

## HIV und Komorbidität

### Einleitung

Die HIV-Infektion ist seit Einführung effektiver Therapieverfahren zu einer chronischen, behandelbaren Erkrankung geworden. Seit der Verfügbarkeit der hochaktiven antiretroviralen Kombinations-Therapie (HAART oder cART) im Jahr 1995 konnte die HI-Viruslast erstmals unter die Nachweisgrenze supprimiert und zumindest eine teilweise Immunrestitution erreicht werden. Die Lebenserwartung der Infizierten stieg daraufhin vor allem in den Industrieländern schon bald deutlich an (1-4) und damit auch kontinuierlich die Prävalenz der HIV-Infektion: In Deutschland geht man nach aktuellen Schätzungen des Robert-Koch-Instituts davon aus, dass seit Beginn der Epidemie etwa 100.000 Personen mit HIV infiziert wurden und inzwischen 27.000 daran verstarben, sodass hierzulande derzeit etwa 73.000 Menschen mit HIV/AIDS leben. Pro Jahr kamen etwa 3000 Neuinfizierte hinzu. Etwa 52.000 HIV-Infizierte befanden sich Ende 2011 unter antiretroviraler Therapie (5).

Schon früh, nach breitem Einsatz der HAART, anfangs bestehend aus einer Kombination aus drei antiretroviralen Medikamenten unter Einschluss der Substanzklasse der Proteasehemmer, fielen zum Teil erhebliche Dyslipidämien und ausgeprägte Fettverteilungsstörungen in Form einer Lipodystrophie auf. Dieses Syndrom wurde je nach Studie bei 20-80% der so behandelten Patienten beschrieben (6,7) und zunächst in erster Linie auf die Proteasehemmer

zurückgeführt, trat aber auch im Zusammenhang mit anderen antiretroviralen Medikamenten auf. Es stellte das erste äußerlich sichtbare und oftmals entstellende Kennzeichen möglicher Komorbidität trotz erfolgreicher antiretroviraler Therapie dar und führte dazu, dass nach anfänglicher Euphorie die Indikation zur HAART für viele Jahre zurückhaltender und später gestellt wurde.

Heute ist bekannt, dass nicht nur die HAART, sondern auch die HIV-Infektion selbst im Rahmen chronischer Aktivierung des Immunsystems und resultierender Entzündung mit Beeinflussung der Endothelfunktion, möglicherweise in Kombination mit genetischer Prädisposition und Verhaltensfaktoren zu gesteigerter Morbidität führt (1, 8-10). Bei steigender Lebenserwartung wird die Population HIV-Infizierter in den Industrieländern immer älter: Es wird geschätzt, dass bis zum Jahr 2015 über 50% der HIV-Infizierten in den USA über 50 Jahre alt sein werden (11, 12). Vor diesem Hintergrund stellt die Komplexität ohnehin auftretender Alterserscheinungen in Kombination mit HIV- und / oder therapiebedingten Veränderungen die Behandlung solcher Patienten vor neue Herausforderungen. Zusätzliche Morbiditäts-Risiken entstehen durch Ko-Infektionen wie Hepatitis B und C und andere sexuell übertragbare Erkrankungen, die ebenfalls erhöhter Aufmerksamkeit bedürfen.

### Dyslipidämie und metabolische Veränderungen

Bereits vor Einsatz der HAART konnte bei der unbehandelten HIV-Infektion ein verminderter Spiegel von HDL- und LDL-Cholesterin in Verbindung mit erhöhten Triglyceridspiegeln und verstärkter VLDL-Lipoproteinproduktion nachgewiesen werden (13, 14), insbesondere in fortgeschrittenen Stadien (15). Es wird vermutet, dass HIV durch entzündliche Reaktionen des Immunsystems das Fettgewebe stimuliert und damit eine verstärkte Lipolyse bewirkt. Die so entstehende Ansammlung freier Fettsäuren in der Leber erklärt die Stimulation der Bildung von Triglyceriden und deren Trans-

port innerhalb von VLDL. Darüber hinaus wurden bei unbehandelten HIV-Infizierten erhöhte TNF-alpha-Spiegel nachgewiesen, wodurch die insulinmedierte Hemmung der Lipolyse behindert wird (1, 6, 16, 17).

