound atazanavir and darunavir cerebrospinal fluid concentrations. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54(9), 1063-1071. doi:10.1002/jcph.298
- Dimmers, F., Orhan, E., & Arendt, G. (2020). *Inzidenzen milder Formen HIV-assozierter neurologischer Erkrankungen (HAND) in der cART Ära. Abstract, DGN, 2020.*
- Dinneen, L. C., & Blakesley, B. C. (1973). Algorithm AS 62: A Generator for the Sampling Distribution of the Mann-Whitney U Statistic. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 22(2), 269-273. doi:10.2307/2346934
- Dorr, P., Westby, M., Dobbs, S., Griffin, P., Irvine, B., Macartney, M., . . . Perros, M. (2005). Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(11), 4721-4732. doi:10.1128/aac.49.11.4721-4732.2005
- Dufour, C. A., Marquine, M. J., Fazeli, P. L., Umlauf, A., Henry, B. L., Zlatar, Z., . . . Moore, D. J. (2018). A Longitudinal Analysis of the Impact of Physical Activity on Neurocognitive Functioning Among HIV-Infected Adults. *AIDS and Behavior*, 22(5), 1562-1572. doi:10.1007/s10461-016-1643-z
- Durack, D. T. (1981). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1465-1467. doi:10.1056/nejm198112103052408
- Dvory-Sobol, H., Shaik, N., Callebaut, C., & Rhee, M. S. (2022). Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 17(1), 15-21. doi:10.1097/coh.0000000000000713
- Dybowski, J. N., Heider, D., & Hoffmann, D. (2010). Prediction of co-receptor usage of HIV-1 from genotype. *PLoS Computational Biology*, 6(4), e1000743. doi:10.1371/journal.pcbi.1000743
- Eggers, C. (2000). *HIV-1-assoziierte Enzephalopathie und Myelopathie* (Vol. 71).
- Eggers, C. (2014). [HIV 1-associated neurocognitive disorder: current epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management]. *Nervenarzt*, 85(10), 1280-1290. doi:10.1007/s00115-014-4082-y

- Eggers, C., Arendt, G., Hahn, K., Husstedt, I. W., Maschke, M., Neuen-Jacob, E., . . . German Association of Neuro, A. u. N.-I. (2017). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*, 264(8), 1715-1727. doi:10.1007/s00415-017-8503-2
- Eggers, C., Hertogs, K., Sturenburg, H. J., van Lunzen, J., & Stellbrink, H. J. (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. *AIDS*, 17(13), 1897-1906. doi:10.1097/01.aids.0000076273.54156.8f
- Eggers, C., Müller, O., Thorsen, I., Schreiber, M., & Methner, A. (2013). Genetic shift of env V3 loop viral sequences in patients with HIV-associated neurocognitive disorder during antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 19(6), 523-530. doi:10.1007/s13365-013-0207-5
- El-Sadr, W. M., Lundgren, J., Neaton, J. D., Gordin, F., Abrams, D., Arduino, R. C., . . . Rappoport, C. (2006). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine*, 355(22), 2283-2296. doi:10.1056/NEJMoa062360
- El Bouzidi, K., White, E., Mbisa, J. L., Sabin, C. A., Phillips, A. N., Mackie, N., . . . Dunn, D. T. (2016). HIV-1 drug resistance mutations emerging on darunavir therapy in PI-naive and -experienced patients in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(12), 3487-3494. doi:10.1093/jac/dkw343
- Ellis, R. J., Letendre, S., Vaida, F., Haubrich, R., Heaton, R. K., Sacktor, N., . . . McCutchan, J. A. (2014). Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clinical Infectious Diseases*, 58(7), 1015-1022. doi:10.1093/cid/cit921
- Ellis, R. J., Moore, D. J., Childers, M. E., Letendre, S., McCutchan, J. A., Wolfson, T., . . . Grant, I. (2002). Progression to neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus infection predicted by elevated cerebrospinal fluid levels of human immunodeficiency virus RNA. *Archives of Neurology*, 59(6), 923-928.
- Elovaara, I., Seppälä, I., Poutiainen, E., Suni, J., & Valle, S. L. (1988). Intrathecal humoral immunologic response in neurologically symptomatic and asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. *Neurology*, 38(9), 1451-1456. doi:10.1212/wnl.38.9.1451
- Elzi, L., Erb, S., Furrer, H., Cavassini, M., Calmy, A., Vernazza, P., . . . Battegay, M. (2017). Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS*, 31(13), 1853-1858. doi:10.1097/qad.0000000000001590
- Emamzadeh-Fard, S., Fard, S. E., SeyedAlinaghi, S., & Paydar, K. (2012). Adherence to anti-retroviral therapy and its determinants in HIV/AIDS patients: a review. *Infect Disord Drug Targets*, 12(5), 346-356. doi:10.2174/187152612804142251
- Ene, L., Duiculescu, D., & Ruta, S. M. (2011). How much do antiretroviral drugs penetrate into the central nervous system? *Journal of Medicine and Life*, 4(4), 432-439.
- Everall, I. P., Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Atkinson, J. H., . . . Masliah, E. (1999). Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Brain Pathology*, 9(2), 209-217. doi:10.1111/j.1750-3639.1999.tb00219.x

- Evers, S., Rahmann, A., Schwaag, S., Frese, A., Reichelt, D., & Husstedt, I. W. (2004). Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 20(5), 483-491. doi:10.1089/088922204323087723
- Fabbiani, M., Grima, P., Milanini, B., Mondi, A., Baldonero, E., Ciccarelli, N., . . . Di Giambenedetto, S. (2015). Antiretroviral neuropenetration scores better correlate with cognitive performance of HIV-infected patients after accounting for drug susceptibility. *Antiviral Therapy*, 20(4), 441-447. doi:10.3851/imp2926
- Fauci, A. S. (1993). Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science*, 262(5136), 1011-1018.
- Fisher, R. A. (1992). Statistical Methods for Research Workers. In S. Kotz & N. L. Johnson (Eds.), *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution* (pp. 66-70). New York, NY: Springer New York.
- Fitzgerald, N., Coltart, H., Dominguez, L., Flanagan, K., & Gilleece, Y. (2023). PrEP for women in Europe: a systematic literature review. *HIV Medicine*, 24(7), 765-776. doi:10.1111/hiv.13458
- Foley, B. A., C.; Mizrahi, I.; Korber, B.; Leitner, T.; Hahn, B.; Mullins, J.; Wolinsky, S. . (2018). HIV Sequence Compendium 2018.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Gallant, J. E., Koenig, E., Andrade-Villanueva, J., Chetchotisakd, P., DeJesus, E., Antunes, F., . . . Cheng, A. K. (2013). Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *Journal of Infectious Diseases*, 208(1), 32-39. doi:10.1093/infdis/jit122
- Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., . . . Popovic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 865-867.
- Galvin, S. R., & Cohen, M. S. (2004). The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nature Reviews: Microbiology*, 2(1), 33-42. doi:10.1038/nrmicro794
- Gao, F., Bailes, E., Robertson, D. L., Chen, Y., Rodenburg, C. M., Michael, S. F., . . . Hahn, B. H. (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. *Nature*, 397(6718), 436-441. doi:10.1038/17130
- Garvey, L., Nelson, M., Latch, N., Erlwein, O. W., Allsop, J. M., Mitchell, A., . . . Winston, A. (2012). CNS effects of a CCR5 inhibitor in HIV-infected subjects: a pharmacokinetic and cerebral metabolite study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(1), 206-212. doi:10.1093/jac/dkr427
- Garvey, L., Surendrakumar, V., & Winston, A. (2011). Low rates of neurocognitive impairment are observed in neuro-asymptomatic HIV-infected subjects on effective antiretroviral therapy. *HIV Clinical Trials*, 12(6), 333-338. doi:10.1310/hct1206-333
- Garvey, L. J., Yerrakalva, D., & Winston, A. (2009). Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 25(8), 765-769. doi:10.1089/aid.2008.0292

- Gates, T. M., Cysique, L. A., Siefried, K. J., Chaganti, J., Moffat, K. J., & Brew, B. J. (2016). Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. *AIDS*, 30(4), 591-600. doi:10.1097/qad.0000000000000951
- Gauggel, S. (2003). Grundlagen und Empirie der Neuropsychologischen Therapie: Neuropsychotherapie oder Hirnjogging? *Zeitschrift Fur Neuropsychologie - Z NEUROPSYCHOL*, 14, 217-246. doi:10.1024/1016-264X.14.4.217
- Gay, C. L., Neo, D. T., Devanathan, A. S., Kuruc, J. D., McGee, K. S., Schmitz, J. L., . . . Margolis, D. M. (2020). Efficacy, pharmacokinetics and neurocognitive performance of dual, NRTI-sparing antiretroviral therapy in acute HIV-infection. *AIDS*, 34(13), 1923-1931. doi:10.1097/qad.0000000000002652
- Gayner, B., Esplen, M. J., DeRoche, P., Wong, J., Bishop, S., Kavanagh, L., & Butler, K. (2012). A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to manage affective symptoms and improve quality of life in gay men living with HIV. *Journal of Behavioral Medicine*, 35(3), 272-285. doi:10.1007/s10865-011-9350-8
- Ghosn, J., Taiwo, B., Seedat, S., Autran, B., & Katlama, C. (2018). HIV. *Lancet*, 392(10148), 685-697. doi:10.1016/s0140-6736(18)31311-4
- Gibbie, T., Mijch, A., Ellen, S., Hoy, J., Hutchison, C., Wright, E., . . . Judd, F. (2006). Depression and neurocognitive performance in individuals with HIV/AIDS: 2-year follow-up. *HIV Medicine*, 7(2), 112-121. doi:10.1111/j.1468-1293.2006.00350.x
- Gisslén, M., Price, R. W., & Nilsson, S. (2011). The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infectious Diseases*, 11, 356. doi:10.1186/1471-2334-11-356
- Gold, S. M., Köhler-Forsberg, O., Moss-Morris, R., Mehnert, A., Miranda, J. J., Bullinger, M., . . . Otte, C. (2020). Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1), 69. doi:10.1038/s41572-020-0200-2
- Golden, C. J. (1976). Identification of brain disorders by the Stroop Color and Word Test. *Journal of Clinical Psychology*, 32(3), 654-658.
- Gonzalez-Scarano, F., & Martin-Garcia, J. (2005). The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews: Immunology*, 5(1), 69-81. doi:10.1038/nri1527
- Goodkin, K., Miller, E. N., Cox, C., Reynolds, S., Becker, J. T., Martin, E., . . . Sacktor, N. C. (2017). Effect of ageing on neurocognitive function by stage of HIV infection: evidence from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Lancet HIV*, 4(9), e411-e422. doi:10.1016/s2352-3018(17)30098-x
- Gottlieb, M. S. (1998). Discovering AIDS. *Epidemiology*, 9(4), 365-367.
- Gottlieb, M. S. (2006). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. *American Journal of Public Health*, 96(6), 980-981; discussion 982-983. doi:10.2105/ajph.96.6.980
- 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. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1425-1431. doi:10.1056/nejm198112103052401
- Granich, R., Williams, B., Montaner, J., & Zuniga, J. M. (2017). 90-90-90 and ending AIDS: necessary and feasible. *The Lancet*, 390(10092), 341-343. doi:10.1016/S0140-6736(17)31872-X

- Grant, I., Franklin, D. R., Jr., Deutsch, R., Woods, S. P., Vaida, F., Ellis, R. J., . . . Heaton, R. K. (2014). Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*, 82(23), 2055-2062. doi:10.1212/wnl.0000000000000492
- Gray, F., Scaravilli, F., Everall, I., Chretien, F., An, S., Boche, D., . . . Lantos, P. (1996). Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathology*, 6(1), 1-15.
- Gray, R. H., Li, X., Kigozi, G., Serwadda, D., Brahmbhatt, H., Wabwire-Mangen, F., . . . Wawer, M. J. (2005). Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet*, 366(9492), 1182-1188. doi:10.1016/s0140-6736(05)67481-8
- Gulick, R. M., Fichtenheuer, G., Burnside, R., Hardy, W. D., Nelson, M. R., Goodrich, J., . . . Heera, J. R. (2014). Five-year safety evaluation of maraviroc in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 65(1), 78-81. doi:10.1097/QAI.0b013e3182a7a97a
- Günthard, H. F., Saag, M. S., Benson, C. A., del Rio, C., Eron, J. J., Gallant, J. E., . . . Volberding, P. A. (2016). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, 316(2), 191-210. doi:10.1001/jama.2016.8900
- Gupta, R. K., Abdul-Jawad, S., McCoy, L. E., Mok, H. P., Peppa, D., Salgado, M., . . . Olavarria, E. (2019). HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 hematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*, 568(7751), 244-248. doi:10.1038/s41586-019-1027-4
- Hahn, B. H., Shaw, G. M., De Cock, K. M., & Sharp, P. M. (2000). AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*, 287(5453), 607-614.
- Hahn, K., & Maschke, M. (2021). S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie HIV-1-assozierter neurologischer Erkrankungen. *DGNeurologie*, 4(3), 165-183. doi:10.1007/s42451-021-00335-5
- Hahn, K., Maschke, M., Eggers, C., Husstedt, I. W., & Arendt, G. (2016). [Update HIV and neurology]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 141(1), 51-57. doi:10.1055/s-0041-102893
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56-62.
- Handoko, R., & Spudich, S. (2019). Treatment of Central Nervous System Manifestations of HIV in the Current Era. *Seminars in Neurology*, 39(3), 391-398. doi:10.1055/s-0039-1688915
- Harrington, M., & Carpenter, C. C. (2000). Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, 355(9221), 2147-2152. doi:10.1016/s0140-6736(00)02388-6
- Harrington, P. R., Haas, D. W., Ritola, K., & Swanstrom, R. (2005). Compartmentalized human immunodeficiency virus type 1 present in cerebrospinal fluid is produced by short-lived cells. *Journal of Virology*, 79(13), 7959-7966. doi:10.1128/JVI.79.13.7959-7966.2005
- Harth, S., & Müller, S. V. (2004). Testrezension. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 15, 315-321. doi:<https://doi.org/10.1024/1016-264X.15.4.315>. © 2004 Hogrefe AG.
- Haubrich, R. H., Little, S. J., Currier, J. S., Forthal, D. N., Kemper, C. A., Beall, G. N., . . . McCutchan, J. A. (1999). The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS*, 13(9), 1099-1107.

