

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV - Campus Innenstadt
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Bestimmung von Prävalenz und Risikofaktoren
der arteriellen Hypertonie bei HIV-infizierten
Patienten sowie Analyse der HAART als
möglicher Risikofaktor einer arteriellen
Hypertonie.**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dorothea Barbara Spirk

aus
München

Jahr
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Hentrich

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Seybold

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der
mündlichen Prüfung: 15.10.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	HIV-Infektion	1
1.1.1	Epidemiologie der HIV-Infektion	1
1.1.2	Morphologie und Replikation des HI-Virus.....	1
1.1.3	Infektionsmodus der HIV-Infektion.....	3
1.1.4	Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion	4
1.1.5	Stadieneinteilung der HIV-Infektion.....	6
1.1.6	Therapie der HIV-Infektion.....	8
1.1.6.1	Therapieindikationen	8
1.1.6.2	Antiretrovirale Medikamente	11
1.2	Arterielle Hypertonie	13
1.2.1	Epidemiologie der arteriellen Hypertonie	13
1.2.2	Klassifikation der arteriellen Hypertonie	15
1.2.3	Ätiologie, Symptome und Komplikationen der arteriellen Hypertonie	16
1.2.4	Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie	17
2	Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung	21
3	Methodik	23
3.1	Patientenkollektiv der Querschnittstudie	23
3.1.1	Datendokumentation der Querschnittstudie	23
3.1.2	Statistische Auswertung der Daten der Querschnittstudie	26
3.2	Patientenkollektiv der Prospektivstudie	27
3.2.1	Datendokumentation der Prospektivstudie.....	28
3.2.2	Statistische Auswertung der Daten der Prospektivstudie.....	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Ergebnisse der Querschnittstudie	30
4.1.1	Merkmalsausprägungen im Patientenkollektiv der Querschnittstudie und univariate Analysen zur Zielvariablen aHT	30
4.1.2	Multivariate Analysen zur Zielvariablen aHT	40
4.1.3	Regressionsanalysen zu Risikofaktoren einer arteriellen Hypertonie	43
4.2	Ergebnisse der Prospektivstudie	46
4.2.1	Patientenkollektiv der Prospektivstudie	46
4.2.2	Kaplan-Meier-Analysen	53
4.2.3	Cox-Regression	57
5	Diskussion	59
5.1	Die Querschnittstudie	59
5.1.1	Die Population der Querschnittstudie	59
5.1.2	Allgemeine Risikofaktoren für arterielle Hypertonie.....	61

5.1.3	Die möglichen Risikofaktoren Infektion und Infektionsdauer.....	65
5.1.4	Die möglichen Risikofaktoren Therapien und Therapiedauer	67
5.1.5	Das multivariate Modell.....	74
5.2	Die Prospektivstudie.....	75
5.2.1	Das Patientenkollektiv der Prospektivstudie.....	75
5.2.2	Ereignis Hypertonie und zensierte Fälle	76
5.2.3	Ereigniszeit-Funktionen	77
5.2.4	Cox-Regressionen	78
5.3	Stärken und Schwächen.....	79
5.4	Fazit	80
6	Zusammenfassung.....	81
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Anhang	92
8.1	Tabellenverzeichnis	92
8.2	Abbildungsverzeichnis	93
8.3	Danksagung	94
8.4	Eidesstattliche Versicherung	95

1 Einleitung

1.1 HIV-Infektion

1.1.1 Epidemiologie der HIV-Infektion

Die älteste gesicherte HIV-Infektion wird auf das Jahr 1959 datiert und stammt aus Zaire. Es handelte sich vermutlich um das Simian-Immundefizienzvirus des Affen, das auf den Menschen übertragen wurde. Die bis dahin unbekannte Krankheit, welche sich vor allem durch rezidivierende Infektionen und häufiges Auftreten von Malignomen wie z.B. dem Kaposi-Sarkom auszeichnete, breitete sich in den 80-er Jahren von Zentralafrika in die Karibik und die USA aus und erreichte von dort aus schließlich auch Europa.¹

1983 wurde das HI-Virus Typ 1 dann zum ersten Mal von Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi vom Institut Pasteur in Paris beschrieben, beide Forscher erhielten im Jahre 2008 für die Entdeckung des Virus den Nobelpreis für Medizin.²

Seit seiner Entdeckung breitete sich das HI-Virus weltweit rasant aus. Waren es im Jahre 1990 weltweit geschätzte 7,6 Millionen HIV-Infizierte³, so lebten im Jahr 2016 weltweit ca. 36,7 Millionen Menschen mit dem HI-Virus, was aus einem epidemiologischen Bericht eines amerikanischen Programms namens UNAIDS in Zusammenarbeit mit der WHO zu entnehmen ist. Davon lebten allein 19,4 Millionen Infizierte in Ost- und Südafrika.⁴

In Deutschland waren Ende 2016 nach Schätzungen des Robert Koch-Institutes etwa 88.400 Menschen mit HIV infiziert.⁵ Die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland belief sich 2016 auf ca. 3.100 Menschen⁵, weltweit infizierten sich im Jahre 2016 ca. 1,8 Millionen Menschen neu.⁴ Im Jahr 2016 starben weltweit geschätzte 1 Millionen Menschen an AIDS, dem Vollbild der HIV-Infektion.⁴ HIV/AIDS zählt im Jahr 2015 nicht länger zu den 10 häufigsten Todesursachen weltweit.⁶ Noch im Jahr 2004 war HIV/AIDS mit weltweit 2 Millionen Toten die sechsthäufigste globale Todesursache.⁷

1.1.2 Morphologie und Replikation des HI-Virus

Das HI-Virus ist ein Retrovirus und lässt sich der Familie der Lentiviren zuordnen. Der Verlauf einer Infektion mit Lentiviren stellt sich charakteristischerweise chronisch dar. Typisch sind eine ausgeprägte klinische Latenzphase, persistierende Virämie sowie die Beteiligung des zentralen Nervensystems.⁸

Es werden zwei unterschiedliche Typen des HI-Virus beschrieben, das HI-Virus 1 und das HI-Virus 2.⁸ Sie lassen sich hinsichtlich des Molekulargewichts ihrer Proteine und der

Anordnung ihrer Regulatorgene differenzieren. So besteht nur eine etwa 40%ige Homologie der HIV-2 RNA zur HIV-1 RNA.⁹ Außerdem findet sich HIV-2 vorzüglich in bestimmten Teilen Westafrikas¹⁰ und ist weltweit für einen sehr geringen Teil (weniger als 1 %) der Infektionen verantwortlich, wohingegen HIV-1 weltweit dominiert und vor allem der Subtyp B in Nord- und Südamerika, Australien sowie in Zentraleuropa prävalent ist.⁸

Das HI-Viruspartikel hat einen Durchmesser von etwa 100 bis 120 nm und ist umgeben von einer Lipoproteinhülle, in die insgesamt 72 etwa 10 nm große env-Glycoproteine („env“ = Envelope) eingebettet sind, welche aus einem externen Anteil (gp 120) und einem Transmembranprotein (gp 41) bestehen.¹¹

Die Virushülle enthält außerdem verschiedene Bestandteile der Wirtszelle, z.B. HLA Klasse I- und II-Moleküle, die beim Austritt aus der virusproduzierenden Zelle („budding“) in dessen Membran inkorporiert werden. Einen weiteren wichtigen Bestandteil der Virushülle stellen Adhäsionsproteine dar, die dem HI-Virus das Anheften an eine Zielzelle erleichtern.

Im Virusinneren befindet sich das zylinderförmige Kapsid, welches das virale Genom, bestehend aus zwei einzelsträngigen Kopien der Virus-RNA, beinhaltet.⁸ Ebenfalls darin enthalten sind die Enzyme reverse Transkriptase, Integrase und Protease, die zur Replikation des HI-Virus notwendig sind.^{8,12}

Die Basis für die Replikation des HI-Virus stellt die Integration in eine sog. Wirtszelle dar, die grob in zwei Schritte eingeteilt werden kann: die Fusion mit der Wirtszelle und die Entleerung des Viruskerns in das Zytoplasma der Wirtszelle. Die Kontaktaufnahme zu diesen Zellen erfolgt über den CD4-Rezeptor, ein monomeres Glykoprotein, welches sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS befindet.⁸ Diese Zellen sind wichtiger Bestandteil der zellulären und humoralen Immunabwehr, die somit den Hauptangriffspunkt für das HI-Virus darstellt.¹³

Bei der Verschmelzung des Virus mit der Wirtszelle binden die Oberflächenantigene gp-120 des HI-Virus an die CD4-Rezeptoren der Zielzelle. Aus dieser Verbindung resultiert unter Beteiligung anderer Co-Rezeptoren eine Konformationsänderung im Transmembranprotein gp 41.⁸ Die Co-Rezeptoren CCR5 und CXCR4 sind an dieser Stelle hervorzuheben, da sie Zielstrukturen der antiretroviralen Therapie darstellen.¹⁴

Nach der Membranfusion folgt als nächster Schritt das sogenannte „uncoating“, also die Entleerung des Viruskerns in das Zytoplasma der Zielzelle. Die nun freigesetzte virale RNA wird durch die viruseigene reverse Transkriptase in provirale DNA umgewandelt.⁸ Da dieses Enzym nur bei Retroviren und der Familie der Hepadnaviridae vorkommt und vom menschlichen Genom nicht kodiert wird, stellt die reverse Transkriptase ein wichtiges Ziel für therapeutisch pharmakologische Interventionen dar.¹⁵ Nach reverser Transkription und Transport in den Zellkern wird nun durch ein weiteres virales Enzym, die Integrase, die transkribierte virale DNA in die Wirtszell-DNA eingebaut. Mit Hilfe des Translationsapparates der Wirtszelle kann nun das virale Genom übersetzt werden. Es entstehen virale Präkursor- (Vorläufer-) Proteine, welche im Anschluss durch die virale Protease zu infektiösen Viruspartikeln zusammengesetzt werden und die Wirtszelle verlassen.⁸

1.1.3 Infektionsmodus der HIV-Infektion

Das HI-Virus wird in der Regel durch den direkten Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten oder -sekreten übertragen, besonders hohe Viruskonzentrationen lassen sich im Blut nachweisen. Liquor, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret und unter anderem das Schleimhautsekret des Rektums enthalten im Vergleich dazu eine geringere Menge an HI-Viren.¹⁶

Im Wesentlichen stellen der ungeschützte sexuelle Kontakt mit einem/r infizierten Partner/in, der gemeinsame Gebrauch von Spritzenutensilien unter Drogenabhängigen und die vertikale Übertragung des Virus von der infizierten Mutter auf das Neugeborene die häufigsten Übertragungswege für das HI-Virus dar.¹⁷ Laut HIV-Jahresbericht 2016 des Robert Koch-Institutes stellt nach wie vor der homo- und heterosexuelle Kontakt den Hauptübertragungsmodus dar. Von ca. 80 % der Neudiagnostizierten (2.738 aus 3.419 Neuinfektionen 2016) lagen Angaben zum Infektionsweg vor. 63 % davon gehen demzufolge auf homosexuelle Kontakte (MSM) zurück, nur 32 % auf heterosexuelle Kontakte und 5 % der Neudiagnosen lassen sich auf den i.v. Drogengebrauch zurückführen.¹⁸

Geschätzte 1.380 Hämophile sowie 200 Transfusionsempfänger infizierten sich bis 1985 in Deutschland durch Blutspenden und Blutprodukte mit dem HI-Virus. Dank der Einführung der obligatorischen HIV-Antikörpertestung in Blut- und Plasmaspenden im Jahr 1985 und der HIV-NAT (Nukleinsäureamplifikationstests) im Jahr 2004 zählt die Infektion über eine Transfusion von Blut und Blutprodukten heute zu den selteneren Übertragungswegen in Deutschland. Nach Berechnungen und Schätzungen mittels neuer

Restrisikomodelle beläuft sich das Risiko einer unerkannt infektiösen Vollblutspende derzeit auf etwa 1 zu 2,4 Millionen.¹⁹

Auch das Risiko einer vertikalen Übertragung des HI-Virus von der Mutter auf das Neugeborene lässt sich durch entsprechende Präventivmaßnahmen deutlich senken. Ohne antiretrovirale Prophylaxe werden in entwickelten Ländern 14-25 % der Kinder infiziert, wohingegen unterentwickelte Staaten eine Mutter-Kind-Übertragungsrate von 13-42 % aufweisen.²⁰ In reicheren Ländern konnte durch entsprechende Präventivmaßnahmen die HIV-Mutter-Kind-Transmissionsrate auf 1 bis 2 % reduziert werden.^{21,22} Diese niedrige Übertragungsrate wird erreicht durch die Kombination einer antiretroviralen Behandlung bzw. Prophylaxe der Schwangeren, einer elektiven Sectio vor Beginn der Wehen, der antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und Stillverzicht.^{21,22}

1.1.4 Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Der Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion lässt sich in der Regel in mehrere Stadien einteilen.

Wenige Wochen nach der Erstinfektion mit dem HI-Virus kann bei einigen Patienten ein sogenanntes akutes retrovirales Syndrom beobachtet werden, das meist 7-10 Tage selten länger als 14 Tage andauert.⁸ Dieses Initialstadium ist gekennzeichnet durch einen eher unspezifischen Symptomenkomplex mit Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Lymphadenopathie, Halsschmerzen, Exanthenen unterschiedlicher Ausprägung sowie Arthralgien und Myalgien.^{23,24} Durch die Ähnlichkeit mit einem ganz alltäglichen grippalen Infekt lassen diese unspezifischen und im Auftreten und der Ausprägung variablen Symptome selten ohne einen konkreten Verdacht auf eine HIV-Infektion schließen. So wird das Syndrom oft gar nicht diagnostiziert oder fehlinterpretiert.²⁵ Im Blut kann während der akuten Phase ein deutlicher Abfall der CD4-Helferzellen und eine gleichzeitig deutlich gestiegene Viruslast gemessen werden.²⁶

An die akute Phase schließt sich eine mehrere Jahre andauernde chronische Phase an, die sogenannte Latenzphase, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch bleiben. Diese Phase ist gekennzeichnet durch das Auftreten von HIV-Antikörpern, die zu einem Abfall der kurz nach der Primärinfektion extrem hohen Werte der HI-Viruslast führt und zunächst weitgehend stabil auf einem Level bleibt. Der erreichte Wert wird als viraler Setpoint⁸ bezeichnet und lässt entsprechend seiner Höhe auf die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression schließen. Je höher dieser Wert ist, umso schneller sinkt die Zahl der CD4-Helferzellen und umso schneller schreitet die Krankheit fort. Die Infektion

verläuft jedoch, beeinflusst durch virale und individuelle personenbezogene Faktoren, von Patient zu Patient unterschiedlich.⁸

Im weiteren Verlauf nimmt die Zahl der CD4-Helferzellen kontinuierlich weiter ab, so dass ab Werten unter 200/ μ l mit dem Auftreten AIDS definierender Erkrankungen gerechnet werden muss.²⁷ Dazu zählen zum Beispiel die HIV-bedingte Enzephalopathie oder das Kaposi-Sarkom. Diese Phase tritt im Median acht bis elf Jahre nach der Erstinfektion auf, einige Infizierte erreichen diesen Zustand jedoch deutlich früher oder später.^{28,29} Von einem sog. „long-term non-progressor“ spricht man, wenn auch nach mehr als 10 Jahren ohne antiretrovirale Therapie die Anzahl der CD4-Helferzellen auf einem normalen Level bleibt.³⁰ Bei einem „rapid progressor“ wird zum Beispiel der Zeitpunkt der Therapieindikation bereits innerhalb von 3 Jahren oder früher erreicht.³¹

Mit dem Auftreten dieser AIDS definierenden Erkrankungen überleben die Patienten ohne eine antiretrovirale Therapie im Mittel zwischen 6 und 19 Monate.³² Aus den Beobachtungen einer HIV-Population in Canada geht hervor, dass geschätzte 90 % der Patienten aus der Prä-HAART-Ära an AIDS verstarben.³³ Mit der Einführung der HAART sinkt die allgemeine Sterberate der HIV-infizierten Population. Ebenso sinkt die Sterbe- und Krankheitsrate durch AIDS und bleibt niedrig. Anteilsmäßig nehmen jedoch die nicht HIV-assoziierten Todesursachen zu. Dazu zählen vor allem Hepatitis, pulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie nicht HIV-assoziierte Malignome. Dies wird unter anderem mit der langfristigen Einnahme der HAART in Verbindung gebracht.³⁴

1.1.5 Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Die Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung erfolgt nach den CDC (Centers of Disease Control)-Klassifikationen von 1993, die sowohl die CD4-T-Lymphozytenzahl als auch den klinischen Zustand des Patienten als Klassifikationskriterien verwenden. Es existieren für jedes Kriterium drei weitere Stadien. Zunächst erfolgt die Einteilung des Patienten entsprechend seines klinischen Zustandes.

Kategorie A	Kategorie B	Kategorie C
<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Akute, symptomatische (primäre) HIV- Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) 	<p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie 	<p>AIDS-definierende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend); oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv

Tabelle 1.1-1: Einteilung der HIV-Krankheitsstadien nach klinischen Symptomen.³⁵

Zusätzlich wird der Patient anhand der niedrigsten gemessenen CD4-Zellzahl seit Beginn der Infektion einem Stadium zugeordnet.

Klinik/ CD4-Zellen	Asymptomatische oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS- Erkrankungen
> 500/ μ l	A1	B1	C1
200 – 499/ μ l	A2	B2	C2
< 200/ μ l	A3	B3	C3

Tabelle 1.1-2: Klinische und laborchemische Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993³⁵

Im Jahr 2008 veröffentlichten die CDC eine überarbeitete und im Wesentlichen vereinfachte Stadieneinteilung der HIV-Infektion, die sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche über 13 Jahre gilt. Hierbei erfolgt die Zuordnung zu den entsprechenden Stadien nach dem Vorliegen einer dokumentierten AIDS-definierenden Erkrankung in der Vorgeschichte (siehe Kategorie C nach CDC-Klassifikation 1993) und der Höhe der niedrigsten jemals gemessenen CD4-Zellzahl.

Ein Stadium 1 liegt vor bei Patienten ohne eine dokumentierte AIDS-definierende Erkrankung in der Vorgeschichte **und** einer niedrigsten dokumentierten CD4-Zellzahl > 500/ μ l oder \geq 29 %.

Ein Stadium 2 liegt vor bei Patienten ohne eine dokumentierte AIDS-definierende Erkrankung in der Vorgeschichte **und** einer niedrigsten dokumentierten CD4-Zellzahl von 200-499/ μ l oder 14-28 %.

Das Stadium 3 beschreibt alle Patienten mit einer dokumentierten AIDS-definierenden Erkrankung in der Vorgeschichte **oder** einer niedrigsten dokumentierten CD4-Zellzahl < 200/ μ l oder < 14 %.

Eine vierte neue Kategorie Stadium „unbekannt“ schließt nun auch Patienten mit unbekannter Krankheitsvorgeschichte und unbekannter CD4-Zellzahl mit ein.³⁶

Grundsätzlich wird ein Patient bei Progression seiner Erkrankung neu klassifiziert, kann jedoch bei Verbesserung seines Zustandes nie zurückgestuft werden.³⁶

Laut CDC-Klassifikation von 1993 ist ein Patient im Stadium C3 also ein Patient, der in seiner Krankheitsgeschichte mindestens eine AIDS-definierende oder Kategorie C Erkrankung aufweist und dessen niedrigster gemessener CD4-T-Lymphozytenspiegel unter 200/ μ l lag. Sowohl die CDC-Klassifikation von 1993 als auch die neue Stadieneinteilung aus dem Jahr 2008 ermöglichen damit einen ersten schnellen Eindruck

über den bislang schlechtesten Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten, vermögen jedoch keine Angaben über den aktuellen klinischen Zustand des Patienten zu machen. Informationen über aktuelle oder bisherige Therapieschemata werden in diesen Klassifikationen ebenfalls nicht berücksichtigt. Dennoch hat sich die CDC-Klassifikation bis heute als universal angewandtes Schema zur HIV-Stadieneinteilung etabliert.

