



HIV Langzeitgesundheit

Consensus Statement

Autoren: Assoz.-Prof. Dr. Armin Rieger, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Eggers, Priv.-Doz. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer, OA Dr. Bernhard Haas, OA Dr. Hermann Laferl, Dr. Gerold Lang, Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Dr. Horst Schalk, OA Dr. Ninon Taylor.

Unter Patronanz der





Assoz.-Prof.
Dr. Armin Rieger

Klin. Abt. für Immundefekt-
und Inf. Hauterkrankungen,
Univ.-Klinik für Dermatologie,
MedUni Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christian Eggers

Abteilung für Neurologie,
Konventhospital der
Barmherzigen Brüder Linz



Priv.-Doz.
**Dr. Katharina Grabmeier-
Pfistershammer**

Institut für Immunologie,
MedUni Wien



OA
Dr. Bernhard Haas

Abteilung für Innere
Medizin I, LKH Graz West



OA
Dr. Hermann Laferl

4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie, SMZ Süd
KFJ-Spital der Stadt Wien

Einleitung

Die HIV-Infektion ist heute eine chronische Erkrankung, die nicht notwendigerweise die Lebenserwartung einschränkt. Daraus ergeben sich erhebliche Veränderungen – die Betroffenen werden älter und daher steigt auch das Risiko für Komorbiditäten. Die ganzheitliche Langzeitbetreuung von HIV-Patienten rückt immer stärker in den Fokus. Dänische Daten zur aktuellen Lebenserwartung HIV-Infizierter illustrieren dieses Bild (Abb. 1) [1].

Die Studie untersuchte fast 10.000 HIV-positive Patienten, die zumindest ein Jahr lang eine hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) erhalten hatten. Eingeschränkt ist die Lebenserwartung dann, wenn Risikofaktoren bezüglich der Infektion – d.h. eine Anzahl von ≥ 50 Viruskopien/ml und/oder eine CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ – vorliegen. Eine stärkere Einschränkung der Lebenserwartung findet sich bei Vorhandensein von Komorbiditäten, die niedrigste Lebenserwartung haben HIV-Patienten, die einen Drogen- bzw. Alkoholabusus betreiben.

Die Daten der österreichischen HIV-Kohortenstudie (AHIVCOS) zeigen, dass fast alle in der Kohorte erfassten Patienten (98,1%) unter antiretroviraler Therapie stehen [2].

Die Wirksamkeit der Therapie zeigt sich darin, dass über 90%

der in der AHIVCOS behandelten Patienten mit ihrer HIV-RNA unter der Nachweisgrenze liegen [3].

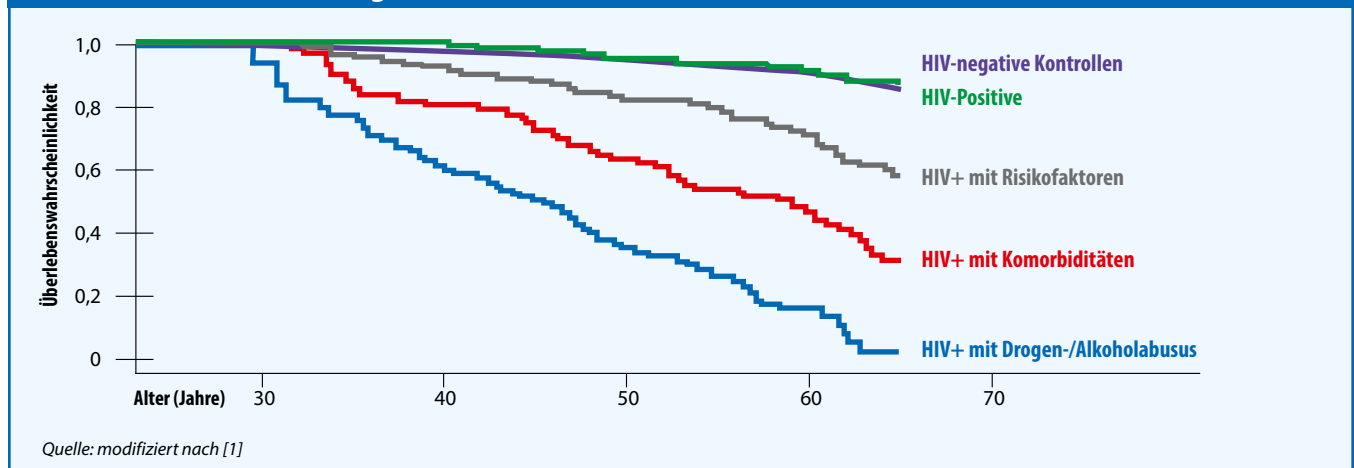
Trotz großer Fortschritte in der HIV-Behandlung kommen immer noch viele Patienten relativ spät zur Erstvorstellung („Late Presenter“), nämlich mit unter 350 oder sogar unter 50 CD4-Zellen/ μl . Das hat sich in Österreich seit Mitte der Neunzigerjahre im Wesentlichen nicht geändert [2].

Das Älterwerden der HIV-Population wird von einer niederländischen Studie bestätigt, wobei der Prognose zufolge im Jahr 2030 fast alle HIV-Infizierten über 40 und mehr als die Hälfte über 50, ca. 30% sogar über 60 Jahre alt sein werden [4]. Dementsprechend ansteigen wird auch die Zahl der Komorbiditäten, die bei HIV-Patienten zumeist höher ist als bei gleichaltrigen HIV-negativen Personen [5].

Auch die AHIVCOS-Daten zeigen ähnliche Trends [6]. So liegt das mediane Alter bei HIV-positiven MSM („Männer, die Sex mit Männern haben“) bei 45 Jahren, ebenso bei heterosexuellen Frauen, während das mediane Alter der HIV-positiven heterosexuellen Männer bei 51 Jahren liegt. 38% der österreichischen Kohorte sind älter als 50 Jahre, 12,8% bereits älter als 60.

Einen Überblick der Komorbiditäten und ihrer möglichen Assoziationen mit der HIV-Infektion selbst bzw. mit der anti-

Abb. 1: Lebenserwartung und Komorbiditäten/Risikofaktoren





Dr. Gerold Lang

Klin. Abt. für Immundefekt.
und Inf. Hauterkrankungen,
Univ.-Klinik für Dermatologie,
MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Bernhard Ludvik

1. Medizinische Abteilung,
Krankenanstalt Rudolf-
stiftung, Wien

retroviralen Therapie gibt Tabelle 1.

HIV-positive Patienten haben, wie schon erwähnt, im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen eine höhere Rate an Komorbiditäten [5].

1. Immunologische Aspekte des Alterns

Zwar steigt die menschliche Lebenserwartung weltweit an – man schätzt, dass die Zahl der über 80-Jährigen global von 125 Millionen im Jahr 2015 auf 434 Millionen im Jahr 2050 wachsen wird –, aber die „Health Span“, also die Erwartung gesunder Lebensjahre, steigt leider nicht im gleichen Maße [12].

Altern ist ein komplexer Prozess, der an einer ganzen Reihe verschiedener Angriffspunkte ansetzt. So steigt im Alter im Rahmen der sogenannten zellulären Seneszenz die Anzahl der Zellschäden, die Reparaturmechanismen werden schwächer, die Gewebefunktionen gehen zurück, während die Inflammationsbereitschaft steigt [13].

Betrachtet man die Alterung des Immunsystems, so ist zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem zu unterscheiden.

Im angeborenen Immunsystem kommt es im Laufe des Alterns zu Veränderungen der neutrophilen Granulozyten, der Monozyten und der dendritischen Zellen (DC) [14]. So sinkt die

Migrations- und Phagozytosekapazität der Neutrophilen. Bei den Monozyten kommt es zu einer Verschiebung der Zusammensetzung mit Zunahme von intermediären und nicht-klassischen Monozyten und verminderter Stimulierbarkeit über Toll-Like-Rezeptoren (TLR). Bei den DC entsteht ein Verlust von Langerhans-Zellen und eine verminderte Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch plasmazytoide DC. Dies könnte unter anderem die erhöhte Anfälligkeit älterer Menschen gegenüber Hautinfektionen erklären. Viele dieser Veränderungen scheinen in unterschiedliche Richtungen zu gehen bzw. einander zu widersprechen – hier ist noch sehr viel Forschung erforderlich.

