

CONSENSUS STATEMENT

## HIV-Langzeitgesundheit

Armin RIEGER<sup>1,\*</sup>, Christian EGGERS<sup>2</sup>, Katharina GRABMEIER-PFISTERSHAMMER<sup>3</sup>, Bernhard HAAS<sup>4</sup>, Hermann LAFERL<sup>5</sup>, Gerold Felician LANG<sup>1</sup>, Bernhard LUDVIK<sup>6</sup>, Gert MAYER<sup>7</sup>, Andreas SALAT<sup>8</sup>, Horst SCHALK<sup>9</sup> und Ninon TAYLOR<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Immundefektologie und Infektiöse Hauterkrankungen, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup>Abteilung für Neurologie, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz; <sup>3</sup>Institut für Immunologie, Medizinische Universität Wien; <sup>4</sup>Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Graz Süd-West, Standort West, Graz; <sup>5</sup>4. Medizinische Abteilung mit Infektiologie, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital der Stadt Wien; <sup>6</sup>1. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien; <sup>7</sup>Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>8</sup>Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien; <sup>9</sup>Arzt für Allgemeinmedizin, Wien; <sup>10</sup>Universitätsklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg

Unter Patronanz der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) und der Österreichischen Gesellschaft niedergelassener Ärzte zur Betreuung HIV-Infizierter (ÖGNÄ-HIV)

(Publikation in Kooperation mit Medical Dialogue GmbH)

### 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  $\geq 50$  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].

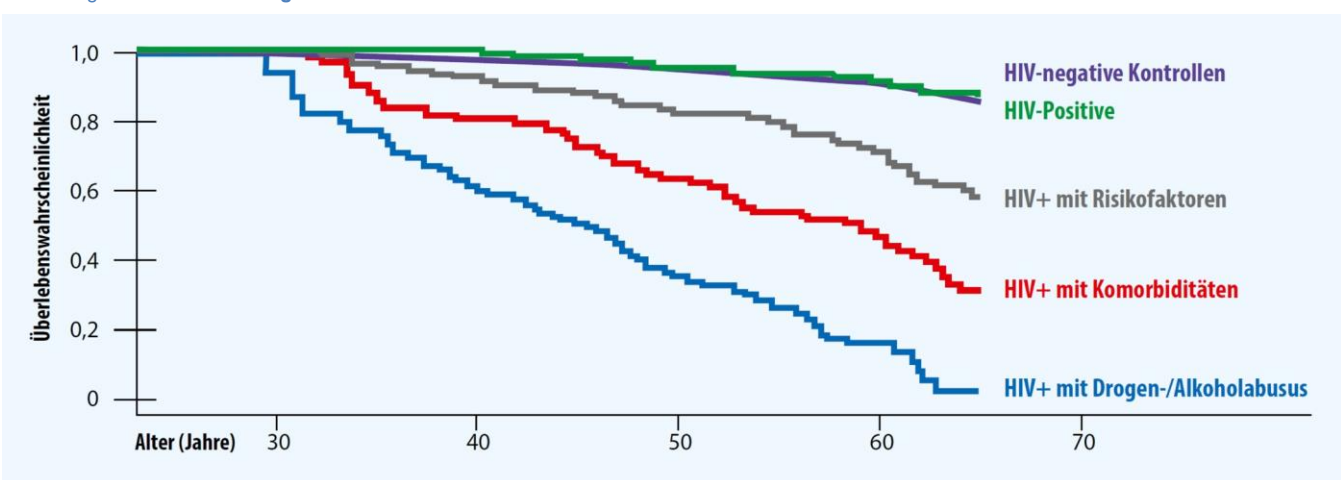
Die Wirksamkeit der Therapie zeigt sich darin, dass über 90% der in der AHIVCOS behandelten Patienten mit ihrer HIV-RNA unter der Nachweisgrenze liegen [3].

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/ $\mu\text{l}$ . 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 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.

Abbildung 1: Lebenserwartung und Komorbiditäten/Risikofaktoren



Quelle: modifiziert nach [1]

**Finanzierung:** Eine Kooperation der ÖAG und ÖGNA-HIV mit Gilead Sciences GesmbH. Organisation und Publikation finanziert durch Gilead Sciences GesmbH an die Medical Dialogue GmbH.

\*E-Mail für Korrespondenz: [armin.rieger@meduniwien.ac.at](mailto:armin.rieger@meduniwien.ac.at)

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

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].