### HAART-assoziierte Stoffwechselveränderungen

In Zusammenhang mit der HAART wurden noch deutlichere atherogene Lipidveränderungen festgestellt mit erhöhten Triglyceriden, erhöhtem LDL-Cholesterin und erniedrigtem HDL-Cholesterin (6, 9, 18). Die Pathogenese der HAART-assoziierten Dyslipidämie ist komplex und nicht in allen Einzelheiten geklärt. Sie wird gehäuft bei Einschluss von Protease-Inhibitoren (PI's) im Therapie-Regime beobachtet. Es wird angenommen, dass PI's über die Hemmung des Abbaus von Regulator-Proteinen des Lipidstoffwechsels zu einer verstärkten hepatischen Liponeogenese führen (6, 19). Zudem wurde gezeigt, dass bestimmte PI's den Abbau von Apolipoprotein B hemmen (20). Ein weiterer Mechanismus könnte in der Strukturähnlichkeit des aktiven Zentrums der HIV-Protease und zweier im Lipidstoffwechsel vorkommender homologer Proteine CRABP-1 und LRP bestehen: Es wird postuliert, dass PI's an CRABP-1 binden, das an der Aktivierung der Differenzierung und Proliferation von Adipozyten beteiligt ist, sodass es bei Hemmung zu einer Apoptose von Adipozyten, Freisetzung von Lipiden kommen könnte (21). LRP ist am Abbau von Triglyceriden in den Gefäßendothelien beteiligt, was durch Bindung von PI's behindert wird (21) und somit zu einer Hypertriglyceridämie beiträgt.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass HIV-Patienten unter HAART eine vermehrte Synthese und verminderten Abbau von VLDL (22) und Lipoprotein B (23, 24) aufweisen sowie eine verminderte Lipoproteinlipaseaktivität (25). Zusätzlich zu der solcherart getriggerten Hypertriglyceridämie wurden erhöhte Spiegel atherogener Lipoprotein-Abbauprodukte nachgewiesen (1, 26).

Andere antiretrovirale Medikamente wie die nukleosidalen Reverse Trans-

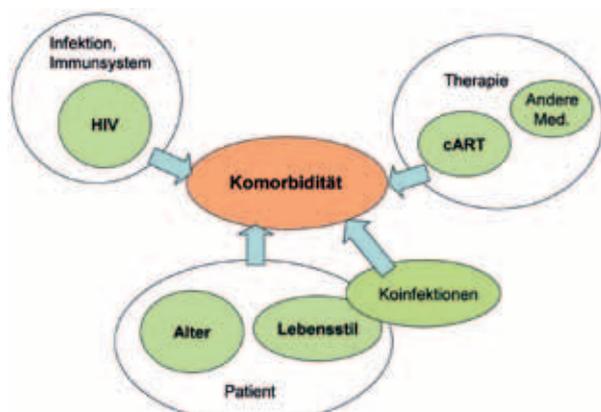


Abb. 1: Schema Einflüsse auf Komorbidität

skriptase-Hemmer (NRTI's), als älteste zur Verfügung stehende Medikamente stets Bestandteil der antiretroviralen Therapie, haben eine deutlich geringere Assoziation mit Dyslipidämien, können jedoch zu mitochondrialer Toxizität und Lactatazidose führen. Nicht nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTI's) als Alternative zum Einsatz von Proteasehemmern haben ebenfalls ein vergleichsweise geringes Risiko für Fettstoffwechselstörungen; allerdings wurde auch unter Efavirenz die Ausbildung einer Lipoatrophie beobachtet (27).

### Lipodystrophie

Sichtbarer Ausdruck der beschriebenen Stoffwechseleränderungen sind teilweise erhebliche Fettverteilungsstörungen, die je nach Studie und Definition in 20 – 80 % der Patienten unter HAART auftreten können (28, 29). Es handelt sich dabei um eine periphere Lipoatrophie im Bereich der Extremitäten in Verbindung mit einer Akkumulation des viszeralen Fettgewebes am Stamm. Die Lipoatrophie im Gesicht kann dabei entstellende Ausmaße annehmen; ebenso kann es zu störenden Fettansammlungen im Nacken („buffalo hump“) und bei Frauen im Bereich der Brüste kommen. Unter anderem hatten diese Nebenwirkungen dazu geführt, die HAART statt der anfänglichen „hit hard and early“-Strategie erst bei niedrigen CD4-Zellzahlen ( $< 200/\mu\text{l}$ ) zu beginnen. Inzwischen wird aufgrund nachweislich verbesserter Prognose wieder ein früherer Beginn der HAART empfohlen (30, 31), was durch neuere, nebenwirkungsärmere Medikamente erleichtert wird.