Im erworbenen Immunsystem sorgt zunächst, im Kindesalter, der Thymus für Nachschub an naiven T-Zellen. Nach Involution des Thymus muss dieser Nachschub durch periphere Proliferation gedeckt werden. Dieser Prozess funktioniert für naive CD4-Zellen bis ins hohe Alter gut, während naive CD8-Zellen mit dem Alter abnehmen [15].

Der Pool der Effektor/Memory-Zellen ist geprägt durch die Infektionserfahrung des Lebens, wobei eine starke Beeinflussung durch latente Virusinfektionen erfolgt. So führt z.B. eine CMV-Infektion zur Oligoklonalität im TEMRA-Subset der Effektor-Memory-T-Zelle. Diese Untergruppe der T-Zellen kann bei einem neuerlichen Antigenkontakt besonders schnell Effektorfunktionen übernehmen, wie z.B. Zytokinproduktion oder Zytotoxizität. In den anderen T-Zell-Populationen bleibt jedoch das Repertoire des T-Zell-Rezeptors stabil.

Abbildung 2 zeigt ein Schema der verschiedenen Prozesse der maladaptiven T-Zell-Alterung.

Im Lauf der Alterung des erworbenen Immunsystems kommt es auch zur Reduktion zirkulierender B-Zellen. Die sogenannten „Switched Memory“- (IgD⁻CD27⁺)-B-Zellen nehmen ab, während „Late/Exhausted“- (IgD⁻CD27⁻)-B-Zellen zunehmen. Aus diesen Veränderungen erklärt sich auch die Ver-

Tab. 1: Komorbiditäten und ihre Assoziationen

| Häufige Komorbiditäten im Alter [7] | Assoziation mit HIV-Infektion | Assoziation mit ART |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Diabetes | Keine Evidenz | Ja |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | Ja | Ja |
| Knochenerkrankungen/Frakturen | Ja | Ja/(?) |
| Nicht AIDS-definierende Malignome | Ja | Keine Evidenz |
| Nierenerkrankung | Ja | Ja |
| Neurokognitives Defizit/Demenz | Ja [8] | Nur schwache Hinweise [9] |
| Depression | Ja [10] | Ja [11] |

Quellen: Rieger und angegebene Literaturstellen



Univ.-Prof.
Dr. Gert Mayer
Nephrologie und Hyper-
tensiologie, Univ.-Klinik
für Innere Medizin IV,
MedUni Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Andreas Salat
Klin. Abteilung für
Allgemeinchirurgie,
MedUni Wien



Dr. Horst Schalk
Arzt für Allgemeinmedizin,
Wien



OA Dr. Ninon Taylor
Univ.-Klinik für Innere
Medizin III, Univ.-Klinikum
der PMU, Salzburg

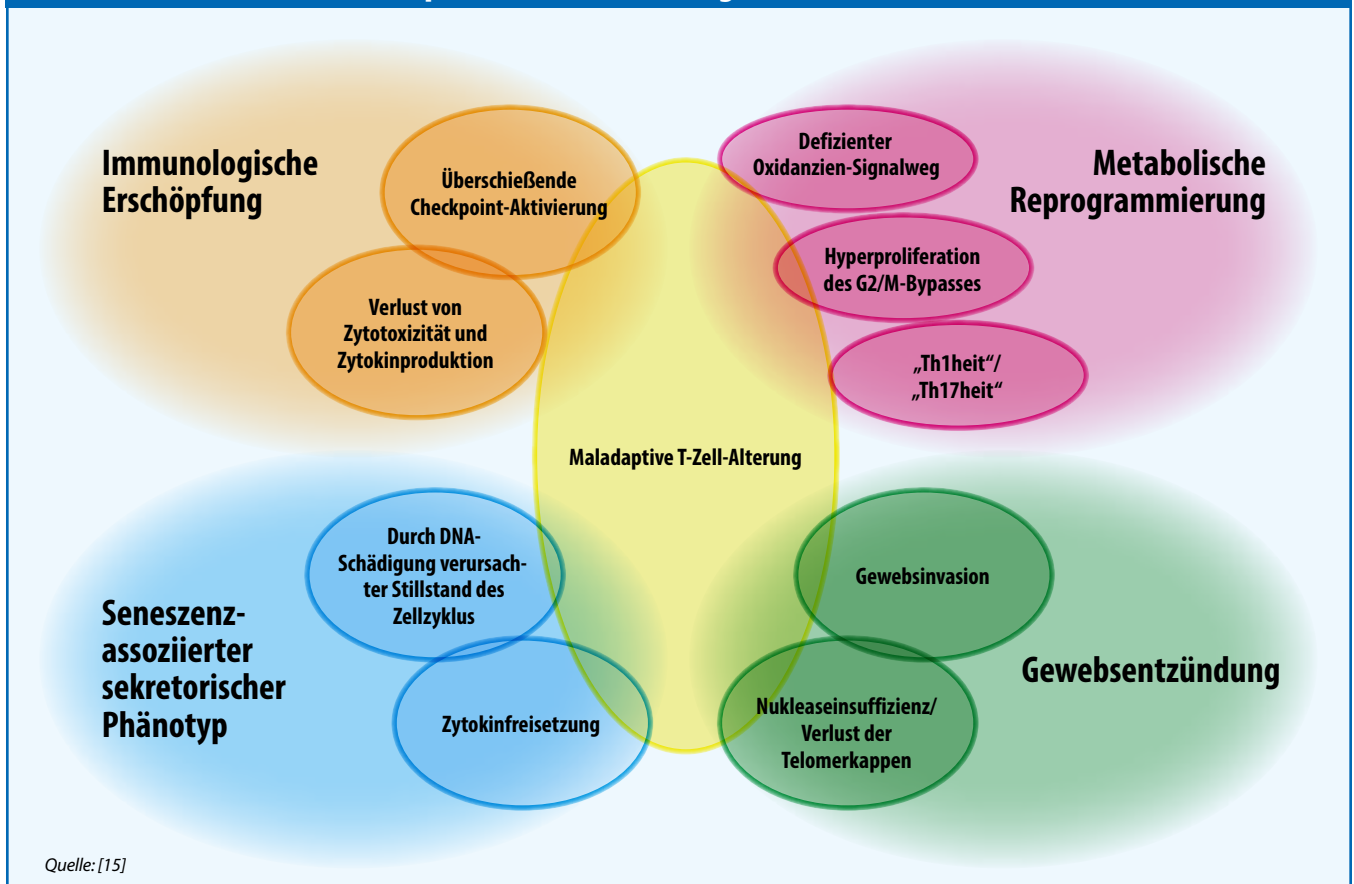
schlechterung der Antikörperbildung nach Impfungen oder Antigenkontakt [14].

In den letzten Jahren wurde immer klarer, dass inflammatorische Prozesse bei vielen altersassoziierten Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen; man spricht hier von „Inflammageing“. Dabei kommt es zu einer persistierenden Gewebsinfiltration, vor allem mit Zellen des angeborenen Immunsystems, und zu einer Erhöhung der Spiegel proinflammatorischer Zytokine in Gewebe und Zirkulation [16].

Die Ursachen für diese Inflammation werden noch nicht vollständig verstanden. Folgende Faktoren dürften eine Rolle spielen:

- Verstärkte mikrobielle Translokation – die mikrobielle Zusammensetzung der Darmflora ändert sich mit dem Alter.
- Anreicherung von alternden Zellen – es kommt zum Erwerb eines „Senescence-Associated Secretory Phenotype“ (SASP) mit verstärkter Sekretion proinflammatorischer Zytokine.
- Veränderung/Vermehrung des Fettgewebes – Leptin induziert TNF-alpha, IL-6 und IL-12.
- „Trained Innate Memory“ – das angeborene Immunsystem erinnert sich an Störungen auch nach deren Beseitigung.

Abb. 2: Prozesse der maladaptiven T-Zell-Alterung



Bei altersassoziierten chronischen Erkrankungen ist die Inflammation immer zumindest ein Teilaspekt der Pathogenese. Es handelt sich dabei um Erkrankungen mit großer Fallzahl, wie Atherosklerose, Adipositas, Diabetes und neurodegenerative Erkrankungen [17].