- Haynes, B. F., Wiehe, K., Borrow, P., Saunders, K. O., Korber, B., Wagh, K., . . . Shaw, G. M. (2023). Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies. *Nature Reviews: Immunology*, 23(3), 142-158. doi:10.1038/s41577-022-00753-w
- Hazuda, D. J., Felock, P., Witmer, M., Wolfe, A., Stillmock, K., Grobler, J. A., . . . Miller, M. D. (2000). Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science*, 287(5453), 646-650.
- Heaton, R. K., Clifford, D. B., Franklin, D. R., Jr., Woods, S. P., Ake, C., Vaida, F., . . . Grant, I. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*, 75(23), 2087-2096. doi:10.1212/WNL.0b013e318200d727
- Heaton, R. K., Ellis, R. J., Tang, B., Marra, C. M., Rubin, L. H., Clifford, D. B., . . . Letendre, S. L. (2023). Twelve-year neurocognitive decline in HIV is associated with comorbidities, not age: a CHARTER study. *Brain*, 146(3), 1121-1131. doi:10.1093/brain/awac465
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., Leblanc, S., . . . Grant, I. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, 17(1), 3-16. doi:10.1007/s13365-010-0006-1
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Jr., Deutsch, R., Letendre, S., Ellis, R. J., Casaletto, K., . . . Grant, I. (2015). Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clinical Infectious Diseases*, 60(3), 473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- Heaton, R. K., Marcotte, T. D., Mindt, M. R., Sadek, J., Moore, D. J., Bentley, H., . . . Grant, I. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(3), 317-331. doi:10.1017/s1355617704102130
- Hecht, F. M., Busch, M. P., Rawal, B., Webb, M., Rosenberg, E., Swanson, M., . . . Kahn, J. O. (2002). Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*, 16(8), 1119-1129.
- Hecht, F. M., Moskowitz, J. T., Moran, P., Epel, E. S., Bacchetti, P., Acree, M., . . . Folkman, S. (2018). A randomized, controlled trial of mindfulness-based stress reduction in HIV infection. *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, 331-339. doi:10.1016/j.bbi.2018.05.017
- Heftner, H., Hömberg, V., Lange, H. W., & Freund, H. J. (1987). Impairment of rapid movement in Huntington's disease. *Brain*, 110 (Pt 3), 585-612. doi:10.1093/brain/110.3.585
- Herold, G. (2018). *Innere Medizin*: Eigenverlag.
- Hilgartner, M. (1991). AIDS in the transfusion recipient. *Pediatric Clinics of North America*, 38(1), 121-131.
- Hillis, D. M. (2000). AIDS. Origins of HIV. *Science*, 288(5472), 1757-1759.
- Hirsch, V. M., Olmsted, R. A., Murphey-Corb, M., Purcell, R. H., & Johnson, P. R. (1989). An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*, 339(6223), 389-392. doi:10.1038/339389a0
- Ho, D. D. (1995). Time to hit HIV, early and hard. *New England Journal of Medicine*, 333(7), 450-451. doi:10.1056/nejm199508173330710

- Hoffmann, C., & Llibre, J. M. (2019). Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. *AIDS Reviews*, 21(1), 4-10. doi:10.24875/AIDSRev.19000023
- Hoffmann, C., & Rockstroh, J. K. (2018). *HIV 2018/2019*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag.
- Hoffmann, C., & Rockstroh, J. K. (2022). *HIV 2022/2023*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag.
- 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. *HIV Medicine*, 18(1), 56-63. doi:10.1111/hiv.12468
- Hombrouck, A., De Rijck, J., Hendrix, J., Vandekerckhove, L., Voet, A., De Maeyer, M., . . . Debysy, Z. (2007). Virus evolution reveals an exclusive role for LEDGF/p75 in chromosomal tethering of HIV. *PLoS Pathogens*, 3(3), e47. doi:10.1371/journal.ppat.0030047
- Huang, C., Hoque, T., & Bendayan, R. (2023). Antiretroviral drugs efavirenz, dolutegravir and bictegravir dysregulate blood-brain barrier integrity and function. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1118580. doi:10.3389/fphar.2023.1118580
- Husstedt, I. W., Reichelt, D., Neuen-Jakob, E., Hahn, K., Kastner, F., von Einsiedel, R., . . . Evers, S. (2009). [Highly active antiretroviral therapy of neuro-AIDS. Side effects on the nervous system and interactions]. *Nervenarzt*, 80(10), 1133-1134, 1136-1138, 1140-1132. doi:10.1007/s00115-009-2684-6
- Hütter, G. (2016). Stem cell transplantation in strategies for curing HIV/AIDS. *AIDS Research and Therapy*, 13(1), 31. doi:10.1186/s12981-016-0114-y
- Hütter, G., Nowak, D., Mossner, M., Ganepola, S., Müssig, A., Allers, K., . . . Thiel, E. (2009). Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 360(7), 692-698. doi:10.1056/NEJMoa0802905
- Huynh, K., Vaqar, S., & Gulick, P. G. (2024). HIV Prevention. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
- INSIGHT START Study Group. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
- Iordanskiy, S., Berro, R., Altieri, M., Kashanchi, F., & Bukrinsky, M. (2006). Intracytoplasmic maturation of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcription complexes determines their capacity to integrate into chromatin. *Retrovirology*, 3(1), 4. doi:10.1186/1742-4690-3-4
- Ivanova, G., Alhrahsheh, R., & Kukov, K. (2023). Cognitive Deficits: Verbal and Semantic Fluency in People Living with HIV and AIDS. *Curr HIV Res*, 21(3), 202-212. doi:10.2174/1570162x21666230613124240
- Jaeger, J. (2018). Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(5), 513-519. doi:10.1097/jcp.0000000000000941
- Janssen, R. S., Cornblath, D. R., Epstein, L. G., Foa, R. P., McArthur, J. C., Price, R. W., Asbury, A. K., Beckett, A., Benson, D. F., Bridge, T. P., Leventhal, C. M., Satz, P., Saykin, A. J., Sidtis, J. J., & Tross, S. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic

- manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, 41(6), 778-778. doi:10.1212/wnl.41.6.778
- Jensen, B. O., Knops, E., Cords, L., Lübke, N., Salgado, M., Busman-Sahay, K., . . . Kobbe, G. (2023). In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Nature Medicine*, 29(3), 583-587. doi:10.1038/s41591-023-02213-x
- Kantor, R., & Gupta, R. K. (2023). We should not stop considering HIV drug resistance testing at failure of first-line antiretroviral therapy. *Lancet HIV*, 10(3), e202-e208. doi:10.1016/s2352-3018(22)00327-7
- Kao, S. Y., Calman, A. F., Luciw, P. A., & Peterlin, B. M. (1987). Anti-termination of transcription within the long terminal repeat of HIV-1 by tat gene product. *Nature*, 330(6147), 489-493. doi:10.1038/330489a0
- Karn, J. (2011). The molecular biology of HIV latency: breaking and restoring the Tat-dependent transcriptional circuit. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 6(1), 4-11. doi:10.1097/COH.0b013e328340ffbb
- Karow, T., & Lang-Roth, R. (2018). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*.
- Katlama, C., Assoumou, L., Valantin, M. A., Soulié, C., Martinez, E., Béniguel, L., . . . Costagliola, D. (2019). Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(9), 2742-2751. doi:10.1093/jac/dkz224
- Kempf, D. J., Marsh, K. C., Kumar, G., Rodrigues, A. D., Denissen, J. F., McDonald, E., . . . Leonard, J. M. (1997). Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(3), 654-660.
- Kinai, E., Komatsu, K., Sakamoto, M., Taniguchi, T., Nakao, A., Igari, H., . . . Oka, S. (2017). Association of age and time of disease with HIV-associated neurocognitive disorders: a Japanese nationwide multicenter study. *Journal of Neurovirology*, 23(6), 864-874. doi:10.1007/s13365-017-0580-6
- Kinloch-de Loes, S., de Saussure, P., Saurat, J. H., Stalder, H., Hirschel, B., & Perrin, L. H. (1993). Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clinical Infectious Diseases*, 17(1), 59-65.
- Klase, Z., Winograd, R., Davis, J., Carpio, L., Hildreth, R., Heydarian, M., . . . Kashanchi, F. (2009). HIV-1 TAR miRNA protects against apoptosis by altering cellular gene expression. *Retrovirology*, 6(1), 18. doi:10.1186/1742-4690-6-18
- Klove, H. (1963). Clinical Neuropsychology. *Medical Clinics of North America*, 47, 1647-1658.
- Koch, K. L., Shankey, T. V., Weinstein, G. S., Dye, R. E., Abt, A. B., Current, W. L., & Eyster, M. E. (1983). Cryptosporidiosis in a patient with hemophilia, common variable hypogammaglobulinemia, and the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 99(3), 337-340.
- Koh, Y., Nakata, H., Maeda, K., Ogata, H., Bilcer, G., Devasamudram, T., . . . Mitsuya, H. (2003). Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(10), 3123-3129. doi:10.1128/aac.47.10.3123-3129.2003

- Kohlstaedt, L. A., Wang, J., Friedman, J. M., Rice, P. A., & Steitz, T. A. (1992). Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor. *Science*, 256(5065), 1783-1790.
- Kolson, D. L. (2022). Developments in Neuroprotection for HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *Current HIV/AIDS Reports*, 19(5), 344-357. doi:10.1007/s11904-022-00612-2
- Komatsu, K., Kinai, E., Sakamoto, M., Taniguchi, T., Nakao, A., Sakata, T., . . . Oka, S. (2019). Various associations of aging and long-term HIV infection with different neurocognitive functions: detailed analysis of a Japanese nationwide multicenter study. *Journal of Neurovirology*, 25(2), 208-220. doi:10.1007/s13365-018-0704-7
- Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., . . . Bhattacharya, T. (2000). Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*, 288(5472), 1789-1796.
- Kore, I., Ananworanich, J., Valcour, V., Fletcher, J. L., Chalermchai, T., Paul, R., . . . Spudich, S. (2015). Neuropsychological Impairment in Acute HIV and the Effect of Immediate Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 70(4), 393-399. doi:10.1097/qai.0000000000000746
- Kowalska, A., Niemiec, T., El Midaoui, A., & Burkacka, E. (2003). Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women. *Med Wiek Rozwoj*, 7(4 Pt 1), 459-468.
- Kranick, S. M., & Nath, A. (2012). Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 18(6 Infectious Disease), 1319-1337. doi:10.1212/01.CON.0000423849.24900.ec
- Kumar, P. (2013). Long term non-progressor (LTNP) HIV infection. *The Indian journal of medical research*, 138(3), 291-293.
- Lane, H. C., Masur, H., Gelmann, E. P., Longo, D. L., Steis, R. G., Chused, T., . . . Fauci, A. S. (1985). Correlation between immunologic function and clinical subpopulations of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *American Journal of Medicine*, 78(3), 417-422. doi:10.1016/0002-9343(85)90332-8
- Langford, D., Marquie-Beck, J., de Almeida, S., Lazzaretto, D., Letendre, S., Grant, I., . . . Ellis, R. J. (2006). Relationship of antiretroviral treatment to postmortem brain tissue viral load in human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of Neurovirology*, 12(2), 100-107. doi:10.1080/13550280600713932
- Langford, S. E., Ananworanich, J., & Cooper, D. A. (2007). Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Research and Therapy*, 4, 11. doi:10.1186/1742-6405-4-11
- Lanman, T., Letendre, S., Ma, Q., Bang, A., & Ellis, R. (2021). CNS Neurotoxicity of Antiretrovirals. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16(1), 130-143. doi:10.1007/s11481-019-09886-7
- Lataillade, M., & Kozal, M. J. (2006). The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care and STDS*, 20(7), 489-501. doi:10.1089/apc.2006.20.489
- Le Douce, V., Janossy, A., Hallay, H., Ali, S., Riclet, R., Rohr, O., & Schwartz, C. (2012). Achieving a cure for HIV infection: do we have reasons to be optimistic? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(5), 1063-1074. doi:10.1093/jac/dkr599