### Insulinresistenz

Die Insulinresistenz bei HIV-Infektion ist multifaktoriell bedingt: durch die HIV-Infektion selbst sowie durch direkte und indirekte Effekte der antiretroviralen Therapie mit der Folge von Fettverteilungsstörungen. Sie weist je nach Definition eine Häufigkeit von bis zu 60% bei mit HAART behandelten HIV-Patienten auf (6, 28). Insulinresistenz wurde in Zusammenhang mit der Akkumula-

tion von viszeralem Fett, peripherer Lipoatrophie und einer erhöhten waist to hip-ratio beobachtet (18, 21). Ferner wurden nach Glukose- und Insulinprovokation erhöhte Spiegel freier Fettsäuren festgestellt, was auf eine verminderte Insulin-induzierte Suppression der Lipolyse schließen lässt (32,33). Darüber hinaus sind insbesondere ältere Proteasehemmer auch bei Gesunden in der Lage, die Insulinsensitivität bereits nach vier Wochen zu vermindern (34, 35); in vitro hemmen sie die Insulin medierte Glucose-Aufnahme durch den Glucose-Transporter 4 (36, 37).

In der Folge kommt es bei HIV-Infizierten gehäuft zu gestörter Glucose-Toleranz und Diabetes mellitus: Im Vergleich zu gesunden, gematchten Kontrollen zeigten 35 % der HIV-Infizierten eine gestörte Glucose-Toleranz und 7 % der Patienten mit Lipodystrophie einen Diabetes mellitus (vs. 5% bzw. 0,5% bei Gesunden) (38). In der Multicenter AIDS Cohort Study (39) wiesen 14 % der HIV-infizierten Männer einen Diabetes mellitus auf, im Vergleich zu 5% nicht HIV-infizierter Männer. Das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes war gegenüber den Kontrollen dreifach erhöht.

### Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch Störungen des Glucose-, Insulin-, und Fettstoffwechsels mit abdominaler Adipositas und ist ein wesentliches Kriterium zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos. Nach der amerikanischen NCEP-Definition (National Cholesterol Education Program) müssen für die Diagnose eines metabolischen Syndroms mindestens drei der folgenden Parameter pathologisch verändert sein: Taillenumfang, Glucose-, HDL-Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel sowie Blutdruck. Insofern zeigen die bei HIV-Infizierten festgestellten Stoffwechselstörungen deutliche Kennzeichen eines metabolischen Syndroms.

Zahlreiche Studien haben sich mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms bei HIV-Infizierten beschäftigt und gelangen zu sehr unter-

schiedlichen Prävalenzraten von 17 – 42%, teilweise auch abhängig von der verwendeten Definition (40-45). In US-amerikanischen Untersuchungen mit Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (gematchte Kontrollen aus dem National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) fand sich bei HIV-Infizierten jedoch kein wesentlicher Unterschied der Prävalenz des metabolischen Syndroms: In einer Studie zeigten sich bei über 400 HIV-infizierten Patienten nahezu identische Raten an metabolischem Syndrom (26% im Vergleich zu 27% aus NHANES) (44), wobei die HIV-Infizierten zwar signifikant pathologischere HDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte aufwiesen, jedoch einen geringeren Bauchumfang, einen niedrigeren BMI und niedrigere Glucosespiegel. Die antiretrovirale Therapie war kein unabhängiger Risikofaktor. Eine weitere Studie fand bei nahezu 25 % der HIV-Infizierten ein metabolisches Syndrom; in der NHANES-Population tendentiell niedriger. Die Inzidenz des metabolischen Syndroms war hierbei assoziiert mit dem Einsatz von Proteasehemmern (Lopinavir/Ritonavir) und Didanosin (41). Demgegenüber ergaben sich in der internationalen D:A:D-Studie (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV-Drugs) zwischen den Jahren 2000 und 2007 sehr unterschiedliche Schätzungen der Prävalenz des metabolischen Syndroms; es zeigte sich in diesem Zeitraum jedoch ein Anstieg von 19% auf 42% (45).