Die Stadieneinteilung der Patienten in dieser Arbeit erfolgte nach der zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2008) geltenden und gängigen CDC-Klassifikation von 1993.

1.1.6 Therapie der HIV-Infektion

1.1.6.1 Therapieindikationen

Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation krankheitsbedingte Symptome zu lindern, die Krankheitsprogression zu vermindern und eine klinisch relevante Immunrekonstitution zu erreichen.³⁷⁻⁴⁰

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung in 2008 wurde die Indikation zur antiretroviralen Therapie in Abhängigkeit des klinischen Zustandes des Patienten, seiner CD4-Zellzahl und der HI-Viruslast gestellt.

Dies waren die wichtigsten Parameter zur Entscheidung, ob und wann eine antiretrovirale Therapie gestartet werden sollte. Das Risiko einer AIDS-Erkrankung wurde dabei dem Risiko von Resistenzentwicklungen und Nebenwirkungen der verfügbaren antiretroviralen Therapie gegenübergestellt. Ebenso mussten die körperliche und psychische Belastung durch die praktisch lebenslange Medikamenteneinnahme, nach und nach bekannt werdende unerwünschte Langzeiteffekte der antiretroviralen Therapie sowie deren hohe Kosten gegenüber der Prognoseverbesserung des Patienten bedacht werden.^{41,42}

Daher wurde der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Therapie heftig diskutiert. Insbesondere bei CD4-T-Zellzahlen von 350-500/ μ l und einer stabil niedrigen Viruslast von weniger als 50.000/ml sowie bei allen Patienten mit einem CD4-T-Zellspiegel über 500/ μ l wurde die Indikation zur Therapie aufgrund der geringeren Beeinflussung der Surrogatmarker und der im Vergleich dazu schwerwiegenderen Probleme, die eine lebenslange antiretrovirale Therapie auf Basis der damals verfügbaren/zugelassenen Medikamente mit sich brachte, von einem größeren Anteil der Experten zurückhaltend gestellt.⁴³

Erst die Ergebnisse der im Jahr 2015 veröffentlichten START Studie führten unter anderem zu einer Revolutionierung der Therapieindikationsstellung bei HIV-infizierten Patienten.⁴⁴

Laut aktueller Leitlinien (EACS, DAIGNET) wird allen erwachsenen Patienten mit einer HIV-Infektion eine antiretrovirale Therapie grundsätzlich empfohlen, unabhängig vom Erkrankungsstadium, der CD4-Zellzahlen sowie der HI-Viruslast. Prinzipiell besteht also die Indikation für eine Therapie für alle HIV-positiven erwachsenen Patienten.^{45,46} Während die WHO⁴⁷ und die US-amerikanischen Leitlinien⁴⁸ dies als strenge Indikation für alle erwachsenen Patienten sehen, erlauben die deutsch-österreichischen Leitlinien aber noch eine Differenzierung zur zeitlichen Dringlichkeit eines Therapiebeginns.⁴⁶

Eine strenge Therapieindikation besteht demnach weiterhin für Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion (CDC B und C, HIV-associated Neurocognitive Disorder = HAND, HIV-Nephropathie).⁴⁶

Bei asymptomatischer HIV-Infektion (CDC A) wird die zeitliche Notwendigkeit einer Therapieeinleitung in Abhängigkeit der Höhe der CD4-Zellzahl differenziert, unabhängig von der für jeden HIV-infizierten Patienten geltenden Therapieempfehlung.

Demnach ist eine Therapie bei einer CD4-Zellzahl von $< 500/\mu\text{l}$ eindeutig indiziert und soll jetzt umso rascher eingeleitet werden je niedriger die CD4-Zellzahl ist.⁴⁶ Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer CD4-Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$, da ein Behandlungsbeginn zu diesem Zeitpunkt trotz Therapie mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist.⁴⁹ Kohortenstudien zeigten ferner, dass das Risiko der Krankheitsprogression bei Therapiestart unterhalb von $350 \text{ CD4-T-Zellen}/\mu\text{l}$ höher ist als bei Beginn der Behandlung zwischen 350 und $450 \text{ CD4-T-Zellen}/\mu\text{l}$ ⁵⁰ und dass ein erhöhtes Progressionsrisiko auch bei Therapiebeginn zwischen 350 - $500 \text{ CD4-T-Zellen}/\mu\text{l}$ gegenüber noch höheren Werten besteht.⁵¹

Bei einer CD4-Zellzahl $> 500/\mu\text{l}$ sollte laut deutsch-österreichischen Leitlinien eine Therapie begonnen werden, ein Abwarten ist aber durchaus vertretbar⁴⁶ und hängt dann im Wesentlichen von der Bereitschaft des Patienten zum Therapiestart ab.

An dieser Stelle ist insbesondere auf die Ergebnisse der START-Studie hinzuweisen. Diese schloss therapienaive HIV-positive Patienten mit einer CD4-Zellzahl $> 500/\mu\text{l}$ ein und randomisierte sie hinsichtlich des Therapiebeginns in die Gruppe mit unmittelbarem Therapiestart bei einer CD4-Zellzahl $> 500/\mu\text{l}$ oder in die Gruppe mit verzögertem Therapiestart bei einer CD4-Zellzahl $< 350/\mu\text{l}$ (bzw. bei Eintreten von AIDS-definierenden Erkrankungen oder anderen Bedingungen, die die Einleitung einer antiretroviralen Therapie nach damaligen Leitlinien erforderlich machten). Für die Gruppe mit Behandlungsbeginn $> 500/\mu\text{l}$ konnte ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der

primären Endpunkte schwere AIDS- und auch schwere non-AIDS-Ereignisse gezeigt werden. Dieser Vorteil zeigte sich auch bei höheren CD4-Zellzahlen.⁵²

Schwangerschaft, therapiebedürftige Hepatitis B, chronische Hepatitis C, ein Lebensalter über 50 Jahre, rascher CD4-Zellabfall sowie Immunsuppression (bei systemischer Chemotherapie, Radiotherapie, Autoimmunerkrankung oder Transplantation) stellen zusätzliche Kriterien für eine rasche Therapieeinleitung dar.⁴⁶

Auch für eine primäre HIV-Infektion besteht die generelle Empfehlung zur Therapie.

Im Fall einer akuten HIV-Infektion mit akutem retroviralem Syndrom und schwerer, langanhaltender Symptomatik ist eine antiretrovirale Therapie baldmöglichst einzuleiten.⁴⁶ Die EACS-Leitlinien raten bei primärer HIV-Infektion nicht nur bei akuter Infektion mit schwerer und langandauernder Symptomatik, sondern auch bei neurologischen Erkrankungen, einem Alter über 50 Jahre und einer CD4-Zellzahl < 350/μl zu einem sofortigen Therapiebeginn.⁴⁵ Dadurch kann die Symptomatik verkürzt bzw. gemildert werden^{45,53} und möglicherweise der virale Setpoint erniedrigt werden.⁵⁴ Ebenso führt eine frühzeitige Therapie bei akuter HIV-Infektion zur Reduktion des viralen Reservoirs.⁵⁵ Ferner wird das Transmissionsrisiko verringert.⁵⁶ Akut behandelte Patienten scheinen die Infektion im Vergleich zu nicht behandelten Patienten im späteren Krankheitsverlauf häufiger auch ohne antiretrovirale Therapie anhaltend kontrollieren zu können (sogenannte Post-treatment-controller).⁵⁷

Bei asymptomatischer und geringsymptomatischer primärer HIV-Infektion sollte laut deutsch-österreichischen Leitlinien eine Therapie eingeleitet werden, ein Abwarten ist aber durchaus vertretbar.⁴⁶

Neben all den Vorteilen eines frühzeitigen Therapiebeginns für den Patienten selbst und der Reduktion des allgemeinen Transmissionsrisikos (sexuell, Mutter-Kind) sollten aber auch die möglichen Nachteile eines frühen Therapiestarts mit dem Patienten besprochen werden, wie etwa die derzeit lebenslang notwendige Einnahme der Medikamente, Medikamententoxizität sowie mögliche Resistenzentwicklungen.^{45,46,53}

Entscheidend für einen Therapiestart ist damit nach wie vor, beziehungsweise heute umso mehr die Aufklärung des einzelnen Patienten und seine Bereitschaft, eine Therapie beginnen und nach derzeitigem Stand der Forschung auch ein Leben lang ohne Unterbrechung fortführen zu wollen.^{45,46}

1.1.6.2 Antiretrovirale Medikamente

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung standen zur Initialtherapie im Wesentlichen drei große Medikamentengruppen zur Verfügung, nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Proteaseinhibitoren (PI).

Die als HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) bezeichneten Therapieschemata bestanden üblicherweise aus einer Kombination dieser Medikamentenklassen. Mögliche Kombinationen waren zum Beispiel:

- zwei NRTIs mit einem PI
- zwei NRTIs mit einem NNRTI oder
- in selteneren Fällen drei verschiedene NRTI-Substanzen.

In den aktuellen Leitlinien wird zusätzlich die Substanzklasse der Integrase-Inhibitoren (INI) als fester Bestandteil der initialen Kombinationsregimes zur Behandlung ART-naiver HIV-infizierter Erwachsener aufgeführt. Üblicherweise wird ein Integrase-Inhibitor mit zwei NRTIs kombiniert.^{45,46} Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit Daten aus den Jahren 1996 bis 2008 wurden erst vereinzelt Patienten mit damals neuartigen Medikamenten wie z.B. Integrase-Inhibitoren behandelt. Diese wurden aufgrund der jeweils wenigen Fälle neben den damals vorrangig eingesetzten Medikamentengruppen NRTI, NNRTI und PI zur Gruppe der „anderen Substanzklassen“ zusammengefasst.

Eine oben erwähnte Kombination aus drei verschiedenen NRTIs als Initialtherapie ist den anderen aufgeführten Kombinationsmöglichkeiten (2 NRTIs + INI, 2 NRTIs + NNRTI, 2 NRTIs + geboostetes PI) unterlegen und wird daher aktuell nicht mehr empfohlen.⁵⁸

Erst die Kombination der verschiedenen Medikamentengruppen führte zum gewünschten Erfolg, nämlich die HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten, einen Wiederanstieg der CD4-T-Zellzahl und damit eine verbesserte Immunitätslage der Patienten zu erreichen und folglich die Morbidität und Mortalität zu senken.⁴⁰

Das erste antiretrovirale Medikament kam bereits 1987 auf den Markt. Es handelte sich um Zidovudin (AZT), einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor. Die AZT-Monotherapie brachte zunächst für stark immunsupprimierte Patienten einen klaren Überlebensvorteil⁵⁹, dagegen ergaben weitere Studien keinen signifikanten Überlebensvorteil für asymptomatische Patienten.⁶⁰ Insgesamt konnte für alle Patienten das Progressionsrisiko reduziert werden.⁵⁹ Die Monotherapie mit AZT brachte aber auf lange Sicht keinen Vorteil für die Patienten.⁶¹ Erst die Kombination mehrerer NRTIs führte zu wesentlich besseren Therapieerfolgen als noch die AZT-Monotherapie⁶², was man heute auf eine rasche Resistenzentwicklung des HI-Virus unter Einfachtherapie

zurückführt. Damit und durch die Entwicklung und Kombination weiterer Stoffgruppen, den NNRTIs und den PIs, entstand schließlich die sogenannte hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART).

Durch die stetige Weiterentwicklung bestehender Substanzen/Substanzklassen sowie die Entwicklung weiterer Medikamentengruppen, wie zum Beispiel den Entry-Inhibitoren (Attachment-Inhibitoren, Korezeptorantagonisten, Fusionsinhibitoren) oder auch durch neue therapeutische Ansätze im Bereich der Immuntherapie, gibt es bereits heute eine große Vielfalt an antiretroviralen Medikamenten und Therapieoptionen, die auch künftig durch intensive Forschung erweitert werden wird.⁶³

Dies stellt den HIV-Infizierten eine deutlich höhere Lebenserwartung in Aussicht als noch zu Beginn der Epidemie⁶⁴, wenn auch bislang keine vollständige Eradikation des Virus erreicht werden kann.

Die folgende Abbildung zeigt die unterschiedlichen Angriffspunkte der antiretroviralen Substanzen.

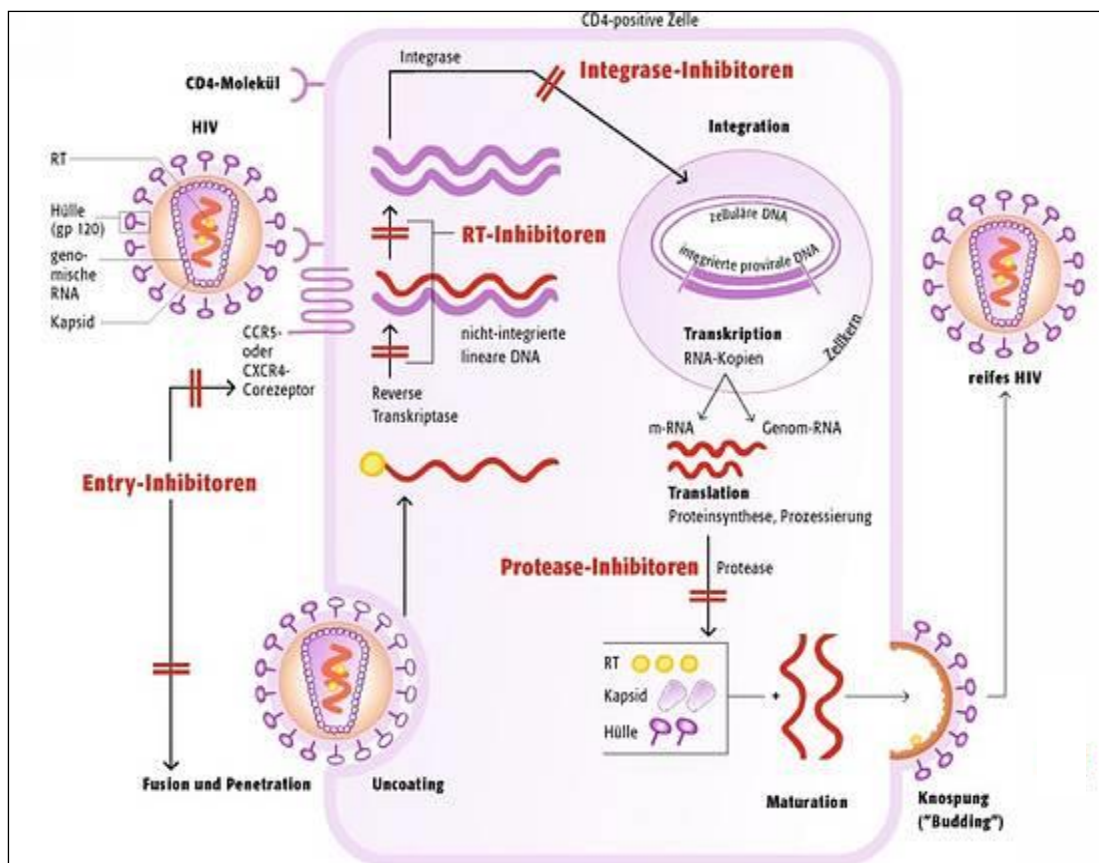


Abb. 1.1-1: Darstellung der Zielstrukturen verschiedener antiretroviraler Substanzklassen⁶⁵ (mit freundlicher Genehmigung der Pharmazeutischen Zeitung)

1.2 Arterielle Hypertonie

1.2.1 Epidemiologie der arteriellen Hypertonie

Mit 41,1 % stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland im Jahr 2010 die häufigste Todesursache dar.⁶⁶ Auch noch im Jahr 2015 stehen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems mit 38,5 % an erster Stelle der Todesursachen in Deutschland.⁶⁷ Einer der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die arterielle Hypertonie.⁶⁸ Laut Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert Koch-Instituts lagen für den Zeitraum 2008-2011 bei 31,6 % aller Erwachsener eine bekannte Hypertonie oder hypertone Blutdruckwerte vor, genauer gesagt bei 29,9 % der Frauen und 33,4 % der Männer im Alter von 18 – 79 Jahren.⁶⁹

Laut Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) liegen systolische und auch diastolische Blutdruckwerte der Männer im Mittel höher als die der Frauen (137/85 mmHg vs. 135/81 mmHg). Diese teils deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede werden mit steigendem Alter geringer, ab einem Alter von 60 Jahren gleicht sich die Prävalenz bei Frauen und Männern an. Weiter geht aus den erhobenen Daten hervor, dass mit zunehmendem Alter die mittleren systolischen Blutdruckwerte steigen, die diastolischen Blutdruckwerte in der höchsten Altersklasse jedoch leicht abnehmen. Bis zum 50. Lebensjahr ist der mittlere systolische Blutdruck bei Männern höher, danach etwas niedriger als bei Frauen.⁷⁰

Laut Schätzungen der WHO lag 2008 die weltweite Hypertonieprävalenz für Menschen älter als 25 Jahre bei 40 % mit der höchsten Prävalenz in afrikanischen Ländern (ca. 46 %) und der niedrigsten Prävalenz in amerikanischen Regionen (35 %).⁷¹

Im internationalen Vergleich zeigte Deutschland den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys von 1998 zufolge einen hohen mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck und einen eher niedrigen Bekanntheits-, Behandlungs- und Kontrollgrad des Bluthochdrucks.⁷²⁻⁷⁴ Nach Auswertung der Daten der DEGS1-Studie (2008-2011) bewegt sich Deutschland nun aber hinsichtlich der Behandlungs- und Kontrollraten der Hypertonie in ähnlichem Bereich wie die USA, liegt diesbezüglich vor Frankreich und England, jedoch noch hinter Kanada.^{72,75,76}

Der Vergleich der beiden repräsentativen Datenerhebungen zur Hypertonie in Deutschland dem BGS98 und der DEGS1-Studie (2008-2011) zeigt bei ähnlicher Prävalenz eine Verminderung der durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte für 18- bis 79-jährige Erwachsene (systolischer Blutdruck: 129 mmHg nach BGS98 und 124 mmHg nach DEGS1, diastolischer Blutdruck: 78 mmHg nach BGS98 und 73 mmHg nach DEGS1). Es zeigt sich ferner eine deutliche Zunahme der Bekanntheit der Hypertonie unter den Hypertonen (BGS98: 69,4 % und DEGS1: 82,3 %), auch die Zahl der Behandelten bei bekannter Hypertonie steigt von 78,8 % auf 87,7 %. Insgesamt sind nach den Daten der DEGS1 ca. 71,8 % aller Erwachsenen mit bekannter und unbekannter Hypertonie in Behandlung im Vergleich zu 54,8 % im Jahr 1998. Eine kontrollierte Hypertonie (Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg) erlangen etwa 51,2 % aller Erwachsenen mit bekannter und unbekannter Hypertonie im Vergleich zu 22,7 % 1998. Bezogen auf alle behandelten Hypertoniker sind 71,5 % kontrolliert behandelt (1998: 41,6 %).⁷²

Durch frühes Erkennen und Therapieren einer arteriellen Hypertonie kann durch Normalisierung der Blutdruckwerte Folgeerkrankungen einschließlich Endorganschäden

vorgebeugt werden. Auf diese Weise sollte eine Senkung der hypertensiv bedingten Morbidität und Mortalität erreicht werden.⁷⁰

1.2.2 Klassifikation der arteriellen Hypertonie

Der von der WHO 1999 vorgestellten Klassifikation der arteriellen Hypertonie folgen auch die deutschen medizinischen Fachgesellschaften, allerdings sollte man die erhobenen Blutdruckwerte immer als Teil des gesamten individuellen kardiovaskulären Risikoprofils eines Patienten sehen. Dieses steigt bekanntermaßen kontinuierlich mit der Blutdruckhöhe an, ist aber darüber hinaus von weiteren Risikofaktoren abhängig, wie zum Beispiel vom Alter, Rauchen, erhöhten Cholesterinwerten, Adipositas, positiver Familienanamnese, Diabetes mellitus, Apoplex, Herz-, Nieren-, Gefäßerkrankungen.^{77,78} Deshalb wird in den aktuellen Leitlinien von 2013 empfohlen, neben der Diagnose des jeweiligen Hypertoniegrades für jeden Patienten auch das individuelle kardiovaskuläre Risiko initial zu evaluieren. Erst aus Beidem werden in den Leitlinien Empfehlungen für das weitere therapeutische Vorgehen abgeleitet.⁷⁸

Kategorie	Blutdruck (mmHg)	
	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 – 84
Hochnormal	130 – 139	85 – 89
Grad-1-Hypertonie (mild)	140 – 159	90 – 99
Grad-2-Hypertonie (mittelschwer)	160 – 179	100 – 109
Grad-3-Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Tabelle 1.2-1: Klassifikation der arteriellen Hypertonie⁷⁹

Fallen bei einem Patienten systolischer und diastolischer Blutdruck in unterschiedliche Einteilungsbereiche, sollte der höhere Anwendung finden.