Tabelle 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

## 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 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.

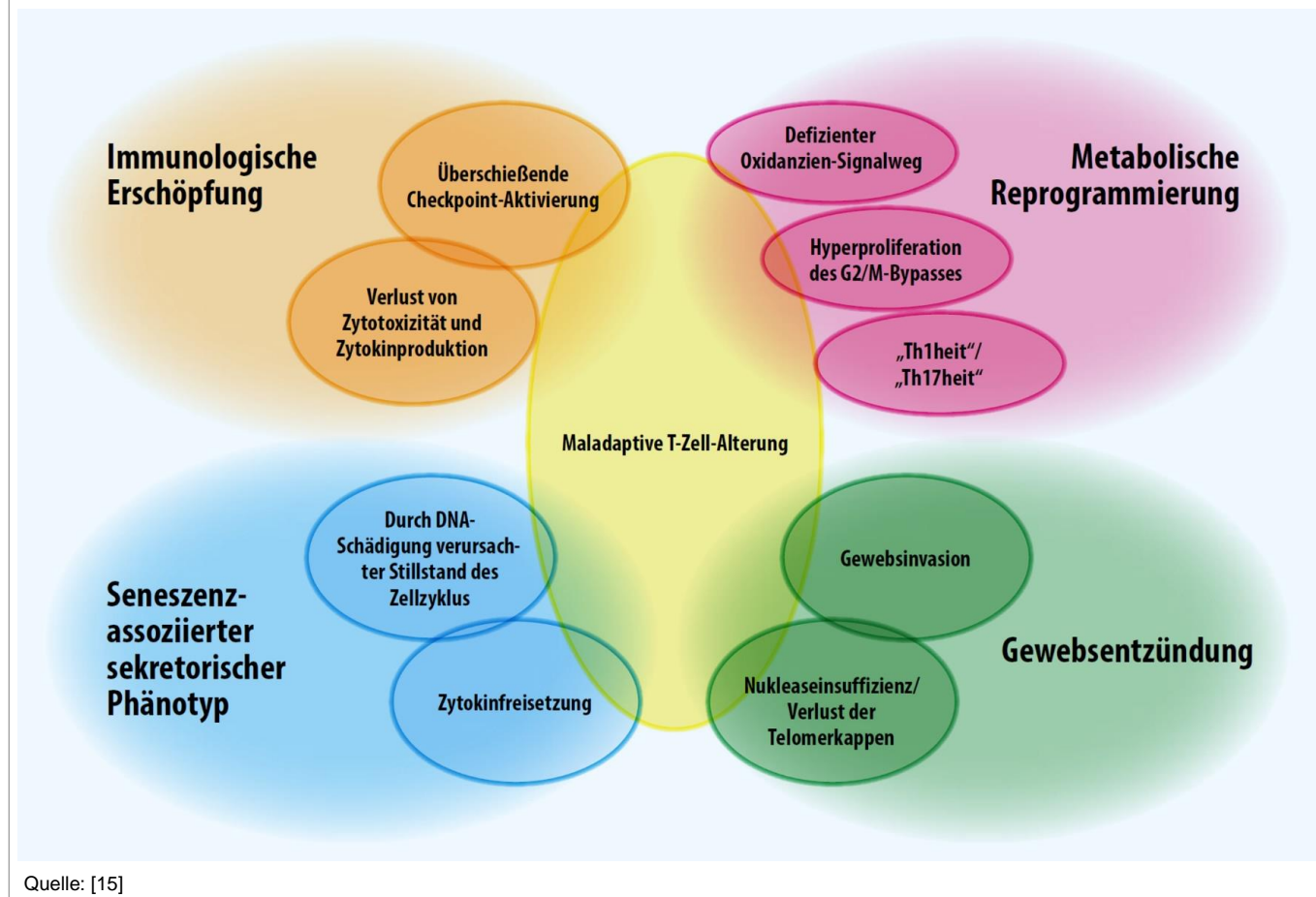
Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist in der Allgemeinbevölkerung mit einer Inzidenz von 1 : 200.000 sehr selten. Bei HIV-Infizierten kommt sie mit einer Inzidenz von 1 : 200 deutlich häufiger vor. In Graz wurde nun ein einfacher neuer Screening-Algorithmus entwickelt, der auf einfachen, nicht 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

Abbildung 2: Prozesse der maladaptiven T-Zell-Alterung



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 zweibis 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 Substanz-Konsumenten verwendet mehr als eine Substanz. Knapp 18% „slammen“, d.h. injizieren die Drogen intravenös.