- Lee, J. H., & Crotty, S. (2021). HIV vaccinology: 2021 update. *Seminars in Immunology*, 51, 101470. doi:10.1016/j.smim.2021.101470
- Lehrl, S. (1977). *Mehrzahl-Wortschatz-Intelligenztest*.
- Lennox, J. L., DeJesus, E., Berger, D. S., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Ramalho Madruga, J. V., . . . Sklar, P. (2010). Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55(1), 39-48. doi:10.1097/QAI.0b013e3181da1287
- Lennox, J. L., DeJesus, E., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Madruga, J. V., Berger, D. S., . . . Sklar, P. (2009). Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 374(9692), 796-806. doi:10.1016/s0140-6736(09)60918-1
- Lennox, J. L., Landovitz, R. J., Ribaudo, H. J., Ofotokun, I., Na, L. H., Godfrey, C., . . . Currier, J. S. (2014). Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Annals of Internal Medicine*, 161(7), 461-471. doi:10.7326/m14-1084
- Letendre, S. (2011). Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Topics in Antiviral Medicine*, 19(4), 137-142.
- Letendre, S., Marquie-Beck, J., Capparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., . . . Ellis, R. J. (2008). Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of Neurology*, 65(1), 65-70. doi:10.1001/archneurol.2007.31
- Letendre, S., & Mascolini, M. (2022). A RANDOMIZED TRIAL OF ART INTENSIFICATION FOR COGNITIVE IMPAIRMENT IN PWH University of California, San Diego. Retrieved from https://www.natap.org/2022/CROI/croi_187.htm
- Letendre, S. L., Chen, H., McKhann, A., Roa, J., Vecchio, A., Daar, E. S., . . . Spudich, S. (2023). Antiretroviral Therapy Intensification for Neurocognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 77(6), 866-874. doi:10.1093/cid/ciad265
- Letendre, S. L., McCutchan, J. A., Childers, M. E., Woods, S. P., Lazzaretto, D., Heaton, R. K., . . . Ellis, R. J. (2004). Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Annals of Neurology*, 56(3), 416-423. doi:10.1002/ana.20198
- Lever, A. M., & Berkhout, B. (2008). 2008 Nobel prize in medicine for discoverers of HIV. *Retrovirology*, 5, 91. doi:10.1186/1742-4690-5-91
- Lin, S. P., Calcagno, A., Letendre, S. L., & Ma, Q. (2021). Clinical Treatment Options and Randomized Clinical Trials for Neurocognitive Complications of HIV Infection: Combination Antiretroviral Therapy, Central Nervous System Penetration Effectiveness, and Adjuvants. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 50, 517-545. doi:10.1007/7854_2020_186
- Link, J. O., Rhee, M. S., Tse, W. C., Zheng, J., Somoza, J. R., Rowe, W., . . . Cihlar, T. (2020). Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature*, 584(7822), 614-618. doi:10.1038/s41586-020-2443-1

- Lipton, S., & Köller, H. (2002). HIV-associated neural injury and apoptosis: excitotoxins, chemokines and caspases. *Journal of Neurovirology*, 8(1), 41-42. doi:10.1007/BF03212363
- Lipton, S. A., Yeh, M., & Dreyer, E. B. (1994). Update on current models of HIV-related neuronal injury: platelet-activating factor, arachidonic acid and nitric oxide. *Advances in Neuroimmunology*, 4(3), 181-188.
- Liu, Y., Yao, Q., & Zhang, F. (2021). Diagnosis, prognosis and treatment of primary central nervous system lymphoma in the elderly population (Review). *International Journal of Oncology*, 58(3), 371-387. doi:10.3892/ijo.2021.5180
- Llibre, J. M., Hung, C. C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., . . . Aboud, M. (2018). Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*, 391(10123), 839-849. doi:10.1016/s0140-6736(17)33095-7
- Lloyd, A. (1996). HIV infection and AIDS. *Papua New Guinea Medical Journal*, 39(3), 174-180.
- Lopalco, L. (2010). CCR5: From Natural Resistance to a New Anti-HIV Strategy. *Viruses*, 2(2), 574-600. doi:10.3390/v2020574
- Lori, F., Jessen, H., Foli, A., Lisziewicz, J., & Matteo, P. S. (1997). Long-term suppression of hiv-1 by hydroxyurea and didanosine. *JAMA*, 277(18), 1437-1438. doi:10.1001/jama.1997.03540420033024
- Los Alamos National, L. (1987). Human retroviruses and AIDS: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. 13 v.
- Mallolas, J. (2017). Darunavir Stands Up as Preferred HIV Protease Inhibitor. *AIDS Reviews*, 19(2), 105-112.
- Mandelbrot, L., Tubiana, R., Le Chenadec, J., Dollfus, C., Faye, A., Pannier, E., . . . Blanche, S. (2015). No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clinical Infectious Diseases*, 61(11), 1715-1725. doi:10.1093/cid/civ578
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50-60. doi:10.1214/aoms/1177730491
- Marcotte, T. D., Deutsch, R., McCutchan, J. A., Moore, D. J., Letendre, S., Ellis, R. J., . . . Grant, I. (2003). Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. *Archives of Neurology*, 60(10), 1406-1412. doi:10.1001/archneur.60.10.1406
- Marcus, U. (2000). Risiken und Wege der HIV-Übertragung: Auswirkungen auf Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43(6), 449-458. doi:10.1007/s001030070052
- Markowitz, M., Nguyen, B. Y., Gotuzzo, E., Mendo, F., Ratanasuwan, W., Kovacs, C., . . . Teppler, H. (2009). Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52(3), 350-356. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b064b0
- Markowitz, M., Nguyen, B. Y., Gotuzzo, E., Mendo, F., Ratanasuwan, W., Kovacs, C., . . . Protocol 004 Part, I. I. S. T. (2007). Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1

- Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 46(2), 125-133. doi:10.1097/QAI.0b013e318157131c
- Marra, C. M., Zhao, Y., Clifford, D. B., Letendre, S., Evans, S., Henry, K., . . . Robertson, K. (2009). Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*, 23(11), 1359-1366. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152
- Marx, J. L. (1982). New disease baffles medical community. *Science*, 217(4560), 618-621.
- Maschke, M., Kastrup, O., Esser, S., Ross, B., Hengge, U., & Hufnagel, A. (2000). Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69(3), 376-380. doi:10.1136/jnnp.69.3.376
- Masur, H., Michelis, M. A., Greene, J. B., Onorato, I., Stouwe, R. A., Holzman, R. S., . . . Cunningham-Rundles, S. (1981). An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1431-1438. doi:10.1056/nejm198112103052402
- McArthur, J. C. (1996). Dementia, neuropathy, and HIV. An interview with Justin C. McArthur, MB, BS, MPH. Interview by Mark Mascolini. *Journal of The International Association of Physicians in Aids Care (jiapac)*, 2, 27.
- McArthur, J. C., McClernon, D. R., Cronin, M. F., Nance-Sproson, T. E., Saah, A. J., St Clair, M., & Lanier, E. R. (1997). Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of Neurology*, 42(5), 689-698. doi:10.1002/ana.410420504
- McColl, D. J., & Chen, X. (2010). Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Research*, 85(1), 101-118. doi:10.1016/j.antiviral.2009.11.004
- McCutchan, J. A., Wu, J. W., Robertson, K., Koletar, S. L., Ellis, R. J., Cohn, S., . . . Williams, P. L. (2007). HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS*, 21(9), 1109-1117. doi:10.1097/QAD.0b013e3280ef6acd
- McDonald, D., Vodicka, M. A., Lucero, G., Svitkina, T. M., Borisy, G. G., Emerman, M., & Hope, T. J. (2002). Visualization of the intracellular behavior of HIV in living cells. *Journal of Cell Biology*, 159(3), 441-452. doi:10.1083/jcb.200203150
- McNemar, Q. (1947). Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*, 12(2), 153-157. doi:10.1007/BF02295996
- Meadows, D. C., & Gervay-Hague, J. (2006). Current developments in HIV chemotherapy. *ChemMedChem*, 1(1), 16-29. doi:10.1002/cmdc.200500026
- Meyer, A. C., Boscardin, W. J., Kwasa, J. K., & Price, R. W. (2013). Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders? Impact of false-positive rates on prevalence and power. *Neuroepidemiology*, 41(3-4), 208-216. doi:10.1159/000354629
- Miguel, C., Karyotaki, E., Ciharova, M., Cristea, I. A., Penninx, B., & Cuijpers, P. (2023). Psychotherapy for comorbid depression and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 53(6), 2503-2513. doi:10.1017/s0033291721004414

- Miller, E. N., Selnes, O. A., McArthur, J. C., Satz, P., Becker, J. T., Cohen, B. A., . . . Visscher, B. (1990). Neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology*, 40(2), 197-203. doi:10.1212/wnl.40.2.197
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*: Oxford University Press.
- MMWR. (1981). Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report). 30:250-2 (June 5, 1981). Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/lmrk077.htm>
- Moore, D. J., Letendre, S. L., Morris, S., Umlauf, A., Deutsch, R., Smith, D. M., . . . Grant, I. (2011). Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *Journal of Neurovirology*, 17(1), 50-57. doi:10.1007/s13365-010-0009-y
- Moore, R. C., Campbell, L. M., Delgadillo, J. D., Paolillo, E. W., Sundermann, E. E., Holden, J., . . . Swendsen, J. (2020). Smartphone-Based Measurement of Executive Function in Older Adults with and without HIV. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(4), 347-357. doi:10.1093/arclin/acz084
- Mora-Peris, B., Keegan, M. R., Penchala, S. D., Vera, J. H., Underwood, J., Khan, M., . . . Winston, A. (2021). Cerebral function parameters in people with HIV switching integrase inhibitors: a randomized controlled trial. *HIV Res Clin Pract*, 22(6), 151-159.
- Moskowitz, J. T., Sharma, B., Javandel, S., Moran, P., Paul, R., De Gruttola, V., . . . Milanini, B. (2024). Mindfulness-Based Stress Reduction for Symptom Management in Older Individuals with HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *AIDS and Behavior*, 28(6), 1811-1821. doi:10.1007/s10461-024-04295-1
- Muñoz-Moreno, J. A., Prats, A., Moltó, J., Garolera, M., Pérez-Álvarez, N., Díez-Quevedo, C., . . . Clotet, B. (2017). Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot study. *PLoS One*, 12(8), e0182547. doi:10.1371/journal.pone.0182547
- Murphy, K. M. W., Casey. (2018). *Janeway Immunologie*: Springer Spektrum.
- Nachega, J. B., Musoke, P., Kilmarx, P. H., Gandhi, M., Grinsztejn, B., Pozniak, A., . . . Quinn, T. C. (2023). Global HIV control: is the glass half empty or half full? *Lancet HIV*, 10(9), e617-e622. doi:10.1016/s2352-3018(23)00150-9
- Nakagawa, F., Lodwick, R. K., Smith, C. J., Smith, R., Cambiano, V., Lundgren, J. D., . . . Phillips, A. N. (2012). Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*, 26(3), 335-343. doi:10.1097/QAD.0b013e32834dcec9
- Nath, A., Schiess, N., Venkatesan, A., Rumbaugh, J., Sacktor, N., & McArthur, J. (2008). Evolution of HIV dementia with HIV infection. *International Review of Psychiatry*, 20(1), 25-31. doi:10.1080/09540260701861930
- National Center of Biotechnology Information. (2019). PubChem Compound Database; CID = 213039. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/213039>
- Navia, B. A., Cho, E. S., Petito, C. K., & Price, R. W. (1986b). The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Annals of Neurology*, 19(6), 525-535. doi:10.1002/ana.410190603
- Navia, B. A., Jordan, B. D., & Price, R. W. (1986a). The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology*, 19(6), 517-524. doi:10.1002/ana.410190602