Vergleicht man einige Schlüsselemente des erworbenen Immunsystems bei HIV-positiven sowie gesunden Personen, so zeigt sich allerdings, dass HIV-Patienten unter erfolgreicher cART auch nach vielen Jahren noch eine erhöhte Immunaktivierung im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollen aufweisen, dass sich jedoch Marker der Immunseneszenz zwischen beiden Gruppen nicht unterscheiden [18].

Alternde Zellen sollten von erschöpften Zellen unterschieden werden. Bei alternden Zellen besteht ein selektiver Proliferationsdefekt, sie sind aber hochdifferenziert und funktionell aktiv bzw. kompetent.

Im Gegensatz dazu weisen erschöpfte Zellen einen fortschreitenden Funktionalitätsverlust (z.B. hinsichtlich der Zytokinproduktion oder der Zytotoxizität) auf und sind gekennzeichnet durch eine hohe Expression inhibitorischer Rezeptoren (wie z.B. PD-1, Tim-3 oder Lag-3).

Erste Versuche, auf dem Weg der Beeinflussung solcher Rezeptoren (z.B. mit Anti-PD-L1-Antikörpern) die Immunantwort gegen die HIV-Infektion zu verstärken, wurden bereits publiziert [19].

2. Komorbiditäten

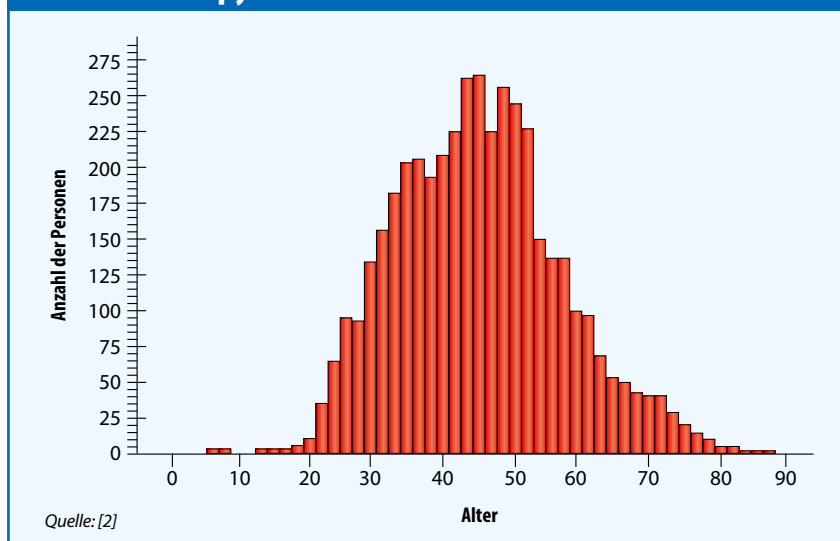
2.1 Daten aus dem klinischen Bereich

Per 1. September 2017 sind 4.692 Patienten in der österreichischen HIV-Kohortenstudie (AHIVCOS). 495 davon leiden unter chronischer Hepatitis C. 62 Patienten stehen derzeit unter Therapie mit „Directly-Acting Antivirals“ (DAA). Bei 279 wurde bereits eine „Sustained Virological Response“ (SVR) nachgewiesen [2]. Das bedeutet, dass die Hepatitis C bei HIV-infizierten Menschen in Österreich auf dem besten Weg ist, eradiziert zu werden.

Anhand der kuratierten Daten aus dem HIV-Zentrum Innsbruck lassen sich folgende Häufigkeiten anderer Komorbiditäten ablesen: Hypertonie 20,6%, zervikale intraepitheliale Neoplasie oder Carcinoma in situ der Zervix 16,8% der Frauen, Osteoporose 15,5%, anale intraepitheliale Neoplasie 11,0% der MSM, koronare Herzerkrankung (KHK) 10,1%.

Die Altersverteilung in der AHIVCOS (siehe Abb. 3) zeigt, dass

Abb. 3: Alterspyramide der österreichischen HIV-Kohorte



der Großteil der HIV-Infizierten zwischen 30 und 60 Jahre alt ist. Durch die steigende Lebenserwartung von HIV-positiven Menschen ist bereits etwa ein Drittel älter als 50 Jahre – eine Altersgruppe, die besonders unter Komorbiditäten leidet. KHK und Myokardinfarkt zeigen sich in der Kohorte bei Patienten unter 50 Jahren selten, ab 50 Jahren findet sich jedoch ein deutlicher Anstieg. Ischämische Insulte sind in beiden Altersgruppen eher eine Rarität. Auch die Prävalenz der Osteoporose steigt jenseits des 50. Lebensjahrs etwas an. Eine chronische Niereninsuffizienz (Stadium 3–5) kommt in beiden Altersgruppen bei weniger als 5% vor. Ein Diabetes mellitus kommt bei den unter 50-Jährigen bei ca. 3%, bei über 50-Jährigen bei ca. 11% vor – die Tendenz dürfte hier, gemäß der allgemeinen Epidemiologie, steigend sein.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist in der Allgemeinbevölkerung mit einer Inzidenz von 1:200.000 sehr selten. Bei HIV-Infizierten kommt sie mit einer Inzidenz von 1:200 deutlich häufiger vor. In Graz wurde nun ein einfacher neuer Screening-Algorithmus entwickelt, der auf einfachen, nicht invasiven Parametern wie EKG (Rechtstyp, inkompletter Rechtsschenkelblock) und Belastungsdyspnoe (6-Minuten-Gehtest) beruht [20]. Komedikationen umfassen (bei Patienten über 50 Jahren) an erster Stelle Psychopharmaka (33,6%), gefolgt von Statinen (32,8%), ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorantagonisten (30,2%), Protonenpumpenhemmern (20,0%) und Acetylsalicylsäure (17,9%).

Die Kenntnis der Komedikation ist bei HIV von besonderer Bedeutung, um mögliche Interaktionen mit der individualisierten HIV-Therapie zu minimieren. Aus einer Arbeit geht hervor, dass in der Schweiz 241 verschiedene Erstregime in Verwendung waren. De facto wurden aber nur 15 Regime

verwendet, und 90% der Ersteinstellungen wurden mit nur sechs Regimen durchgeführt [21]. Die Substanzklasse der Integrasehemmer steht bei den Erstlinienregimen an oberster Stelle.

2.2 Daten aus dem niedergelassenen Bereich

Aus niedergelassener Sicht (Praxis Dr. Horst Schalk/Dr. Karl Heinz Pichler in Wien, so weit nicht anders angegeben) zählen die virale Hepatitis, klassische sexuell übertragbare Krankheiten wie Chlamydien, Gonorrhoe und Lues sowie die Osteopenie/Osteoporose zu den wesentlichen somatischen Erkrankungen bei HIV-Patienten. Weiters sind auch psychische Erkrankungen wie Depressionen und Stimmungsschwankungen und auch Nikotin- und Substanzabusus ein Thema in diesem Setting. Die Auswertung umfasst etwa 1.000 Patienten im Zeitraum zwischen Jänner und Juni 2017. Bezüglich Virushepatitis spiegelt sich auch in dieser Patientenklientel die Welle an akuter Hepatitis A wider, die aus Städten mit relevanten homosexuellen Szenen berichtet wird. Betrachtet man hingegen auch die ausgeheilten Erkrankungen, so ist die Hepatitis B wesentlich häufiger als A und C.

Die Rate an Gonorrhoe- und Chlamydieninfektionen lag in dieser Klientel bei jeweils ca. 7,5%. Aktuell hatten ca. 9,5% eine Lues. Jedoch fand sich bei 47% der Patienten eine ausgeheilte Lues.

Eine DXA-Knochendichtemessung wurde bei 72 Patienten durchgeführt, von denen 38 (53%) eine Osteopenie und acht (11%) eine Osteoporose aufwiesen. Von beiden Gruppen (Osteopenie und Osteoporose) hatten jeweils ca. 75% eine Therapie mit Tenofovirdisoproxil. Der Altersgipfel dieser Patienten liegt in der Dekade zwischen 40 und 50 Jahren.