### 3. Patientenmanagement

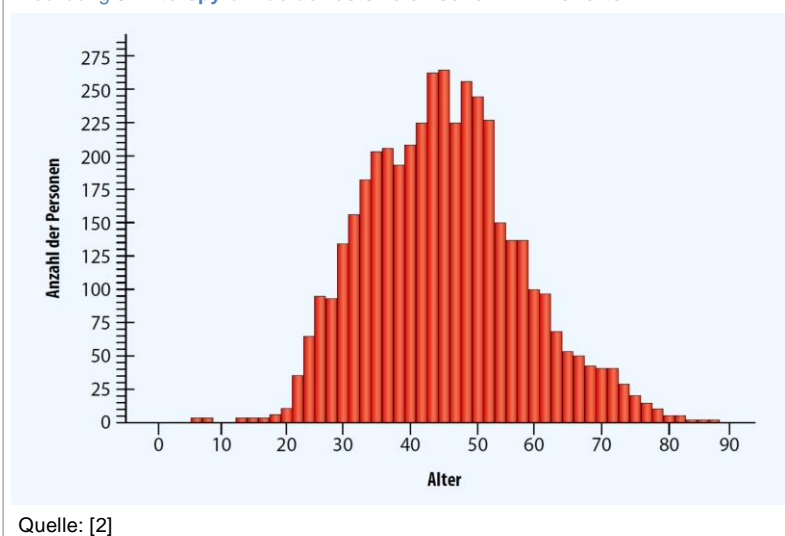
#### 3.1 Nephrologische Aspekte

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 < 120 mmHg eingestellt wurden, signi-

Abbildung 3: Alterspyramide der österreichischen HIV-Kohorte



fikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen als eine Vergleichsgruppe, die auf einen systolischen Druck < 140 mmHg 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 erfolgversprechende 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 größtenteils 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, evtl. operative Entfernung derselben, kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und Mortalität. Metaanalysen unterstreichen das erhöhte Frakturrisiko von CKD-Patienten [33]. Knochendichtemessungen sind in dieser Patientengruppe 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 60 ml/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 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 CYP 3A4 vermehrt mit toxischen Effekten zu rechnen ist. Günstig wirken Atorvastatin und Rosuvastatin, zusätzlich kann Ezetimib und bei erhöhten Triglyzeriden Fenofibrat gegeben werden [50].

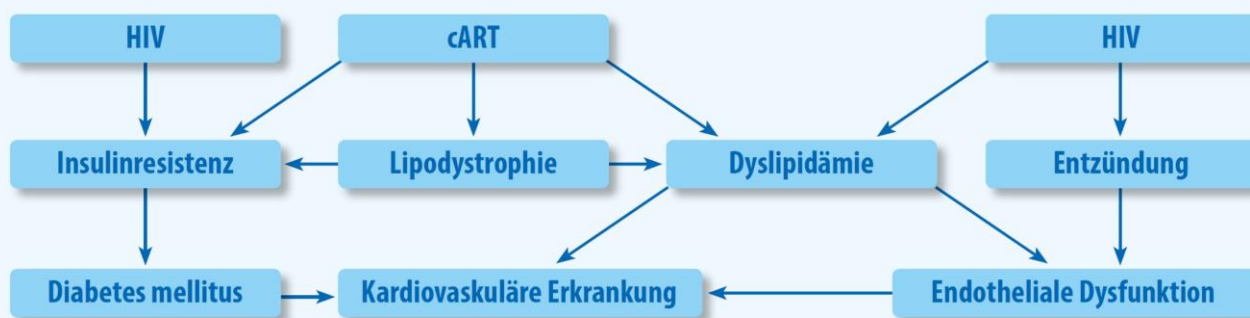
Falls eine zusätzliche, stärkere LDL-C-Senkung notwendig ist, bietet sich die Verwendung von PCSK9-Hemmern an [51]. Eine rezente Analyse der Diabetikerdaten aus der FOURIER-Studie mit Evolocumab zeigte, dass die Vorteile der Lipidsenkung durch den PCSK9-Hemmer bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes 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.

Abbildung 4: Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV



Quelle: [37]

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  $\alpha$ -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 Therapie Nebenwirkungen; 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 Schnittranddiagnostik oder evtl. 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.

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.