- Ndhlovu, L. C., Umaki, T., Chew, G. M., Chow, D. C., Agsalfa, M., Kallianpur, K. J., . . . Shikuma, C. M. (2014). Treatment intensification with maraviroc (CCR5 antagonist) leads to declines in CD16-expressing monocytes in cART-suppressed chronic HIV-infected subjects and is associated with improvements in neurocognitive test performance: implications for HIV-associated neurocognitive disease (HAND). *Journal of Neurovirology*, 20(6), 571-582. doi:10.1007/s13365-014-0279-x
- Neubert, J., Gehrke, J., Fribe-Hoffmann, U., Stannigel, H., Oette, M., Göbel, U., & Niehues, T. (2007). Vertikale HIV-Transmission und Transmissionsprophylaxe. *Dtsch Arztbl International*, 104(25), 1827-.
- Neuen-Jacob, E. (2009). Neurotransmitter Effects in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Simian Immuno-Deficiency Virus (SIV) Infection. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Cu, 8)*, 153-163. doi:10.2174/187152309789152093
- Neuen-Jacob, E., Arendt, G., Wendtland, B., Jacob, B., Schneeweis, M., & Wechsler, W. (1993). Frequency and topographical distribution of CD68-positive macrophages and HIV-1 core proteins in HIV-associated brain lesions. *Clinical Neuropathology*, 12(6), 315-324.
- Newell, M. L., Dunn, D. T., Peckham, C. S., Semprini, A. E., & Pardi, G. (1996). Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *AIDS*, 10(14), 1675-1681.
- Nightingale, S., Ances, B., Cinque, P., Dravid, A., Dreyer, A. J., Gisslén, M., . . . Winston, A. (2023). Cognitive impairment in people living with HIV: consensus recommendations for a new approach. *Nat Rev Neurol*, 19(7), 424-433. doi:10.1038/s41582-023-00813-2
- Nightingale, S., Dreyer, A. J., Gisslén, M., Winston, A., & Joska, J. A. (2021a). Response to: Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline over a 3-year study period. *AIDS*, 35(7), 1152-1153. doi:10.1097/qad.0000000000002848
- Nightingale, S., Dreyer, A. J., Saylor, D., Gisslén, M., Winston, A., & Joska, J. A. (2021b). Moving on From HAND: Why We Need New Criteria for Cognitive Impairment in Persons Living With Human Immunodeficiency Virus and a Proposed Way Forward. *Clinical Infectious Diseases*, 73(6), 1113-1118. doi:10.1093/cid/ciab366
- Norcliffe, G. B. (1981). Zwei Anpassungs- und Assoziationsstests: der Chi-Quadrat-Test und der Kolmogorov-Smirnov-Test. In G. B. Norcliffe (Ed.), *Schließende Statistik für Geographen: Eine Einführung* (pp. 75-93). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Nsanzimana, S., Remera, E., Kanters, S., Chan, K., Forrest, J. I., Ford, N., . . . Mills, E. J. (2015). Life expectancy among HIV-positive patients in Rwanda: a retrospective observational cohort study. *Lancet Glob Health*, 3(3), e169-177. doi:10.1016/s2214-109x(14)70364-x
- Nweke, M., Mshunqane, N., Nalini, G., & Akineplu, A. O. (2022). Rehabilitation of HIV-associated neurocognitive disorder: a systematic scoping review of available interventions. *Advances in Mental Health*, 20(3), 200-217. doi:10.1080/18387357.2021.1981142
- O'Halloran, J. A., Cooley, S. A., Strain, J. F., Boerwinkle, A., Paul, R., Presti, R. M., & Ances, B. M. (2019). Altered neuropsychological performance and reduced brain volumetrics in people living with HIV on integrase strand transfer inhibitors. *AIDS*, 33(9), 1477-1483. doi:10.1097/qad.0000000000002236
- O'Halloran, J. A., Parra-Rodriguez, L., Goss, C. W., Agarwal, M., Cooley, S., Wu, K., . . . Erlandson, K. M. (2023). Impact of Integrase Strand Transfer Inhibitors on Cognition in

the HAILO Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 94(5), 437-444. doi:10.1097/qai.00000000000003297

O'Shea, S., Newell, M. L., Dunn, D. T., Garcia-Rodriguez, M. C., Bates, I., Mullen, J., . . . Banatvala, J. E. (1998). Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *Journal of Medical Virology*, 54(2), 113-117.

Okoye, A. A., & Picker, L. J. (2013). CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunological Reviews*, 254(1), 54-64. doi:10.1111/imr.12066

Omeragic, A., Kayode, O., Hoque, M. T., & Bendayan, R. (2020). Potential pharmacological approaches for the treatment of HIV-1 associated neurocognitive disorders. *Fluids Barriers CNS*, 17(1), 42. doi:10.1186/s12987-020-00204-5

Orkin, C., DeJesus, E., Khanlou, H., Stoehr, A., Supparatpinyo, K., Lathouwers, E., . . . Tomaka, F. (2013). Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Medicine*, 14(1), 49-59. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x

Ouellet, D. L., Vigneault-Edwards, J., Letourneau, K., Gobeil, L. A., Plante, I., Burnett, J. C., . . . Provost, P. (2013). Regulation of host gene expression by HIV-1 TAR microRNAs. *Retrovirology*, 10, 86. doi:10.1186/1742-4690-10-86

Oyovwi, M. O., Ogenma, U. T., & Onyenwenyi, A. (2025). Exploring the impact of exercise-induced BDNF on neuroplasticity in neurodegenerative and neuropsychiatric conditions. *Molecular Biology Reports*, 52(1), 140. doi:10.1007/s11033-025-10248-1

Pantaleo, G., & Fauci, A. S. (1995). New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annual Review of Immunology*, 13, 487-512. doi:10.1146/annurev.iy.13.040195.002415

Paolucci, S., Baldanti, F., Campanini, G., Zavattoni, M., Cattaneo, E., Dossena, L., & Gerna, G. (2001). Analysis of HIV drug-resistant quasispecies in plasma, peripheral blood mononuclear cells and viral isolates from treatment-naive and HAART patients. *Journal of Medical Virology*, 65(2), 207-217.

Pearson, K. (1992). On the Criterion that a Given System of Deviations from the Probable in the Case of a Correlated System of Variables is Such that it Can be Reasonably Supposed to have Arisen from Random Sampling. In S. Kotz & N. L. Johnson (Eds.), *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution* (pp. 11-28). New York, NY: Springer New York.

Peñafiel, J., de Lazzari, E., Padilla, M., Rojas, J., Gonzalez-Cordon, A., Blanco, J. L., . . . Martinez, E. (2017). Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(6), 1752-1759. doi:10.1093/jac/dkx053

Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., & Ho, D. D. (1996). HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 271(5255), 1582-1586.

Perreau, M., Savoye, A. L., De Crignis, E., Corpataux, J. M., Cubas, R., Haddad, E. K., . . . Pantaleo, G. (2013). Follicular helper T cells serve as the major CD4 T cell compartment for HIV-1 infection, replication, and production. *Journal of Experimental Medicine*, 210(1), 143-156. doi:10.1084/jem.20121932

Petropoulos, C. (1997). Retroviral Taxonomy, Protein Structures, Sequences and Genetic Maps. In H. S. Coffin JM, Varmus HE, editors (Ed.), *Retroviruses*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press.

- Pollard, V. W., & Malim, M. H. (1998). The HIV-1 Rev protein. *Annual Review of Microbiology*, 52, 491-532. doi:10.1146/annurev.micro.52.1.491
- Pommier, Y., Johnson, A. A., & Marchand, C. (2005). Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov*, 4(3), 236-248. doi:10.1038/nrd1660
- Power, C., Selnes, O. A., Grim, J. A., & McArthur, J. C. (1995). HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 8(3), 273-278.
- Prats, A., Martínez-Zalacaín, I., Mothe, B., Negredo, E., Pérez-Álvarez, N., Garolera, M., . . . Muñoz-Moreno, J. A. (2021). Effects of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy on brain outcomes according to time since acquisition of HIV-1 infection. *Scientific Reports*, 11(1), 11289. doi:10.1038/s41598-021-90678-6
- Prodger, J. L., & Kaul, R. (2017). The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Research and Therapy*, 14(1), 49. doi:10.1186/s12981-017-0167-6
- Pulido, F., Ribera, E., Lagarde, M., Pérez-Valero, I., Palacios, R., Iribarren, J. A., . . . Arribas, J. R. (2017). Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 65(12), 2112-2118. doi:10.1093/cid/cix734
- Qu, Y., Weinstein, A., Wang, Z., Cheng, Y., Kingsley, L., Levine, A., . . . Becker, J. T. (2022). Legacy effect on neuropsychological function in HIV-infected men on combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 36(1), 19-27. doi:10.1097/qad.0000000000003071
- Rabenau, H. B., N; Berger, A. (2015). Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e. V. (DVV e. V.) und der Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV e. V.).
- Raffe, S., & Fisher, M. (2015). The pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir combination therapy for the treatment of HIV. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(3), 427-435. doi:10.1517/17425255.2015.997207
- Raffi, F., Jaeger, H., Quiros-Roldan, E., Albrecht, H., Belonosova, E., Gatell, J. M., . . . Min, S. (2013). Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 927-935. doi:10.1016/s1473-3099(13)70257-3
- Raffi, F., Rachlis, A., Stellbrink, H. J., Hardy, W. D., Torti, C., Orkin, C., . . . Min, S. (2013). Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*, 381(9868), 735-743. doi:10.1016/s0140-6736(12)61853-4
- Ramirez, S. H., Fan, S., Dykstra, H., Reichenbach, N., Del Valle, L., Potula, R., . . . Persidsky, Y. (2010). Dyad of CD40/CD40 ligand fosters neuroinflammation at the blood-brain barrier and is regulated via JNK signaling: implications for HIV-1 encephalitis. *Journal of Neuroscience*, 30(28), 9454-9464. doi:10.1523/jneurosci.5796-09.2010

Rasch, D., Kubinger, K. D., & Moder, K. (2011). The two-sample t test: pre-testing its assumptions does not pay off. *Statistical Papers*, 52(1), 219-231. doi:10.1007/s00362-009-0224-x

Raven, J. C. (1936). *Mental tests used in genetic studies: the performance of related individuals on tests mainly educative and mainly reproductive*. Univesity of London, London.

Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D. J., & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 410-424. doi:10.1017/s1355617702813212

Reimer, J., Franke, G. H., Ross, B., Gerken, G., & Heemann, U. (2000, 2000//). *HIV-Infektion: CDC-Klassifikation und Lebensqualität*. Paper presented at the HIV-Infekt, Berlin, Heidelberg.

Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.

Richman, D. D. (2001). HIV chemotherapy. *Nature*, 410(6831), 995-1001. doi:10.1038/35073673

Rieger, A., & Rappersberger, K. (2018). HIV/AIDS. In G. Plewig, T. Ruzicka, R. Kaufmann, & M. Hertl (Eds.), *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (pp. 355-387). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Robert Koch-Institut. (2024a). *HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Institutes. Stand: Ende 2023*. Retrieved from Berlin: https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/HIV-AIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Accessed 25 May 2025

Robert Koch-Institut. (2024b). *HIV/AIDS in Nordrhein-Westfalen – Eckdaten der Schätzung. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Institutes. Stand: Ende 2023*. Retrieved from Berlin: https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/HIV-AIDS/Eckdaten/EckdatenNordrheinWestfalen.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Accessed 25 May 2025

Robertson, D. L., Hahn, B. H., & Sharp, P. M. (1995). Recombination in AIDS viruses. *Journal of Molecular Evolution*, 40(3), 249-259.

Robertson, J., & Feinberg, J. (2012). Darunavir : a nonpeptidic protease inhibitor for antiretroviral-naïve and treatment-experienced adults with HIV infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(9), 1363-1375. doi:10.1517/14656566.2012.681776

Robertson, K., Liner, J., & Meeker, R. B. (2012). Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of Neurovirology*, 18(5), 388-399. doi:10.1007/s13365-012-0120-3

Robertson, K. R., Su, Z., Margolis, D. M., Krambrink, A., Havlir, D. V., Evans, S., & Skiest, D. J. (2010). Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*, 74(16), 1260-1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09

Rockstroh, J. K., DeJesus, E., Lennox, J. L., Yazdanpanah, Y., Saag, M. S., Wan, H., . . . Sklar, P. (2013). Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results

from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 63(1), 77-85.
doi:10.1097/QAI.0b013e31828ace69

Rodrigues, J., & Lowton, K. (2023). Neurocognitive improvement in HIV-positive patients treated with dolutegravir-based regimens. *South African Journal of Psychiatry*, 29, 2071. doi:10.4102/sajpsychiatry.v29i0.2071

Roebuck, K. A., & Saifuddin, M. (1999). Regulation of HIV-1 transcription. *Gene Expression*, 8(2), 67-84.

Rosano, C., Perera, S., Inzitari, M., Newman, A. B., Longstreth, W. T., & Studenski, S. (2016). Digit Symbol Substitution test and future clinical and subclinical disorders of cognition, mobility and mood in older adults. *Age and Ageing*, 45(5), 688-695. doi:10.1093/ageing/afw116

Rourke, S. B., Bekele, T., Rachlis, A., Kovacs, C., Brunetta, J., Gill, M. J., . . . Power, C. (2021). Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline over a 3-year study period. *AIDS*, 35(1), 63-72. doi:10.1097/qad.0000000000002709

Rourke, S. B., Rourke, S. B., Bekele, T., Rachlis, A. R., Rachlis, A. R., Kovacs, C., . . . Power, C. (2020). Asymptomatic neurocognitive impairment is a risk for symptomatic decline in a large HIV Canadian cohort study. *AIDS*.

Rutherford, G. W., & Anglemyer, A. (2016). Initiating antiretroviral therapy in HIV-infected patients with >500 CD4 cells/µL provides more benefit than delaying treatment. *Evidence-Based Medicine*, 21(1), 26. doi:10.1136/ebmed-2015-110307

Sacktor, N. (2018). Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neurovirology*, 24(2), 141-145. doi:10.1007/s13365-017-0556-6

Sacktor, N., Miyahara, S., Deng, L., Evans, S., Schifitto, G., Cohen, B. A., . . . Clifford, D. B. (2011). Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. *Neurology*, 77(12), 1135-1142. doi:10.1212/WNL.0b013e31822f0412

Sacktor, N., Skolasky, R. L., Tarwater, P. M., McArthur, J. C., Selnes, O. A., Becker, J., . . . Miller, E. N. (2003). Response to systemic HIV viral load suppression correlates with psychomotor speed performance. *Neurology*, 61(4), 567-569. doi:10.1212/01.wnl.0000076477.71313.6e

Sacktor, N. C., Bacellar, H., Hoover, D. R., Nance-Sproson, T. E., Selnes, O. A., Miller, E. N., . . . McArthur, J. C. (1996). Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *Journal of Neurovirology*, 2(6), 404-410.