Depressionen wurden in einer großen Lebensqualitätsstudie bei 18,7% der Männer und 17,6% der Frauen diagnostiziert [22]. Suizidgedanken kamen bei ca. 15% in beiden Geschlechtern vor – trotz hervorragender Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion besteht also bei 15% der Patienten eine gewisse Hoffnungslosigkeit.

In einer anderen Studie wurden Raucher (54% des Kollektivs) untersucht. 47% der Raucher waren stark abhängig, 27% abhängig, 26% nicht abhängig. Bekannt ist, dass HIV-positive Personen zwei- bis dreimal so oft rauchen wie HIV-Negative. Ein recht neuer Trend in der MSM-Szene ist Chemsex, also die Anwendung bestimmter enthemmender/stimulierender Substanzen während des Sex. Zu den sogenannten Chems zählen Crystal-Methamphetamin, GHB/GBL („Liquid Ecstasy“) und Mephedron. Eine rezente Erhebung, in drei Zentren (683 Fragebögen wurden ausgegeben, 452 retourniert, davon 86% Männer und 14% Frauen) ergab, dass 61% der Befragten Chems nahmen [23]. Es wurde nicht nur der Chem-Konsum

abgefragt, sondern auch viele andere Substanzen wie Cannabis, Ecstasy, Opiate, Ketamin, Kokain, LSD, Benzodiazepine, Amylnitrit („Poppers“) sowie Sildenafil.

Am meisten konsumiert wurden Cannabis (31,5%), Poppers (31,5%) und Sildenafil (23,9%). Der Großteil der Substanzkonsumenten verwendet mehr als eine Substanz. Knapp 18% „slammen“, d.h. injizieren die Drogen intravenös.

3. Patientenmanagement

3.1 Nephrologische Aspekte

Glomeruläre HIV-Nephropathien treten eher durch Proteinurie (Stadien A2–A3 nach KDIGO) in Erscheinung, während cART-assoziierte Nephropathien eher durch eine Einschränkung der Nierenfunktion (Einschränkung der GFR; Stadien G2–G5) imponieren [24].

Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen dem Absinken der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einerseits und der Häufigkeit terminaler Nierenerkrankungen („End-Stage Renal Disease“ – ESRD) sowie kardiovaskulärer Todesfälle andererseits [25].

Zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos wird gerne der Framingham-Risikoscore herangezogen. Dieser ergibt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („Chronic Kidney Disease“ – CKD) ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Gesamtrisiko. Es stellt sich jedoch heraus, dass der Framingham-Risikoscore das tatsächliche kardiovaskuläre Risiko von CKD-Patienten massiv unterschätzt [26]. In der SPRINT-Studie wurde gezeigt, dass Patienten, die auf einen systolischen Zielblutdruck von <120mmHg eingestellt wurden, signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen als eine Vergleichsgruppe, die auf einen systolischen Druck <140mmHg eingestellt wurde. Dies galt aber gleichermaßen für Patienten mit und ohne CKD (wobei auch die Patienten ohne CKD in dieser Studie kardiovaskuläre Hochrisikopatienten waren) [27]. Ein Follow-up der ADVANCE-Studie zeigte, dass eine intensive Blutzuckerkontrolle langfristig das ESRD-Risiko senkt, ohne das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen. Je früher man beginnt, den Blutdruck und den Blutzucker einzustellen und je besser diese Parameter eingestellt sind, umso größer ist der protektive Effekt auf die Nierenfunktion [28]. Die SGLT2-Hemmer reduzieren bei Patienten mit Diabetes mellitus das Fortschreiten der CKD und die Rate klinisch relevanter renaler Ereignisse, wie für Empagliflozin und inzwischen auch Canagliflozin gezeigt wurde [29]. Auch GLP1-Agonisten sind hinsichtlich einer CKD-Progressionsverzögerung erfolversprechende Substanzen. Unabhängig vom Lipidprofil sollte jeder CKD-Patient ein Statin erhalten (dies gilt jedoch nicht für dialysepflichtige Patienten) [30].

Bei Patienten mit CKD gibt es zusätzlich zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Komorbiditäten, die mit sinkender GFR immer häufiger auftreten. Zu diesen Komorbiditäten zählen der Hyperparathyreoidismus, die Anämie, die Azidose, die Hyperkaliämie und die Hyperphosphatämie [31].

Interventionsstudien zu diesen Komorbiditäten waren jedoch großteils enttäuschend. So konnte z.B. der Ausgleich einer Anämie mit Erythropoetinen die Ergebnisse nicht verbessern, sondern verschlechterte sie sogar [32].

Die sogenannte „Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder“ (CKD-MBD) geht mit Laborveränderungen (Kalzium, Phosphat, Parathormon, FGF-23, Vitamin D), vaskulären und Weichteilverkalkungen sowie renaler Osteodystrophie (Störungen von Umsatz, Mineralisation, Volumen, Wachstum und Stärke des Knochens) einher. Klinische Konsequenzen sind Knochenschmerzen, Frakturen, Hyperplasie der Nebenschilddrüse, ev. operative Entfernung derselben, kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und Mortalität. Metaanalysen unterstreichen das erhöhte Frakturrisiko von CKD-Patienten [33]. Knochendichtemessungen sind in dieser Patientenpopulation aufgrund der Komplexität der CKD-MBD nicht aussagekräftig.

Die vaskuläre Verkalkung bei diesen Patienten äußert sich nicht als Endothelveränderung, sondern vor allem als Mediasklerose, die einen starken Mortalitätsprädiktor darstellt [34]. Allgemein sollten alle Patienten mit einer GFR von unter 60ml/min einem Nephrologen vorgestellt werden, damit ein multidisziplinäres Therapiekonzept erstellt werden kann.

3.2 Metabolische Aspekte

Mit der Dauer der cART steigt auch die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, wie z.B. Myokardinfarkte [35]. Und auch die Prävalenz des metabolischen Syndroms steigt bei HIV-

Patienten an. Eine Studie fand in den Jahren 2000/2001 eine Prävalenz von 19,4%, die jedoch 2006/2007 bereits auf 41,6% angestiegen war [36]. Allerdings muss man einschränkend sagen, dass die meisten der hier zitierten Studien mit cART-Regimen durchgeführt wurden (v.a. mit Proteaseinhibitoren), die heute im frühen Therapieszenario nicht mehr an erster Stelle stehen.

Abbildung 4 zeigt ein Schema der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV-Infektion.

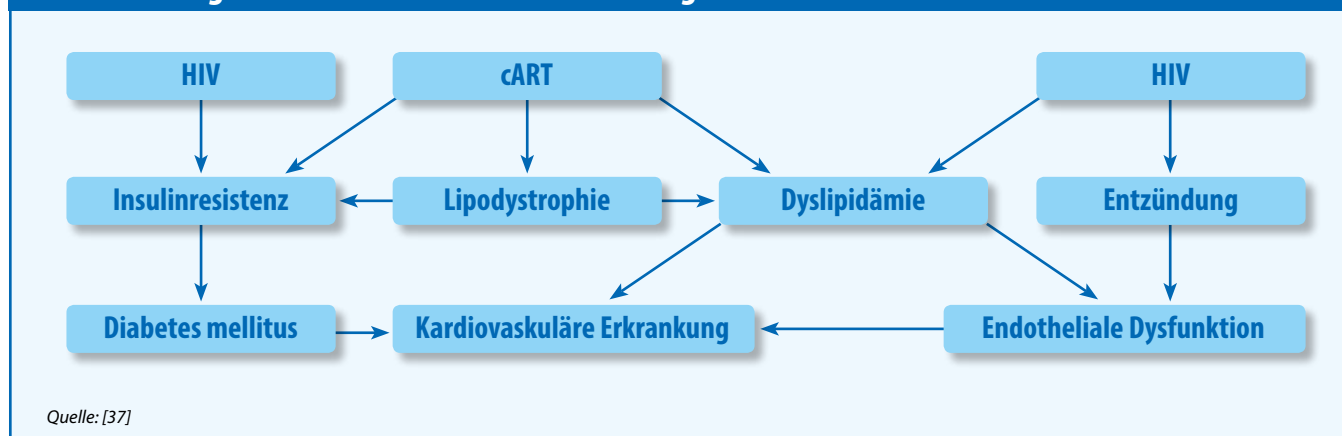
Typische metabolische Veränderungen bei einer HIV-Infektion bzw. durch die cART sind einerseits die Dyslipidämie, andererseits der Diabetes mellitus.