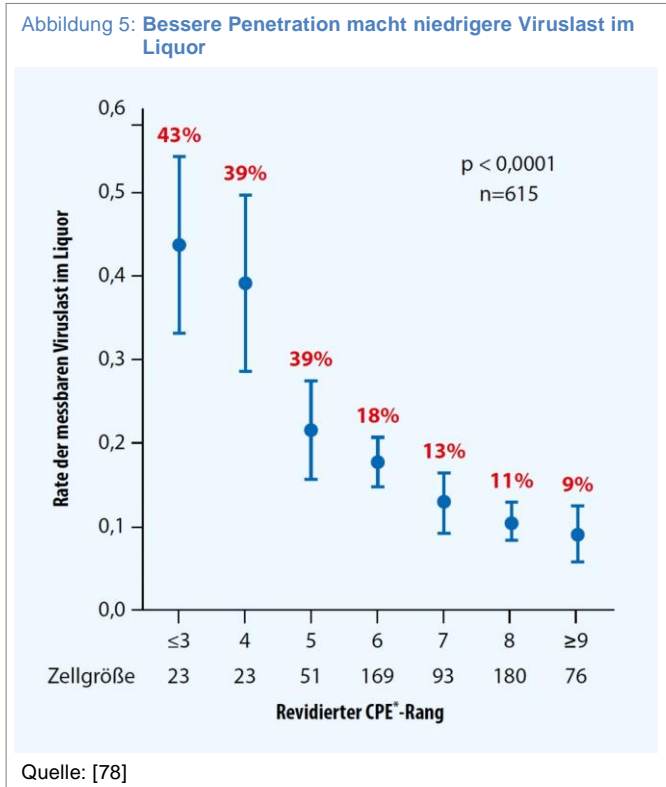
Auch Infektionen mit *Toxoplasma gondii*, insbesondere die akut lebensbedrohliche zerebrale Toxoplasmose, werden auch in Österreich weiterhin bei HIV-Patienten diagnostiziert (Late Presenter). Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wird durch das Polyomavirus JC ausgelöst und kommt fast 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/µl)
- Varizellen (wenn keine Immunität und CD4-Zellen > 200/µl)
- Meningitis C (vorher ungeimpfte MSM > 24 a) [72]



### 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].

Tabelle 2: Definition von HAND

HIV-1-associated Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	In neuropsychologischer Testung <sup>1</sup> Verschlechterung um ≥1 Standardabweichung (SD) in ≥ 2 funktionellen Domänen <sup>2</sup> . 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.).

<sup>1</sup>Alters- und Bildungsnormierte Bewertung; <sup>2</sup>kognitive Domänen sind Sprache, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, Abstraktion/exekutiv, verbales Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, perzeptuell/motorisch

Quelle: [8]

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 („Inflammaging“), wel-

ches 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 HbA<sub>1c</sub> mit Lebensstil-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 Therapieebenenwirkungen; 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, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sørensen HT, Gerstoft J: **Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study.** *PLoS One*, 2011; 6(7):e22698. doi:10.1371/journal.pone.0022698
2. Zangerle R (ed.): **HIV / AIDS in Austria. 33th Report of the Austrian HIV Cohort Study.** 2017. <https://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/2017-ahivcos-bericht> (Last accessed: 08/06/2018)
3. Zangerle R (ed.): **HIV / AIDS in Austria. 28th Report of the Austrian HIV Cohort Study.** 2015. <https://dermatologie.tirol-kliniken.at/data.cfm?vpath=dokumente/2015-hiv-kohortenbericht> (Last accessed: 08/06/2018)
4. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A, de Wolf F, Hallett TB; ATHENA observational cohort: **Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study.** *Lancet Infect Dis*, 2015; 15(7):810–818. doi:10.1016/S1473-3099(15)00056-0
5. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F: **Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population.** *Clin Infect Dis*, 2011; 53(11):1120–1126. doi:10.1093/cid/cir627
6. Zangerle R (ed.): **HIV / AIDS in Austria. 33th Report of the Austrian HIV Cohort Study.** 2017. <https://www.ages.at/service/service-oeffentliche-gesundheit/berichte-folder-und-formulare/33th-report-of-the-austrian-hiv-cohort-study/> (Last accessed: 08/06/2018)
7. Zhao H, Goetz MB: **Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients**