Die Diagnose eines metabolischen Syndroms beruht bei HIV-Infizierten meist auf den Störungen des Fettstoffwechsels, wobei trotz zum Teil erheblicher Fettverteilungsstörungen das Kriterium des erhöhten Bauchumfangs häufig nicht erreicht wird. Möglicherweise wird das Auftreten des metabolischen Syndroms bei HIV-Infektion daher unterschätzt (6).

### Atherosklerose

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für die frühzeitige Ausbildung einer Atherosklerose aufweisen. Die Ursachen sind vielfältig: In Frage kommt die HIV-Infektion per se, sowohl über die beschriebenen

Stoffwechselveränderungen, als auch über einen Anstieg chronischer Entzündungsmarker, die mit löslichen Markern der Endotheldysfunktion korrelieren: Deutliche Assoziationen von entzündlichen Zytokinen und endothelialen Aktivierungsmarkern konnten bereits bei HAART-naiven Patienten nachgewiesen werden (46, 47). Subklinisch findet dies z.B. Ausdruck in einer erhöhten Gefäßwanddicke der A. carotis, die bei HIV-Infizierten ausgeprägter ist als bei altersgematchten Kontrollen (48,49), wobei die HIV-Infektion einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (49), selbst nach Adjustierung für allgemeine Risikofaktoren (50). In anderen Studien war eine erhöhte Intima-Dicke der Karotiden auch mit der antiretroviralen Therapie assoziiert (51, 52); allerdings scheinen für die bei HIV-Patienten raschere Progression der Atherosklerose traditionelle Risikofaktoren nach wie vor eine wesentliche Rolle zu spielen (53).

### Kardiovaskuläres Risiko

Inzwischen wurden einige Studien mit Endpunkten publiziert, die für HIV-Infizierte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zeigten: In einer großen amerikanischen Studie an knapp 4.000 HIV-Infizierten und etwa 1 Mio. Nicht-Infizierten fand sich bei den HIV-Positiven eine signifikant erhöhte Myocardinfarktrate mit einem relativen Risiko von 1,75 im Vergleich zu den HIV-negativen Kontrollen; nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ethnie, Hypertonus, Dyslipidämie und Diabetes (54). In der internationalen, europäisch dominierten D:A:D-Studie, die sich in erster Linie mit Auswirkungen der antiretroviralen Therapie beschäftigt, war die HAART als unabhängiger Risikofaktor mit einem 26% erhöhten Herzinfarktrisiko pro Jahr in den ersten 4 – 6 Jahren der Therapie assoziiert. Weitere signifikante Risikofaktoren waren höheres Alter, Rauchen, frühere kardiovaskuläre Ereignisse und männliches Geschlecht (55). Die Studie zeigte darüber hinaus, dass ein erheblicher Anteil der HIV-Infizierten Raucher waren (>50%), was mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko für Myo-

card-Infarkt einherging. In weiteren Untersuchungen dieser Kohorte waren erhöhte Inzidenzraten für Myokardinfarkt mit dem kumulativen Einsatz bestimmter Proteasehemmer (Indinavir, Lopinavir/Ritonavir) und kurz zurückliegendem Einsatz bestimmter nukleosidaler reverse-Transkriptasehemmer (Abacavir, Didanosin) assoziiert (56-58), sodass möglicherweise auch ein – allerdings heftig umstrittener – medikamentenspezifischer Effekt vorhanden ist.

### Knochenveränderungen

In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht Infizierten eine erhöhte Rate an Osteoporose und Osteopenie aufweisen, wobei Ursachen und Auswirkungen nach wie vor nicht eindeutig geklärt sind. In einer Meta-Analyse zum Vergleich der Knochendichte ergab sich für HIV-Infizierte ein 3,7-fach erhöhtes Risiko für Osteoporose (59). In den letzten Jahren wurde eine verminderte Knochendichte insbesondere beim Einsatz von Tenofovir beobachtet, was sich in einer prospektiven Studie aktuell bestätigte (60). Weniger gut untersucht ist dagegen das Frakturrisiko. Hier konnte in einer großen populationsbasierten Studie an über 8000 HIV-Infizierten und über 2 Mio. Kontrollen auf der Basis von nach ICD-Code verschlüsselten Diagnosen eine signifikant erhöhte Frakturrate bei HIV-Infizierten nachgewiesen werden, die mit dem Alter anstieg. Der zugrundeliegende Mechanismus blieb jedoch nach wie vor unklar, zumal keine Daten zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung standen (61).