Unter Lopinavir kann es zu einem Anstieg des Blutzuckers und der Blutlipide (einschließlich der Triglyzeride) kommen [38]. Dies gilt ebenso auch für Atazanavir [39] und Darunavir [40].

In der D:A:D-Studie [35] fand sich eine Assoziation zwischen cART, insbesondere Proteasehemmern, und dem kardiovaskulären Risiko. Ein solcher Zusammenhang wurde speziell auch für den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) Abacavir gefunden [41].

Die Dyslipidämie bei HIV bringt zwar einerseits ein reduziertes LDL-Cholesterin (durch Gewichtsverlust und Sarkopenie), andererseits aber auch ein reduziertes HDL-Cholesterin (HDL-C) und erhöhte Triglyzeride (vermutlich über eine Erhöhung von TNF- α) bei hoher Viruslast. Die cART, mittels Proteaseinhibitoren, bringt eine Verlagerung in Richtung von „Small Dense“-LDL-Partikeln mit sich, die eine höhere atherogene Eigenschaft haben und sich toxischer auf das Endothel auswirken als andere LDL-Partikel [37, 42]. Ob das Risiko für einen Diabetes mellitus bereits durch die HIV-Infektion selbst erhöht ist, wird kontroversiell diskutiert [43, 44]. Risikofaktoren dafür sind Alter, männliches Geschlecht, Infektionsdauer, niedrige CD4-Zellzahl, hohe Viruslast und viszerale Adipositas. Weiters

Abb. 4: Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV



kann ein erhöhtes Diabetesrisiko auch als Nebenwirkung von bestimmten antiretroviralen Medikamenten auftreten [37, 45]. Eine früher häufig (10–80%) auftretende Nebenwirkung ist die Lipodystrophie bzw. Lipoatrophie (Verlust von subkutanem Fett bei viszeraler Fettakkumulation). Gründe sind eine Störung der Adipozytendifferenzierung und eine mitochondriale Dysfunktion, die zur Apoptose von Fettzellen führt [37, 46].

Allerdings tritt die Lipodystrophie vor allem bei Verwendung der NRTIs Stavudin und Zidovudin sowie von Proteasehemmern auf [47, 48], während sie im Kontext moderner cART-Regime kaum mehr eine Rolle spielt.

Was die Diabetestherapie angeht, so ist ein HIV-infizierter Patient nicht anders zu behandeln als ein HIV-negativer. Grundsätzlich beginnt die Therapie immer mit einer Lebensstilmodifikation, gefolgt von einer Metformin-Monotherapie. Genügt das nicht oder wird Metformin nicht vertragen, so stehen eine Reihe von Substanzklassen (Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione, DPP-4-Hemmer, SGLT2-Hemmer, GLP1-Agonisten) und schließlich auch Insuline zur Verfügung [49].

Auch die Therapie der Dyslipidämie unterscheidet sich beim HIV-positiven Patienten nicht von HIV-negativen Patienten. Auch hier gilt für das LDL-Cholesterin (LDL-C): je niedriger desto besser. Bei hohen Triglyzeriden ist das Non-HDL-C der bessere Zielparameter als das LDL-C.

Bei Anwendung von Statinen sollten Simvastatin und Lovastatin vermieden werden, da sie mit z.B. HIV-Proteasehemmern oder dem geboosterten Integrase-Inhibitor Elvitegravir interagieren und aufgrund einer Inhibition von CYP3A4 vermehrt mit toxischen Effekten zu rechnen ist. Günstig wirken Atorvastatin und Rosuvastatin, zusätzlich kann Ezetimib und bei erhöhten Triglyzeriden Fenofibrat gegeben werden [50].

Falls eine zusätzliche, stärkere LDL-C-Senkung notwendig ist, bietet sich die Verwendung von PCSK9-Hemmern an [51]. Eine rezente Analyse der Diabetikerdaten aus der FOURIER-Studie mit Evolocumab zeigte, dass die Vorteile der Lipidsenkung durch den PCSK9-Hemmer bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes ebenso ausgeprägt sind wie bei Nichtdiabetikern. Hier ist – bei erhöhtem Ausgangsrisiko der Diabetiker – die relative Risikoreduktion zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern gleich, die absolute Risikoreduktion ist jedoch für Diabetiker größer und damit die „Number Needed to Treat“ geringer [52].

3.3 Onkologische Aspekte

Aus der Sicht der HIV-Infektion sind zwei Gruppen von malignen Erkrankungen zu unterscheiden, einerseits AIDS-definierende Malignome (ADM) und andererseits nicht AIDS-definierende Malignome (NADM).

Zu den ADM gehören das durch humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) ausgelöste Kaposi-Sarkom, das mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) in Verbindung stehende Non-Hodgkin-Lymphom und das mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) assoziierte Zervixkarzinom.

NADM können ebenfalls mit Viren assoziiert sein (z.B. Leberzellkarzinom durch HBV und HCV, Hodgkin-Lymphom durch EBV, Analkarzinom durch HPV) oder nicht, wie etwa das Lungenkarzinom, das Mammakarzinom und andere.

Seit den Neunzigerjahren des 20. Jahrhunderts ist die Inzidenz aller drei ADM bei HIV-Patienten gesunken, doch bleibt sie weiterhin höher als in der Allgemeinbevölkerung. Auch mit den modernen HIV-Therapien ist das Kaposi-Sarkom (KS) signifikant häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [53].

Regional (vor allem in Afrika) kann das KS sehr prävalent sein – so sind in Simbabwe 35% aller Malignome KS. Das KS korreliert stark mit dem Immunstatus, und seit Einführung der cART sinkt seine Inzidenz.

In unseren Breiten sind die NADM für HIV-Patienten sicher von größerer Bedeutung, zumal da ihre Häufigkeit als Todesursache seit Anfang des Jahrhunderts von 8% auf 20% angestiegen ist [54]. Französische Daten bestätigen diesen Trend: Während seit dem Jahr 2000 die direkte AIDS-Mortalität stetig sinkt, steigt gleichzeitig die Mortalität durch NADM (die auch nicht durch Virushepatitis bedingt ist) stetig an. Insgesamt liegt in Frankreich derzeit die Mortalität durch (alle) Malignome für HIV-Patienten bei 36%, die Mortalität durch AIDS bei 25% [55, 56].

Die Gründe für diese Veränderungen dürften im Altern der HIV-Patienten, in der Assoziation mit traditionellen Risikofaktoren wie Rauchen oder Alkohol sowie in der direkten und indirekten Interaktion des HI-Virus mit dem Immunsystem liegen.

Das Risiko für einige wichtige NADM wie Lungenkarzinom, Hodgkin-Lymphom, Analkarzinom und Leberkarzinom ist bei HIV-positiven Patienten höher als bei HIV-negativen. Für einige Malignome, wie Lungen- oder Mammakarzinom, fehlen klare spezifische Screeningempfehlungen für HIV-Patienten. Die europäischen Richtlinien empfehlen analog zur Allgemeinbevölkerung ein Mammographie-Screening alle ein bis drei Jahre für alle Frauen zwischen 50 und 70 Jahren sowie einen zervikalen PAP-Abstrich alle ein bis drei Jahre für sexuell aktive Frauen. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose bzw. Hepatitis-B-Koinfektion wird eine Abdomensonographie, ein Post-SVR-HCC-Screening sowie eine α -Fetoprotein-Bestimmung alle sechs Monate empfohlen. Für homosexuelle Männer wird neuerdings eine rektale Untersuchung und Anoskopie alle ein bis drei Jahre empfohlen.

Insgesamt sollten Patienten mit einer HIV-Infektion in gleicher Weise behandelt werden wie die Allgemeinbevölkerung. Bei Verabreichung von Chemotherapie muss auf Wechselwirkungen mit der cART geachtet werden. Auch hier sind z.B. HIV-Proteasehemmer aufgrund ihres Interaktionspotenzials eher problematisch, es gibt jedoch gute Alternativen. Auf eine adäquate Prophylaxe opportunistischer Infektionen ist ebenfalls zu achten. Insgesamt können auch bei hochmalignen Tumoren wie dem Non-Hodgkin-Lymphom oder dem Hodgkin-Lymphom die gleichen Chemotherapie-Protokolle angewandt werden wie bei der nicht HIV-positiven Bevölkerung. Die Prognose hat sich drastisch gebessert – die Überlebensrate ist bereits gleich wie in der HIV-negativen Allgemeinbevölkerung [57].