- on long-term combination antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2011; 66(6):1210–1214. doi:10.1093/jac/dkr058
8. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE: **Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.** *Neurology*, 2007; 69(18):1789–1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
  9. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, Skiest DJ; A5170 Study Team: **Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort.** *Neurology*, 2010; 74(16):1260–1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09
  10. Hartzell JD, Janke IE, Weintrob AC: **Impact of depression on HIV outcomes in the HAART era.** *J Antimicrob Chemother*, 2008; 62(2):246–255. doi:10.1093/jac/dkn193
  11. Austria Codex Fachinformation: **Sustiva® Hartkapseln.**
  12. United Nations: **World Population Prospects 2017.** <http://esa.un.org/unpd/wpp> (Last accessed: 08/06/2018)
  13. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G: **The hallmarks of aging.** *Cell*, 2013; 153(6):1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
  14. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, Larbi A, Weinberger B, Cossarizza A: **Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination.** *Eur J Immunol*, 2016; 46(10):2286–2301. doi:10.1002/eji.201546178
  15. Goronzy JJ, Weyand CM: **Successful and Maladaptive T Cell Aging.** *Immunity*, 2017; 46(3):364–378. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.010
  16. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, Le Page A, Bourgade K, Frost E, Witkowski JM, Pawelec G, Larbi A, Cunnane S: **From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation.** *Biogerontology*, 2016; 17(1):147–157. doi:10.1007/s10522-015-9615-7
  17. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A: **The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases.** *Rev Invest Clin*, 2016; 68(2):84–91.
  18. Cobos Jiménez V, Wit FW, Joerink M, Maurer I, Harskamp AM, Schouten J, Prins M, van Leeuwen EM, Boorman T, Deeks SG, Reiss P, Kootstra NA; AGEHIV Study Group: **T-Cell Activation Independently Associates With Immune Senescence in HIV-Infected Recipients of Long-term Antiretroviral Treatment.** *J Infect Dis*, 2016; 214(2):216–225. doi:10.1093/infdis/jiw146
  19. Gay CL, Bosch RJ, Ritz J, Hataye JM, Aga E, Tressler RL, Mason SW, Hwang CK, Grasela DM, Ray N, Cyktor JC, Coffin JM, Acosta EP, Koup RA, Mellors JW, Eron JJ; AIDS Clinical Trials 5326 Study Team: **Clinical Trial of the Anti-PD-L1 Antibody BMS-936559 in HIV-1 Infected Participants on Suppressive Antiretroviral Therapy.** *J Infect Dis*, 2017; 215(11):1725–1733. doi:10.1093/infdis/jix191
  20. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqjiku X, Douschan P, Bachmaier G, Olschewski A, Matucci-Cerinic M, Olschewski H: **Use of ECG and Other Simple Non-Invasive Tools to Assess Pulmonary Hypertension.** *PLoS One*, 2016; 11(12):e0168706. doi:10.1371/journal.pone.0168706
  21. Wandeler G, Keiser O, Hirschel B, Günthard HF, Bernasconi E, Battegay M, Clerc O, Vernazza PL, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study: **A comparison of initial antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study and the recommendations of the International AIDS Society-USA.** *PLoS One*, 2011; 6(12):e27903. doi:10.1371/journal.pone.0027903
  22. Kapella O: **Lebensqualität mit einer HIV-Therapie: Patientenbefragung der ÖGNA-HIV 2010/2011.** 2011. [http://www.oegnae-hiv.at/wp-content/uploads/2016/09/Lebensqualitaet\\_OeGNAe\\_Endbericht.pdf](http://www.oegnae-hiv.at/wp-content/uploads/2016/09/Lebensqualitaet_OeGNAe_Endbericht.pdf) (Last accessed: 08/06/2018)
  23. Schalk H, Pichler KH: data on file.
  24. Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO): **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.** *Kidney Int Suppl*, 2013; 3(1). [https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716\(13\)X3100-4](https://www.kisupplements.org/issue/S2157-1716(13)X3100-4)
  25. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: **Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate.** *JAMA*, 2012; 307(18):1941–1951. doi:10.1001/jama.2012.3954
  26. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: **The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease.** *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50(3):217–224. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.037
  27. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, Cushman WC, Hawfield AT, Johnson KC, Lewis CE, Oparil S, Rocco MV, Sink KM, Whelton PK, Wright JT Jr, Basile J, Beddhu S, Bhatt U, Chang TI, Chertow GM, Chonchol M, Freedman BI, Haley W, Ix JH, Katz LA, Killeen AA, Papademetriou V, Ricardo AC, Servilla K, Wall B, Wolfgram D, Yee J; SPRINT Research Group: **Effects of Intensive BP Control in CKD.** *J Am Soc Nephrol*, 2017; 28(9):2812–2823. doi:10.1681/ASN.2017020148
  28. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S; ADVANCE-ON Collaborative Group: **Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON.** *Diabetes Care*, 2016; 39(5):694–700. doi:10.2337/dc15-2322
  29. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators: **Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med*, 2016; 375(4):323–334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
  30. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Kairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators: **The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.** *Lancet*, 2011; 377(9784):2181–2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
  31. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouqueray B; NephroTest Study Group: **Timing of onset of**