Das individuelle Frakturrisiko nach dem FRAX®-Algorithmus der WHO (WHO Fracture Risk Assessment Tool), ist multifaktoriell determiniert und beinhaltet neben einer erniedrigten Schenkelhals-Mineraldichte Merkmale wie Alter, Geschlecht, BMI, Vorgeschichte von Frakturen, Alkoholenuss, Anwendung von Glucocorticoiden, Grunderkrankungen u.a. Bei HIV-Infizierten kommen noch weitere, nicht in FRAX® enthaltene Faktoren hinzu, wie z.B. chronische Hepatitis B- und C-Infektionen (62).

Zwar waren die Anwendung bestimmter antiretroviraler Medikamente, wie das in der First-Line-Therapie häufig eingesetzte Tenofovir (63), sowie Proteasehemmer (64-66) mit verminderter Knochendichte assoziiert; ein medikamentenspezifisches erhöhtes Frakturrisiko konnte jedoch bisher nicht ermittelt werden. Auch die HIV-Infektion selbst stellt einen möglichen Einflußfaktor dar, zumal selbst unbehandelte HIV-Patienten eine verminderte Knochendichte aufweisen (59, 67), möglicherweise mediiert durch chronische Entzündung aufgrund unkontrollierter HIV-Virämie (67). HIV-Proteine sind in der Lage, sowohl die Osteoklastenaktivität zu steigern (68), als auch eine beschleunigte Apoptose der Osteoblasten herbeizuführen (69). In einer großen amerikanischen Studie an ca. 120.000 Veteranen war die HIV-Infektion nach Adjustierung für demographische Faktoren, Komorbiditäten, Rauchen und Alkohol mit einem erhöhten Frakturrisiko im Vergleich zu Nichtinfizierten assoziiert, das sich aber nach Korrektur für den BMI verringerte (66). Als einziger HIV-spezifischer Ko-Faktor in dieser Studie war eine laufende Einnahme von Proteasehemmern mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Ein weiteres, mit Osteoporose assoziiertes Phänomen bei HIV-Infizierten ist das Auftreten von Osteonekrosen, insbesondere des Hüftkopfes. Die Pathogenese ist unklar; ein spezifischer Einfluss von Kortikosteroiden, Alkohol oder des antiretroviralen Wirkstoffs Tenofovir konnte bisher nicht bewiesen werden (70, 71). Zusammenfassend ist die verminderte Knochendichte bei HIV-Infektion ein multifaktorielles Geschehen, das sowohl durch traditionelle, durch die HIV-Infektion teilweise noch verstärkte Risikofaktoren (metabolische Faktoren, erniedrigter BMI, Vitamin D-Mangel), als auch durch HIV-spezifische Faktoren wie die HIV-Infektion selbst und die antiretrovirale Therapie bedingt ist (67).

### Nicht-AIDS-assoziierte Tumoren

Nach der Klassifikation der HIV-Infektion der CDC von 1993 gelten nur drei Tumoren als AIDS-definierend:

Das Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphome und das Zervix-Karzinom. Durch die inzwischen erheblich gestiegene Lebenserwartung der HIV-Infizierten zeigte sich, dass auch andere, nicht HIV-assoziierte Tumoren gehäuft vorkommen. Hierbei ist nicht eindeutig belegt, ob die Immunsuppression oder andere Faktoren eine Rolle spielen. In einer Meta-Analyse von sieben Studien an insgesamt ca. 444.000 HIV-Patienten und fünf Studien an insgesamt ca. 32.000 Organtransplantierten zeigte sich in beiden untersuchten Populationen eine erhöhte Inzidenz für Tumoren mit einer infektiösen Ursache. Dies galt insbesondere für alle AIDS-definierenden Tumoren, alle sicher oder möglicherweise HPV-assoziierten Tumoren (z.B. Analkarzinom, nicht melanomatöse Hauttumoren), Hodgkin-Lymphome, sowie auch für Leber- und Magenkarzinome. Andere epitheliale Tumoren traten dagegen nicht gehäuft auf (72). Während diese Studie wegen der Ähnlichkeit der Häufung bestimmter Tumoren sowohl bei HIV-Patienten als auch bei Organtransplantierten einen Effekt der Immunsuppression postuliert, wurde in früheren Publikationen eher ein Einfluss von Lebensstil und anderen Faktoren vermutet (73). In der Schweizer HIV-Kohorte kamen z.B. bestimmte, gehäuft auftretende Tumoren wie Karzinome der Lippe, Mundhöhle und Lunge bei Nichtrauchern nicht vor (74). Ein günstiger Einfluss der HAART konnte bisher hauptsächlich für AIDS-assoziierte Tumoren wie Kaposi-Sarkom und Non-Hodgkin-Lymphom gezeigt werden (74), die auch eine Assoziation mit niedrigen CD 4-Zellzahlen aufweisen (75). Dies stimmt mit der Beobachtung einer Studie überein, die das Krebs-Risiko der Prä- und Post-HAART-Ära verglich und bei den meisten nicht-AIDS-definierenden Tumoren keine Veränderung der Häufigkeit fand (76). Dennoch ist bei entsprechenden Risikofaktoren und zunehmendem Alter gehäuft mit nicht AIDS-assoziierten Tumoren bei HIV-Infizierten zu rechnen, wobei das Bronchialkarzinom hierbei die führende Todesursache darstellt (77).

### Komorbidity und Mortalität

Während vor 1996 etwa 40% der HIV-Infizierten zehn Jahre nach Infektion verstarben (78), hat sich dies seit Einführung der hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) dramatisch verändert. Dies findet unter anderem seinen Ausdruck darin, dass der Anteil der in verschiedenen Kohorten betreuten HIV-Patienten im Alter über 50 Jahre kontinuierlich ansteigt (12, 79). Es wird geschätzt, dass im Jahr 2015 über 50% der US-amerikanischen HIV-Patienten über 50 Jahre alt sein werden (11). Der Anteil der sog. Non-AIDS-Morbidität nimmt dabei erheblich zu: In der Schweizerischen HIV-Kohorte wiesen etwa 70% der über 50-Jährigen mindestens eine Komorbidität auf; untersucht wurden dabei Myocardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Frakturen, Osteoporose und nicht-AIDS-definierende Malignome. Entsprechend nahm das Ausmaß der erforderlichen Komedikation zu (79). Eine italienische Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen, wobei 58% der über 50-jährigen HIV-Patienten mindestens eine Komorbidität aufwiesen, jedoch nur 35 % einer gematchten HIV-negativen Kontrollgruppe (80). Insofern scheinen HIV-Infizierte im Vergleich zur Normalbevölkerung überproportional von nicht AIDS-assoziierten Komorbiditäten betroffen zu sein, wobei Ursachen und Ausmaß eines indirekten Einflusses der HIV-Infektion selbst oder der antiretroviralen Therapie nicht abschließend geklärt sind.

Untersuchungen zur aktuellen Lebenserwartung von HIV-Infizierten zeigen in den Industrieländern übereinstimmend eine erhebliche Verbesserung der Mortalität seit Verfügbarkeit der HAART. In einer großen Studie in Dänemark an 4000 HIV-Patienten und 380.000 Personen aus der Allgemeinbevölkerung betrug 1995 – 2005 die Überlebenszeit ab dem Alter von 25 Jahren für HIV-Infizierte 19 weitere Jahre, für gemachte Kontrollen der Allgemeinbevölkerung dagegen 51 Jahre. Im Zeitraum 2000 – 2005 stieg sie jedoch für HIV-Patienten auf weitere 33 Jahre und nach Ausschluss von Hepatitis C auf weitere 39 Jahre an (81). In einer Ana-