Ein weiteres Problem besteht allerdings darin, dass HIV-Patienten oft – und nicht immer begründet – aus Studien ausgeschlossen werden, da dies nachteilig für die Patienten sein kann [58].

3.4 HPV-assoziierte Pathologien

Heute sind mehr als 100 HPV-Typen bekannt, wobei einerseits zwischen dermalen und mukosalen, andererseits zwischen Niedrig- und Hochrisikotypen unterschieden wird. Zu den Niedrigrisikotypen gehören HPV 6, 11, 42, 43 und 44, zu den Hochrisikotypen 16, 18, 31, 33, 35, 45, 49 und 5X.

Für eine HPV-Infektion ist es notwendig, dass die Viren durch eine Hautläsion bis in die Basalzellschicht vordringen. Dort können Stammzellen latent infiziert bleiben, und es kann Jahre später in Phasen der Immunsuppression zum neuerlichen Ausbruch der Infektion kommen [59].

Unter den HPV-assoziierten Pathologien sind benigne Läsionen (anogenitale Warzen), Präkanzerosen (In-situ-Karzinome) und Malignome (Anus, Zervix, Vagina, Vulva, Penis sowie Kopf/Hals-Bereich, intraepitheliale Neoplasien im Anogenitalbereich, Buschke-Löwenstein-Tumoren) zu unterscheiden.

Benigne Läsionen erzeugen eine gewisse Morbidität, da sie langwierig und „lästig“ sind und häufig rezidivieren. Präkanzerosen sind meist asymptomatisch. Bei den Malignomen entsteht oft eine hohe Morbidität durch Therapienebenwirkungen; die Mortalität hängt von der Lokalisation ab.

Eine aktiv replizierende HPV-Infektion erzeugt in der Mehrzahl aller Fälle keine makroskopischen Veränderungen. Bei einer Minderheit finden sich Feigwarzen; noch seltener sind anale intraepitheliale Neoplasien oder ein Carcinoma in situ [60].

Zwischen den Perioden 1978–1982 und 2003–2008 ist die altersstandardisierte Inzidenz des Analkarzinoms, laut Zahlen aus Dänemark, jährlich um 5% gestiegen [61], was sich auch mit der klinischen Erfahrung aus dem AKH Wien deckt.

Die anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) ist das Analogon

zur zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN), und somit ist eine hochgradige AIN auch als Präkanzerose anzusehen. Die AIN beruht immer auf einer HPV-Infektion.

Klinisch sind AIN aufgrund vieler möglicher Differenzialdiagnosen nicht immer leicht zu diagnostizieren – Fehldiagnosen sind häufig [62]. Die Inzidenz von AIN hat seit der Einführung der cART nicht abgenommen. Da jedoch das Überleben durch die cART verlängert wurde, erleben auch mehr Patienten ihr aus der AIN entstehendes Analkarzinom. Die HIV-Infektion per se beeinflusst die Progressionsgeschwindigkeit der HPV-Infektion [63].

Die Inzidenz des Analkarzinoms liegt allgemein bei 1:100.000, für MSM bei 35:100.000, für HIV-Positive bei 16–60:100.000 und für HIV-positive MSM bei bis zu 120:100.000 [64].

Als diagnostischer Goldstandard kann heute die hochauflösende Anoskopie gelten [65]. Das hochgradige AIN ist definitiv als Zentrumserkrankung zu bezeichnen.

Die Behandlung richtet sich nach dem Grad der AIN und nach der Lokalisation. Ein AIN Grad I/II kann mit Imiquimod, Katechinen oder destruktiven Therapien nach histologischer Diagnose behandelt werden. Ein AIN III wird mit Imiquimod, Trichloressigsäure oder Exzision mit Histologie und Schnitt- randdiagnostik oder ev. mit Observanz (bei nicht progredienter Läsion) therapiert.

Das Analkarzinom ist die Domäne der Chemoradiotherapie (5-FU/Mitomycin); 70% können heute ohne Stoma behandelt werden [66]. Sphinkter-resezierende Eingriffe haben nur einen untergeordneten Stellenwert im Rahmen einer nicht kurativen Chemoradiatio.

3.5 Infektiologische Aspekte

Die chronische Hepatitis C stellt heute aufgrund der nun für nahezu alle Patienten verfügbaren DAA-Therapien auch bei HIV-Patienten kein wirkliches Problem mehr dar. Für die HCV-Therapie bei bestehender HIV-Infektion stehen Leitlinien zur Verfügung [67]. Dabei ist auf Interaktionen mit cART-Medikamenten Rücksicht zu nehmen.

Nach wie vor schwierig ist die Therapie von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose.

Opportunistische Infektionen sind zwar in der cART-Ära zurückgegangen, aber sie sind keineswegs ausgerottet. Das liegt nicht zuletzt daran, dass die Zahl der „Late Presenter“, also Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion und schwachem Immunstatus, in Österreich über die letzten 20 Jahre ziemlich konstant geblieben ist.

Zwar sind opportunistische Infektionen auch in Ländern mit niedrigen bis mittleren Einkommen stark zurückgegangen [68]; bestimmte Erkrankungen, wie z.B. die Tuberkulose (TBC), bleiben jedoch ein Problem.

Tab. 2: Definition von HAND

| | |
|---|--|
| HIV-1-associated Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI) | In neuropsychologischer Testung ¹ Verschlechterung um ≥ 1 Standardabweichung (SD) in ≥ 2 funktionellen Domänen ² . Die Störung ist nicht alltagsrelevant (z.B. kognitive Genauigkeit, geringere Arbeitseffektivität, Haushaltsführung, soziale Aktivitäten). |
| HIV-1-associated Mild Neurocognitive Disorder (MND) | Neuropsychiatrisch wie ANI Mindestens geringe Störung der Alltagsaktivitäten (s.o.) nach Eigen- oder Fremdanamnese |
| HIV-1-associated Dementia (HAD) | Neuropsychiatrisch wie ANI, aber Verschlechterung um 2 SD Ausgeprägte Störung der Alltagsaktivitäten (s.o.) |

1) Alters- und Bildungs-normierte Bewertung; 2) kognitive Domänen sind Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/exekutiv, verbales Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, perzeptuell/motorisch

Quelle: [8]

Weltweit geht man von 1,2 Millionen HIV-Infizierten mit TBC aus, dabei kommt es jährlich zu 212.000 Todesfällen. Besonders betroffen ist Afrika südlich der Sahara [69, 70].

In Österreich spielt die Koinfektion von HIV und TBC eine sehr geringe Rolle, wie aus dem AHIVCOS-Bericht hervorgeht [2]. Auch die Kryptokokkose spielt im Zusammenhang mit HIV eine Rolle. Jährlich treten ca. 230.000 Fälle auf – auch hier wieder fast drei Viertel im subsaharischen Afrika. 15% aller Todesfälle an AIDS entstehen durch Kryptokokkenmeningitis, weltweit sind es 181.000 Todesfälle/Jahr, im subsaharischen Afrika 136.000 [71].

Die Infektionen durch Pneumocystis jirovecii sind seit Einführung der cART stark zurückgegangen, aber sie kommen weiterhin vor.

Infektionen mit Mycobacterium avium treten eher in Industrieländern auf. Es handelt sich, im Gegensatz zur Tuberkulose, um keine latente Infektion.

Auch Infektionen mit Toxoplasma gondii, insbesondere die akut lebensbedrohliche zerebrale Toxoplasmose, werden auch in Österreich weiterhin bei HIV-Patienten diagnostiziert (Late Presenter). Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wird durch das Polyomavirus JC ausgelöst und kommt fast nur bei schwerer Immunsuppression vor.

Die Situation bezüglich Impfungen könnte bei HIV-Patienten verbessert werden. Grundsätzlich sollten alle empfohlenen Impfungen verabreicht werden, sofern es der Immunstatus des Patienten zulässt.