Die WHO teilt die Hypertonie außerdem hinsichtlich bereits eingetretener Organschäden in drei klinische Grade ein. Eine Hypertonie ohne Endorganschäden entspricht einem Stadium I. Stadium II weist bereits milde Schäden auf (Fundus hypertonicus Grad I und II, linksventrikuläre Hypertrophie des Herzens, Proteinurie). Stadium III beinhaltet schwere Organschäden mit manifesten kardiovaskulären Folgeerkrankungen: Linksherzinsuffizienz, zerebrale Komplikationen (TIA, Schlaganfall), Fundus hypertonicus Grad III und IV und Niereninsuffizienz.⁸⁰

1.2.3 Ätiologie, Symptome und Komplikationen der arteriellen Hypertonie

Bei etwa 90 % aller Hypertoniker kann keine konkrete Ursache für die erhöhten Blutdruckwerte ausfindig gemacht werden. Man bezeichnet daher diese Form der Hypertonie auch als primäre, essentielle oder idiopathische Hypertonie. Die primäre Hypertonie stellt eine multifaktorielle, polygene Erkrankung dar. Faktoren wie Übergewicht, erhöhter Alkoholkonsum, vermehrte Kochsalzzufuhr aber auch Stress, höheres Alter, Immobilität und Rauchen können die Entstehung eines essentiellen Bluthochdrucks begünstigen.⁷⁰

Bei einem weitaus kleineren Teil der Patienten (10 %) kann die Hypertonie auf eine organische Ursache zurückgeführt werden.⁷⁰ Man unterscheidet bei dieser sog. sekundären Hypertonie entsprechend der Kausalität eine renale Form, bei der renoparenchymatöse oder renovaskuläre Ursachen zugrunde liegen, wie zum Beispiel eine Nierenarterienstenose, von der endokrinen Form, die auf einem Phäochromozytom oder einem primären Hyperaldosteronismus basieren kann. Ferner können auch eine Aortenisthmusstenose sowie unter Umständen die Einnahme entsprechender Medikamente zu einer arteriellen Hypertonie führen; dies sind jedoch seltenere Ursachen.⁸⁰

Eine Sonderform stellt die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie dar, eine temporäre Form der Hypertonie, die sich meist erst im dritten Trimenon manifestiert und post partum spontan abklingt. Außerdem wird sie mit Komplikationen wie dem HELLP-Syndrom oder einer Eklampsie in Verbindung gebracht.^{80,81}

Äußerst selten kann die Hypertonie auch monogenetisch vererbt werden, wie das beim sog. Liddle-Syndrom der Fall ist.⁸²

Ebenfalls abzugrenzen zu den anderen Formen ist der sogenannte Praxishypertonus oder Weißkittelhypertonus. Hier werden erhöhte Blutdruckwerte nur in der jeweiligen medizinischen Institution gemessen, nicht jedoch bei ambulantem Blutdruckmonitoring oder in häuslicher Umgebung. Dementsprechend ist auch das kardiovaskuläre Risiko geringer als bei einer Hypertonie, die in der Praxis und der häuslichen Umgebung nachgewiesen werden kann.⁸³

Ungünstigerweise bleibt die Hypertonie meist lange unerkannt, da damit einhergehende Symptome erst später auftreten. Typischerweise schildern Patienten Kopfschmerzen, die morgendlich auftreten, eher am Hinterkopf lokalisiert werden und die sich oft durch erhöhte Kopflage bessern. Schlafstörungen werden vor allem bei nächtlich erhöhten Drücken beschrieben. Weiter klagen die Patienten über Schwindel, Ohrensausen, Herzrasen, Brustschmerzen, Nervosität, Nasenbluten und belastungsabhängige Atemnot.⁸⁰

Große Bedeutung haben daher Maßnahmen zur Früherkennung eines Hypertonus, wie zum Beispiel ein systematisches Blutdruck-Screening, da sie zu früherem therapeutischen Eingreifen führen und damit vor Folgeerkrankungen bewahren können.⁷⁰

Im Verlauf einer Hypertonie können unterschiedliche Komplikationen und Folgeerkrankungen auftreten. Die meisten Patienten entwickeln frühzeitig eine Arteriosklerose. Die Hypertonie führt dabei zu charakteristischen Gefäßveränderungen am Augenhintergrund, man bezeichnet diese Folgeerscheinung als hypertensive Retinopathie.⁸⁰ Sie kann durch Beschädigung der Netzhaut unter Umständen bis zur Blindheit führen.⁸⁴

Zu den hypertoniebedingten Folgeschäden am Herzen zählen vor allem die linksventrikuläre Hypertrophie mit Entwicklung einer Linksherzinsuffizienz und die koronare Herzkrankheit, die sich als Angina pectoris, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod manifestieren kann. Die meisten Hypertonie-Patienten versterben in Folge einer koronaren Herzkrankheit oder einer Linksherzinsuffizienz. Die Arteriosklerose der intra- und extrakraniellen Gefäße kann zu zerebraler Ischämie und Infarkt führen. Jede Form der Hypertonie kann auch zu einer hypertensiven Nephropathie führen, die Schritt für Schritt in einer Niereninsuffizienz enden kann. Weitere Komplikationen stellen die Aortendissektion sowie die maligne Hypertonie dar. Eine akute Komplikation ist die hypertensive Krise mit plötzlichem Druckanstieg auf Werte über 230/130 mmHg ohne mit Symptomen einer Organschädigung einherzugehen. Vitale Gefährdung besteht beim hypertensiven Notfall, einem Blutdruckanstieg, der bereits zu Organschäden geführt hat, wie der Hochdruckenzephalopathie, intrakraniellen Blutungen oder Myokardinfarkt. In beiden Fällen muss eine sofortige aber vorsichtige Senkung des Blutdrucks eingeleitet werden.⁸⁰

1.2.4 Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie

Die Diagnostik der arteriellen Hypertonie basiert im Wesentlichen auf drei Säulen. Der Diagnose arterielle Hypertonie und deren Gradeinteilung muss die Differenzierung in primäre oder sekundäre Hypertonie folgen. Die Diagnose primäre Hypertonie ergibt sich durch Ausschluss einer sekundären Form. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren müssen bestimmt und nach ersten hypertoniebedingten Endorganschäden oder Folgeerkrankungen muss gesucht werden.⁷⁸

Für die Diagnose und die genaue Gradeinteilung der Hypertonie waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens drei Blutdruckmessungen an drei verschiedenen Tagen notwendig.⁸⁰ Nach den aktuellen Leitlinien kann die Diagnose einer Hypertonie auf Basis von mindestens zwei Blutdruckmessungen pro Vorstellung an zwei verschiedenen Untersuchungsterminen gestellt werden.⁷⁸ Ergänzend kommen die Selbstmessung durch den Patienten sowie in speziellen Fällen die ambulante 24 Stunden-Blutdruckmessung oder Blutdruckmessung unter Belastung zum Einsatz. Die Messung selbst sollte am ruhigen Patienten im Sitzen oder Liegen mit einer Manschette der entsprechenden Größe erfolgen. Verwendet man zu kleine bzw. zu große Manschetten können falsch hohe bzw. falsch niedrige Werte gemessen werden und unter Umständen zu einer falschen Diagnose führen. Es wird empfohlen den Blutdruck zumindest initial an beiden Armen zu messen und diese Messung zu wiederholen. Eine Differenz beider Werte von mehr als 20 mmHg liegt außerhalb des Normbereiches und kann zum Beispiel auf eine Stenose der A. Subclavia hinweisen.^{78,80}

Je nach Art der Messung bestehen unterschiedliche Grenzwerte für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie. Bei der Praxismessung liegt dieser bei Werten $\geq 140/90$ mmHg, Werte $\geq 135/85$ mmHg entsprechen einer Hypertonie bei der Selbstmessung, aber auch im Tagesprofil der 24-h-Blutdruckmessung. Durch eine Langzeitblutdruckmessung kann auch das Tag-/Nachtverhalten des Blutdrucks beurteilt werden. So kann eine fehlende Nachtabsenkung der Werte zum Beispiel ein Hinweis auf das Vorliegen einer sekundären Hypertonie sein. Am Ende des diagnostischen Apparates sollte noch für jeden Patienten sein individuelles kardiovaskuläres Gesamtrisiko ermittelt werden. Ferner sollte jeder Patient hinsichtlich Endorganschäden und Begleiterkrankungen untersucht werden.^{78,85}

Oberstes Ziel einer Therapie stellt die Verminderung des kardiovaskulären Risikos dar. Wann eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden sollte, entscheidet sich individuell in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos und der Höhe der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte. So wird beispielsweise bei einem Patienten mit hohem kardiovaskulären Gesamtrisiko bereits bei einer Hypertonie Grad 1 die sofortige Einleitung einer medikamentösen antihypertensiven Therapie empfohlen, wohingegen bei Patienten mit geringem kardiovaskulären Gesamtrisiko selbst bei einer Hypertonie Grad 2 vorerst auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden kann. Allerdings wird nach neuen Leitlinien eine medikamentöse Blutdrucksenkung auch bei hochnormalen Blutdruckwerten und einem hohen kardiovaskulären Risikoprofil aufgrund der aktuellen Studienlage eindeutig nicht empfohlen.⁷⁸

Grundsätzlich gilt für alle Hypertonie-Patienten stadienunabhängig, durch eine Lebensstiländerung die Blutdruckwerte und das kardiovaskuläre Risikoprofil zu verbessern. Dazu zählen vor allem Gewichtsreduktion, gesteigerte körperliche Aktivität, Kochsalzrestriktion, fettarme und an Obst und Gemüse reichhaltige Ernährung sowie die Reduktion des Alkohol- und Nikotinkonsums.⁷⁸

Für die pharmakologische Therapie stehen im Wesentlichen 5 Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Diuretika, β -Blocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker- und Calciumantagonisten.

Hinsichtlich ihrer antihypertensiven Wirkung sind alle Gruppen vergleichbar und daher sowohl für die Erstbehandlung als auch für eine dauerhafte Therapie einzeln oder in Kombination geeignet. Die Wahl einer entsprechenden antihypertensiven Wirkstoffgruppe richtet sich dann im Wesentlichen nach deren Nebenwirkungen, relativen und absoluten Kontraindikationen sowie speziellen Indikationen.⁷⁸ So sind beispielsweise β -Blocker bei hypertonen Patienten mit bekannter KHK oder Myokardinfarkt in der Anamnese die bevorzugte Medikamentengruppe für eine antihypertensive Therapie^{86,87}, bei Patienten mit Asthma oder einem höhergradigen AV-Block ist die Gabe von β -Blockern allerdings kontraindiziert.^{78,88}

In Abhängigkeit vom Grad der arteriellen Hypertonie und des kardiovaskulären Risikos kann eine antihypertensive Therapie als Mono-oder Kombinationstherapie eingeleitet werden. Mit einer Monotherapie sollte bei milder Hypertonie (Grad 1) oder bei gering bis moderat erhöhtem kardiovaskulären Risiko begonnen werden. Bei stark erhöhten Blutdruckwerten oder einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko kann eine primäre Kombinationstherapie aus zwei antihypertensiven Medikamenten erwogen werden.⁷⁸ Bei unzureichender Senkung des Blutdruckes durch eine Monotherapie in verträglichen Dosen sollte entweder auf eine andere antihypertensive Substanz oder eine Zweifach-Kombinationstherapie gewechselt werden.⁷⁸

Für eine Kombinationstherapie stehen prinzipiell alle oben erwähnten Wirkstoffgruppen sowie in speziellen Fällen auch sonstige Antihypertensiva (zum Beispiel Alphablocker) zur Verfügung.⁸⁹ Vorsicht ist geboten bei der Kombination von kurzwirksamen Calciumantagonisten und β -Blockern, da hierbei die Gefahr von bradykarden lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen besteht.⁹⁰ Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern/AT1-Blockern und kaliumsparenden Diuretika kann vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion zu Hyperkaliämie führen.⁹¹ Von einer Kombination zweier Antagonisten des Renin-Angiotensin-Systems wird wegen des möglichen Zusammenhangs mit Nierenschädigung und erhöhter Schlaganfallrate deutlich abgeraten. Kombinationen aus Calciumantagonisten - ACE-Hemmer, Calciumantagonisten -

Angiotensin-Rezeptorblocker und Calciumantagonisten - Thiazid-Diuretika sollten bevorzugt werden.⁸⁹ Sollte auch unter einer Zweifachkombination der Blutdruck nicht ausreichend gesenkt werden können, können neben Dosissteigerung und Wechsel auf eine andere Zweifach-Kombination auch drei oder mehrere Substanzen kombiniert werden. Eine Intensivierung der antihypertensiven Therapie sollte aber bis zum Erreichen des jeweiligen Zielblutdrucks erfolgen, in der Regel < 140/90 mmHg. Ausnahmen stellen beispielsweise hypertone Patienten mit Diabetes mellitus dar (Ziel-RR < 140 mmHg systolisch und < 85 mmHg diastolisch) oder auch ältere Patienten in Abhängigkeit des körperlichen und geistigen Gesamtzustandes (Ziel-RR systolisch: meist zwischen 140 und 150 mmHg).^{78,89}

2 Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung

Mit Einführung der HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) 1996 sank sowohl die Anzahl der AIDS-Fälle als auch die Anzahl der an HIV oder AIDS versterbenden Patienten in Deutschland deutlich. Waren es im Jahr 1996 noch 1.978 HIV-/AIDS-Sterbefälle bei einer HIV-Inzidenz von 1.650 und einer AIDS-Inzidenz von 2.159 Personen, so konnte im Jahr 2005 bei einer zwar gestiegenen HIV-Inzidenz auf 2.600 Personen sowohl ein Rückgang der AIDS-Inzidenz auf 833 Personen als auch ein Sinken der HIV-/AIDS-Sterbefälle auf 724 beobachtet werden.⁹² Im Jahr 2016 sank die Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten im Bundesgebiet Deutschland weiter auf 460 Personen bei 3.100 Neuinfektionen und geschätzten 800 neuen AIDS-Fällen im selben Jahr.^{5,18}

Durch Forschung und Entwicklung neuer Medikamente gegen das Virus gelang es, die Anzahl der Todesfälle aufgrund von HIV- oder AIDS-Erkrankung so weit zu senken, dass nun andere Erkrankungen als lebenslimitierende Faktoren in den Vordergrund traten. Die Mortality 2000 study untersuchte in Frankreich die Todesursachen von HIV-Patienten mit Hilfe von 185 teilnehmenden Krankenhäusern im Jahr 2000. Von den insgesamt 64.000 HIV-Patienten starben in dieser Zeit 964. Nur 47 % der Patienten verstarben an AIDS definierenden Erkrankungen, 50 % durch nicht AIDS bedingte Ursachen und in 3 % der Fälle war die Todesursache unbekannt. An vierter Stelle der Todesursachen standen mit insgesamt 7 % kardiovaskuläre Erkrankungen, vorrangig KHK, cerebrovaskuläre Geschehen, Herzinsuffizienz und pulmonalarterielle Hypertension.⁹³

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei HIV-infizierten und therapierten Patienten konnte unter anderem in prospektiven Studien gezeigt werden.⁹⁴⁻⁹⁶ Das individuelle kardiovaskuläre Risiko wird durch die Summation verschiedener Risikofaktoren bestimmt, unter anderem durch Alter, Nikotinkonsum, erhöhte Blutfette, positive Familienanamnese, Diabetes mellitus und durch erhöhten Blutdruck, einer der kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren.^{68,97}

Auch durch die Einnahme der HAART ergab sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, zum Beispiel durch die für manche Medikamente bekannte ungünstige Beeinflussung des Lipidprofils oder gegebenenfalls auch durch die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie.^{95,96,98} Studien zur Untersuchung dieses Zusammenhangs, nämlich des Einflusses einer dauerhaften antiretroviralen Therapie auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in HIV-infizierten Patientenkollektiven, lieferten bislang unterschiedliche Ergebnisse.

Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung von Prävalenz und spezifischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in einer HIV-Population im Rahmen einer Querschnittstudie. Dabei soll insbesondere eine Analyse der HAART als potentiell Risiko für arterielle Hypertonie in diesem Patientenkollektiv erfolgen.

Mögliche Zusammenhänge zwischen der Einnahme antiretroviraler Therapie und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie sollen darüber hinaus durch die Analyse der Daten einer kleineren Prospektivstudie untersucht werden.

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv der Querschnittstudie

Die Daten der Querschnittstudie beziehen sich auf alle HIV-positiven Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.08.2008 in der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt vorstellten mit mindestens einer dokumentierten ambulanten Blutdruckmessung in diesem Zeitraum.

Eingeschlossen wurden die Patienten unabhängig von Alter, HIV-Stadium, Therapiestatus und Begleiterkrankungen.

Patienten mit fehlenden oder nur unzureichenden Angaben zu Start, Dauer und Art der bisherigen antiretroviralen Therapie wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.1.1 Datendokumentation der Querschnittstudie

Die Daten wurden ab Februar 2008 sowohl aus Patientenakten als auch aus elektronischen Datenbanken und Befundabfragesystemen der Infektionsambulanz abstrahiert und anonymisiert in einer elektronischen Datenbank dokumentiert. Durch die Anonymisierung der Datensätze konnte nach damaliger Auffassung (Datenerhebung 2007-2008) auf die Einholung eines Einverständnisses der Patienten verzichtet werden, da durch die Datenanonymisierung von einer ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit der Datenerhebung und Datenauswertung ausgegangen werden konnte. Die erhobenen Daten umfassten allgemeine soziodemographische Angaben zum Patienten, wie Geschlecht, Ethnie, Alter sowie Größe und Gewicht. Bei bekanntermaßen unterschiedlichen Altersschwellen für Männer und Frauen, jenseits derer das Risiko für die Entwicklung einer KHK bzw. einer vorzeitigen Arteriosklerose signifikant steigt (m \geq 45 Jahre, w \geq 55 Jahre)⁹⁹, erfolgte die Zusammenfassung der Patienten hinsichtlich der Parameter Alter und Geschlecht in einer eigenständigen Variable „geschlechtsspezifisches Altersrisiko“.

HIV-bezogene Informationen beinhalteten das Datum der Erstdiagnose der HIV-Infektion und das Stadium der HIV-Infektion nach CDC-Klassifikation von 1993. Ebenso wurden die aktuelle Viruslast und die höchste jemals gemessene Viruslast (cp/ml) sowie die aktuelle CD4-Helferzellzahl und die niedrigste jemals gemessene CD4-Helferzellzahl (Zellen/ μ l) festgehalten. Zu antiretroviral behandelten Patienten wurden zusätzlich aufgenommen der Zeitpunkt des Therapiestarts, die bislang eingenommenen antiretroviralen Medikamente, eingeteilt in die 4 verschiedenen Untergruppen NRTIs

(Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), NNRTIs (Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), PIs (Proteaseinhibitoren) und andere Substanzklassen sowie jeweils deren kumulative Einnahmedauer (in Monaten).