Sacktor, N. C., Wong, M., Nakasujja, N., Skolasky, R. L., Selnes, O. A., Musisi, S., . . . Katabira, E. (2005). The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, 19(13), 1367-1374.

Santiago, M. L., Range, F., Keele, B. F., Li, Y., Bailes, E., Bibollet-Ruche, F., . . . Hahn, B. H. (2005). Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabeys (*Cercopithecus atys atys*) from the Taï Forest, Côte d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2. *Journal of Virology*, 79(19), 12515-12527. doi:10.1128/JVI.79.19.12515-12527.2005

Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., . . . McCallister, S. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 385(9987), 2606-2615. doi:10.1016/s0140-6736(15)60616-x

- Saxena, S. K., Sharma, D., Kumar, S., & Puri, B. (2023). Understanding HIV-associated neurocognitive and neurodegenerative disorders (neuroAIDS): enroute to achieve the 95-95-95 target and sustainable development goal for HIV/AIDS response. *VirusDisease*, 34(2), 165-171. doi:10.1007/s13337-023-00830-1
- Saylor, D., Dickens, A. M., Sacktor, N., Haughey, N., Slusher, B., Pletnikov, M., . . . McArthur, J. C. (2016a). HIV-associated neurocognitive disorder--pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*, 12(4), 234-248. doi:10.1038/nrneurol.2016.27
- Saylor, D., Dickens, A. M., Sacktor, N., Haughey, N., Slusher, B., Pletnikov, M., . . . McArthur, J. C. (2016b). HIV-associated neurocognitive disorder - pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*, 12(5), 309. doi:10.1038/nrneurol.2016.53
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology*, 8, 557-557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
- Schifitto, G., Navia, B. A., Yiannoutsos, C. T., Marra, C. M., Chang, L., Ernst, T., . . . Lipton, S. A. (2007a). Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*, 21(14), 1877-1886. doi:10.1097/QAD.0b013e32813384e8
- Schifitto, G., Zhang, J., Evans, S. R., Sacktor, N., Simpson, D., Millar, L. L., . . . Clifford, D. B. (2007b). A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*, 69(13), 1314-1321. doi:10.1212/01.wnl.0000268487.78753.0f
- Schmitter-Edgecombe, M., Parsey, C., & Cook, D. (2011). Cognitive Correlates of Functional Performance in Older Adults: Comparison of Self-Report, Direct Observation, and Performance-Based Measures. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17, 853-864. doi:10.1017/S1355617711000865
- Schmitz, J. E., Kuroda, M. J., Santra, S., Saserville, V. G., Simon, M. A., Lifton, M. A., . . . Reimann, K. A. (1999). Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science*, 283(5403), 857-860.
- Schneider, E., Whitmore, S., Glynn, K. M., Dominguez, K., Mitsch, A., & McKenna, M. 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. *MMWR: Recommendations and Reports*, 57(Rr-10), 1-12.
- Schott, G. D. (1993). Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 56(4), 329-333.
- Scott-Sheldon, L. A. J., Balletto, B. L., Donahue, M. L., Feulner, M. M., Cruess, D. G., Salmoirago-Blotcher, E., . . . Carey, M. P. (2019). Mindfulness-Based Interventions for Adults Living with HIV/AIDS: A Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS and Behavior*, 23(1), 60-75. doi:10.1007/s10461-018-2236-9
- Sharkey, M. E., Teo, I., Greenough, T., Sharova, N., Luzuriaga, K., Sullivan, J. L., . . . Stevenson, M. (2000). Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on highly active anti-retroviral therapy. *Nature Medicine*, 6(1), 76-81. doi:10.1038/71569
- Sharma, I. (2021). Interrogating the impact of combination antiretroviral therapies on HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Medicine*, 22(9), 783-790. doi:10.1111/hiv.13142

- Sharma, S., Babiker, A. G., Emery, S., Gordin, F. M., Lundgren, J. D., Neaton, J. N., . . . Wolff, M. J. (2015). Demographic and HIV-specific characteristics of participants enrolled in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Medicine*, 16 Suppl 1(0 1), 30-36. doi:10.1111/hiv.12231
- Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006841-a006841. doi:10.1101/cshperspect.a006841
- Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), a006965. doi:10.1101/cshperspect.a006965
- Shikuma, C. M., Nakamoto, B., Shiramizu, B., Liang, C. Y., DeGruttola, V., Bennett, K., . . . Valcour, V. G. (2012). Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antiviral Therapy*, 17(7), 1233-1242. doi:10.3851/imp2411
- Short, C. E., Douglas, M., Smith, J. H., & Taylor, G. P. (2014). Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Medicine*, 15(4), 233-238. doi:10.1111/hiv.12083
- 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. *Annals of Neurology*, 33(4), 343-349. doi:10.1002/ana.410330403
- Siedner, M. J. (2016). START or SMART? Timing of Antiretroviral Therapy Initiation and Cardiovascular Risk for People With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open forum infectious diseases*, 3(1), ofw032-ofw032. doi:10.1093/ofid/ofw032
- Siegal, 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. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1439-1444. doi:10.1056/nejm198112103052403
- Simioni, S., Cavassini, M., Annoni, J. M., Rimbault Abraham, A., Bourquin, I., Schiffer, V., . . . Du Pasquier, R. A. (2010). Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*, 24(9), 1243-1250. doi:10.1097/QAD.0b013e3283354a7b
- Simon, V., Ho, D. D., & Abdoool Karim, Q. (2006). HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*, 368(9534), 489-504. doi:10.1016/s0140-6736(06)69157-5
- Sluis-Cremer, N., & Tachedjian, G. (2008). Mechanisms of inhibition of HIV replication by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Research*, 134(1-2), 147-156. doi:10.1016/j.virusres.2008.01.002
- Smurzynski, M., Wu, K., Letendre, S., Robertson, K., Bosch, R. J., Clifford, D. B., . . . Ellis, R. (2011). Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*, 25(3), 357-365. doi:10.1097/QAD.0b013e32834171f8
- 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. *Annals of Neurology*, 14(4), 403-418. doi:10.1002/ana.410140404
- Sporer, B., Koedel, U., Paul, R., Kohleisen, B., Erfle, V., Fontana, A., & Pfister, H. W. (2000). Human immunodeficiency virus type-1 Nef protein induces blood-brain barrier disruption in the rat: role of matrix metalloproteinase-9. *Journal of Neuroimmunology*, 102(2), 125-130. doi:[https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00170-8](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00170-8)

- Squires, K., Kityo, C., Hodder, S., Johnson, M., Voronin, E., Hagins, D., . . . Cao, H. (2016). Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV*, 3(9), e410-e420. doi:10.1016/s2352-3018(16)30016-9
- Stehr-Green, J. K., Evatt, B. L., & Lawrence, D. N. (1989). Acquired immune deficiency syndrome associated with hemophilia in the United States. *Instructional Course Lectures*, 38, 357-365.
- Steinbrink, F., Evers, S., Buerke, B., Young, P., Arendt, G., Koutsilieri, E., . . . Husstedt, I. W. (2013). Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. *European Journal of Neurology*, 20(3), 420-428. doi:10.1111/ene.12006
- Stellbrink, H. J., Arribas, J. R., Stephens, J. L., Albrecht, H., Sax, P. E., Maggiolo, F., . . . Martin, H. (2019). Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 6(6), e364-e372. doi:10.1016/s2352-3018(19)30080-3
- Stern, A. L., Lee, R. N., Panvelker, N., Li, J., Harowitz, J., Jordan-Sciutto, K. L., & Akay-Espinoza, C. (2018). Differential Effects of Antiretroviral Drugs on Neurons In Vitro: Roles for Oxidative Stress and Integrated Stress Response. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13(1), 64-76. doi:10.1007/s11481-017-9761-6
- Stern, Y., McDermott, M. P., Albert, S., Palumbo, D., Selnnes, O. A., McArthur, J., . . . Marder, K. S. (2001). Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Archives of Neurology*, 58(3), 473-479.
- Sterne, J. A. C., May, M., Costagliola, D., de Wolf, F., Phillips, A. N., Harris, R., . . . Cole, S. R. (2009). Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies (When To Start Consortium). *Lancet (London, England)*, 373(9672), 1352-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)60612-7
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18 (6), 643-662. doi:<https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/h0054651>
- Sui, Z., Sniderhan, L. F., Schifitto, G., Phipps, R. P., Gelbard, H. A., Dewhurst, S., & Maggirwar, S. B. (2007). Functional synergy between CD40 ligand and HIV-1 Tat contributes to inflammation: implications in HIV type 1 dementia. *Journal of Immunology*, 178(5), 3226-3236. doi:10.4049/jimmunol.178.5.3226
- Summa, V., Petrocchi, A., Bonelli, F., Crescenzi, B., Donghi, M., Ferrara, M., . . . Rowley, M. (2008). Discovery of raltegravir, a potent, selective orally bioavailable HIV-integrase inhibitor for the treatment of HIV-AIDS infection. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(18), 5843-5855. doi:10.1021/jm800245z
- Tan, I. L., Smith, B. R., Hammond, E., Vornbrock-Roosa, H., Creighton, J., Selnnes, O., . . . Sacktor, N. (2013). Older individuals with HIV infection have greater memory deficits than younger individuals. *Journal of Neurovirology*, 19(6), 531-536. doi:10.1007/s13365-013-0209-3
- Teixeira, C., Gomes, J. R., Gomes, P., Maurel, F., & Barbault, F. (2011). Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(4), 979-992. doi:10.1016/j.ejmech.2011.01.046

- Tiraboschi, J., Imaz, A., Khoo, S., Niubo, J., Prieto, P., Saumoy, M., . . . Podzamczer, D. (2019). Total and Unbound Bictegravir Concentrations and Viral Suppression in Cerebrospinal Fluid of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients (Spanish HIV/AIDS Research Network, PreEC/RIS 56). *The Journal of Infectious Diseases*, 221(9), 1425-1428. doi:10.1093/infdis/jiz624
- Tischler, L., & Petermann, F. (2010). Trail Making Test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 58(1), 79-81. doi:<https://doi.org/10.1024/1661-4747.a000009>
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203-214. doi:10.1016/s0887-6177(03)00039-8
- Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpilongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., . . . Narciso, P. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 45(2), 174-182. doi:10.1097/QAI.0b013e318042e1ee
- Tozzi, V., Balestra, P., Serraino, D., Bellagamba, R., Corpilongo, A., Piselli, P., . . . Narciso, P. (2005). Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 21(8), 706-713. doi:10.1089/aid.2005.21.706
- Tucker, T. (1989). Central nervous system AIDS. *Journal of the Neurological Sciences*, 89(2), 119-133. doi:10.1016/0022-510X(89)90013-0
- UNAIDS. (2017a). *90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic*. Retrieved from <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>, Accessed 7 March 2024.
- UNAIDS. (2017b). Harm reduction programmes: saving lives among people who inject drugs.
- UNAIDS. (2018). *UNAIDS DATA 2018*. Retrieved from <http://www.unaids.org/en>, accessed 29 February 2024
- UNAIDS. (2023a). *Global HIV & AIDS statistics-Fact sheet. UNAIDS 2023 epidemiological estimates*. Retrieved from <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>, Accessed 10 February 2024
- UNAIDS. (2023b). *The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO*. Retrieved from https://thepath.unaids.org/wp-content/themes/unaids2023/assets/files/2023_report.pdf, accessed 10 February 2024
- UNAIDS. (2024). *Global HIV & AIDS statistics-Fact sheet. UNAIDS 2024 epidemiological estimates*. Retrieved from https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf, Accessed 26 may 2025
- Underwood, J., De Francesco, D., Leech, R., Sabin, C. A., & Winston, A. (2018). Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment. On behalf of the Pharmacokinetic Clinical Observations in PeoPle Over fift Y. study. *PloS One*, 13(4), e0194760. doi:10.1371/journal.pone.0194760