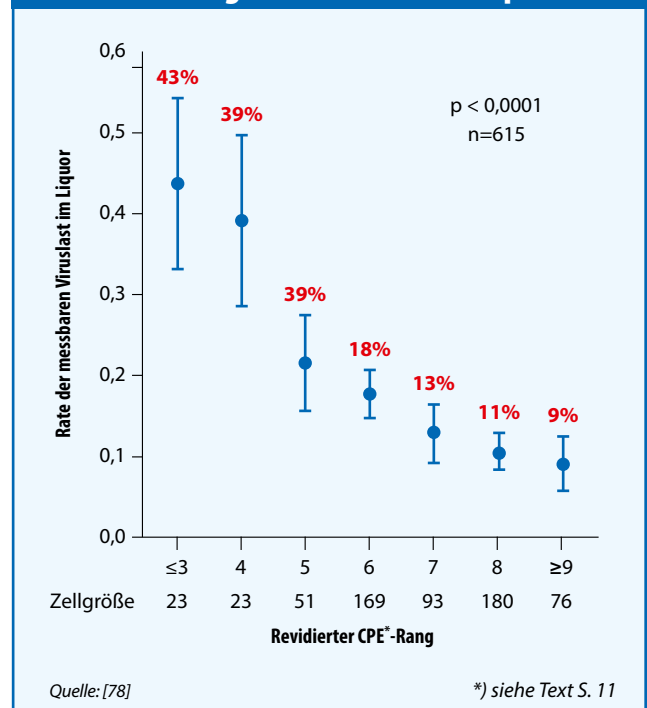
Laut französischen Empfehlungen erscheinen die Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis, gegen Meningokokken C (bei unter 24-Jährigen) und HPV (bei Jugendlichen beiderlei Geschlechts und speziell bei MSM unter 26 Jahren) besonders wichtig [72]. Speziell empfohlen werden die Impfungen gegen Influenza (Totimpfung), Pneumo-

kokken (Konjugat-, dann Polysaccharid-Impfstoff) und Hepatitis B [72].

Bei spezifischer Indikation oder bei nachweislicher fehlender Immunität sollte gegen die folgenden Erreger geimpft werden:

- Hepatitis A (MSM, Drogengebraucher, HBV, HCV, Reisende)
- MMR (wenn keine Immunität und CD4-Zellen $>200/\mu\text{l}$)
- Varizellen (wenn keine Immunität und CD4-Zellen $>200/\mu\text{l}$)
- Meningitis C (vorher ungeimpfte MSM $>24\text{a}$) [72]

Abb. 5: Bessere Penetration macht niedrigere Viruslast im Liquor



3.6 Neuropsychiatrische Aspekte

In diesem Zusammenhang ist der Begriff der „HIV-Associated Neurocognitive Disorder“ (HAND) von Bedeutung, der in Tabelle 2 dargestellt ist.

HAND bleibt auch in der cART-Ära ein Problem. In einer prospektiven Studie wurde beschrieben, dass von über 600 Patienten, die zum Zeitpunkt des cART-Beginns keine HAND aufwiesen, 21% im Laufe der Therapie eine solche entwickelten, wobei sich hier keine Assoziation mit immunologischen und virologischen Parametern feststellen ließ [73].

Vergleicht man die Perioden vor und nach 1996, so nahm zwar die HIV-assoziierte Demenz ab, die Vorstadien (ANI, MND) jedoch zu [74]. Eine ANI ist ein Prädiktor für den Übergang in eine klinisch relevante kognitive Störung [75], und ein HAND ist ein Prädiktor für eine geringere Lebenserwartung [76]. Ein Zusammenhang zwischen diskordanter HIV-Replikation (Virussuppression im Plasma, jedoch Replikation im Liquor) und neurologischen Symptomen ist beschrieben [77].

Die Unterdrückung der HIV-Replikation im zentralen Nervensystem (ZNS) hat mit der Liquorgängigkeit der cART-Substanzen zu tun. Diese lässt sich mittels des CPE-Scores ausdrücken (je höher, desto liquorgängiger). Trägt man den CPE-Score von cART-Medikamenten gegen die tatsächlich im Liquor gefundene Viruslast auf, so ergibt sich ein klarer Zusammenhang (Abb. 5) [78].

Ein diskordanter Verlauf der Viruslast zwischen Liquor und Plasma konnte bei Patienten nachgewiesen werden, die eine HIV-Enzephalopathie entwickelten, während dies bei Patienten ohne Enzephalopathie nicht der Fall war [79].

Eine kleine randomisierte, prospektive, nicht verblindete Studie fand einen nur geringen und nicht signifikanten Nutzen einer besser ZNS-gängigen cART gegenüber einer weniger ZNS-gängigen Therapie im Hinblick auf HAND; auch bezüglich der Virussuppression im Plasma und im Liquor fanden sich keine relevanten Unterschiede [80].

Letztlich gibt es auf die Frage, wie es bei HIV-Patienten mit guter Virussuppression im Plasma zu neurokognitiven Störungen kommen kann, nur Theorien. Es könnte sich um residuale zerebrale Läsionen handeln, die vor Beginn der cART eingetreten sind, wofür der enge Zusammenhang mit dem CD4-Nadir spricht [81]. Weiters ist eine anhaltende Virus-Replikation im ZNS trotz Suppression im Plasma im Sinne des schon Besprochenen möglich. Es gibt aber auch das Phänomen einer anhaltenden Immunaktivierung im ZNS, unabhängig von Virusreplikation. Schließlich können auch nicht infektiöse neurologische Krankheiten mit kognitiver Störung (Alzheimer, vaskuläre Demenz, depressive Pseudodemenz etc.) als Komorbiditäten vorhanden sein. Und schließlich ist auch der Einfluss der cART-Medikamente im Sinne einer Neurotoxizität möglich. ■

Fazit

- Die Population der HIV-infizierten Patienten wird älter. Daher steigt das Risiko von Komorbiditäten, und die multidisziplinäre Langzeitbetreuung rückt in den Vordergrund.
- Die Raten der Komorbiditäten spiegeln die Alterung der Population wider – so nehmen zum Beispiel Hypertonie und andere kardiovaskuläre Erkrankungen ab einem Alter von 50 stark zu.
- Späte HIV-Diagnosen („Late Presenter“) sind weiterhin ein Problem.
- Erschöpfung und Alterung des Immunsystems sind nicht gleichzusetzen – Erschöpfung führt zu fortschreitendem Funktionsverlust, während gealterte Immunzellen in ihrer Proliferationskapazität eingeschränkt, aber hochdifferenziert und funktionell aktiv sind. Durch Alterungsvorgänge im Immunsystem kommt es zu einem proinflammatorischen Milieu („Inflammageing“), welches auch zu chronischen Erkrankungen des Alters wie Adipositas oder Diabetes beiträgt.
- Das Risikoverhalten steigt insbesondere bei MSM wieder an, was sich z.B. an den aktuellen Hepatitis-A-Erkrankungsfällen in ganz Europa ablesen lässt. Der Gebrauch enthemmender und stimulierender Substanzen während des Sex sind in der MSM-Population häufig.
- Glomeruläre HIV-Nephropathien treten eher durch Proteinurie in Erscheinung, während cART-assoziierte Nephropathien eher durch eine Einschränkung der Nierenfunktion imponieren.
- Die erhöhte Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei HIV-infizierten Personen steigert das kardiovaskuläre Risiko. Moderne HIV-Therapien sind aufgrund der günstigeren Auswirkungen auf das Metabolische Syndrom vorzuziehen. Die Behandlung der einzelnen Komponenten erfolgt wie bei nicht HIV-infizierten Personen, wobei insbesondere die definierten Zielwerte für LDL-Cholesterin, Blutdruck und HbA1c mit Lebens- >

stil-modifizierenden Maßnahmen und gegebenenfalls pharmakologischer Therapie erreicht werden müssen.