Für Analysen bezüglich der erhaltenen Medikamente konnten die Patienten folgenden Therapiegruppen eindeutig zugeordnet werden:

0. ART-naiv

1. ART-erfahren- NRTI alleine
2. ART-erfahren- NRTI + NNRTI
3. ART-erfahren- NRTI + PI
4. ART-erfahren- NRTI + NNRTI + PI

Da praktisch alle ART-erfahrenen Patienten in diesem Kollektiv auch NRTI-erfahren waren ergaben sich als weitere Gruppierungen jeweils des Gesamtkollektivs:

- | | | | |
|--------------------------|---------------|--------------------|-------------------|
| • <u>ART-erfahren:</u> | Gruppen 1-4 | <u>ART-naiv:</u> | Gruppe 0 |
| • <u>NRTI-erfahren:</u> | Gruppen 1-4 | <u>NRTI-naiv:</u> | Gruppe 0 |
| • <u>NNRTI-erfahren:</u> | Gruppen 2 + 4 | <u>NNRTI-naiv:</u> | Gruppen 0 + 1 + 3 |
| • <u>PI-erfahren:</u> | Gruppen 3 + 4 | <u>PI-naiv:</u> | Gruppen 0 + 1 + 2 |

Aus den oben beschriebenen Erhebungen wurden die Infektionsdauer (Dauer der Infektion vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Betrachtungsende in Jahren), die Therapiedauer (Dauer der Therapieeinnahme vom individuell ermittelten Therapiestartdatum bis zum Betrachtungsende in Jahren) sowie die therapiefreie Infektionsdauer (Infektionsdauer abzüglich der Therapiedauer in Jahren) ermittelt. Als weiteres Maß für die Therapiebelastung der einzelnen Patienten wurden die einzelnen kumulativen Einnahmedauern der oben erwähnten antiretroviralen Substanzen addiert und als kumulative ART (in Monaten) zusätzlich festgehalten. Dieser Wert, geteilt durch die Therapiedauer in Jahren, wurde dann als Therapieintensität definiert und ebenfalls in die Auswertungen einbezogen.

Hinsichtlich der Ermittlung der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie im Patientenkollektiv wurden sämtliche im Beobachtungszeitraum ambulant gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte erhoben und gemittelt. Ebenso wurden eventuell vorliegende Werte aus 24-h-Messungen und Selbstmessungen erfasst sowie eine bereits bekannte Hypertoniediagnose, antihypertensive Therapie und, falls vorhanden, Hinweise auf eine Linksherzhypertrophie in UKG und EKG (linksventrikuläre Hypertrophie im EKG nach Sokolow-Lyon-Index: Summe aus der größten R-Zacke in

Brustwandableitung V5 oder V6 addiert mit der größten S-Zacke in Brustwandableitung V1 oder V2 $\geq 3,5$ mv¹⁰⁰).

Die Zuteilung der Patienten in eine normo- und eine hypertensive Gruppe erfolgte mit Bezug auf die WHO-Einteilung.⁷⁹ Folglich wurden alle Patienten mit einem ambulant erhobenen gemittelten systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder einem gemittelten diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg in der ambulanten Messung als Hypertoniker bezeichnet. Ebenso wurden in diese Gruppe alle Patienten mit bekannter Hypertoniediagnose und/oder antihypertensiver Therapie eingeschlossen. Für die nur im Einzelnen vorhandenen Werte aus 24-h- und Selbstmessungen galten bereits systolische Mittelwerte ≥ 135 mmHg oder diastolische Mittelwerte ≥ 85 mmHg als hyperten. Patienten mit bekannter Weißkittelhypertonie wurden bei Vorliegen normotoner Selbstmessungen nicht in die Hypertoniegruppe eingeschlossen.

Zur Einschätzung des Risikoprofils bezüglich der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie wurden weiter folgende Daten erhoben:

Zum Risikofaktor Übergewicht wurde aus Angaben zu Größe und Gewicht der Patienten, sofern vorhanden, der individuelle BMI (Body Mass Index = kg/m²) errechnet. Gemäß WHO galten Patienten mit einem BMI bis zu 24,9 kg/m² als normalgewichtig, ein BMI von 25 bis 29,9 kg/m² wurde als Präadipositas definiert. Adipositas lag bei Werten größer 30 kg/m² vor.¹⁰¹

Ferner wurde zur Berücksichtigung der Körperfettverteilung aus dokumentierten Messungen des Hüft- und Taillenumfangs die Waist-Hip Ratio (Taillenumfang/Hüftumfang) berechnet. Eine Waist-Hip Ratio von mehr als 0,85 bei Frauen und mehr als 0,9 bei Männern und damit eine verhältnismäßig größere abdominelle Körperfettverteilung ist laut WHO mit einem substantiell erhöhten Risiko für metabolische Komplikationen assoziiert. Sie wurde in dieser Arbeit als geschlechtsspezifischer Grenzwert festgelegt.¹⁰²

Ebenso wurde eine in den Akten dokumentierte Lipodystrophie, also eine durch HIV-Medikation hervorgerufene abnorme Körperfettverteilung, im Sinne einer Lipohypertrophie oder einer Lipoatrophie erfasst.

Das Vorliegen einer Dyslipidämie wurde als das Überschreiten festgelegter Grenzwerte für eine der 4 Lipidgruppen definiert. Diese Grenzwerte lagen bei Werten ≥ 240 mg/dl für das Gesamtcholesterin, ≥ 200 mg/dl für die Triglyceride, ≥ 160 mg/dl für das LDL-Cholesterin sowie Werten < 40 mg/dl für das HDL-Cholesterin. Die Festlegung dieser Werte orientierte sich an den Angaben zu Hochrisiko-Levels des U.S. National Cholesterol Education Program aus dem Jahr 2001.¹⁰³

Weiter wurde festgehalten, ob und wie viel Nikotin die Patienten konsumierten (Packyears: 20 Zigaretten/Tag über 1 Jahr = 1 py), ferner deren durchschnittlicher Alkoholkonsum, insbesondere ein bekannter aktueller oder zurückliegender chronischer Alkoholabusus.

Eine positive Familienanamnese hinsichtlich des Auftretens arterieller Hypertonie bei erstgradig Verwandten, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen wurden ebenfalls zur Einschätzung des Risikoprofils der Patienten in den Datenbestand aufgenommen. In der Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen wurden dabei folgende Diagnosen zusammengefasst: Apoplex, Myokardinfarkt, pAVK, KHK, arterielle Hypertonie, Hypotonie, Pulmonalarterielle Hypertonie, Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis, Aneurysmen, Herzklappenfehler sowie Herzrhythmusstörungen. In der Auswertung wurde nur das Vorhandensein mindestens eines dieser Krankheitsbilder berücksichtigt, eine differenziertere Einteilung wurde nicht vorgenommen.

3.1.2 Statistische Auswertung der Daten der Querschnittstudie

Alle Daten wurden zunächst in Microsoft Office Excel (2003) tabellarisch gesammelt; für die statistische Auswertung erfolgte die Übertragung in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 19.0. Um die erhobenen Daten in ein SPSS-Format zu bringen, wurden geeignete Datentransformationen durchgeführt. Auch wurden aus den vorhandenen Daten in SPSS neue abgeleitete Daten generiert, wie z.B. der BMI aus Größe und Gewicht oder die Waist-Hip Ratio aus gemessenem Taillen- und Hüftumfang.

Die erhobenen Patientenmerkmale (kategorial/metrisch) wurden bezüglich ihrer Häufigkeiten und Verteilungen analysiert und tabellarisch festgehalten und zwar sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Gruppen der hypertensiven und normotensiven Patienten.

Zur Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie (Zielvariable arterielle Hypertonie (j/n), im Folgenden aHT) wurden die aufbereiteten Daten zunächst univariaten Analysen unterzogen.¹⁰⁴

Bei kategorialen Variablen geschah dies mittels Chi-Quadrat-Tests.¹⁰⁵ Für 2x2 Tabellen wurde bei den signifikanten Ergebnissen als Maß für den Zusammenhang noch die Odds Ratio (MH-OR) nach Mantel-Haenszel (M-H) ermittelt.

Bei stetigen Variablen wurde für die beiden Gruppen „Patienten mit aHT, Patienten ohne aHT“ ein Mann-Whitney-U-Test auf Gleichheit der Mediane angewendet.

Die Voraussetzungen für einen t-Test waren nämlich in fast allen Fällen nicht erfüllt. Die Werte der Variablen in beiden Gruppen waren nicht gleichverteilt und die Varianzen nicht homogen.¹⁰⁶ Diese Voraussetzungen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest¹⁰⁷ bzw. einem Levene-Test der Varianzgleichheit¹⁰⁸ überprüft. In den univariaten Analysen wurden viele Merkmale identifiziert, die sich in den beiden Gruppen der hypertonen und normotonen Patienten signifikant unterschieden und damit Kandidaten dafür waren, den Gruppenunterschied aHT/nicht aHT zu bewirken und zu erklären. Die abhängige Gruppenvariable aHT/nicht aHT war dichotom, die unabhängigen Variablen waren sowohl metrisch als auch kategorial, die Zahl der Beobachtungen lag mit 589 weit über 100. Die Voraussetzungen waren also gegeben, die binäre logistische Regression einzusetzen, um ein Modell zu finden, das den multivariaten Einfluss dieser Variablen auf die Odds-Ratio (OR) eines Patienten, der Gruppe aHT anzugehören, im untersuchten Kollektiv aufzeigen konnte.

Als „erklärende“ Variablen waren insbesondere die therapiespezifischen Merkmale von Interesse; als „Kontrollvariablen“ dienten die Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und die demographischen Merkmale der Patienten. Mittels Variance-Inflation-Faktor (VIF) wurde auf Kollinearität der unabhängigen Variablen geprüft (Richtwert 10).

Weiter wurde für bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, wie zum Beispiel Hyperlipidämie oder Adipositas, untersucht, inwieweit sie wiederum selbst durch die HIV-Therapien beeinflusst wurden.

Auch dazu wurde mittels binärer logistischer Regression der Einfluss therapiespezifischer Merkmale unter der Kontrolle weiterer signifikanter Merkmale untersucht.

Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau von 5 % festgelegt.

3.2 Patientenkollektiv der Prospektivstudie

In diese Studie wurden sämtliche HIV-infizierte Patienten der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt eingeschlossen, die im Jahr 1996 mit der Einnahme antiretroviraler Therapie erstmals begonnen haben und bei denen mindestens eine ambulante Blutdruckmessung dokumentiert wurde.

Ausgeschlossen wurden Patienten ohne genaue Angaben zu Start, Dauer und Art der antiretroviralen Therapie seit 1996.

Die Datensammlung erfolgte bis zu spezifischen Endpunkten; diese waren:

- das Ereignis „Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, deren Diagnose oder der Beginn einer antihypertensiven Behandlung“,

bzw. bei aHT-frei verbliebenen Patienten die zensierten Endpunkte:

- Ende des Beobachtungszeitraumes ,
- „lost to follow up“, wenn etwa durch einen Wechsel des Therapiezentrums zu dem Patienten keine Folgedaten mehr erhoben werden konnten und
- Tod des Patienten.

3.2.1 Datendokumentation der Prospektivstudie

Die Daten für diese Studie wurden ebenfalls ab Februar 2008 aus Patientenakten, elektronischen Datenbanken und Befundabfragesystemen der Infektionsambulanz abstrahiert und analog zur Querschnittstudie anonymisiert in einer elektronischen Datenbank dokumentiert. Die Erhebung soziodemographischer Angaben, HIV-bezogener Informationen sowie blutdruckrelevanter Daten erfolgte auch hier nach den gleichen Prinzipien wie bei der Querschnittstudie. In der Auswertung lag jedoch besonderes Gewicht auf der Ermittlung der Werte zum Therapie- bzw. Beobachtungsbeginn und den jeweiligen Endpunkten. Hierzu wurden die für diese Zeitpunkte vorliegenden relevanten Werte erhoben und, sofern nicht vorhanden, die zu diesem Datum nächstgelegenen entsprechenden Werte erfasst. Die maximale zeitliche Differenz wurde mit 12 Monaten festgelegt. Für die Ermittlung des Endpunktes Hypertonie und dessen zeitliche Festlegung wurden bei Auftreten eines systolischen Wertes ≥ 140 mmHg oder eines diastolischen Wertes ≥ 90 mmHg sämtliche Folgemessungen gemittelt. War dieser Mittelwert $\geq 140/90$ mmHg, wurde die Diagnose Hypertonie gestellt und der Endpunkt „arterielle Hypertonie“ auf das Datum der zugrunde liegenden Einzelmessung festgelegt. Ergab sich nach diesem Procedere keine Hypertoniediagnose, endete die Datendokumentation mit einem der Endpunkte „Normotonie“.

3.2.2 Statistische Auswertung der Daten der Prospektivstudie

Auch alle Daten der Prospektivstudie wurden zunächst in Microsoft Office Excel (2003) tabellarisch gesammelt; für die statistische Auswertung erfolgte die Übertragung in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 19.0. Um die erhobenen Daten in ein SPSS-Format zu bringen wurden geeignete Datentransformationen durchgeführt.

Die erhobenen Patientenmerkmale (kategorial/metrisch) wurden bezüglich ihrer Häufigkeiten und Verteilungen analysiert und tabellarisch festgehalten.

Mit Hilfe einer Schätzung nach Kaplan-Meier wurden empirisch beobachtete Eintritte des Endpunktes „arterielle Hypertonie“ in Survivalfunktionen dargestellt¹⁰⁹ und zwar sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für verschiedene Gruppierungen der Patienten nach kategorialen Merkmalen. Um festzustellen, ob sich für die Patienten in den unterschiedlichen Kategorien auch signifikant unterschiedliche Survivalkurven ergaben, kam der Log-Rank-Test zur Anwendung mit einem Signifikanzniveau von 5 % ($p \leq 0,05$).

Schließlich erfolgte eine Regressionsanalyse für den Eintritt von arterieller Hypertonie anhand eines Cox-Modells, welches das Risiko modelliert, dass im nächsten Moment das Ereignis „arterielle Hypertonie“ eintritt, wenn es bisher nicht eingetreten ist.¹¹⁰ Dabei kam ein erweitertes Cox-Modell zum Einsatz, das auch zeitabhängige Covariate erlaubt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Querschnittstudie

4.1.1 Merkmalsausprägungen im Patientenkollektiv der Querschnittstudie und univariate Analysen zur Zielvariablen aHT

Zum angegebenen Beobachtungszeitraum waren insgesamt 668 HIV-infizierte Patienten in der Infektionsambulanz in Behandlung und damit primär relevant für den Studieneinschluss. Nach Durchsicht aller Akten und elektronischer Daten mussten aufgrund der nicht erfüllten Einschlusskriterien „ambulante Blutdruckmessung“ oder „vollständige Angaben zur Therapie“ 79 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, so dass schließlich Daten von insgesamt 589 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten. 250 Patienten (42,4 %) entfielen auf die Gruppe der hypertensiven Patienten, 339 (57,6 %) auf die Gruppe der normotensiven Patienten.

Die charakteristischen Merkmale dieses Patientenkollektivs und ihre Ausprägungen im gesamten Kollektiv sowie in den beiden Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten sind in den Tabellen 4.1-1 bis 4.1-4 zusammengefasst. Diese zeigen jeweils Mediane und IQR (interquartile range) bei metrischen Merkmalen, die Verteilung auf die einzelnen Kategorien bei den kategorialen Merkmalen und zu jedem Merkmal das Ergebnis eines entsprechenden Tests auf Unabhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit.

Demographische Daten

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patientenkollektiv (n=339)	Signifikanz-Test	p-Wert MH-OR
Alter (Jahre)					
Median (IQR)	45 (39-55)	51 (43-60)	43 (36-48)	M-W-U	<0,001
Min/Max	19-82	22-82	19-79		
Geschlecht					
• Frauen	123 (20,9%)	30 (12%)	93 (27,4%)	CHI2	<0,001
• Männer	466 (79,1%)	220 (88%)	246 (72,6%)	M-H	
Ethnie					
• Kaukasisch	488 (82,9%)	230 (92%)	258 (76,1%)	CHI2	<0,001
• Schwarz	64 (10,9%)	16 (6,4%)	48 (14,2%)		
• Sonstige	37 (6,3%)	4 (1,6%)	33 (9,7%)		

Tabelle 4.1-1: Demographische Daten

Sozio-demographische Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (MH-OR: Odds Ratio nach Mantel-Haenszel).

123 (20,9 %) der insgesamt 589 Patienten waren Frauen, 466 (79,1 %) waren Männer.

Der Hauptanteil der Patienten, nämlich 488 (82,9 %) war kaukasischen Ursprungs, 64 Patienten (10,9 %) waren schwarz. Nur 26 (4,4 %) waren asiatischer, der kleinste Teil mit 11

Patienten (1,9 %) war hispanischer Herkunft. Die beiden letzten Kategorien wurden wegen der geringen Zahl der Patienten zur Kategorie Sonstige zusammengefasst.

Der Altersmedian im Gesamtkollektiv lag bei 45 Jahren (Streubreite: 19-82 Jahre).

Univariate Tests der drei Merkmale Geschlecht, Ethnie und Alter gegen die Zielvariable aHT (arterielle Hypertonie j/n) zeigten, dass sich ihre Verteilungen in den beiden Grundgesamtheiten der hypertonen zu normotonen Patienten signifikant unterschieden.

Infektionsbezogene Daten

Die Dauer der HIV-Infektion seit Erstdiagnose lag im Median bei 9 Jahren (Spannbreite: 0-26 Jahre). Die Mediane für die Infektionsdauer in den Gruppen „aHT“ und „keine aHT“ sind signifikant unterschiedlich und betragen 10,5 und 8 Jahre.

Gruppierungen der Patienten nach „Infektionsdauer kleiner oder größer/gleich einem bestimmten Grenzwert“ (hier 4, 8, 9, 10, 12, 14, 16 Jahre) zeigten signifikante Unterschiede bzgl. „aHT“ ab dem Schwellenwert von 9 Jahren, mit der höchsten Signifikanz bei einem Schwellenwert für die Infektionsdauer von 12 Jahren.

189 Patienten (32,1 %) konnten im Beobachtungszeitraum einem Stadium CDC C3 zugeordnet werden. Die Mediane für die höchste jemals gemessene Viruslast eines Patienten bzw. der Viruslast zum Untersuchungsdatum lagen bei 94.189 cp/ml respektive < 50 cp/ml. Für die niedrigste jemals gemessene Zahl der CD4-Helferzellen bzw. für deren Zahl zum Untersuchungsdatum lagen die Mediane bei 180 bzw. bei 442 Zellen/ μ l.

Bezüglich der beiden Gruppen „aHT“ und „keine aHT“ ergaben sich für die Verteilung dieser infektionsbezogenen Werte, wie in Tabelle 4.1-2 ersichtlich, keine signifikanten Unterschiede.