- CKD-related metabolic complications.** *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20(1):164–171. doi:10.1681/ASN.2008020159
32. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, Pellegrini F, Ravani P, Jardine M, Perkovic V, Graziano G, McGee R, Nicolucci A, Tognoni G, Strippoli GF: **Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease.** *Ann Intern Med*, 2010; 153(1):23–33. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252
33. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E: **Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern.** *Kidney Int*, 2008; 74(6):721–731. doi:10.1038/ki.2008.264
34. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H: **Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality.** *Nephrol Dial Transplant*, 2003; 18(9):1731–1740. doi:10.1093/ndt/gfg414
35. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group: **Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.** *N Engl J Med*, 2003; 349(21):1993–2003. doi:10.1056/NEJMoa030218
36. Worm SW, Friis-Møller N, Bruyand M, D'Arminio Monforte A, Rickenbach M, Reiss P, El-Sadr W, Phillips A, Lundgren J, Sabin C; D:A:D study group: **High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome.** *AIDS*, 2010; 24(3):427–435. doi:10.1097/QAD.0b013e328334344e
37. van Wijk JP, Cabezas MC: **Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution.** *Int J Vasc Med*, 2012; 2012:201027. doi:10.1155/2012/201027
38. Austria Codex Fachinformation: **Kaletra® Filmtabletten.**
39. Austria Codex Fachinformation: **Reyataz® Hartkapseln.**
40. Austria Codex Fachinformation: **Prezista® Filmtabletten.**
41. Sabin C, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R, Pradier C, Law M, Phillips A, Lundgren J; DAD Study Group: **Is There Continued Evidence for an Association Between Abacavir and Myocardial Infarction Risk? 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI),** Seattle, WA, U.S.A., 4–7 March 2014: abstract #747LB. <http://www.croiconference.org/sites/default/files/abstracts/747LB.pdf> (Last accessed: 08/06/2018)
42. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN: **Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases.** *Oxid Med Cell Longev*, 2017; 2017:1273042. doi:10.1155/2017/1273042
43. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J; Minorities and Women's Task Force of Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS: **A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-Infected antiretroviral-naïve individuals versus individuals in the National Health and Nutritional Examination Survey cohort.** *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007; 45(1):66–71. doi:10.1097/QAI.0b013e318031d7e3
44. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Simberloff M, Goetz MB, Leaf D, Justice AC; Veterans Aging Cohort Study: **HIV infection and the risk of diabetes mellitus.** *AIDS*, 2009; 23(10):1227–1234. doi:10.1097/QAD.0b013e32832bd7af
45. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS: **Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study.** *Arch Intern Med*, 2005; 165(10):1179–1184. doi:10.1001/archinte.165.10.1179
46. Grinspoon S, Carr A: **Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults.** *N Engl J Med*, 2005; 352(1):48–62. doi:10.1056/NEJMra041811
47. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ: **Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection.** *AIDS*, 2000; 14(10):1309–1316. [https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2000/07070/Contribution\\_of\\_nucleoside\\_analogue\\_reverse.2.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2000/07070/Contribution_of_nucleoside_analogue_reverse.2.aspx)
48. Dubé MP, Parker RA, Tebas P, Grinspoon SK, Zackin RA, Robbins GK, Roubenoff R, Shafer RW, Winingier DA, Meyer WA 3rd, Snyder SW, Mulligan K: **Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides.** *AIDS*, 2005; 19(16):1807–1818. doi:10.1097/01.aids.0000183629.20041.bb
49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: **Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes Care*, 2015; 38(1):140–149. doi:10.2337/dc14-2441
50. Husain NE, Ahmed MH: **Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions.** *HIV AIDS (Auckl)*, 2015; 7:1–10. doi:10.2147/HIV.S46028
51. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators: **Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.** *N Engl J Med*, 2017; 376(18):1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
52. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giuliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR: **Cardiovascular Efficacy & Safety of Evolocumab in Diabetes, and Risk of Development of Diabetes: An Analysis from the FOURIER Trial.** *European Association for the Study of Diabetes EASD – 53rd Annual Meeting, Clinical Trial Update*, Lisbon, 12–15 September 2017: virtual meeting. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/cardiovascular-efficacy-and-safety-of-evolocumab-in-diabetes-and-risk-of-development-of-diabetes-an-analysis-from-the-fourier-trial> (Last accessed: 08/06/2018)
53. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, Genet P, De Castro N, Berger JL, Dupont C, Lavalé A, Pradier C, Salmon D, Simon A, Martinez V, Costagliola D, Grabar S; French Hospital Database on HIV-ANRS CO4 Cohort: **Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort.** *Clin Infect Dis*, 2013; 57(11):1638–1647. doi:10.1093/cid/cit497
54. Worm SW, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, d'Arminio Monforte A, Abrams DI, Grulich A, Fontas E, Kirk O, Furrer H, De Wit S, Phillips A, Lundgren JD, Sabin CA; D:A:D Study Group: **Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study—time trends and predictors of survival: a cohort study.** *BMC Infect Dis*, 2013; 13:471. doi:10.1186/1471-2334-13-471
55. Vandenhende MA, Roussillon C, Henard S, Morlat P, Oksenhendler E, Aumaitre H, Georget A, May T, Rosenthal E, Salmon D, Cacoub P, Costagliola D, Chêne G, Bonnet F; ANRS EN20 Mortalité 2010 study group: **Cancer-Related**