lyse von 14 Kohorten-Studien an insgesamt etwa 43.000 Patienten aus Europa und Nordamerika mit einer Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr pro Patient konnte gezeigt werden, dass bei Therapie-start in den Jahren 1996 – 1999 die Mortalitätsrate von anfangs 16/1000 beobachtete Personenjahre auf 10/1000 Personenjahre im Zeitraum 2003 – 2005 abfiel. Im gleichen Zeitraum stieg die Lebenserwartung für einen HIV-infizierten 20-Jährigen von 36 auf 49 weitere Jahre (82), was damals etwa zwei Dritteln der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung aus den teilnehmenden Ländern entsprach. In der internationalen CASCADE-Kohorte wurde die Überschussmortalitätsrate jeglicher Ursache für HIV-Infizierte im Vergleich zu einer hypothetischen gematchten Kontrollgruppe anhand von Mortalitätsstatistiken der Allgemeinbevölkerung aus den teilnehmenden Ländern untersucht. Insgesamt 16534 Personen wurden im Median 6,3 Jahre beobachtet: Hierbei fand sich für HIV-Infizierte eine Überschussmortalität von 41/1000 Patientenjahre bei Infektion in der Prä-HAART-Ära vor 1996 im Vergleich zu einer für den Beobachtungszeitraum erwarteten Mortalitätsrate von 1,8/1000 Personenjahre der Allgemeinbevölkerung. Diese fiel bei Infektion im Zeitraum 2004 – 2006 auf 6/1000 Patientenjahre ab (83). Auch in einer prospektiven großen Studie unter Einschluss von 12 internationalen Kohorten aus Europa und USA zeigte sich für therapienaive Patienten, die seit 1996 – 1998 durchschnittlich drei Jahre beobachtet wurden, nach Einleitung einer HAART eine Reduktion der Mortalität um 50% im Vergleich zu nicht behandelten Patienten (84).

Wenn auch in großen, internationalen Studien eine dramatische Verbesserung der Mortalitätsraten bei HIV-Infizierten seit Verfügbarkeit der antiretroviralen Therapie belegt ist, bleibt die weitere Entwicklung aufgrund der zunehmenden Bedeutung von Komorbiditäten jedoch abzuwarten. Ein aktuelle dänische Studie auf Populationsebene kommt zu dem Schluss, dass die erhöhte Mor-

talitätsrate bei HIV-Infektion im Wesentlichen auf traditionellen Risikofaktoren unabhängig von der HAART beruht und dass bei Abwesenheit dieser Faktoren unter HAART eine annähernd gleiche Lebenserwartung wie bei der Allgemeinbevölkerung besteht (85).

### **Sexuell übertragbare Infektionen (STI's)**

Eine nicht zu vernachlässigende Komorbidität besteht bei HIV-Infizierten auch durch Koinfektionen mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Hervorzuheben sind insbesondere die Syphilis und Hepatitis B und C. Seit 2001 ist in den Industrieländern und auch in Deutschland ein sprunghafter Anstieg der Inzidenz der Syphilis bei Männern festzustellen, die sich in Deutschland in den letzten Jahren auf einem relativ konstanten Niveau bewegt und 2011 wieder etwas angestiegen ist (86, 87). Es existieren hierzulande jedoch wenige Daten zu Koinfektionen bei HIV-Infizierten, da die jeweiligen Erkrankungen getrennt gemeldet werden. Anhaltspunkte ergeben sich jedoch aus verschiedenen Untersuchungen des Robert-Koch-Instituts: In der STD-Sentinel-Studie 2003 – 2008 wurde bei 8,8% der Männer mit einer Erstdiagnose einer Syphilis zugleich eine Neudiagnose einer HIV-Infektion festgestellt und umgekehrt bei 9,7% der Männer mit einer erstdiagnostizierten HIV-Infektion gleichzeitig eine Syphilis-Infektion (88). Daten aus der Deutschen Serokonverter-Studie 1996 – 2007 an 1052 MSM (Männern mit sexuellen Kontakten zu Männern) zeigten bei insgesamt 26% eine positive Lues-Serologie, wobei die Rate 2005 auf 35% anstieg. 32% der Patienten hatten beide Infektionen vermutlich gleichzeitig erworben (89). Bei HIV-Infizierten des Universitätsklinikums in Dresden wurde ebenfalls schon früh ein Anstieg von frischen Syphilis-Infektionen ab dem Jahr 2000 beobachtet (90).