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patientenkollektiv (n=339)	Signif.- Test	p-Wert MH-OR
HIV-Infektionsdauer (Jahre)					
Median (IQR) Min/Max	9 (4-14,5) 0-26	10,5 (4-15,25) 0-24	8 (4-13) 0-26	M-W-U	0,026
Inf.Dauer < 4Jahre >= 4 Jahre	130 (22,1%) 459 (77,9%)	53 (21,2%) 197 (78,8%)	77 (22,7%) 262 (77,3%)	CHI2	0,661
< 8 Jahre >= 8 Jahre	251 (42,6%) 338 (57,4%)	100 (40,0%) 150 (60,0%)	151 (44,5%) 188 (55,5%)	CHI2	0,270
< 9 Jahre >= 9 Jahre	277 (47,0%) 312 (53,0%)	104 (41,6%) 146 (58,4%)	173 (51,0%) 166 (49,0%)	CHI2 M-H	0,023 1,46
< 10 Jahre >= 10 Jahre	305 (51,8%) 284 (48,2%)	114 (45,6 %) 136 (54,4%)	191 (56,3%) 148 (43,7%)	CHI2 M-H	0,010 1,54
< 12 Jahre >= 12 Jahre	360 (61,1%) 229 (38,9%)	134 (53,6%) 116 (46,4%)	226 (66,7%) 113 (33,3%)	CHI2 M-H	<0,001 1,73
< 14 Jahre >= 14 Jahre	425 (72,2%) 164 (27,8%)	166 (66,4%) 84 (33,6%)	259 (76,4%) 80 (23,6%)	CHI2 M-H	0,007 1,64
< 16 Jahre >= 16 Jahre	468 (79,5%) 121 (20,5%)	188 (75,2%) 62 (24,8%)	280 (82,6%) 59 (17,4%)	CHI2 M-H	0,028 1,56
Therapiefreie Infektionsdauer (Jahre)					
Median (IQR) Min/Max	1 (0-5) 0-23	1 (0-5) 0-23	1 (0-5) 0-21	M-W-U	0,360
Stadium CDC C3					
• C3 dokumentiert • C3 nicht dok.	189 (32,1%) 400 (67,9%)	84 (33,6%) 166 (66,4%)	105 (31,0%) 234 (69,0%)	CHI2	0,456
VL maximal (cp/ml)					
Median IQR Min/Max	94.189 19.000-173,257 2-5.011.870	86.822 17.464-247.525 50-1.000.000	97.663 19.953-281.838 2-5.011.870	M-W-U	0,302
VL zum Untersuchungsdatum (cp/ml)					
Median IQR Min/Max	50 50-125 50-500.000	50 50-113,5 50-500.000	50 50-155,0 50-500.000	M-W-U	0,397
CD4-Zellen Nadir (Zellen/µl)					
Median IQR Min/Max	180 73-277 0-899	169 76-252 0-899	190 70-190 0-843	M-W-U	0,252
CD4-Zellen Untersuchungsdatum (Zellen/µl)					
Median IQR Min/Max	442 300-611 7- 2.076	444 286,5-646 7-2.076	440 312-441 7-1.719	M-W-U	0,838

Tabelle 4.1-2: Infektionsbezogene Daten

HIV-infektionsbezogene Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (MH-OR: Odds Ratio nach Mantel-Haenszel).

Daten mit Bezug auf die antiretroviralen Therapieregime

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patientenkollektiv (n=339)	Signif.- Test	p-Wert MH-OR
Therapiedauer (Jahre)					
Median (IQR) Min/Max	6,0 (2,0-11,0) 0-19,0	7,0 (2,0 – 11,0) 0-19,0	6,0 (1,0 – 10,0) 0-19,0	M-W-U	0,052
Ther.Dauer 0 Jahre > 0 Jahre	101 (17,1%) 488 (82,9%)	41 (16,4%) 209 (83,6%)	60 (17,7%) 279 (82,3%)	CHI2	0,679
< 4 Jahre ≥ 4 Jahre	206 (35,0%) 383 (65,0%)	80 (32,0%) 170 (68,0%)	126 (37,2%) 213 (62,8%)	CHI2	0,194
< 8 Jahre ≥ 8 Jahre	335 (56,9%) 254 (43,1%)	134 (53,6) 116 (46,4%)	201 (59,3%) 138 (40,7%)	CHI2	0,168
< 9 Jahre ≥ 9 Jahre	370 (62,8%) 219 (37,2%)	144 (57,6%) 106 (42,4%)	226 (66,7%) 113 (33,3%)	CHI2 M-H	0,024 1,47
< 10 Jahre ≥ 10 Jahre	400 (67,9%) 189 (32,1%)	154 (61,6%) 96 (38,4%)	246 (72,6%) 93 (27,4%)	CHI2 M-H	0,005 1,65
< 12 Jahre ≥ 12 Jahre	488 (82,9%) 101 (17,1%)	197 (78,8%) 53 (21,2%)	291 (85,8%) 48 (14,2%)	CHI2 M-H	0,025 1,63
< 14 Jahre ≥ 14 Jahre	540 (91,7%) 49 (8,3%)	226 (90,4%) 24 (9,6%)	314 (92,6%) 25 (7,4%)	CHI2	0,334
< 16 Jahre ≥ 16 Jahre	568 (96,4%) 21 (3,6%)	242 (96,8%) 8 (3,2%)	326 (96,2%) 13 (3,8%)	CHI2	0,681
Therapie					
• ART-naiv	86 (14,6%)	36 (14,4%)	50 (14,7%)	CHI2	0,906
• ART-erfahren	503 (85,4%)	214 (85,6%)	289 (85,3%)		
Kum. Einnahmemonate ART Median (IQR) Min/Max	111 (28,0-214,0) 0-452	125 (37-232)	96 (22-197,5)	M-W-U	0,050
Therapieintensität (kum. Einnahmemonate ART/Therapiedauer)					
Median (IQR) Min/Max	20,9 (16,8-23,4) 0,11-37	21 (17,1-23,9) 0,11-37	20,6(16-23,2) 0,6-34	M-W-U	0,062
ART-Gruppen					
• ART-naiv	86 (14,6%)	36 (14,5%)	50 (14,8%)	CHI2	0,620
• NRTI+NNRTI	153 (26,0%)	66 (27,0%)	87 (25,7%)		
• NRTI+PI	93 (15,8%)	33 (13,3%)	60 (17,8%)		
• NRTI+NNRTI+PI	242 (41,1%)	109 (43,8%)	133 (39,3%)		
• NRTI only	15 (2,5%)	6 (2,0%)	9 (2,4%)		

Tabelle 4.1-3.1: Therapiebezogene Daten -1

Charakteristika der antiretroviralen Therapie der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (MH-OR: Odds Ratio nach Mantel-Haenszel).

Im Zeitraum der Datenerhebung waren 86 Patienten (14,6 %) bezüglich der HIV-Infektion therapienaiv, 503 Patienten waren therapieerfahren. Diese Kategorisierung zeigte sich als nicht signifikant bzgl. „aHT“. Die Verteilung der kumulierten Einnahmemonate (kum. ART) aller antiretroviralen Medikamentengruppen (Median 111; IQR: 28-214 Mon.) unterschied sich dagegen signifikant zwischen den hypertonen (Median 125; IQR: 37-232 Mon.) und den normotonen Patienten (Median 96; IQR: 22-197 Mon.).

Nicht signifikant in Bezug auf „aHT“ war die Therapieintensität, definiert als „kum. ART geteilt durch Therapiedauer“. Der Median für die Therapiedauer lag bei 6,0 Jahren (IQR: 2,0-11,0 Jahre); die Therapiedauer lag im Trend ($p = 0,052$) bei den hypertonen Patienten (Median 7,0; IQR: 7,0-11,0 Jahre) höher als bei den normotonen Patienten (Median 6,0; IQR: 1,0-10,0 Jahre).

Gruppierungen der Patienten nach „Therapiedauer kleiner oder größer/gleich einem bestimmten Grenzwert (hier 4, 8, 9, 10, 12, 14, 16 Jahre) zeigten signifikante Unterschiede bzgl. „aHT“ ab dem Schwellenwert von 9 Jahren, mit der höchsten Signifikanz bei einem Schwellenwert für die Therapiedauer von 10 Jahren. Bei den Grenzwerten von 14 und 16 Jahren besteht kein signifikanter Unterschied mehr.

	Keine ART	86	
NRTI-erfahren 503	NRTI	15	NNRTI-erfahren 395 PI-erfahren 335
	NRTI + NNRTI	153	
	NRTI + NNRTI + PI	242	
	NRTI + PI	93	

Abb. 4.1-1: ART-Gruppen

Aufschlüsselung der 589 Patienten der Studienpopulation nach ihrer Erfahrung mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamentengruppen

Die Aufteilung der Patienten nach verschiedenen Therapieregimen (ART-Gruppen) zeigte, dass praktisch alle therapieerfahrenen Patienten Erfahrung mit NRTI hatten und zwar in Kombination mit NNRTI oder PI oder mit beiden. 153 Patienten (26,0 %) hatten Erfahrung mit NRTI+NNRTI, 93 Patienten (15,8 %) mit NRTI+PI; die größte Gruppe bildeten die 242 Patienten (41,1 %), die bereits Erfahrung mit NRTI, NNRTI und PI vorwiesen.

Auch für diese Kategorisierung nach ART-Gruppen ergab die univariate Analyse keine signifikant unterschiedlichen Verteilungen bezüglich der hypertonen bzw. normotonen Teilkollektive.

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patientenkollektiv (n=339)	Signif.- Test	p-Wert MH-OR
NRTI					
• NRTI-naiv	86 (14,6%)	36 (14,4%)	50 (14,7%)	CHI2	0,906
• NRTI-erfahren	503 (85,4%)	214 (85,6%)	289 (85,3%)		
Kum. Einnahmemonate NRTI Median (IQR) Min/Max	63 (13,0-117,0) 0-210	73,5 (15,6-126,1) 0-208	57,0 (11,0-107,0) 0-210	M-W-U	0,068
Kum. NRTI = 0 Mon > 0 Mon	86 (14,6%) 503 (85,4%)	36 (14,4%) 214 (85,6%)	50 (14,7%) 289 (85,3%)	CHI2	0,906
< 24 Mon >= 24 Mon	182 (30,9%) 407 (69,1%)	73 (29,2%) 177 (70,8%)	109 (32,2%) 230 (67,8%)	CHI2	0,443
< 48 Mon >= 48 Mon	256 (43,5%) 333 (56,5%)	100 (40,0%) 150 (60,0%)	156 (46,0%) 183 (54,0%)	CHI2	0,145
< 72 Mon >= 72 Mon	315 (53,5%) 274 (46,5%)	123 (49,2%) 127 (50,8%)	192 (56,6%) 147 (43,4%)	CHI2	0,074
< 96 Mon >= 96 Mon	389 (66,0%) 200 (34,0%)	154 (61,6%) 96 (38,4%)	235 (69,3%) 104 (30,7%)	CHI2 M-H	0,050 1,41
< 120 Mon >= 120 Mon	450 (76,4%) 139 (23,6%)	179 (71,6%) 71 (28,4%)	271 (79,9%) 68 (20,1%)	CHI2 M-H	0,018 1,58
NNRTI					
• NNRTI-naiv	194 (32,1%)	75 (30%)	119 (35,1%)	CHI2	0,193
• NNRTI-erfahren	395 (67,1%)	175 (70%)	220 (64,9%)		
Kum. Einnahmemonate NNRTI Median (IQR) Min/Max	14,5 (0-47,5) 0-133	17,8(17,8-54,3) 0-133	14 (0-45) 0-117	M-W-U	0,217
Kum. NNRTI = 0 Mon > 0 Mon	194 (32,1%) 395 (67,1%)	75 (30,0%) 175 (70,0%)	119 (35,1%) 220 (64,9%)	CHI2	0,193
< 24 Mon >= 24 Mon	335 (56,9%) 254 (43,1%)	138 (55,2%) 112 (44,8%)	197 (58,1%) 142 (41,9%)	CHI2	0,481
< 48 Mon >= 48 Mon	444 (75,4%) 145 (24,6%)	180 (72,0%) 70 (28,0%)	264 (77,9%) 75 (22,1%)	CHI2	0,102
< 72 Mon >= 72 Mon	508 (86,2%) 81 (13,8%)	212 (84,8%) 38 (15,2%)	296 (87,3%) 43 (12,7%)	CHI2	0,381
< 96 Mon >= 96 Mon	556 (94,4%) 33 (5,6%)	232 (92,8%) 18 (7,2%)	324 (95,6%) 15 (4,4%)	CHI2	0,148
PI					
• PI-naiv	254 (43,1%)	108 (43,2%)	146 (43,1%)	CHI2	0,974
• PI-erfahren	335 (56,9%)	142 (56,8%)	193 (56,9%)		
Kum. Einnahmemonate PI Median (IQR) Min/Max	9,5 (0-55,0) 0-151	15 (0-70,1) 0-145	7,5 (0-50) 0-151	M-W-U	0,246
Kum. PI = 0 Mon > 0 Mon	254 (43,1%) 335 (56,9%)	108 (43,2%) 142 (56,8%)	146 (43,1%) 193 (56,9%)	CHI2	0,974
< 24 Mon >= 24 Mon	340 (57,7%) 249 (42,3%)	134 (53,6%) 116 (46,4%)	206 (60,8%) 133 (39,2%)	CHI2	0,082
< 48 Mon >= 48 Mon	424 (72,0%) 165 (28,0%)	172 (68,8%) 78 (31,2%)	252 (74,3%) 87 (25,7%)	CHI2	0,139
< 72 Mon >= 72 Mon	471 (80,0%) 118 (20,0%)	191 (76,4%) 59 (23,6%)	280 (82,6%) 59 (17,4%)	CHI2	0,063
< 96 Mon >= 96 Mon	511 (86,8%) 78 (13,2%)	211 (84,4%) 39 (15,6%)	300 (88,5%) 39 (11,5%)	CHI2	0,147

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patientenkollektiv (n=339)	Signif.- Test	p-Wert MH-OR
Andere ART					
• Andere ART- naiv	567 (96,3%)	243 (97,2%)	324 (95,6%)	CHI2	0,304
• Andere ART- erfahren	22 (3,7%)	7 (2,8%)	15 (4,4%)		

Tabelle 4.1-3.2: Therapiebezogene Daten-2

Charakteristika der antiretroviralen Therapie der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (MH-OR: Odds Ratio nach Mantel-Haenszel).

Weitere Aufteilungen des Gesamtkollektivs wurden vorgenommen nach Patienten mit NRTI-Erfahrung (503 Patienten, 85,4 %) und ohne, Patienten mit NNRTI-Erfahrung (395 Patienten, 67,1 %) und ohne, sowie Patienten mit PI-Erfahrung (335 Patienten, 56,9 %) und ohne PI-Erfahrung.

Festgehalten wurden dazu jeweils die kumulierten Einnahmedauern der entsprechenden Medikamentengruppe in Monaten. Die Verteilungen dieser kumulierten Einnahmedauern unterschieden sich jedoch bei keiner der drei Medikamentengruppen signifikant bzgl. der Gruppe der hypertensiven und der normotensiven Patienten.

Nur ein geringer Anteil von 22 Patienten (3,7 %) hatte bislang Erfahrung mit neuartigen Substanzen neben den oben genannten Medikamentengruppen. Diese Gruppe wurde in den statistischen Analysen nicht weiter betrachtet, da sie zu wenig Patienten umfasste; außerdem hatten alle diese Patienten Erfahrungen auch mit den oben genannten Medikamentengruppen und wurden dort entsprechend berücksichtigt.

Gruppierungen der Patienten nach Grenzwerten zur Einnahmedauer der jeweiligen Medikamentengruppen (hier 0, 24, 48, 72, 96 und 120 Monate) zeigten signifikante Unterschiede bezüglich „aHT“ nur ab dem Schwellenwert von 96 Monaten kumulativer NRTI-Einnahme. Bei den kumulativen NNRTI- bzw. PI-Einnahmen zeigten sich hier weder ein Trend noch ein klarer Schwellenwert (s: Tab: 4.1-3.2).

Daten zu bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patienten- kollektiv (n=339)	Signif. Test	p-Wert MH-OR
Geschlechtsspezifisches Altersrisiko					
• Kein Risiko	311 (52,8%)	89 (35,6%)	222 (65,5%)	CHI2	<0,001
• Alter \geq 45 + m Alter \geq 55 + w	278 (47,2%)	161 (64,4%)	117 (34,5%)	M-H	3,43
BMI (kg/m²)					
Median (Quartilen) Min/Max	23,7 (21,6-26,3) 14-59	25,1(22,68-27,95) 15-52	23 (21,10-24,95) 14-59	M-W-U	<0,001
Adipositas					
• Adipositas nicht dokumentiert (BMI \leq 30 kg/m ²)	528 (89,6%)	207 (83,7%)	321 (95,5%)	CHI2	<0,001
• Adipositas dokumentiert (BMI > 30 kg/m ²)	51 (8,7%)	39 (15,6%)	12 (3,5%)	M-H	5,03
Waist-Hip Ratio					
Median (IQR) Min/Max	0,94 (0,87-1,0) 0,68-1,29	0,98 (0,915-1,03) 0,78-1,29	0,91 (0,85-0,97) 0,68-1,29	M-W-U	<0,001
Geschlechtsspezifisches waist/hip-Risiko					
- WH-Risiko nicht dokumentiert	243 (41,8%)	80 (32%)	163 (48,1%)	CHI2	<0,001
- WH-R \geq 0,9 + m oder WH-R \geq 0,85 + w	346 (58,7%)	170 (68%)	176 (51,9%)	M-H	1,97
Lipohypertrophie					
• Lipohypertrophie dokumentiert	103 (17,5%)	55 (22%)	48 (14,2%)	CHI2	0,013
• Lipohypertrophie nicht dokumentiert	486 (82,5%)	195 (78%)	291 (85,8%)	M-H	0,58
Lipoatrophie					
• Lipoatrophie dokumentiert	113 (19,2%)	55 (22%)	58 (17,1%)	CHI2	0,136
• Lipoatrophie nicht dokumentiert	476 (80,8%)	195 (78%)	281 (82,9%)		
Lipodystrophie					
• Lipodystrophie dokumentiert	148 (25,1%)	75 (30%)	73 (21,5%)	CHI2	0,019
• Lipodystrophie nicht dokumentiert	441 (74,9%)	175 (70%)	266 (78,5%)	M-H	0,64
Gesamtcholesterin (mg/dl)					
Median (IQR) Min/Max	194 (266-224) 83-398	202 (174-230) 91-398	189 (160-220) 83-355	M-W-U	<0,001
LDL (mg/dl)					
Median (IQR) Min/Max	107 (85-135) 11-274	113 (90-138) 11-274	104 (81-132) 17-214	M-W-U	0,016
HDL (mg/dl)					
Median (IQR) Min/Max	48 (39-59) 6-158	47 (39-59) 13-158	48 (38-59) 6-156	M-W-U	0,748
Triglyceride (mg/dl)					
Median (IQR) Min/Max	152 (99-230) 27-1.896	160 (116-263) 45-1853	143 (88-217) 27-1896	M-W-U	<0,001

	Gesamtes Patientenkollektiv (n=589)	Hypertensives Patientenkollektiv (n=250)	Normotensives Patienten- kollektiv (n=339)	Signif. Test	p-Wert MH-OR
Dyslipidämie					
- Dyslipidämie nicht dokumentiert	288 (48,9%)	109 (43,6%)	179 (52,8%)	CHI2	0,027
- Dyslipidämie dokumentiert	301 (51,1%)	141 (56,4%)	160 (47,2%)	M-H	1,44
Nikotin-Konsum					
- Konsum nicht dokumentiert	255 (43,3%)	109 (43,6%)	146 (43,1%)	CHI2	0,897
- Konsum dokumentiert	334 (56,7%)	141 (56,4%)	193 (56,9%)		
Packyears					
Median (IQR)	6 (0-25)	10 (0-29)	5 (0-25)	M-W-U	0,420
Min/Max	0-105	0-100	0-105		
Alkohol					
• kein, selten, geleg. C2	455 (77,2%)	191 (76,4%)	264 (77,9%)	CHI2	0,673
• höherer C2 Konsum	134 (22,8%)	59 (23,6%)	75 (22,1%)		
Familienanamnese					
- negativ oder nicht dokumentiert	516 (87,6%)	216 (86,4%)	300 (88,5%)	CHI2	0,446
- positiv	73 (12,4%)	34 (13,6%)	39 (11,5%)		
Diabetes mellitus					
- Diabetes mell. nicht dok.	550 (93,4%)	223 (89,2%)	327 (96,5%)	CHI2	<0,001
- Diabetes mellitus dokumentiert	39 (6,6%)	27 (10,8%)	12 (3,5%)	M-H	3,30
CVE Cardiovasculäre Erkrankung					
- CVE nicht dokumentiert	457 (77,6%)	165 (66,0%)	292 (86,1%)	CHI2	<0,001
- CVE dokumentiert	132 (22,4%)	85 (34%)	47 (13,9%)	M-H	3,20

Tabelle 4.1-4: Daten zu bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie

Charakteristika hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für die Entwicklung einer aHT in der gesamten Studienpopulation sowie in den Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten; univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (MH-OR: Odds Ratio nach Mantel-Haenszel).