- Underwood, J., Robertson, K. R., & Winston, A. (2015). Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease? *AIDS*, 29(3), 253-261. doi:10.1097/qad.0000000000000538
- Unterrainer, J. (2019). 2.2.5. Kognition und Sprache. In R. Deinzer & O. von dem Knesebeck (Eds.), *Online Lehrbuch der Medizinischen Psychologie und Medizinischen Soziologie*. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House.
- Valcour, V., Shikuma, C., Shiramizu, B., Watters, M., Poff, P., Selnes, O., . . . Sacktor, N. (2004). Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, 63(5), 822-827. doi:10.1212/01.wnl.0000134665.58343.8d
- Valcour, V. G., Sithnamsuwan, P., Nidhinandana, S., Thitivichianlert, S., Ratto-Kim, S., Apateerapong, W., . . . Shikuma, C. M. (2007). Neuropsychological abnormalities in patients with dementia in CRF 01_AE HIV-1 infection. *Neurology*, 68(7), 525-527. doi:10.1212/01.wnl.0000253196.78193.c7
- Vallefouco, L., Mazzarella, C., & Portella, G. (2016). Fourth generation assays for HIV testing. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 16(7), 723-732. doi:10.1080/14737159.2016.1179115
- van Wijk, C. H., & Meintjes, W. A. J. (2015). Grooved Pegboard for adult employed South Africans: normative data and human immunodeficiency virus associations. *South African Journal of Psychology*, 45(4), 521-535. doi:10.1177/0081246315587692
- Vassallo, M., Durant, J., Biscay, V., Lebrun-Frenay, C., Dunais, B., Laffon, M., . . . Dellamonica, P. (2014). Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS*, 28(4), 493-501. doi:10.1097/qad.0000000000000096
- Vastag, Z., Fira-Mladinescu, O., & Rosca, E. C. (2022). HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND): Obstacles to Early Neuropsychological Diagnosis. *International Journal of General Medicine*, 15, 4079-4090. doi:10.2147/ijgm.S295859
- Vella, S., Schwartländer, B., Sow, S. P., Eholie, S. P., & Murphy, R. L. (2012). The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*, 26(10), 1231-1241. doi:10.1097/QAD.0b013e32835521a3
- Vlahov, D., & Junge, B. (1998). The role of needle exchange programs in HIV prevention. *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 113 Suppl 1(Suppl 1), 75-80.
- Vo, Q. T., Cox, C., Li, X., Jacobson, L. P., McKaig, R., Sacktor, N., . . . Miller, E. N. (2013). Neuropsychological test performance before and after HIV-1 seroconversion: the Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of Neurovirology*, 19(1), 24-31. doi:10.1007/s13365-012-0136-8
- von Giesen, H.-J., Antke, C., Heftner, H., Wenserski, F., Seitz, R. J., & Arendt, G. (2000). Potential Time Course of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Minor Motor Deficits: Electrophysiologic and Positron Emission Tomography Findings. *Archives of Neurology*, 57(11), 1601-1607. doi:10.1001/archneur.57.11.1601
- von Giesen, H. J., Heftner, H., Roick, H., Mauss, S., & Arendt, G. (1994). HIV-specific changes in the motor performance of HIV-positive intravenous drug abusers. *J Neurol*, 242(1), 20-25.
- von Giesen, H. J., Köller, H., Heftner, H., & Arendt, G. (2002). Central and peripheral nervous system functions are independently disturbed in HIV-1 infected patients. *J Neurol*, 249(6), 754-758. doi:10.1007/s00415-002-0707-3

- Wacker, R. (2023). *Neuro-Effizienz von Integrasehemmern im Vergleich zu Proteasehemmern der 3. Generation.* (Inauguraldissertation). Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf. Retrieved from <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-67129/finale%20Fassung%20R.%20Wacker%20pdf%3Aa.pdf>
- Wagner, G. J., Hoffman, R., Linnemayr, S., Schneider, S., Ramirez, D., Gordon, K., . . . Ghosh-Dastidar, B. (2021). START (Supporting Treatment Adherence Readiness through Training) Improves Both HIV Antiretroviral Adherence and Viral Reduction, and is Cost Effective: Results of a Multi-site Randomized Controlled Trial. *AIDS and Behavior*, 25(10), 3159-3171. doi:10.1007/s10461-021-03188-x
- Wallace, M. R., Nelson, J. A., McCutchan, J. A., Wolfson, T., & Grant, I. (2001). Symptomatic HIV seroconverting illness is associated with more rapid neurological impairment. *Sexually Transmitted Infections*, 77(3), 199-201. doi:10.1136/sti.77.3.199
- Walmsley, S., Bernstein, B., King, M., Arribas, J., Beall, G., Ruane, P., . . . Sun, E. (2002). Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 346(26), 2039-2046. doi:10.1056/NEJMoa012354
- Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., Duiculescu, D., Eberhard, A., Gutiérrez, F., . . . Nichols, G. (2013). Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 369(19), 1807-1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541
- Wang, Y., Liu, M., Lu, Q., Farrell, M., Lappin, J. M., Shi, J., . . . Bao, Y. (2020). Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder. *A meta-analysis*, 95(19), e2610-e2621. doi:10.1212/wnl.0000000000010752
- Weber, E., Morgan, E. E., Iudicello, J. E., Blackstone, K., Grant, I., Ellis, R. J., . . . Woods, S. P. (2013). Substance use is a risk factor for neurocognitive deficits and neuropsychiatric distress in acute and early HIV infection. *Journal of Neurovirology*, 19(1), 65-74. doi:10.1007/s13365-012-0141-y
- Wechsler, D. (1944). *The measurement of adult Intelligence*. Baltimore: The Williams & Wilkins Company.
- Wei, J., Hou, J., Su, B., Jiang, T., Guo, C., Wang, W., . . . Zhang, T. (2020). The Prevalence of Frascati-Criteria-Based HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND) in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 11, 581346. doi:10.3389/fneur.2020.581346
- WHO. (2023). *HIV statistics, globally and by WHO region. Epidemiological fact sheet*. Retrieved from <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf>, accessed 29 February 2024
- Wilcoxon, F. (1992). Individual Comparisons by Ranking Methods. In S. Kotz & N. L. Johnson (Eds.), *Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution* (pp. 196-202). New York, NY: Springer New York.
- Wilen, C. B., Tilton, J. C., & Doms, R. W. (2012). HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8). doi:10.1101/cshperspect.a006866
- Winston, A., Duncombe, C., Li, P. C. K., Gill, J. M., Kerr, S. J., Puls, R., . . . Altair Study, G. (2010). Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(6), 920-929. doi:10.1086/650743

- Winston, A., Puls, R., Kerr, S. J., Duncombe, C., Li, P., Gill, J. M., . . . Group, A. S. (2015). Differences in the direction of change of cerebral function parameters are evident over three years in HIV-infected individuals electively commencing initial cART. *PLoS One*, 10(2), e0118608. doi:10.1371/journal.pone.0118608. (Accession No. 25723494)
- Winston, A., Puls, R., Kerr, S. J., Duncombe, C., Li, P. C. K., Gill, J. M., . . . Altair Study, G. (2012). Dynamics of cognitive change in HIV-infected individuals commencing three different initial antiretroviral regimens: a randomized, controlled study. *HIV Medicine*, 13(4), 245-251. doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00962.x
- Wohl, D. A., Yazdanpanah, Y., Baumgarten, A., Clarke, A., Thompson, M. A., Brinson, C., . . . Martin, H. (2019). Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 6(6), e355-e363. doi:10.1016/s2352-3018(19)30077-3
- Woods, S. P., Weber, E., Weisz, B. M., Twamley, E. W., & Grant, I. (2011). Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV infection. *Rehabilitation Psychology*, 56(1), 77-84. doi:10.1037/a0022753
- Yacoub, A. D., Skolasky, R. L., Moxley, R. T., McArthur, J., Rubin, L., Haughey, N. D., & Sacktor, N. (2021). INTRANASAL INSULIN IMPROVES ATTENTION AND MEMORY IN PEOPLE WITH HIV
Retrieved from https://www.natap.org/2021/CROI/croi_91.htm
- Yilmaz, A., Blennow, K., Hagberg, L., Nilsson, S., Price, R. W., Schouten, J., . . . Gisslén, M. (2017). Neurofilament light chain protein as a marker of neuronal injury: review of its use in HIV-1 infection and reference values for HIV-negative controls. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(8), 761-770. doi:10.1080/14737159.2017.1341313
- Yilmaz, A., Izadkhashti, A., Price, R. W., Mallon, P. W., De Meulder, M., Timmerman, P., & Gisslén, M. (2009). Darunavir concentrations in cerebrospinal fluid and blood in HIV-1-infected individuals. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 25(4), 457-461. doi:10.1089/aid.2008.0216
- Yoon, V., Fridkis-Hareli, M., Munisamy, S., Lee, J., Anastasiades, D., & Stevceva, L. (2010). The GP120 molecule of HIV-1 and its interaction with T cells. *Current Medicinal Chemistry*, 17(8), 741-749.
- Young, R. M., & Meyer, I. H. (2005). The trouble with "MSM" and "WSW": erasure of the sexual-minority person in public health discourse. *American Journal of Public Health*, 95(7), 1144-1149. doi:10.2105/ajph.2004.046714
- Zaikos, T. D., & Collins, K. L. (2014). Long-lived reservoirs of HIV-1. *Trends in Microbiology*, 22(4), 173-175. doi:10.1016/j.tim.2014.02.015
- Zapata, J. C., Campilongo, F., Barclay, R. A., DeMarino, C., Iglesias-Ussel, M. D., Kashanchi, F., & Romerio, F. (2017). The Human Immunodeficiency Virus 1 ASP RNA promotes viral latency by recruiting the Polycomb Repressor Complex 2 and promoting nucleosome assembly. *Virology*, 506, 34-44. doi:10.1016/j.virol.2017.03.002
- Zhao, Y., Navia, B. A., Marra, C. M., Singer, E. J., Chang, L., Berger, J., . . . Schifitto, G. (2010). Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clinical Trials*, 11(1), 59-67. doi:10.1310/hct1101-59
- 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. *Nature*, 391(6667), 594-597. doi:10.1038/35400

Zhuang, Y., Qiu, X., Wang, L., Ma, Q., Mapstone, M., Luque, A., . . . Schifitto, G. (2017). Combination antiretroviral therapy improves cognitive performance and functional connectivity in treatment-naïve HIV-infected individuals. *Journal of Neurovirology*, 23(5), 704-712. doi:10.1007/s13365-017-0553-9

Zondo, S. (2023). The cognitive remediation of attention in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND): A meta-analysis and systematic review. *F1000Res*, 12, 1133. doi:10.12688/f1000research.132166.1

6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Virustruktur von HIV
Abb. 2: HIV-Genom
Abb. 3: Replikationszyklus von HIV
Abb. 4: HIV-Prävalenz nach UNAIDS-Region
Abb. 5: HIV-Inzidenz nach UNAIDS-Region
Abb. 6: HIV-assoziierte Todesfälle (1990 bis 2022)
Abb. 7: HIV-Neuinfektionen in Deutschland nach Infektionsweg
Abb. 8: Verlauf der HIV-Infektion
Abb. 9: Pharmakologische Angriffspunkte der HIV-Therapie
Abb. 10: Reduktion des Schweregrads HIV-assozierter neurokognitiver Störungen seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART)
Abb. 11: Digit Symbol Test (DST)
Abb. 12: Trail Making Test (TMT)
Abb. 13: Stroop Color and Word Test (SCWT)
Abb. 14: Prozentualer Anteil der Visiten in der Stichprobe
Abb. 15: Gruppeneinteilung nach Therapieregime und Vorliegen einer Form von HAND
Abb. 16: Prozentuale Häufigkeit der CDC-Krankheitsstadien in den Therapiegruppen
Abb. 17: CD4+-Zellzahl in der Stichprobe (kategorisiert)
Abb. 18: CD4+-Zellzahl in den Therapiegruppen (kategorisiert)
Abb. 19: Viruslast in der Stichprobe (kategorisiert)
Abb. 20: Häufigkeit pathologischer neuropsychologischer Testergebnisse in den Therapiekohorten
Abb. 21: Häufigkeit pathologischer elektrophysiologischer Testergebnisse in den Therapiegruppen
Abb. 22: CD4+ Zellzahl in den Therapiegruppen im zeitlichen Verlauf
Abb. 23: Stabiler immunologischer Therapieerfolg und Verbesserung in den Therapiegruppen
Abb. 24: Stabiler virologischer Therapieerfolg in den Therapiegruppen
Abb. 25: Prophylaktische Neuroeffizienz der Primärtherapie
Abb. 26: Auftreten von HAND unter Primärtherapie bei initial neurokognitiv gesunden PLWH
Abb. 27: Therapeutische Neuroeffizienz der Primärtherapie: Remission bei HAND-Betroffenen
Abb. 28: Remission von HAND unter Primärtherapie bei HAND-Betroffenen
Abb. 29: Normalisierte neurokognitive Leistungsbereiche pro Fall in HAND-Remission
Abb. 30: Prozentualer Anteil verbesserter elektrophysiologischer Testergebnisse in den Gruppen
Abb. 31: Neurokognitive Funktionen von PLWH im zeitlichen Verlauf

7 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Risiko einer HIV-Infektion in Abhängigkeit von der Infektionsquelle
- Tabelle 2: Antiretrovirale Primärtherapieregime bei HIV-1-Infektion
- Tabelle 3: Primärtherapieregime bei unverzüglich erforderlichem cART-Beginn
- Tabelle 4: Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation
- Tabelle 5: Opportunistische Infektionen bei AIDS
- Tabelle 6: Diagnostische Kriterien der HIV-assoziierten neurokognitiven Störung
- Tabelle 7: Liquorgängigkeit aktueller antiretroviral Medikamente
- Tabelle 8: Referenzwerte für Motorfunktionstest HIV-negativer Vergleichsprobanden
- Tabelle 9: Demografische und klinische Merkmale der Stichprobe
und der Therapiekohorten
- Tabelle 10: Untersuchte Merkmale der Therapiegruppen im Vergleich
- Tabelle 11: CDC-Stadien in der Stichprobe und den Therapiekohorten
- Tabelle 12: Laborchemische Merkmale der Stichprobe und der Therapiekohorten
- Tabelle 13: CD4+-Zellzahl in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn
- Tabelle 14: Viruslast in den Subgruppen der Therapiekohorten zu Therapiebeginn
- Tabelle 15: Viruslast im Gruppenvergleich zwischen PLWH mit und ohne HAND
- Tabelle 16: Erfasste Funktionsdomänen der neuropsychologischen Testbatterie
- Tabelle 17: Neuropsychologischer Testergebnisse in der Stichprobe
- Tabelle 18: Sprachliche Fähigkeiten, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
und Exekutivfunktionen in den Subgruppen der Therapiekohorten
zu Therapiebeginn
- Tabelle 19: Motorische Fähigkeiten in den Subgruppen der Therapiekohorten
zu Therapiebeginn
- Tabelle 20: Signifikante Ergebnisse für neuropsychologische Tests im Gruppenvergleich
- Tabelle 21: MRC-Messungen in der Stichprobe
- Tabelle 22: MRC-Messungen in den Therapiekohorten
- Tabelle 23: Ergebnisse der MRC-Messungen in den Subgruppen der Therapiekohorten
zu Therapiebeginn
- Tabelle 24: Signifikante Ergebnisse für MRC-Messungen im Gruppenvergleich
- Tabelle 25: Viruslast im zeitlichen Verlauf
- Tabelle 26: Elektrophysiologische Ergebnisse in Therapiegruppen mit Patient:innen ohne
HAND
- Tabelle 27: Elektrophysiologische Ergebnisse in Therapiegruppen mit HAND
- Tabelle 28: Prophylaktische und therapeutische Neuroeffizienz in den Therapiegruppen
- Tabelle 29: Zusammenfassung der statistischen Testergebnisse des Ergebnisteils

8 Anhang

Tabelle 29: Zusammenfassung der statistischen Testergebnisse des Ergebnisteils.