- Die Rate der AIDS-definierenden Malignome (ADM) hat seit den Neunzigerjahren abgenommen. Allerdings ist das Risiko für verschiedene Nicht-ADM (NADM) bei HIV-positiven Menschen höher als bei HIV-negativen Menschen. Insgesamt werden HIV-Patienten onkologisch nicht anders behandelt als andere onkologische Patienten, jedoch ist auf Wechselwirkungen mit der cART zu achten.
- Benigne HPV-bedingte Läsionen erzeugen eine gewisse Morbidität, da sie langwierig sind und häufig rezidivieren. Präkanzerosen sind meist asymptomatisch. Bei den HPV-bedingten Malignomen entsteht oft eine hohe Morbidität durch Therapienebenwirkungen; die Mortalität hängt von der Lokalisation ab.

- Infektionskrankheiten sind bei HIV-Infizierten ein relevantes Thema. Die HCV-Infektion ist heute eine gut behandelbare, fast immer heilbare Erkrankung. Opportunistische Infektionen sind zurückgedrängt, aber vor allem aufgrund der „Late Presenter“-Problematik immer noch anzutreffen. Die Koinfektion von HIV mit Tuberkulose spielt in Österreich eine sehr geringe, weltweit jedoch eine enorm große Rolle.
- HIV-assoziierte neurokognitive Defizite (HAND) spielen auch in der cART-Ära noch eine Rolle. Diskordante Virussuppression (Replikation nachweisbar im Liquor cerebrospinalis, aber nicht im Plasma) kann dabei einen Faktor darstellen. Neurotoxizität kann auch durch HIV-Medikamente ausgelöst werden, weshalb eine genaue Beobachtung unter antiretroviraler Therapie empfohlen wird.

Literatur

1. Obel N et al., *PLoS One* 2011;6(7):e22698
2. Zangerle R et al., Adresse: <https://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/2017-ahivcos-bericht>
3. Zangerle R et al., Adresse: <https://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/2015-hiv-kohortenbericht>
4. Smit M et al., *Lancet Infect Dis* 2015;15(7):810-818
5. Guaraldi G et al., *Clin Infect Dis* 2011;53(11):1120-1126
6. Zangerle R et al., Adresse: <https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/berichte-und-folder/30th-report-of-the-austrian-hiv-cohort-study/>
7. Zhao H und Goetz MB, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(6):1210-1214
8. Antinori A et al., *Neurology* 2007;69(18):1789-1799
9. Robertson KR et al., *Neurology* 2010;74(16):1260-1266
10. Hartzell JD et al., *J Antimicrob Chemother* 2008;62(2):246-255
11. Austria Codex Fachinformation, Sustiva® Hartkapseln
12. United Nations, Adresse: <http://esa.un.org/unpd/wpp>
13. Lopez-Otin C et al., *Cell* 2013;153(6):1194-1217
14. Pinti M et al., *Eur J Immunol* 2016;46(10):2286-2301
15. Goronzy JJ und Weyand CM, *Immunity* 2017;46(3):364-378
16. Fülöp T et al., *Biogerontology* 2016;17(1):147-157
17. Fülöp T et al., *Rev Invest Clin* 2016;68(2):84-91
18. Cobos Jiménez V et al., *J Infect Dis* 2016;214(2):216-225
19. Gay CL et al., *J Infect Dis* 2017;215(11):1725-1733
20. Kovacs G et al., *PLoS One* 2016;11(12):e0168706
21. Wandeler G et al., *PLoS One* 2011;6(12):e27903
22. Kapella O, Adresse: http://www.oegnae-hiv.at/wp-content/uploads/2016/09/Lebensqualitaet_OeGNAE_Endbericht.pdf
23. Schalk H und Pichler KH, data on file
24. KDIGO, *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150
25. Matsushita K et al., *JAMA* 2012;307(18):1941-1951
26. Weiner DE et al., *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):217-224
27. Cheung AK et al., *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2812-2823
28. Wong MG et al., *Diabetes Care* 2016;39(5):694-700
29. Wanner C et al., *N Engl J Med* 2016;375(4):323-334
30. Baigent C et al., *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192
31. Moranne O et al., *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):164-171
32. Palmer SC et al., *Ann Intern Med* 2010;153(1):23-33
33. Nickolas TL et al., *Kidney Int* 2008;74(6):721-731
34. London GM et al., *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-1740
35. Friis-Møller N et al., *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003
36. Worm SW et al., *AIDS* 2010;24(3):427-435
37. van Wijk JP und Cabezas MC, *Int J Vasc Med* 2012;201027
38. Austria Codex Fachinformation, Kaletra® Filmtabletten
39. Austria Codex Fachinformation: Reyataz® Hartkapseln
40. Austria Codex Fachinformation, Prezista® Filmtabletten
41. Sabin C et al., 21st CROI, Boston 2014. Abstract #747LB.
42. Ivanova EA et al., *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:1273042
43. Brar I et al., *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):66-71
44. Butt AA et al., *AIDS* 2009;23(10):1227-1234
45. Brown TT et al., *Arch Intern Med* 2005;165(10):1179-1184
46. Grinspoon S und Carr A, *N Engl J Med* 2005;352(1):48-62
47. Mallal SA et al., *AIDS* 2000;14(10):1309-1316
48. Dube MP et al., *AIDS* 2005;19(16):1807-1818
49. Inzucchi SE et al., *Diabetes Care* 2015;38(1):140-149
50. Husain NE und Ahmed MH, *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:1-10
51. Sabatine MS et al., *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-1722
52. Sabatine MS et al., *EASD – 53rd Annual Meeting, 2017. Clinical Trial Update.*
53. Hleyhel M et al., *Clin Infect Dis* 2013;57(11):1638-1647
54. Worm SW et al., *BMC Infect Dis* 2013;13:471
55. Vandenhende MA et al., *PLoS One* 2015;10(6):e0129550
56. Morlat P et al., *AIDS* 2014;28(8):1181-1191
57. Writing G et al., *HIV Medicine* 2014;15:1-92
58. Venturelli S et al., *Br J Cancer* 2015;113(6):861-863
59. Gravitt PE, *J Clin Invest* 2011;121(12):4593-4599
60. Aigner F et al., *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(19-20):631-641
61. Nielsen A et al., *Int J Cancer* 2012;130(5):1168-1173
62. Watson AJ et al., *ANZ J Surg* 2006;76(8):715-717
63. Chin-Hong PV und Palefsky JM, *Clin Infect Dis* 2002;35(9):1127-1134
64. Colon-Lopez V et al., *J Clin Oncol* 2018;36(1):68-75
65. Jay N et al., *Dis Colon Rectum* 1997;40(8):919-928
66. Northover J et al., *Br J Cancer* 2010;102(7):1123-1128
67. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Adresse: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/hiv-hcv>
68. Low A et al., *Clin Infect Dis* 2016;62(12):1595-1603
69. Global Burden of Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, *Lancet* 2016;388(10053):1545-1602
70. Global Burden of Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, *Lancet* 2016;388(10053):1459-1544
71. Rajasingham R et al., *Lancet Infect Dis* 2017;17(8):873-881
72. Fresard A et al., *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(11):2729-2741
73. Robertson KR et al., *AIDS* 2007;21(14):1915-1921
74. Nightingale S et al., *Lancet Neurol* 2014;13(11):1139-1151
75. Grant I et al., *Neurology* 2014;82(23):2055-2062
76. Sevigny JJ et al., *Arch Neurol* 2007;64(1):97-102
77. Canestri A et al., *Clin Infect Dis* 2010;50(5):773-778
78. Letendre S et al., *CROI, 2010. Abstract #172.*
79. Eggers C et al., *AIDS* 2003;17(13):1897-1906
80. Ellis RJ et al., *Clin Infect Dis* 2014;58(7):1015-1022
81. Ellis RJ et al., *AIDS* 2011;25(14):1747-1751

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH, Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrl. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Assoz.-Prof. Dr. Armin Rieger, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Eggers, Priv.-Doz. Dr. Katharina Grabmeier-Pfistershammer, OA Dr. Bernhard Haas, OA Dr. Hermann Lafferl, Dr. Gerold Lang, Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Dr. Horst Schalk, OA Dr. Ninon Taylor. **Layout und Produktion:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv; Titelbild: shutterstock; **Auflage:** 2.800 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH. Eine Kooperation der ÖAG, ÖGNA-HIV und der Gilead Sciences GesmbH. 001/AT/17-06/1259(1)