Tabelle 4.1-4 zeigt die Daten, die im untersuchten Patientenkollektiv zu den bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie erhoben wurden. Die durchgeführten univariaten Analysen ergaben, dass sich die Werte zu den meisten dieser Risikofaktoren bezüglich der Zielvariablen arterieller Bluthochdruck (aHT/nicht aHT), wie aus allgemeinen Untersuchungen zur arteriellen Hypertonie bekannt, signifikant unterschiedlich verteilen.

Ein geschlechtsspezifisches Altersrisiko für aHT, bei Männern älter als 45 und Frauen älter als 55 Jahre⁹⁹, war bei 278 Patienten (47,2 %) gegeben; es lag in der Gruppe der hypertonen Patienten mit 64 % deutlich höher vor als in der Gruppe der normotensiven Patienten.

Der mediane BMI lag bei 23,7 kg/m² (Spannbreite: 14-59 kg/m²) mit einem Anteil von 51 adipösen Patienten (8,7 %). 39 dieser Adipositasfälle wurden in der Gruppe aHT registriert; ihr Anteil (15,6 %) lag dort deutlich höher als in der „nicht aHT“-Gruppe (3,5 %)

Die Waist-Hip Ratio betrug im Mittel 0,94 mit einer Spannbreite von 0,68 bis 1,29; 346 Patienten (58,7 %) erreichten Werte jenseits der durch die WHO vorgeschlagenen geschlechtsspezifischen Grenzen. Mit 68 % trat dieses geschlechtsspezifische WH-Risiko in der aHT Gruppe wesentlich stärker auf als in der Gruppe der normotonen Patienten (51,9 %). Allerdings fehlten hier für 91 der 589 Patienten die entsprechenden Messdaten.

Der Anteil an Diabetikern belief sich auf 39 (6,6 %). Im hypertensiven Patientenkollektiv lag ihr Anteil bei 27 (10,8 %) Patienten, im normotensiven bei 12 (3,5 %). Eine kardiovaskuläre Vorerkrankung war bei 132 Patienten (22,4 %) bekannt; in der Gruppe der Hypertoniker waren es 85 (34 %), in der Gruppe der normotensiven Patienten 47 (13,9 %).

Geschlechtsspezifisches Altersrisiko, BMI, Adipositas, Waist-Hip Ratio, geschlechtsspezifisches WH-Risiko, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigten sich so in univariaten Analysen alle als hochsignifikant gegen die Zielvariable aHT.

Eine positive Familienanamnese (Hypertoniker unter den erstgradigen Verwandten) erwies sich als nicht signifikant.

Bei 148 Patienten (25,1 %) war eine Lipodystrophie bekannt, 103 Betroffene (17,5 %) zeigten eine Fettverteilungsstörung im Sinne einer Lipohypertrophie, 113 (19,2 %) zeigten eine Lipotrophie; die Verteilung der Merkmale bezüglich der Gruppen aHT/nicht aHT war für die Lipotrophie nicht signifikant unterschiedlich, für die Lipohypertrophie und das übergeordnete Merkmal Lipodystrophie aber signifikant unterschiedlich.

Insgesamt konnte bei 301 Patienten (51,1 %) eine Dyslipidämie festgestellt werden. Diese und die zugehörigen Einzelwerte Gesamtcholesterin, LDL und Triglyceride waren signifikant abhängig von der Gruppenzugehörigkeit aHT/nicht aHT. Die Werte für HDL waren davon unabhängig.

334 Patienten (56,7 %) konsumierten jemals oder zum Zeitpunkt der Datenerhebung Nikotin, 56,4 % in der Gruppe aHT, 56,9 % in der Gruppe der nicht-aHT Patienten. Der Nikotinkonsum zeigte im vorliegenden Patientenkollektiv weder in der Betrachtung Raucher/Nichtraucher noch nach dem Messwert „Packyears“ signifikante Unterschiede bezüglich der hypertensiven und normotensiven Patienten.

134 (22,8 %) der Patienten wiesen einen früheren oder bestehenden Alkoholabusus auf; auch dieses Merkmal zeigte sich in Bezug auf Bluthochdruck im untersuchten Kollektiv nicht signifikant.

4.1.2 Multivariate Analysen zur Zielvariablen aHT

Für multivariate Analysen wurde die binäre logistische Regression eingesetzt.

Bei der Modellbildung wurde dabei schrittweise vorgegangen:

Ein erstes Modell zeigte, dass mit den infektions- und therapiebezogenen, univariat signifikanten Merkmalen als Prädiktoren lediglich die Variable Infektionsdauer ≥ 12 Jahre mit $p = 0,040$ signifikant war. Ihre Odds Ratio von 1,564 besagte, dass die Chance an aHT zu leiden für Patienten mit einer Infektionsdauer von 12 oder mehr Jahren etwa 1,6 mal so hoch war wie für Patienten mit einer Infektionsdauer von unter 12 Jahren.

Variablen in der Gleichung									
	Regressions- Koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	aOR	95% Konfidenzintervall für aOR		VIF
							Unterer Wert	Oberer Wert	
infd_12(1)	,447	,218	4,218	1	,040	1,564	1,021	2,397	1,401
td_10(1)	,259	,222	1,361	1	,243	1,296	,838	2,004	1,394
art_int	,027	,016	2,648	1	,104	1,027	,995	1,060	1,009
Konstante	-1,127	,347	10,566	1	,001	,324			

infd_12 (Infektionsdauer ≥ 12 Jahre), td_10 (Therapiedauer ≥ 10 Jahre, art_int (Therapieintensität).

Tabelle 4.1-5: Logistische Regression: Risikofaktoren für arterielle Hypertonie

Start-Modell mit infektions- und therapiebezogenen Parametern

Das Modell wurde dann erweitert um die in den univariaten Analysen als signifikant ermittelten demographischen Daten Alter, Geschlecht und Ethnie sowie um Risikofaktoren für die Entwicklung von Bluthochdruck. Dies waren die Merkmale BMI, Adipositas, CVE bekannt, Diabetes mellitus, Lipohypertrophie, Lipodystrophie, WH-Ratio, geschlechts-spezifisches WH-Risiko, Cholesterin-gesamt, LDL, Triglyceride und Dyslipidämie. Die Variablen zur Waist-Hip Ratio wurden wegen zu vieler fehlenden Werte nicht in das Modell aufgenommen, da sie die Zahl der Fälle, die ins Modell einbezogen werden konnten um mehr als 90 reduziert hätten und mit $p = 0,148$ auch als Prädiktor nicht signifikant waren.

Die übrigen Variablen wurden auf Korrelation und Kollinearität geprüft. Eine hohe Kollinearität ergab sich für Cholesterin-gesamt und LDL; es korrelierten stark: BMI und Adipositas sowie Lipohypertrophie und Lipodystrophie. Es wurden dann jeweils die Parameter ins Modell aufgenommen, die in Tests die Modellgüte deutlich verbesserten bzw. aus Sicht der Aufgabenstellung interessanter waren. Infektionsdauer ≥ 12 Jahre und Therapiedauer ≥ 10 Jahre hatten gemeinsam im Modell jeweils einen p-Wert größer 0,05,

einzelnen hatte Therapiedauer ≥ 10 Jahre einen p-Wert = 0,045 (VIF = 1,351), Infektionsdauer ≥ 12 Jahre aber einen p-Wert = 0,051 (VIF = 1,231).

Durch fehlende Werte in verschiedenen metrischen Parametern verblieben von 589 Patienten schließlich 534 im Modell. Der Wegfall dieser 55 Fälle kann aber als „non informative censoring“ gesehen werden, da für diese Gruppe die charakteristischen Merkmale weitestgehend mit denen des Gesamtkollektivs übereinstimmen:

- Anteil der hypertensiven Patienten: 45,5 % (im Gesamtkollektiv 42,4 %)
- Altersmedian: 45 Jahre (GK: 45 Jahre)
- Anteil Männer: 90 % (GK: 80 %)
- Anteil kaukasisch: 89 % (GK: 83 %)
- Median für HIV-Infektionsdauer: 9,9 Jahre (GK: 9 Jahre)
- Median für Therapiedauer: 5 Jahre (GK: 6 Jahre)
- Anteil von Patienten mit Stadium CDC C3 im Beob.-Zeitraum: 34 % (GK: 32,1 %)

Das optimierte Modell (bewertet nach dem Gütemaß -2Log-Likelihood und dem Prozentsatz richtiger Vorhersagen für die Zuordnung zu aHT in der Klassifizierungstabelle) enthielt schließlich folgende Prädiktoren:

Variablen in der Gleichung

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	aOR	95% Konfidenzintervall für aOR		VIF
							Unterer Wert	Oberer Wert	
							td_10(1)	,499	
alter	,049	,010	23,117	1	,000	1,051	1,030	1,072	1,401
geschlecht(1)	,861	,288	8,930	1	,003	2,365	1,345	4,160	1,187
kauk(1)	,598	,325	3,385	1	,066	1,818	,962	3,437	1,296
bmi	,150	,029	27,168	1	,000	1,162	1,098	1,229	1,123
lipodystr.(1)	-,237	,261	,830	1	,362	,789	,473	1,314	1,314
ldl	,000	,003	,015	1	,902	1,000	,994	1,005	1,096
trigl	-,001	,001	,563	1	,453	,999	,998	1,001	1,142
fam(1)	,360	,298	1,460	1	,227	1,434	,799	2,571	1,039
dm(1)	,674	,452	2,221	1	,136	1,962	,809	4,761	1,111
cve_bekannt(1)	1,001	,248	16,300	1	,000	2,720	1,673	4,421	1,128
Konstante	-7,814	,904	74,711	1	,000	,000			

td_10 (Therapiedauer \geq 10Jahre), alter, geschlecht, kauk (Ethnie kaukasisch), bmi (Body Mass Index), lipodystrophie, ldl, trigl, fam (positive Familienanamnese bzgl. aHT), dm (Diabetes mellitus), cve_bekannt (dokumentierte kardiovaskuläre Vorerkrankungen).

Tabelle 4.1-6: Logistische Regression: Risikofaktoren für arterielle Hypertonie

Für die Variablen mit signifikantem ($p < 0,05$) Einfluss auf das Modell ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Chance (Odds-Ratio), an arterieller Hypertonie zu leiden

- stieg mit dem Alter um 1,051 multiplikativ pro Jahr
- war bei Männern 2,36 mal so hoch wie bei Frauen
- stieg mit dem BMI um 1,16 multiplikativ pro Einheit
- war bei bekannten kardiovaskulären Erkrankungen 2,72 mal so hoch wie bei nicht bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung
- war bei einer Therapiedauer von mehr als 10 Jahren 1,65 mal so hoch wie bei einer Therapiedauer von weniger als 10 Jahren

Die restlichen Parameter im Modell trugen zwar zur Modellgüte bei, doch war deren Einfluss nicht ausreichend statistisch abgesichert ($p > 0,05$).

Der Prädiktor „Therapiedauer \geq 10 Jahre“ wurde durch einzelne Hinzunahme der nicht damit korrelierenden infektiös- und therapiebezogenen Merkmale gegen Confounding abgesichert.

4.1.3 Regressionsanalysen zu Risikofaktoren einer arteriellen Hypertonie

Schwerpunkt dieser Arbeit war, einen möglichen direkten Einfluss der therapie- und infektionsbezogenen Parameter in diesem Kollektiv auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nachzuweisen. Die multivariaten Analysen zeigten, dass von den wenigen signifikanten therapie- und infektionsbezogenen Merkmalen aus den univariaten Analysen unter dem Einfluss der Kovariaten, z.B. Alter, Geschlecht,...(siehe Tab. 4.1-6.) nur noch die Therapiedauer als signifikanter Prädiktor im optimalen Modell Bestand hatte.

Deshalb wurde in einem nächsten Schritt untersucht, inwieweit in diesem Kollektiv eventuell ein indirekter Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie über direkte Auswirkungen der Therapie/Infektion auf Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im Sinne einer Wirkungskette gegeben sein könnte. Betrachtet wurden dazu in weiteren binären logistischen Regressionsanalysen Adipositas, bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, Lipodystrophie und Dyslipidämie.

Bei Adipositas, bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen und Diabetes mellitus als abhängige Variablen ergaben sich in diesem Kollektiv für die Merkmale zu Therapie und Infektion als Prädiktoren unter der Kontrolle anderer möglicher Einflussfaktoren (z.B. Alter oder Geschlecht) kein statistisch signifikanter Einfluss.

Für Lipodystrophie als abhängige Variable zeigten sich die kumulative Einnahmedauer von NRTI, NNRTI und PI, die Therapiedauer sowie die Infektionsdauer und der CD4-Nadir univariat signifikant. Da die kumulative NRTI-Einnahmedauer, die Therapiedauer und die Infektionsdauer stark korrelierten und die kumulative NRTI-Einnahmedauer und die Therapiedauer eine hohe Kollinearität aufwiesen, wurde im Folgenden nur die kumulative NRTI-Einnahmedauer ins Modell aufgenommen. Unter dem Einfluss weiterer Kontrollvariablen hatten neben dem Alter nur noch die kumulative Einnahmedauer von NRTI und NNRTI einen signifikanten Einfluss im Regressionsmodell.

Variablen in der Gleichung

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	aOR	95% Konfidenzintervall für aOR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
alter	,033	,011	9,842	1	,002	1,034	1,012	1,055
nnrti_kum	,008	,004	4,260	1	,039	1,008	1,000	1,015
pi_kum	,003	,004	,678	1	,410	1,003	,996	1,010
cd4_nadir	-,002	,001	2,604	1	,107	,998	,996	1,000
C3(1)	-,319	,268	1,417	1	,234	,727	,430	1,229
geschlecht	,483	,316	2,341	1	,126	1,621	,873	3,012
kauk(1)	,295	,357	,683	1	,409	1,343	,667	2,704
nrti_kum	,018	,003	26,502	1	,000	1,018	1,011	1,024
Konstante	-4,807	,644	55,623	1	,000	,008		

alter, nrti_kum, nnrti_kum, pi_kum (kumulative Einnahmedauern von NRTI, NNRTI, PI), cd4_nadir, C3 (HIV-Stadium C3), geschlecht, kauk (Ethnie kaukasisch)

Tab 4.1-7: Logistische Regression für die abhängige Variable „Lipodystrophie“

Für Dyslipidämie zeigten sich die kumulative Einnahmedauer von NRTI und PI sowie die Therapie- und die Infektionsdauer signifikant. Aufgrund der Korrelation zwischen kumulativer NRTI-Einnahmedauer, Infektionsdauer und Therapiedauer und der hohen Kollinearität von Therapiedauer und NRTI-Einnahmedauer wurde nur mit der kumulativen NRTI-Einnahmedauer im Modell weitergerechnet, da dieser Parameter die Modellgüte am stärksten verbesserte. Unter dem Einfluss weiterer Kontrollvariablen zeigte sich dann neben Geschlecht und BMI die kumulative Einnahmedauer von PIs als signifikanter Prädiktor.

Variablen in der Gleichung

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	aOR	95% Konfidenzintervall für aOR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
alter	,011	,009	1,478	1	,224	1,011	,994	1,028
nnrti_kum	,001	,004	,090	1	,764	1,001	,994	1,008
pi_kum	,008	,003	5,142	1	,023	1,008	1,001	1,015
geschlecht	1,043	,245	18,192	1	,000	2,838	1,757	4,583
kauk(1)	,419	,268	2,438	1	,118	1,520	,899	2,570
bmi	,062	,022	7,980	1	,005	1,064	1,019	1,111
nrti_kum	,000	,003	,002	1	,963	1,000	,994	1,006
dm(1)	,564	,401	1,975	1	,160	1,757	,801	3,857
Konstante	-3,376	,658	26,308	1	,000	,034		

alter, nrti_kum, nnrti_kum, pi_kum (kumulative Einnahmedauern von NRTI, NNRTI, PI), geschlecht, kauk (Ethnie kaukasisch), bmi (Body Mass Index), dm (Diabetes mellitus)

Tab. 4.1-8: Logistische Regression für die abhängige Variable „Dyslipidämie“

4.2 Ergebnisse der Prospektivstudie

4.2.1 Patientenkollektiv der Prospektivstudie

Insgesamt 88 Patienten erfüllten nach Durchsicht aller relevanter Akten und elektronischer Datenbanken die in Kap. 3 beschriebenen Einschlusskriterien und konnten in die Studie aufgenommen werden. Im Zuge der Auswertung mussten 8 Patienten von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden, da bereits vor oder zum Beobachtungsbeginn eine arterielle Hypertonie vorlag und damit bereits ein definierter Beobachtungsendpunkt erreicht war. Die endgültige Anzahl der Patienten belief sich demnach auf 80 Teilnehmer.

Die charakteristischen Merkmale dieses Patientenkollektivs und ihre Ausprägungen im gesamten Kollektiv sowie in den beiden Gruppen der Patienten mit Endpunkt Hypertonie und den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“ (Tod, lost to follow up, normoton bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes) sind in den Tabellen 4.2-1 bis 4.2-4 zusammengefasst. Diese zeigen jeweils die Mediane und IQR bei metrischen Merkmalen und die Verteilung auf die einzelnen Kategorien bei den kategorialen Merkmalen.

Bei insgesamt 36 der 80 Patienten (45 %) konnte im Verlauf eine Hypertoniediagnose gestellt werden, 14 Patienten (17,5 %) blieben bis zum Beobachtungsende im August 2008 normotensiv. Im Verlauf der Beobachtung verstarben 7 Patienten (8,75 %). Für 23 Patienten (28,75 %) endete die Datenerhebung vorzeitig durch Verlassen des Therapiezentrums. Diese 44 Patienten (55 %) wurden zum Kollektiv „noch aHT-frei“ zusammengefasst.

Die zensierten Fälle sind in den Tabellen 4.2-1 bis 4.2-4 mit ihren wesentlichen Merkmalen gesondert dargestellt, um zu erkennen, ob die Zensierungen non-informativ sind, d.h. ob davon ausgegangen werden kann, dass für sie die „gleichen“ Risiken für den Eintritt des beobachteten Ereignisses (Hypertonie) bestehen wie für die nicht zensierten Fälle.

Demographische Daten

	Gesamtkollektiv (n= 80)	Ereignisse Hypertonie (n= 36)	Zensierte Fälle "noch aHT-frei" (n= 44)	Normoton bis Beob.- Ende (14)	Lost to follow up (23)	Tod (7)
Alter zum Beobachtungsbeginn (Jahre)						
Median (IQR)	36 (29-41)	37,5 (31-49)	32 (27-40)	32 (30-35)	32 (25-41)	30 (25-41)
Min/Max	8-70	22-70	8-61	8-46	20-61	24-49
Alter zu den Endpunkten (Jahre)						
Median (IQR)	44 (33- 49)	46,5 (37-55)	42 (30,5-			
Min/Max	19-79	31-79	48,25), 19-62			
Geschlecht						
• Männer	63 (78,8%)	32 (88,9%)	31 (70,5%)	11	16	4
• Frauen	17 (21,3%)	4 (11,1%)	13 (29,5%)	3	7	3
Kaukasisch						
• Nicht Kaukas.	14 (17,5%)	1 (2,8%)	13 (29,5%)	1	8	4
• Kaukasisch	66 (82,5%)	35 (97,2%)	31 (70,5%)	6	15	10

Tabelle 4.2-1 Demographische Daten

Sozio-demographische Charakteristika der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“

63 der insgesamt 80 Patienten (78,8 %) waren Männer, 17 (21,3 %) waren Frauen.

Den Endpunkt Hypertonie erreichten 32 Männer (88,9 %) und 4 Frauen (11,1 %), die zensierten Endpunkte „noch aHT-frei“ 31 Männer (70,5 %) und 13 Frauen (29,5 %).

Im Gesamtkollektiv belief sich die Anzahl der Teilnehmer mit kaukasischem Ursprung auf 66 Patienten (82,5 %), 8 Patienten (10 %) waren schwarz. Der kleinste Teil mit jeweils 3 Patienten (7,6 %) war asiatischer bzw. hispanischer Herkunft. Die 3 letzten Kategorien wurden wegen der geringen Zahl der Patienten zu einer Kategorie zusammengefasst und umfassten 16 Patienten (17,5 %). Von den Teilnehmern, die eine Hypertonie entwickelten, waren 35 kaukasischen Ursprungs (97,2 %) und 1 Teilnehmer schwarz (2,8 %); von den Teilnehmern mit den Endpunkten „noch aHT-frei“ waren 31 kaukasischer Abstammung (70,5 %), 7 schwarz und je 3 asiatischen oder hispanischen Ursprungs (29,5 %).