Testverfahren	Merkmal	Teststatistik	df/z	p-Wert	Effektstärke	95%-Konfidenzintervall	Kommentar
Exakter Test nach Fisher ($>2 \times 2$)	HAND-Stadium PI(+) vs. INSTI(+)	-	-	0,20	-	-	n.s.
T-Test für unabhängige Stichproben	Alter (Jahre) PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	68,90 64,89	-2,42 -0,43	0,02* 0,67	d = 0,41 d = 0,08	[-0,76;0,05] [-0,41;0,26]	signifikant n.s.
Exakter Test nach Fisher (2×2)	Geschlecht PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	- -	- -	1,00 0,78	OR = 0,85 OR = 1,21	[0,27;2,67] [0,41;3,56]	n.s. n.s.
Mann-Whitney-U-Test	Erkrankungsdauer PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+) PI(-) vs. INSTI(-) PI(+) vs. INSTI(+)	2012,50 2089,50 8752,00 590,00	-2,10 -2,13 -2,18 -1,00	0,04* 0,03* 0,03* 0,32	r = 0,16 r = 0,16 r = 0,13 -	- - - -	signifikant signifikant signifikant n.s.
Mann-Whitney-U-Test	CDC-Stadium PI(-) vs. INSTI(-) PI(+) vs. INSTI(+)	9856,50 653,00	-2,02 -2,08	0,04* 0,04*	r = 0,12 r = 0,23	- -	signifikant signifikant
Mann-Whitney-U-Test	CD4+-Zellzahl PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	3046,00 2178,50	-1,20 -2,14	0,23 0,03*	r = 0,08 r = 0,16	- -	n.s. signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn PI(-) vs. INSTI(-) Ende	9833,00 2386,00	-1,57 -0,32	0,12 0,75	r = 0,09 r = 0,03	- -	n.s. n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn PI(+) vs. INSTI(+) Ende	857,50 154,50	-0,20 -0,75	0,84 0,46	r = 0,02 r = 0,12	- -	n.s. n.s.
Chi-Quadrat-Test ($>2 \times 2$)	CD4+-Zellzahl Kategorien PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	7,67 4,77	2,00 2,00	0,02* 0,09	V = 0,20 V = 0,16	- -	signifikant n.s.
Chi-Quadrat-Test (2x2)	Therapieerfolg CD4+ PI(-) vs. INSTI(-) Beginn PI(-) vs. INSTI(-) Ende	2,07 0,00	1,00 1,00	0,16 1,00	V = 0,08 V = 0,00	- -	n.s. n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,23 1,62	1,00 1,00	0,67 0,33	V = 0,05 V = 0,21	- -	n.s. n.s.
Mann-Whitney-U-Test	Viruslast PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	2414,50 1709,50	-3,08 -3,83	0,002** <0,001***	r = 0,22 r = 0,29	- -	signifikant signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn PI(-) vs. INSTI(-) Ende	6801,50 1758,50	-5,62 -3,34	<0,001*** 0,001**	r = 0,33 r = 0,28	- -	signifikant signifikant
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn PI(+) vs. PI(-) Ende	1624,00 169,50	-2,14 -0,43	0,03* 0,76	r = 0,23 r = 0,07	- -	signifikant n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert)	Therapieerfolg Viruslast PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	7,20 11,92	1,00 1,00	0,006** 0,001**	V = 0,19 V = 0,26 OR = 0,21 OR = 0,24	[0,06; 0,72] [0,10; 0,56]	signifikant signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn PI(-) vs. INSTI(-) Ende	18,76 2,92	1,00 1,00	<0,001*** 0,11	V = 0,25 V = 0,14 OR = 2,91	[1,78; 4,74]	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn PI(+) vs. INSTI(+) Ende	3,06 0,49	1,00 1,00	0,11 0,59	V = 0,19 V = 0,11	- -	n.s. n.s.
Mann-Whitney-U-Test	RWT formal.-lex. PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	2085,00 859,50	-1,46 -0,14	0,14 0,89	r = 0,11 r = 0,02	- -	n.s. n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn PI(-) vs. INSTI(-) Ende	3210,50 1063,00	-0,42 -0,38	0,68 0,70	r = 0,03 r = 0,04	- -	n.s. n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn PI(+) vs. INSTI(+) Ende	580,50 135,00	-0,73 -0,32	0,46 0,77	r = 0,09 r = 0,05	- -	n.s. n.s.
Mann-Whitney-U-Test	RWT sem.-kateg. PI(-) vs. PI(+) INSTI(-) vs. INSTI(+)	2345,50 860,50	-0,88 -0,13	0,38 0,90	r = 0,07 r = 0,01	- -	n.s. n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn PI(-) vs. INSTI(-) Ende	3132,00 1025,00	-0,90 -0,86	0,37 0,39	r = 0,07 r = 0,09	- -	n.s. n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	659,00	-0,01	0,99	r = 0,00	-	n.s.

	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	137,50	-0,23	0,82	r = 0,04	-	n.s.
Mann-Whitney-U-Test	DST						
	PI(-) vs. PI(+)	2536,50	-1,83	0,07	r = 0,13	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	866,50	-0,49	0,62	r = 0,05	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	3833,00	-0,32	0,75	r = 0,02	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1265,50	-0,36	0,72	r = 0,04	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	658,50	-0,70	0,49	r = 0,08	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	147,50	-0,18	0,86	r = 0,03	-	n.s.
Mann-Whitney-U-Test	TMT A						
	PI(-) vs. PI(+)	1565,50	-1,07	0,29	r = 0,09	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	589,00	-0,71	0,48	r = 0,08	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	2411,00	-0,02	0,99	r = 0,00	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	671,50	-1,59	0,11	r = 0,17	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	463,00	-0,25	0,80	r = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	119,50	-0,88	0,40	r = 0,15	-	n.s.
Mann-Whitney-U-Test	TMT B						
	PI(-) vs. PI(+)	1538,50	-1,13	0,26	r = 0,09	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	611,50	-0,22	0,83	r = 0,03	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	2389,00	-0,02	0,98	r = 0,00	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	701,00	-1,12	0,26	r = 0,12	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	389,00	-0,99	0,32	r = 0,13	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	143,00	-0,04	0,99	r = 0,01	-	n.s.
Mann-Whitney-U-Test	SCWT T-SEL						
	PI(-) vs. PI(+)	2096,50	-1,97	0,049*	r = 0,15	-	signifikant
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	665,00	-1,66	0,10	r = 0,18	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	2862,50	-1,93	0,053	r = 0,14	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1016,00	-1,09	0,28	r = 0,11	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	496,50	-1,63	0,10	r = 0,19	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	114,00	-0,53	0,62	r = 0,09	-	n.s.
	SCWT T-NOM						
	PI(-) vs. PI(+)	2384,00	-0,93	0,35	r = 0,07	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	537,50	-2,82	0,005**	r = 0,31	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	2885,50	-1,86	0,06	r = 0,14	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1178,50	-0,07	0,95	r = 0,01	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	598,00	-0,48	0,63	r = 0,06	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	117,00	-0,42	0,70	r = 0,07	-	n.s.
Mann-Whitney-U-Test	GPT dom.						
	PI(-) vs. PI(+)	2796,00	-1,05	0,29	r = 0,08	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	637,50	-2,62	0,009**	r = 0,28	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	3943,00	-0,09	0,93	r = 0,01	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1264,00	-0,34	0,73	r = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	599,00	-1,50	0,13	r = 0,17	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	87,50	-2,16	0,03*	r = 0,36	-	signifikant
	GPT n.-dom.						
	PI(-) vs. PI(+)	2782,00	-1,10	0,27	r = 0,08	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	694,50	-2,15	0,03*	r = 0,23	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	3922,50	-0,15	0,88	r = 0,01	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1198,50	-0,78	0,44	r = 0,08	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	612,00	-1,37	0,17	r = 0,16	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	136,00	-0,56	0,59	r = 0,09	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. RWT formal.-lex.						
	PI(-) vs. PI(+)	1,63	1,00	0,22	V = 0,10	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	0,42	1,00	0,63	V = 0,07	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	1,36	1,00	0,28	V = 0,09	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,08	1,00	1,00	V = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,61	1,00	0,46	V = 0,09	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,36	1,00	0,68	V = 0,10	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. RWT sem.-kateg.						
	PI(-) vs. PI(+)	4,75	1,00	0,04*	V = 0,17		signifikant
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	0,63	1,00	0,46	V = 0,09	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	1,66	1,00	0,20	V = 0,10	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,15	1,00	0,76	V = 0,04	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,00	1,00	1,00	V = 0,00	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,12	1,00	1,00	V = 0,06	-	n.s.

Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. DST						
	PI(-) vs. PI(+)	4,50	1,00	0,053	V = 0,16	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	0,03	1,00	1,00	V = 0,02	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,19	1,00	0,68	V = 0,03	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,05	1,00	1,00	V = 0,02	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	1,07	1,00	0,44	V = 0,12	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	1,26	1,00	0,34	V = 0,19	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. TMT A						
	PI(-) vs. PI(+)	1,40	1,00	0,24	V = 0,10	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	0,00	1,00	1,00	V = 0,00	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,10	1,00	1,00	V = 0,03	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,14	1,00	1,00	V = 0,04	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	1,17	1,00	0,47	V = 0,14	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,51	1,00	0,59	V = 0,12	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. TMT B						
	PI(-) vs. PI(+)	2,09	1,00	0,16	V = 0,12	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	0,19	1,00	0,69	V = 0,05	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,83	1,00	0,56	V = 0,07	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,06	1,00	1,00	V = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	1,76	1,00	0,30	V = 0,17	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,92	1,00	1,00	V = 0,16	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. T-SEL						
	PI(-) vs. PI(+)	0,30	1,00	1,00	V = 0,04	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	-	-	-	-	-	0 path.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,40	1,00	1,00	V = 0,05	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,18	1,00	1,00	V = 0,04	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	-	-	-	-	-	0 path.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	-	-	-	-	-	0 path.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. T-NOM						
	PI(-) vs. PI(+)	0,30	1,00	1,00	V = 0,04	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	-	-	-	-	-	0 path.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,40	1,00	1,00	V = 0,05	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	-	-	-	-	-	0 path.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,17	1,00	1,00	V = 0,04	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	-	-	-	-	-	0 path.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. GPT dom.						
	PI(-) vs. PI(+)	0,15	1,00	0,77	V = 0,03	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	3,56	1,00	0,09	V = 0,20	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,24	1,00	0,78	V = 0,04	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,12	1,00	1,00	V = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	1,25	1,00	0,35	V = 0,13	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	3,47	1,00	0,10	V = 0,32	-	n.s.
	GPT n.-dom.						
	PI(-) vs. PI(+)	0,38	1,00	0,73	V = 0,05	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	4,92	1,00	0,051	V = 0,23	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,00	1,00	1,00	V = 0,00	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1,02	1,00	0,51	V = 0,10	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	6,18	1,00	0,02*	V = 0,28		signifikant
					OR = 0,15	[0,03; 0,79]	
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	4,78	1,00	0,045*	V = 0,37	-	signifikant
Mann-Whitney-U- Test	MRC-Messungen						
	RT rechts						
	PI(-) vs. PI(+)	3118,00	-1,16	0,25	r = 0,08	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	1804,00	-3,23	0,001**	r = 0,24	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	8129,00	-3,75	<0,001***	r = 0,22	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	2283,50	-0,75	0,45	r = 0,06	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	872,00	-0,07	0,94	r = 0,01	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	146,50	-0,98	0,33	r = 0,16	-	n.s.
Mann-Whitney-U- Test	RT links						
	PI(-) vs. PI(+)	3020,00	-1,44	0,15	r = 0,10	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	1825	-3,26	0,001**	r = 0,24	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	8510,00	-3,41	0,001**	r = 0,20	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	2367,50	-0,65	0,51	r = 0,05	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	832,50	-0,43	0,67	r = 0,05	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	154,00	-0,76	0,46	r = 0,12	-	n.s.