Hepatitis B und C können nicht nur parenteral, zum Beispiel über i.v.-Drogengebrauch, sondern auch sexuell übertragen werden. Auf einen ausreichenden Impfschutz

gegen Hepatitis A und B ist bei HIV-Infizierten daher zu achten. Ein nicht unerheblicher Anteil von HIV-Infizierten ist mit Hepatitis C koinfiziert; in der amerikanischen HIV-Outpatient-Study waren dies 2007 knapp 20% (91). Mit zunehmender Lebenserwartung unter HAART nimmt die Bedeutung von Hepatitis-bedingten Lebererkrankungen für die Mortalität HIV-Infizierter erheblich zu (92). In einer Meta-Analyse konnte kürzlich gezeigt werden, dass sich vor der HAART-Ära eine Hepatitis C-Koinfektion auf die Gesamt-Mortalität von HIV-Infizierten nicht auswirkte, in der HAART-Ära jedoch eine Steigerung der Mortalität um 35% im Vergleich zu HIV-Mono-Infizierten zu verzeichnen war (93).

Die Therapie einer Hepatitis-Infektion hat wegen möglicher Interaktionen und Toxizitäten erhebliche Implikationen auf die antiretrovirale Therapie, insbesondere, was die neuen Proteasehemmer Telaprevir oder Boceprevir zur Behandlung der Hepatitis C betrifft (94). Trotz aller Fortschritte in der Behandlung beider Infektionen zeigen HIV-Infizierte einen komplizierteren Verlauf der Hepatitis und erfordern eine komplexe Therapiestrategie (94, 95).

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Seit Einführung der antiretroviralen Therapie kam es zu einer dramatischen Verbesserung der Lebenserwartung bei HIV-Infektion, wenn auch trotz aller Erfolge bisher noch keine völlige Angleichung gegenüber HIV-Negativen erreicht werden konnte. Gleichzeitig erlangt die sogenannte nicht AIDS-bedingte Komorbidität immer mehr Bedeutung. Sie umfasst metabolische Veränderungen wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, Nierenfunktionsstörungen, Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, neurodegenerative Vorgänge, Alterung des Immunsystems und ein erhöhtes Malignom-Risiko (1,6,8). Die Ursachen hierfür sind komplex und können sowohl auf HIV-bedingte chronisch entzündliche Veränderungen, als auch auf Nebenwirkungen der Therapie zurückgeführt werden. Auch Lebensstil-

bedingte Einflüsse wie ein hoher Anteil von Rauchern oder ein erhöhtes Risiko für den Erwerb anderer STI's spielen eine Rolle, wobei insbesondere die Hepatitis C einen limitierenden Faktor darstellt. Welche der erwähnten Faktoren jeweils ein unabhängiges Risiko für die Prognose der HIV-Infektion darstellen, ist Gegenstand derzeitiger Forschung. Für den Therapeuten stellen die Behandlung und Prävention dieser Einflüsse bei zunehmend älter werdenden Patienten eine zusätzliche Herausforderung dar. Ziel in der Betreuung HIV-Infizierter wird es zunehmend, individuelle zusätzliche Risikofaktoren zu erkennen und ggf. zu behandeln, sowie die antiretrovirale Therapie mit evtl. vorhandenen Grunderkrankungen und notwendiger Komedikation entsprechend abzustimmen.

In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte in der Entwicklung nebenwirkungsärmerer antiretroviraler Medikamente erreicht und es konnte inzwischen gezeigt werden, dass eine frühzeitige HAART die Prognose der HIV-Infektion gegenüber einem späten Therapiebeginn signifikant verbessert. Dies hat inzwischen Eingang in die aktuellen therapeutischen Leitlinien gefunden. Inwieweit hierdurch langfristig eine Veränderung der Komorbidität und weitere Reduktion der Mortalität stattfindet, wird die weitere Entwicklung zeigen. Trotz aller Fortschritte bleibt festzustellen, dass in Deutschland die Hälfte der HIV-Infektionen nach wie vor erst im fortgeschrittenen Stadium als sogenannte „late presenter“ (CD4-Zellen <350/µl oder klinisches AIDS) diagnostiziert werden (96). Aufgrund der deutlich verbesserten Prognose unter frühzeitiger Therapie und zur Vermeidung weiterer Infektionen sind entsprechende Präventionsmaßnahmen daher nach wie vor dringend erforderlich.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:  
Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der  
TU Dresden  
Immunschwächeambulanz  
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
Tel.: 0351 458-3431