Zu Beobachtungsbeginn lag der Altersmedian des gesamten Kollektivs bei 36 Jahren (Streubreite: 8-70 Jahre), bei den Patienten, die später Hypertonie entwickelt haben, bei 37,5 Jahren (Streubreite: 22-70 Jahre) und im Teilkollektiv der Patienten mit den späteren Endpunkten „noch aHT-frei“ bei 32 Jahren (Streubreite: 8-61 Jahre).

Zu den Beobachtungsendpunkten lag der Altersmedian insgesamt bei 44 Jahren (Streubreite: 19-79 Jahre), bei den Patienten mit Endpunkt Hypertonie bei 46,5 Jahren (Streubreite: 31-79 Jahre) und bei den Patienten mit den Endpunkten „noch aHT-frei“ bei 42 Jahren (Streubreite: 19-62 Jahre).

Infektions- und therapiebezogene Daten

	Gesamtkollektiv (n= 80)	Ereignisse Hypertonie (n= 36)	Zensierte Fälle "noch aHT-frei" (n= 44)	Normoton bis Beob.- Ende (14)	Lost to follow up (23)	Tod (7)
HIV-Infektionsalter zum Beobachtungsbeginn (Monate)						
Median (IQR) Min/Max	15 (1-68,75) 0-145	16 (1-64,75) 0-143	12 (1-71,25) 0-145	9,5(0-79) 0-145	6 (2-72) 0-132	46 (7-73) 2-116
HIV-Infektionsalter zu den Endpunkten (Monate)						
Median (IQR) Min/Max	121,5 (77-157) 1-285	121 (81-172) 1-283	121 (66-153) 13-285			
Beobachtungsmonate						
Median (IQR)	94 (33-136)	99 (36-127)	77 (34-144)	144 (144-144)	48 (24-89)	36 (13-60)
Stadium CDC C3						
• fehlend	6 (7,5%)	3 (8,3%)	3 (6,8%)	2	1	0
• C3	34 (42,5%)	16 (44,4%)	18 (40,9%)	4	7	7
• Nicht C3	40 (50%)	17 (47,2%)	23 (52,3%)	8	15	0
VL maximal (cp/ml)						
fehlend	11	4	7			
Median (IQR) Min/Max	91.201 (27.210-214.289) 50-972.237	81.896 (21.738- 208.101) 50-977.237	91.201 (30.207- 251.788) 50-794.328	125.893 (67.608- 501.187)	61.659 (1.229- 177.441)	234.423 (126.659- 506.494)
VL zu den Endpunkten (cp/ml)						
fehlend	13	4	9			
Median (IQR) Min/Max	50 (50-19.356) 50-501.187	50 (50-501) 50-204.174	500 (50-26.878) 50-501.187			
CD4-Zellen Nadir (Zellen/µl)						
fehlend	11	4	7			
Median (IQR) Min/Max	180 (72,5-297,5) 0-634	167,5 (72,25-300,75) 0-634	180 (63-297) 0-513	198 (151-318) 14-343	206 (102-318) 9-513	3 (0-17) 0-25
CD4-Zellen zu den Endpunkten (Zellen/µl)						
fehlend	12	4	8			
Median (IQR) Min/Max	344 (205-613) 0-1275	358,5 (226-608,5) 38-1275	336,5 (115,25-613) 0-900			

Tabelle 4.2-2 Infektionsbezogene Daten

HIV-infektionsbezogene Charakteristika der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“

Im Gesamtkollektiv wurde im Median 15 Monate (Spannbreite: 0-145 Monate) nach HIV-Diagnosestellung eine antiretrovirale Therapie eingeleitet, bei Erreichen des Endpunktes lag der Median für das Infektionsalter bei 121,5 Monaten (Spannbreite: 1-285 Monate).

Zu Beginn der Beobachtung waren die Patienten des hypertensiven Kollektivs im Median 16 Monate (Spannbreite: 0-143 Monate) infiziert, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Hypertonie lag das mediane Infektionsalter bei 121,5 Monaten (Spannbreite: 1-283 Monate).

Bei den Patienten mit den Endpunkten „noch aHT-frei“ lag der Median für das Infektionsalter zu Beginn bei 12 Monaten (Spannbreite: 0-145 Monate), zum Endpunkt bei 121 Monaten (Spannbreite: 13-285 Monate).

Zu den Endpunkten der Betrachtung lag bei insgesamt 34 Patienten (42,5 %) eine HIV-Infektion im Stadium CDC C3 vor. Dabei entfielen 16 (44,4 %) auf Patienten mit Endpunkt Hypertonie und 18 (40,9 %) auf Patienten mit den Endpunkten „noch aHT-frei“.

Die Mediane für die höchste jemals gemessene Viruslast eines Patienten bzw. der Viruslast zum Endpunkt lagen bei 91.201 cp/ml respektive 50 cp/ml. Für die niedrigste jemals gemessene Zahl der CD4-Helferzellen bzw. für deren Zahl zum Endpunkt lagen die Mediane bei 180 bzw. bei 344 Zellen/ μ l.

Die Aufteilung der Patienten nach verschiedenen Therapieregimen (ART-Gruppen) zeigte, dass praktisch alle Patienten Erfahrung mit NRTI hatten und zwar meist in Kombination mit NNRTIs oder PIs oder mit beiden. 9 Patienten hatten nur Erfahrung mit NRTI, 5 Patienten mit NRTI und NNRTI, 28 Patienten mit NRTI und PI; die größte Gruppe bildeten die 37 Patienten, die bereits Erfahrung mit NRTI, NNRTI und PI vorwiesen.

NRTI	9	} NNRTI-naiv: 37 Patienten
NRTI + PI	28	
NRTI + PI + NNRTI	37	} NNRTI-erfahren: 43 Patienten
NRTI + NNRTI	5	
PI + NNRTI	1	

Abb. 4.2-1: ART-Gruppen

Aufschlüsselung der 80 Patienten der Studienpopulation nach ihrer Erfahrung mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamentengruppen

Die klarste Trennwirkung bezüglich der verschiedenen Therapien hat die Kategorisierung NNRTI-naiv / NNRTI-erfahren, da in den beiden Gruppen alle Patienten sonst einheitlich NRTI-Erfahrung und fast alle PI-Erfahrung haben.

	Gesamtkollektiv (n= 80)	Ereignisse Hypertonie (n= 36)	Zensierte Fälle "noch aHT-frei" (n= 44)	Normoton bis Beob.-Ende (14)	Lost to follow up (23)	Tod (7)
Therapie						
Kumulierte ART						
Kum. ART (Mon) Median (IQR) Min/Max	144,5 (53,63-226,38) 1-373	159,75 (62,75-214,63) 1-299	122,25 (48,13-254,13) 1-373	270 (214-312)	62 (40-147)	53 (19-101)
PI						
• PI-naiv • PI erfahren	14 (17,5%) 66 (82,5%)	4 (11,1%) 32 (88,9%)	10 (22,7%) 34 (77,3%)	1 13	8 15	0 7
Kum. PI (Mon) Median (IQR) Min/Max	39,5 (21,13-85,38) 1-143	52,75 (28,13-82,75) 1-129	36 (16,75-89,88) 1-143			
NNRTI						
• NNRTI-naiv • NNRTI- erfahren	37 (46,2%) 43 (53,8%)	19 (52,8%) 17 (47,2%)	18 (40,9%) 26 (59,1%)	4 10	11 12	3 4
Kum. NNRTI(Mon) Median (IQR) Min/Max	27,5 (10,5-62) 1-141	27,5 (13,25-48,25) 3-61	36,25 (7,75-80,38) 1-141			
NRTI						
• NRTI-naiv • NRTI- erfahren	1 (1,2%) 79 (98,8%)	0 36 (100%)	1 (2,3%) 43 (97,7%)	1 13	0 23	0 7
Kum. NRTI(Mon) Median (IQR) Min/Max	89 (30,5-124,5) 1-143	94,25 (35,38-18,63) 1-139	72 (29,5-127,5) 1-143			
Andere						
• Andere-naiv • Andere- erfahren	76 (95%) 4 (5%)	34 (94,4%) 2 (5,6%)	42 (95,5%) 2 (4,5%)			
Kum. Andere(Mon) Median (IQR) Min/Max	12,25 (4,25-18,75) 2-21	6,5 (2-6,5) 2-11	17 (13,5-17) 14-21			

Tabelle 4.2-3 Therapiebezogene Daten

Charakteristika der antiretroviralen Therapie der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“

Im Gesamtkollektiv waren 66 Patienten (82,5 %) im Datenerhebungszeitraum PI-erfahren bei einer medianen kumulativen Einnahmedauer von 39,5 Monaten. NNRTIs waren bei 43 Probanden (53,8 %) Bestandteil der antiretroviralen Therapie, die mediane kumulative Einnahmedauer belief sich auf 27,5 Monate. Nahezu alle Teilnehmer (79 Probanden, 98,8 %) haben im angegebenen Zeitraum NRTIs eingenommen, im Median ergab sich eine kumulative Einnahmedauer von 89 Monaten. Nur wenige Patienten, nämlich 4 (5 %), hatten seit Beobachtungsbeginn 1996 bis zu den definierten Endpunkten zusätzlich bereits Erfahrung mit anderen, neuartigen antiretroviralen Substanzen bei einer medianen Einnahmedauer von

12,25 Monaten. Diese Gruppe wurde in den statistischen Analysen nicht weiter betrachtet, da sie zu wenig Patienten umfasste; außerdem hatten alle diese Patienten auch Erfahrungen mit den oben genannten Medikamentengruppen und wurden dort entsprechend berücksichtigt.

Von den Patienten mit Endpunkt Hypertonie wurden im beobachteten Zeitraum 32 Patienten (88,9 %) schon einmal mit PIs behandelt bei einer medianen kumulativen Einnahmedauer von 52,75 Monaten. NNRTI-erfahren waren hier 17 Patienten (47,2 %); die mediane kumulative Einnahmedauer belief sich auf 27,5 Monate. Bei 36 Patienten (100 %) in diesem Kollektiv waren NRTIs Teil der antiretroviralen Therapie mit einer medianen Einnahmedauer von 94,25 Monaten.

Bei den Patienten mit den Endpunkten „noch aHT-frei“ waren PIs bei 34 Patienten (77,3 %) Bestandteil der antiretroviralen Therapie und wurden im Median 36 Monate eingenommen. 26 dieser Patienten (59,1 %) wurde mit einem NNRTI behandelt mit einer medianen kumulativen Einnahmedauer von 36,25 Monaten. NRTI-erfahren waren mit 43 Patienten (97,7 %) nahezu alle Probanden dieses Kollektivs. Im Median wurde diese Substanzgruppe 72 Monate eingenommen.

Die kumulative Einnahmedauer aller Medikamentengruppen belief sich im Gesamtkollektiv auf 144,5 Monate im Median, bei Patienten mit Endpunkt Hypertonie auf 159,75 Monate und bei den zensierten Fällen auf 122,25 Monate.

Daten zu bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie

	Gesamtkollektiv (n= 80)	Ereignisse Hypertonie (n= 36)	Zensierte Fälle “noch aHT-frei” (n= 44)	Normoton bis Beob.- Ende (14)	Lost to follow up (23)	Tod (7)
Geschlechtsspezifisches Altersrisiko (Start)						
• Kein Risiko	62 (77,5%)	25 (69,4%)	37 (84,1%)	13	18	6
• Alter >= 45 + m Alter >= 55 + w	18 (22,5%)	11 (30,6%)	7 (15,9%)	1	5	1
Geschlechtsspezifisches Altersrisiko (EP)						
• Kein Risiko	46 (57,5%)	15 (41,7%)	31 (70,5%)			
• Alter >= 45 + m Alter >= 55 + w	34 (42,5%)	21 (58,3%)	13 (29,5%)			

	Gesamtkollektiv (n= 80)	Ereignisse Hypertonie (n= 36)	Zensierte Fälle "noch aHT-frei" (n= 44)	Normoton bis Beob.- Ende (14)	Lost to follow up (23)	Tod (7)
BMI zum Start (kg/m²)						
• BMI fehlend	32 (40%)	13 (36,1%)	19 (43,2%)			
Median (IQR)	21,7 (19,2-23,5)	22,1 (19,4-23)	21,6 (18,8-23,2)			
Min/Max	16,5-29,1	16,9-29,1	16,5-26,1			
BMI zum EP (kg/m²)						
• BMI fehlend	11 (13,8%)	4 (11,1%)	7 (15,9%)	1	6	0
Median (IQR)	22,9 (19,7-25,2)	24,4 (22-26,6)	21,6 (18,7-24,5)			
Min/Max	11,3-31,3	18,7-31,3	11,3-30,4			
Adipositas (EP)						
• Normalgewicht (BMI < 25 kg/m ²)	49 (61,3%)	17 (47,2%)	32 (72,7%)	11	14	7
• Prääd.- Adipositas (BMI >25 kg/m ²)	20 (24,9%)	15 (41,7%)	5 (11,4%)	2	3	0
Gesamtcholesterin zum EP (mg/dl)						
fehlend	4	0	4			
Median (IQR)	194,5(155-224)	205(165-227)	179(153-217)	198	163	155
Min/Max	98-270	98-269	107-270	(173-221)	(151-219)	(146-215)
LDL (EP)						
fehlend	59					
HDL (EP)						
fehlend	55					
Triglyceride zum EP (mg/dl)						
fehlend	4	0	4			
Median (IQR)	163(110-310)	224(144-368)	133(98-296)	219	115	159
Min/Max	51-1.461	64-1.461	51-970	(169-291)	(88-179)	(110-577)
Dyslipidämie zum EP Gesamtcholesterin >= 240 mg/dl, Triglyceride >= 200 mg/dl						
• fehlend	4 (5%)	0	4 (9,1%)	0	3	1
• Dyslipidämie	38 (47,5%)	22 (61,1%)	16 (36,4%)	3	5	8
• Keine Dyslipid.	38 (47,5%)	14 (38,9%)	24 (54,5%)	4	15	5
Nikotin						
• fehlend	6 (7,5%)	3 (8,3%)	3 (6,8%)			
• jemals konsumiert	46 (57,5%)	23 (63,9%)	23 (52,3%)			
- niemals konsum.	28 (35%)	10 (27,8%)	18 (40,9%)			
Alkohol						
- fehlend	10 (12,5%)	4 (11,1%)	6 (13,6%)			
- kein,selten,gel. C2	57 (71,3%)	28 (77,8%)	29 (65,9%)			
- höherer C2 Kons.	13 (16,3%)	4 (11,1%)	9 (20,5%)			
Familienanamnese						
- fehlend	3 (3,8%)	0	3 (6,8%)			
- positiv	5 (6,3%)	3 (8,3%)	2 (4,5%)			
- negativ	72 (90%)	33 (91,7%)	39 (88,6%)			
Diabetes mellitus						
- Diabetes mellitus	4 (5%)	2 (5,6%)	2 (4,5%)	1	0	1
- Kein Diab. mell.	76 (95%)	34 (94,4%)	42 (95,5%)	12	23	6

Tabelle 4.2-4 Daten zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie
Charakteristika hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für die Entwicklung einer aHT in der gesamten Studienpopulation, in der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und in der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“.

Bei Beobachtungsbeginn 1996 lag der mediane BMI bei 21,7 kg/m² (Spannbreite: 16,5-29,1 kg/m²) im Gesamtkollektiv, allerdings fehlten die Angaben zu 40 % aller Probanden; in die späteren Auswertungen wurde daher der BMI bei Erreichen der Endpunkte herangezogen (fehlende Angaben zu 11 Patienten (13 %)).

Hier lag der mediane BMI bei 22,9 kg/m² (Spannbreite: 11,3-31,3 kg/m²), der Anteil der präadipösen und adipösen Patienten lag bei Erreichen des Endpunktes bei insgesamt 20 Patienten (25 %), 15 davon waren Patienten mit Endpunkt Hypertonie.

Daten zu den Blutfetten lagen nur zu den Beobachtungsendpunkten für Gesamtcholesterin und Triglyceride in ausreichender Anzahl vor, weshalb in dieser Studie ein Vorliegen von Dyslipidämie nur durch erhöhte Werte der eben erwähnten Parameter definiert wurde.

So konnte bei insgesamt 38 Patienten (47,5 %) zum Betrachtungsende eine Dyslipidämie festgestellt werden, 22 entfielen auf die Gruppe der Patienten mit Endpunkt Hypertonie (61,1 %), 16 auf Patienten mit den Endpunkten „noch aHT-frei“ (36,4 %).

46 Patienten (57,5 %) haben schon einmal Nikotin konsumiert (23 mit Endpunkt Hypertonie), ein bestehender oder ehemaliger Alkoholabusus konnte für 13 Teilnehmer der Studie (16,3 %) ermittelt werden (4 mit Endpunkt Hypertonie).

Bei 5 Probanden (6,3 %) konnte eine positive Familienanamnese für arterielle Hypertonie verzeichnet werden (3 mit Endpunkt Hypertonie). Der Anteil der Diabetiker am Gesamtkollektiv belief sich auf 4 Probanden (5 %), davon 2 mit Endpunkt Hypertonie.

4.2.2 Kaplan-Meier-Analysen

Kaplan-Meier-Kurven zeigen für einen Patienten im untersuchten Kollektiv die Wahrscheinlichkeiten, bestimmte Zeitpunkte ohne das Eintreten eines beobachteten Ereignisses zu erreichen.

Als Ereignis wurde in dieser Studie das Erreichen des Endpunktes „Hypertonie“ definiert, die Endpunkte „noch aHT-frei“ (Normotonie bis zum Beobachtungsende, Tod und „lost to follow up“) galten als zensierte Ereignisse.

Insbesondere sollte mit dieser Darstellung auch aufgezeigt werden, inwiefern verschiedene Gruppierungen der Patienten nach kategorialen Merkmalen zu signifikant unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten bezüglich des zeitlichen Eintretens der Ereignisse Hypertonie führten. Als Signifikanztest kam der Log-Rank-Test zur Anwendung mit einem Signifikanzniveau von 5 % ($p \leq 0,05$).

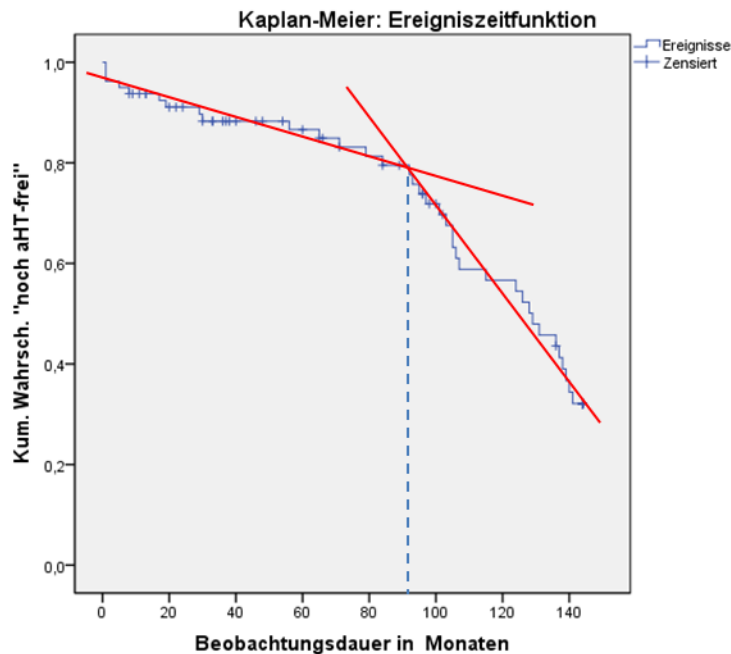


Abb. 4.2-2 Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt zu jedem Beobachtungsmontat die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten aus dem Gesamtkollektiv, zu dieser Beobachtungsdauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben.