Mann-Whitney-U-Test	CT rechts						
	PI(-) vs. PI(+)	2778,50	-2,14	0,03*	r = 0,15	-	signifikant
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	1868,00	-2,96	0,003**	r = 0,22	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	9606,00	-1,64	0,10	r = 0,10	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	2324,50	-0,58	0,56	r = 0,05	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	853,00	-0,24	0,81	r = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	144,50	-1,04	0,30	r = 0,17	-	n.s.
Mann-Whitney-U-Test	CT links						
	PI(-) vs. PI(+)	2445,00	-3,10	0,002**	r = 0,22	-	signifikant
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	1940,00	-2,81	0,005**	r = 0,21	-	signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	9604,00	-1,84	0,07	r = 0,11	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1960,50	-2,30	0,02*	r = 0,19	-	signifikant
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	729,00	-1,35	0,18	r = 0,15	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	147,00	-0,97	0,35	r = 0,16	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. RT rechts						
	PI(-) vs. PI(+)	2,63	1,00	0,12	V = 0,11	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	10,40	1,00	0,003**	V = 0,24		signifikant
	OR = 3,25					[1,56; 6,78]	
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	4,17	1,00	0,06	V = 0,12	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	1,64	1,00	0,27	V = 0,11	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,04	1,00	1,00	V = 0,02	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,06	1,00	1,00	V = 0,04	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. RT links						
	PI(-) vs. PI(+)	2,45	1,00	0,15	V = 0,11	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	9,47	1,00	0,003**	V = 0,23		signifikant
	OR = 0,32					[0,15; 0,67]	
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	5,46	1,00	0,02*	V = 0,14		signifikant
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,03	1,00	1,00	OR = 1,90	[1,10; 3,27]	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,00	1,00	1,00	V = 0,01	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	0,63	1,00	0,51	V = 0,13	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. CT rechts						
	PI(-) vs. PI(+)	1,20	1,00	0,31	V = 0,08	-	n.s.
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	5,53	1,00	0,02*	V = 0,18		signifikant
	OR = 2,44					[1,15; 5,19]	
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,88	1,00	0,35	V = 0,05	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	0,12	1,00	0,74	V = 0,03	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,38	1,00	0,64	V = 0,07	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	1,64	1,00	0,28	V = 0,21	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Path. CT links						
	PI(-) vs. PI(+)	10,86	1,00	0,001**	V = 0,23		signifikant
	INSTI(-) vs. INSTI(+)	8,51	1,00	0,004**	OR = 0,26	[0,12; 0,61]	signifikant
					V = 0,22		
					OR = 3,13	[1,42; 6,91]	
	PI(-) vs. INSTI(-) Beginn	0,88	1,00	0,35	V = 0,05	-	n.s.
	PI(-) vs. INSTI(-) Ende	3,28	1,00	0,09	V = 0,15	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Beginn	0,58	1,00	0,60	V = 0,08	-	n.s.
	PI(+) vs. INSTI(+) Ende	1,73	1,00	0,34	V = 0,21	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	CD4+-Zellzahl						
	PI(-)	-	-4,15	<0,001***	r = 0,47	-	signifikant
	PI(+)	-	-1,23	0,22	r = 0,25	-	n.s.
	INSTI(-)	-	-3,45	0,001**	r = 0,44	-	signifikant
	INSTI(+)	-	-2,42	0,02*	r = 0,65	-	signifikant
McNemar-Test (Verlauf)	CD4+-Zellzahl Kategorien						
	PI(-)	8,92	3,00	0,03*	V = 0,24	-	signifikant
	PI(+)	2,00	2,00	0,37	V = 0,20	-	n.s.
	INSTI(-)	3,56	2,00	0,17	V = 0,17	-	n.s.
	INSTI(+)	2,00	1,00	0,16	V = 0,38	-	n.s.
McNemar-Test (Verlauf), exakter p-Wert nach Fisher (keine Effektstärke)	CD4+-Zellzahl Therapieerfolg						
	PI(-)	-	-	0,12	-	-	n.s.
	PI(+)	-	-	1,00	-	-	n.s.
	INSTI(-)	-	-	0,10	-	-	n.s.
	INSTI(+)	-	-	0,50	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	Viruslast						
	PI(-)	-	-3,66	<0,001***	r = 0,43	-	signifikant
	PI(+)	-	-2,09	0,04*	r = 0,43	-	signifikant
	INSTI(-)	-	-2,04	0,04*	r = 0,26	-	signifikant
	INSTI(+)	-	-0,73	0,47	r = 0,20	-	n.s.

McNemar-Test (Verlauf), exakter p-Wert nach Fisher (keine Effektstärke)	Viruslast Therapieerfolg	-	-	<0,001***	-	-	signifikant
PI(-)	-	-	0,18	-	-	-	n.s.
PI(+)	-	-	-	-	-	-	signifikant
INSTI(-)	-	-	-	<0,001***	-	-	n.s.
INSTI(+)	-	-	1,00	-	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	RWT formal.-lex.	-	-1,63	0,10	r = 0,24	-	n.s.
PI(-)	-	-0,18	0,86	r = 0,04	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,51	0,61	r = 0,12	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-0,18	0,86	r = 0,05	-	-	n.s.
INSTI(+)	-	-	-	-	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	RWT sem.-kateg.	-	-0,32	0,75	r = 0,05	-	n.s.
PI(-)	-	-0,20	0,84	r = 0,05	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,21	0,84	r = 0,05	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-0,87	0,38	r = 0,23	-	-	n.s.
INSTI(+)	-	-1,33	0,18	r = 0,36	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	DST	-	-1,87	0,06	r = 0,26	-	n.s.
PI(-)	-	-0,31	0,75	r = 0,07	-	-	n.s.
PI(+)	-	-2,51	0,01*	r = 0,59	-	-	signifikant
INSTI(-) ↑	-	-1,33	0,18	r = 0,36	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	TMT A	-	-1,00	0,32	r = 0,19	-	n.s.
PI(-)	-	-0,52	0,60	r = 0,15	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,60	0,55	r = 0,16	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-1,89	0,06	r = 0,52	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	TMT B	-	-2,26	0,02*	r = 0,42	-	signifikant
PI(-) ↑	-	-1,53	0,13	r = 0,44	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,43	0,67	r = 0,12	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-1,12	0,26	r = 0,31	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	SCWT T-SEL	-	-1,88	0,06	r = 0,27	-	n.s.
PI(-)	-	-2,18	0,03*	r = 0,55	-	-	signifikant
PI(+)	-	-0,63	0,53	r = 0,15	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-1,10	0,27	r = 0,29	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	SCWT T-NOM	-	-0,38	0,71	r = 0,06	-	n.s.
PI(-)	-	-0,85	0,39	r = 0,21	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,60	0,55	r = 0,15	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-2,68	0,007**	r = 0,72	-	-	signifikant
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	GPT dom.	-	-0,36	0,72	r = 0,05	-	n.s.
PI(-)	-	-1,55	0,12	r = 0,37	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,36	0,72	r = 0,08	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-1,64	0,10	r = 0,44	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	GPT n.-dom.	-	-0,83	0,41	r = 0,12	-	n.s.
PI(-)	-	-1,66	0,10	r = 0,39	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,36	0,72	r = 0,09	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-0,35	0,73	r = 0,10	-	-	n.s.
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Prophylaktischer Effekt der Primärtherapie	PI(-) vs. INSTI(-)	6,52	1,00	0,0069*	V = 0,22 OR = 2,95	signifikant
						[1,34; 6,48]	
Chi-Quadrat-Test (exakter zweiseitiger p-Wert) 2x2	Therapeutischer Effekt der Primärtherapie	PI(+) vs. INSTI(+)	2,07	1,00	0,12	V = 0,24 OR = 0,21	n.s. [0,04; 1,22]
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	RT rechts	-	-1,77	0,08	r = 0,20	-	n.s.
PI(-)	-	-0,67	0,50	r = 0,14	-	-	n.s.
PI(+)	-	-3,16	0,002**	r = 0,40	-	-	signifikant
INSTI(-)	-	-0,70	0,48	r = 0,19	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	RT links	-	-2,71	0,007**	r = 0,31	-	signifikant
PI(-)	-	-0,93	0,35	r = 0,19	-	-	n.s.
PI(+)	-	-3,06	0,002**	r = 0,39	-	-	signifikant
INSTI(-)	-	-0,80	0,42	r = 0,21	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	CT rechts	-	-1,55	0,12	r = 0,17	-	n.s.
PI(-)	-	-0,11	0,91	r = 0,02	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,77	0,44	r = 0,10	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-0,31	0,75	r = 0,08	-	-	n.s.
Wilcoxon- Vorzeichen-Rang- Test (Verlauf)	CT links	-	-0,71	0,48	r = 0,08	-	n.s.
PI(-)	-	-1,41	0,16	r = 0,29	-	-	n.s.
PI(+)	-	-0,49	0,62	r = 0,06	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-0,28	0,78	r = 0,08	-	-	n.s.
McNemar-Test (Verlauf), exakter p-Wert nach Fisher (keine Effektstärke)	Path. RT rechts	PI(-)	-	0,66	-	-	n.s.
PI(+)	-	-	1,00	-	-	-	n.s.
INSTI(-)	-	-	0,17	-	-	-	n.s.
INSTI(+)	-	-	1,00	-	-	-	n.s.
McNemar-Test (Verlauf), exakter p-Wert nach Fisher (keine Effektstärke)	Path. RT links	PI(-)	-	0,63	-	-	n.s.

exakter p-Wert	PI(+)	-	-	1,00	-	-	n.s.
nach Fisher	INSTI(-)	-	-	0,049*	OR = 3,25	[1,06; 9,97]	signifikant
(keine Effektstärke)	INSTI(+)	-	-	0,63	-	-	n.s.
McNemar-Test	Path. CT rechts						
(Verlauf),	PI(-)	-	-	0,45	-	-	n.s.
exakter p-Wert	PI(+)	-	-	0,63	-	-	n.s.
nach Fisher	INSTI(-)	-	-	0,40	-	-	n.s.
(keine Effektstärke)	INSTI(+)	-	-	1,00	-	-	n.s.
McNemar-Test	Path. CT links						
(Verlauf),	PI(-)	-	-	1,00	-	-	n.s.
exakter p-Wert	PI(+)	-	-	1,00	-	-	n.s.
nach Fisher	INSTI(-)	-	-	0,65	-	-	n.s.
(keine Effektstärke)	INSTI(+)	-	-	1,00	-	-	n.s.

Statistische Testergebnisse für die untersuchten Merkmale in den Therapiegruppen.

PI = cART mit Proteaseinhibitor (Darunavir); INSTI = cART mit Integraseinhibitor (Dolutegravir oder Raltegravir). (-) = Gruppe mit Patient:innen ohne HAND, (+) = Gruppe mit Patient:innen mit HAND. HAND = HIV-assoziierte neurokognitive Störungen. Regensburger Wortflüssigkeits-Tests (RWT), hier formal-lexikalische und semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit, für den *Digit Symbol Test* (DST), *Trail Making Test A* und *B* (TMT A/B) und den *Stroop Color and Word Test* (SCWT). RT (*reaction time*) und CT (*time to peak of most rapid contractions*).

Path. = pathologisch; 0 path. = kein pathologisches Testergebnis; z = z-Wert; df = *degrees of freedom* (Freiheitsgrade); d = Cohens d; r = Korrelationskoeffizient; V = Cramér's V; OR = Odds Ratio; n.s. = signifikant; Ergebnisse beziehen sich auf valide Angaben; *p < 0,05 gilt als statistisch signifikant; **= p < 0,01, ***= p <0,001. Weitere Abkürzungen sind dem Ergebnisteil zu entnehmen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Gabriele Arendt für die Möglichkeit, diese Dissertation unter ihrer Betreuung anzufertigen, sowie für ihre wertvolle fachliche Begleitung während der gesamten Promotionszeit. Ihre Expertise und ihr wissenschaftliches Engagement haben meine Arbeit maßgeblich geprägt. Die eigenständige Untersuchung von Patient:innen der Neuro-AIDS-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf trug wesentlich zum Verständnis der Studieninhalte bei und war für die Entwicklung dieser Arbeit von großer Bedeutung. Zudem möchte ich mich herzlich bei meiner Co-Betreuerin Frau PD Dr. med. Eva Neuen-Jacob für ihre zuverlässige Unterstützung und die stets konstruktiven Rückmeldungen während des gesamten Promotionsvorhabens bedanken. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Björn-Erik Ole Jensen herzlich für die Erstellung des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Eser Orhan für die Bereitstellung und kontinuierliche Pflege des über Jahre erhobenen Datensatzes sowie Herrn Sebastian Waßenberg von der punkt05® Statistikberatung für die kompetente Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meiner Familie – vor allem meinen Eltern Kirsten und Hermann, meiner Schwester Ann-Sophie und besonders meinem Mann Gilles – sowie Julia und Charlotte, die stets an mich geglaubt und mich auf diesem Weg begleitet haben. Auch Frederik und meinen Großvater Wolf möchte ich an dieser Stelle erwähnen.