- Causes of Death among HIV-Infected Patients in France in 2010: Evolution since 2000.** *PLoS One*, 2015; 10(6): e0129550. doi:10.1371/journal.pone.0129550
56. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, Georget A, Aouba A, Rosenthal E, May T, Chauveau M, Diallo B, Costagliola D, Chene G; ANRS EN20 Mortalité 2010 Study Group: **Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000.** *AIDS*, 2014; 28(8):1181–1191. doi:10.1097/QAD.0000000000000222
  57. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, Collins S, Cwynarski K, Edwards S, Fields P, Fife K, Gallop-Evans E, Kassam S, Kulasegaram R, Lacey C, Marcus R, Montoto S, Nelson M, Newsom-Davis T, Orkin C, Shaw K, Tenant-Flowers M, Webb A, Westwell S, Williams M; British HIV Association: **British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014.** *HIV Medicine*, 2014; 15:1–92. doi:10.1111/hiv.12136
  58. Venturelli S, Dalla Pria A, Stegmann K, Smith P, Bower M: **The exclusion of people living with HIV (PLWH) from clinical trials in lymphoma.** *Br J Cancer*, 2015; 113(6): 861–863. doi:10.1038/bjc.2015.301
  59. Gravitt PE: **The known unknowns of HPV natural history.** *J Clin Invest*, 2011; 121(12):4593–4599. doi:10.1172/JCI57149
  60. Aigner F, Conrad F, Widschwendter A, Zangerle R, Zelger B, Haidenberger A, Roka S, Heim K, Höpfl R, Klimpfinger M, Rigler YM, Bonatti H, Pfeifer J, Maier A, Kirnbauer R, Salat A: **Anale HPV-Infektionen [Anal HPV infections].** *Wien Klin Wochenschr*, 2008; 120(19–20):631–641. doi:10.1007/s00508-008-1059-5
  61. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK: **Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978–2008.** *Int J Cancer*, 2012; 130(5): 1168–1173. doi:10.1002/ijc.26115
  62. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA: **Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia.** *ANZ J Surg*, 2006; 76(8):715–717. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03837.x
  63. Chin-Hong PV, Palefsky JM: **Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus.** *Clin Infect Dis*, 2002; 35(9):1127–1134. doi:10.1086/344057
  64. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, Pfeiffer RM, Engels EA: **Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States.** *J Clin Oncol*, 2018; 36(1):68–75. doi:10.1200/JCO.2017.74.9291
  65. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM: **Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology.** *Dis Colon Rectum*, 1997; 40(8):919–928. doi:10.1007/BF02051199
  66. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, Jitlal M, Ledermann J: **Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I).** *Br J Cancer*, 2010; 102(7):1123–1128. doi:10.1038/sj.bjc.6605605
  67. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): **Patients With HIV/HCV Coinfection.** Update: 24 May 2018. <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/hiv-hcv> (Last accessed: 08/06/2018)
  68. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J, Muhe L, Easterbrook P: **Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Clin Infect Dis*, 2016; 62(12):1595–1603. doi:10.1093/cid/ciw125
  69. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: **Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** *Lancet*, 2016; 388(10053):1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
  70. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators: **Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** *Lancet*, 2016; 388(10053): 1459–1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1
  71. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR: **Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis.** *Lancet Infect Dis*, 2017; 17(8):873–881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8
  72. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O: **Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations.** *Hum Vaccin Immunother*, 2016; 12(11):2729–2741. doi:10.1080/21645515.2016.1207013
  73. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ: **The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era.** *AIDS*, 2007; 21(14):1915–1921. doi:10.1097/QAD.0b013e32828e4e27
  74. Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, Solomon T: **Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders.** *Lancet Neurol*, 2014; 13(11):1139–1151. doi:10.1016/S1474-4422(14)70137-1
  75. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Smith DM, Heaton RK; CHARTER Group: **Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline.** *Neurology*, 2014; 82(23):2055–2062. doi:10.1212/WNL.0000000000000492
  76. Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, Schifitto G, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, Selnes OA, Stern Y, McClernon DR, Palumbo D, Kiebertz K, Riggs G, Cohen B, Marder K, Epstein LG: **An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection.** *Arch Neurol*, 2007; 64(1):97–102. doi:10.1001/archneur.64.1.97
  77. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C: **Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis*, 2010; 50(5):773–778. doi:10.1086/650538
  78. Letendre S, Fitzsimons C, Ellis RJ, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, Vaida F, Heaton RK, Grant I; CHARTER Group: **Correlates of CSF viral loads in 1,221 volunteers of the CHARTER Cohort.** *17th Conference on*

- Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, San Francisco, CA, U.S.A., 16–19 February 2010: abstract #172.
79. Eggers C, Hertogs K, Stürenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ: **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*, 2003; 17(13):1897–1906. doi:10.1097/01.aids.0000076273.54156.8f
80. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton RK, Sacktor N, Clifford DB, Best BM, May S, Umlauf A, Cherner M, Sanders C, Ballard C, Simpson DM, Jay C, McCutchan JA: **Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder.** *Clin Infect Dis*, 2014; 58(7):1015–1022. doi:10.1093/cid/cit921
81. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I; CHARTER Group: **CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy.** *AIDS*, 2011; 25(14):1747–1751. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a40cd

## Interessenkonflikte

Eine Kooperation der ÖAG und ÖGNA-HIV mit Gilead Sciences GesmbH. Organisation und Publikation finanziert durch Gilead Sciences Gesmb an die Medical Dialogue GmbH.

**Armin Rieger:** für die letzten 3 Jahre Reisekostenunterstützung bzw. Honorare für Vorträge von MSD, Gilead und GSK.

**Christian Eggers:** Mitarbeit an und Honorare für Tätigkeit in wissenschaftlichen Advisory Boards von Biogen, Genzyme-Sanofi, Gilead, Merck, Novartis, Roche, und Teva Ratiopharm; Honorare für Beratungstätigkeit und Vorträge, teils Vorsitze auf wissenschaftlichen Veranstaltungen von Merck, Genzyme-Sanofi, Teva Ratiopharm, Biogen, Roche, Novartis; Honorare für Teilnahme an GCP-Studien von Merck, Teva-Ratiopharm, Roche, Genzyme-Sanofi.

**Katharina Grabmeier-Pfistershammer:** in den letzten 5 Jahren Kongressunterstützungen, Vortragstätigkeit sowie Advisory Board für Gilead, GlaxoSmithKline/ViiV und BMS.

**Bernhard Haas:** keine.

**Hermann Laferl:** Reisekostenunterstützungen von AbbVie und

Gilead; Advisory Boards von Janssen, AbbVie, GSK und MSD.

**Gerold Lang:** Tätigkeit als Advisor, Unterstützung der medizinischen Fortbildung durch Gilead Sciences und GlaxoSmithKline.

**Bernhard Ludvik:** Tätigkeit in Advisory Boards und als Sprecher sowie Erhalt von Forschungsförderung von Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, MSD, AstraZeneca, Novartis, Roche, Gilead, Takeda.

**Gert Mayer:** Advisory Boards für Gilead.

**Andreas Salat:** keine.

**Horst Schalk:** in den letzten 3 Jahren Kongressunterstützungen, Vortragstätigkeit sowie Advisory Boards für Gilead, ViiV/GSK und MSD.

**Ninon Taylor:** in den letzten 3 Jahren Kongressunterstützungen, Vortragstätigkeit sowie Advisory Boards für Gilead, GSK/ViiV und BMS.