In Abbildung 4.2-2 kommt das Gesamtkollektiv zur Darstellung. Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten aus diesem Kollektiv, nach einer bestimmten Beobachtungsdauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben.

Der Verlauf der Kurve zeigt bei einer Beobachtungszeit (= Therapiedauer) von etwa 92 Monaten einen deutlich steileren Verlauf, das heißt, dass ab diesem Zeitpunkt das Ereignis Hypertonie vermehrt pro Zeiteinheit eintrat.

Folgende Kategorisierungen des Kollektivs zeigten in der Durchführung der Kaplan-Meier-Analyse im Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied:

Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Stadium CDC C3.

Weitere Kategorisierungen, zum Beispiel nach Ethnie (kaukasisch), Diabetes mellitus und Familienanamnese ließen in der vorhandenen Datenkonstellation keinen sinnvollen Gruppenvergleich zu.

Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich für die Kategorisierungen nach geschlechtsspezifischem Altersrisiko zum Betrachtungsbeginn, Adipositas/Präadipositas zum Betrachtungsendpunkt sowie einer Therapieerfahrung mit NNRTIs (siehe Abb. 4.2-3 bis 4.2-5).

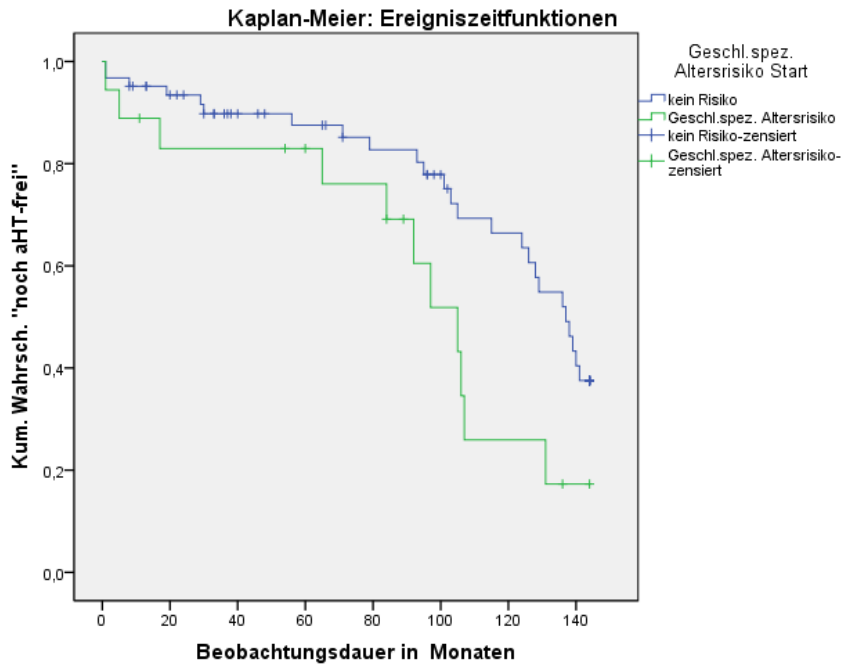


Abb. 4.2-3 Wahrscheinlichkeit, nach einer best. Beob.-Dauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben; Kategorisierung der Patienten nach „geschlechtsspezifisches Altersrisiko bei Beob.-Beginn“ signifikant (p (Log-Rank-Test) = 0,026)

Für Patienten, die zu Beginn der Beobachtung bereits ein geschlechtsspezifisches Altersrisiko aufwiesen ist die Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt ohne Auftreten des Ereignisses Hypertonie zu erreichen durchwegs geringer als für Patienten ohne das geschlechtsspezifische Altersrisiko bei Betrachtungsbeginn.

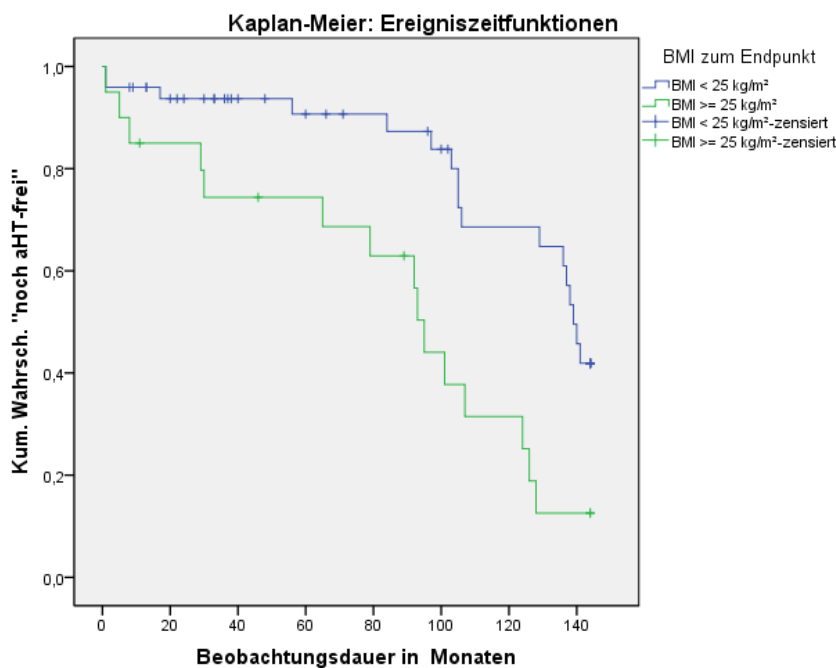


Abb. 4.2-4 Wahrscheinlichkeit, nach einer best. Beob.-Dauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben; Kategorisierung der Patienten nach „BMI zum Endpunkt“ signifikant (p (Log-Rank-Test) < 0,001)

Für Patienten mit Präadipositas/Adipositas bei Erreichen der Endpunkte war die Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt ohne Auftreten des Ereignisses Hypertonie zu erreichen durchwegs geringer als für normalgewichtige Patienten. Eine Auswertung der Merkmale BMI und Adipositas/Präadipositas zu Beginn der Betrachtung zeigte in den Kaplan-Meier-Kurven ein ähnliches Bild, war aber aufgrund der großen Anzahl fehlender Werte (40 %) und einer ungleichen Verteilung der Fälle in den beiden betrachteten Gruppen statistisch nicht sinnvoll.

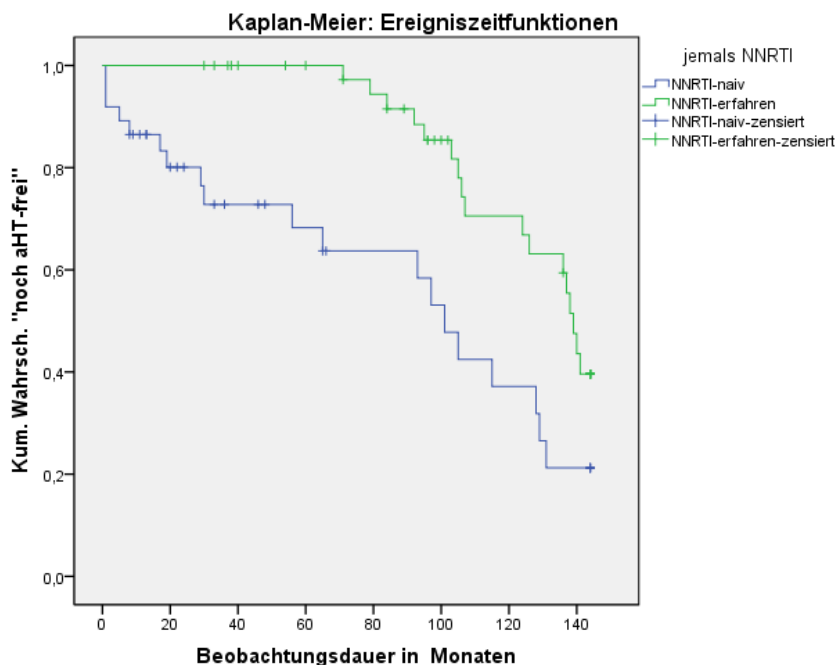


Abb. 4.2-5 Wahrscheinlichkeit, nach einer best. Beob.-Dauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben; Kategorisierung der Patienten nach „NNRTI-Erfahrung“ signifikant (p (Log-Rank-Test) = 0,003)

Für Patienten mit NNRTI-Erfahrung im Beobachtungszeitraum war die Wahrscheinlichkeit, einen bestimmten Zeitpunkt ohne Auftreten des Ereignisses Hypertonie zu erreichen signifikant höher als für Patienten ohne NNRTI-Erfahrung. Die Aufteilung nach NNRTI-Erfahrung ergab in etwa 2 gleichstarke Gruppen, die bezüglich der NRTI- und PI-Erfahrung annähernd homogen waren.

Eine Kategorisierung des Kollektivs nach NRTI- oder PI-Erfahrung war aufgrund der Datenlage (siehe Abb. 4.2-1 ART-Gruppen) nicht sinnvoll.

4.2.3 Cox-Regression

Die Cox-Regression ist die Standard-Reggressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten und wird eingesetzt, wenn der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden soll, bei der es sich um Überlebenszeiten handelt.

Wegen vieler fehlender Werte zum Beobachtungsbeginn und einer nicht im Detail bekannten Zeitabhängigkeit der meisten infektions- und therapiebezogenen Merkmale im vorliegenden Patientenkollektiv kamen nur wenige Parameter für das Modell in Frage:

- NNRTI-naiv/NNRTI-erfahren (nnrti_ever)
- Durchschnittliche Zahl der Einnahmemonate/Jahr für eine Medikamentengruppe über die jeweilige Therapiezeit eines Patienten als „Intensität“ dieser Therapie
 - NRTI (nrti_int)
 - NNRTI (nnrti_int)
 - PI (pi_int)
- Geschlechtsspezifisches Altersrisiko als zeitabhängiger Parameter; dafür wurde eine Variable berechnet, die den Beobachtungsmonat auswies, an dem dieses Risiko begann. Nach der Heaviside-Methode wurde damit jeweils genau für den Ereigniszeitpunkt das Vorliegen des geschlechtsspezifischen Altersrisikos bestimmt.

Für das untersuchte Patientenkollektiv wurde mit diesen Parametern in mehreren Tests ein nach -2Log-Likelihood optimiertes Cox-Modell mit zeitabhängigen Covariaten ermittelt.

Variablen in der Gleichung								
	Regressions-Koeffizient B	Standard-fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
T_COV_ (Risikoalter)	,759	,357	4,536	1	,033	2,137	1,062	4,299
nrti_int	,201	,093	4,708	1	,030	1,223	1,020	1,466
pi_int	-,018	,044	,167	1	,683	,982	,901	1,070
nnrti_int	-,243	,072	11,465	1	,001	,784	,681	,903

Tab. 4.2-5 Cox-Regression mit zeitabhängigen Covariaten
Einflussnahme verschiedener Parameter auf die Wahrscheinlichkeit, nach einer bestimmten Beobachtungsdauer (= Therapiedauer) noch keine Hypertonie entwickelt zu haben

Für die Variablen mit signifikantem ($p \leq 0,05$) Einfluss im Modell ergaben sich folgende Ergebnisse:

Das Risiko (Hazard-Ratio) für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie

- stieg mit dem Erreichen des geschlechtsspez. Risikoalters um 2,137
- stieg um 1,223 multiplikativ mit der durchschnittlichen Einnahmezeit von NRTI je Jahr (Intensität der NRTI-Einnahme)
- verminderte sich um 0,784 multiplikativ mit der durchschnittlichen Einnahmezeit von NNRTI je Jahr (Intensität der NNRTI-Einnahme)

Da die Parameter „nnrti_int“ und „nnrti_ever“ stark korrelierten (NNRTI-naiv entspricht nnrti_int = 0), wurde nur „nnrti_int“ ins Modell aufgenommen, da sich damit die Modellgüte stärker verbesserte.

Der Parameter „pi_int“ war mit $p > 0,05$ in diesem Modell nicht signifikant.

5 Diskussion

Durch Einführung einer antiretroviralen Therapie konnte die Lebensqualität und die Lebensdauer von HIV-Patienten deutlich verbessert werden.¹¹¹ Damit traten aber auch zunehmend mögliche Langzeitfolgen einer chronischen HIV-Infektion und einer dauerhaften antiretroviralen Behandlung in den Vordergrund. Beispielsweise zeigte sich dies in der Häufung kardiovaskulärer Erkrankungen⁹⁴⁻⁹⁶, verursacht unter anderem durch bereits in Studien belegte, durch antiretrovirale Therapie bedingte metabolische Veränderungen (Dyslipidämie¹¹², erhöhte Insulinresistenz¹¹³). Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen ist neben Faktoren wie hohes Alter oder Übergewicht die systemische arterielle Hypertonie.^{97,68} Ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und HIV-Infektion sowie einer dauerhaften antiretroviralen Therapie wird in Studien kontrovers diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war also die Ermittlung von Prävalenz und spezifischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in den hier untersuchten HIV-Populationen. Dabei sollte insbesondere eine Analyse der HAART als potentiell Risiko für arterielle Hypertonie in diesen Patientenkollektiven erfolgen.

5.1 Die Querschnittstudie

5.1.1 Die Population der Querschnittstudie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie im untersuchten HIV-Kollektiv (589 Patienten) lag bei 42,4 % aller Teilnehmer. Auf den ersten Blick schien diese mit dem Wert der Prävalenz von arterieller Hypertonie in der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichbar hoch zu liegen (44 % der Frauen, 51 % der Männer⁷⁰), ein direkter Vergleich war jedoch aufgrund der unterschiedlichen Merkmalsausprägungen in beiden Kollektiven, insbesondere der demographischen Eigenschaften nicht möglich. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag im untersuchten Kollektiv im Median bei 45 Jahren mit einer Streubreite von 19 bis 82 Jahren. Hinsichtlich der Verteilung auf die Altersgruppen stellte sich das hier untersuchte Kollektiv im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung deutlich jünger dar (untersuchtes Kollektiv: 20-40 Jährige: 27,3 %; 40 -60 Jährige: 56,7 %; > 60 Jährige: 15,62 % im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung 2008: 20-40 Jährige: 24,6 %; 40 -60 Jährige: 30,0 %; > 60 Jährige: 25,6 %¹¹⁴). Im untersuchten HIV-Kollektiv lag darüber hinaus der Anteil der Männer mit 79,1 % deutlich höher als in der deutschen Normalbevölkerung mit 49,0 %.¹¹⁵ Dazu kam die Tatsache einer HIV-

Infektion aller Teilnehmer und der damit verbundenen Einnahme einer antiretroviralen Therapie im untersuchten Kollektiv bei über 85 % der Patienten.

In Zusammenschau mit epidemiologischen Angaben des Robert Koch-Institutes zu HIV/AIDS-Erkrankungen in Deutschland 2008 stellte das untersuchte Kollektiv jedoch einen repräsentativen Ausschnitt der HIV-infizierten Erwachsenen in Deutschland dar.¹¹⁶ Der in den meisten Fällen sexuelle Infektionsübertragungsweg¹¹⁶ sowie die Verfügbarkeit einer suffizienten antiretroviralen Therapie seit Mitte der 1990er Jahre¹¹⁷ erklärten dabei den niedrigen Altersmedian von 45 Jahren mit nur wenigen sehr jungen und sehr alten Patienten im Gesamtkollektiv. Bei insgesamt 63.500 HIV-Infizierten in Deutschland im Jahre 2008 mit einem Anteil von 51.800 Männern (81,5 %) und nur 11.700 Frauen (18,5 %) stellte sich das hier untersuchte Patientenkollektiv mit einem Anteil von 79,1 % Männer und 20,9 % Frauen auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung als repräsentativ dar.¹¹⁶ Dieses ungleiche Verteilungsmuster ließ sich durch die Häufigkeit der verschiedenen Transmissionswege erklären. Als Hauptübertragungsweg galt auch 2008 mit 72 % homosexueller Geschlechtsverkehr. An zweiter Stelle stand mit nur 20 % der heterosexuelle Infektionsweg. Danach folgte mit 8 % der i.v.-Drogenabusus.¹¹⁶ Mit 82,9 % war der Großteil des untersuchten Kollektivs kaukasischer Abstammung. Dies war im Gegensatz zu internationalen Multicenterstudien (zum Beispiel: D:A:D study group¹¹⁸) auf die lokale Begrenzung der Studie (1 Studienzentrum mit Patienteneinzug hauptsächlich im Großraum München) zurückzuführen. Hinsichtlich dieser Verteilungen ergab sich eher eine Vergleichbarkeit zu deutschen als zu internationalen HIV-Kohorten.

Es zeigten sich zum Beispiel beim Vergleich mit den Ergebnissen der D:A:D study group¹¹⁹ zum Teil große Unterschiede bezüglich der Prävalenzen einer arteriellen Hypertonie. Mit etwa 8 % Hypertensiver im Gesamtkollektiv wies sie im Vergleich zu den hier ermittelten 42,4 % eine deutlich niedrigere Prävalenz aus. In dieser Arbeit erfolgte zwar, wie auch bei Studien der D:A:D, die Diagnosestellung Hypertonie anhand einer bekannten Hypertonie oder deren Behandlung, jedoch wurden unterschiedliche Grenzwerte der gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrücke verwendet. Die D:A:D stellte die Diagnose Hypertonie bei einem systolischen RR ≥ 150 mmHg und/oder bei einem diastolischen Blutdruck ≥ 100 mmHg¹²⁰ (British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management 1999). Im Gegensatz dazu erfolgte im hier untersuchten Kollektiv die Unterteilung in normotone und hypertensive Patienten nach den Richtlinien der Deutschen Hochdruckliga⁷⁹, nämlich bei systolischem Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck ≥ 90 mmHg.

Aber auch in einer anderen deutschen Kohortenstudie aus dem Jahr 2004, die zur Ermittlung der arteriellen Hypertonie im betrachteten HIV-Kollektiv gleiche Maßstäbe oder Richtlinien verwendete, ergab sich mit 29 % eine deutlich niedrigere Hypertonie-Prävalenz.¹²¹

So werden im Folgenden hauptsächlich die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der normo- und hypertensiven Gruppen innerhalb der untersuchten HIV-Population diskutiert werden.

5.1.2 Allgemeine Risikofaktoren für arterielle Hypertonie

Wie in allgemeinen Studien zur Hypertonie^{122,123} zeigte sich bei der hypertensiven Gruppe ein signifikant höherer Altersmedian (51 vs. 43 Jahre, $p = 0,000$); auch war das männliche Geschlecht hier signifikant höher vertreten (88% vs. 72,6 %, $p = 0,001$). Das geschlechtsspezifische Risikoalter für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie hatten in dieser Gruppe signifikant mehr Patienten erreicht als in der Gruppe der normotensiven Patienten (64,4 % vs. 34,5 %, $p = 0,000$). Ein deutlich höherer Anteil kaukasischer Teilnehmer (92 % vs. 76,1 %, $p = 0,000$) im hypertensiven Kollektiv als im normotensiven entspricht ebenfalls den Ergebnissen anderer vergleichbarer europäischer Studien von HIV-Kollektiven.^{121,124} In der allgemeinen Literatur zur Hypertonie wurde bezüglich eines ethnischen Unterschiedes hinsichtlich der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie eine Häufung bei dunkelhäutigen Patienten¹²⁵ beschrieben; dies wurde dabei auf genetische Unterschiede¹²⁶ sowie zum Teil auch auf unterschiedliche Lebensweise und eine nach wie vor vorhandene soziale Benachteiligung¹²⁷ zurückgeführt. Eine weitere Besonderheit zeigte sich auch im unterschiedlichen Ansprechen auf verschiedene antihypertensive Medikamente und die damit verbundene Häufung von behandlungsresistenten schweren Formen der arteriellen Hypertonie bei dunkelhäutigen Patienten.^{128,129} Daten dieser Art wurden jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst.

Univariate Analysen zeigten auch einen signifikant höheren BMI (25,1 vs. 23 kg/m², $p = 0,000$) mit einem deutlich größeren Anteil Fettleibiger (15,6 % vs. 3,5 %, $p = 0,000$) sowie eine höhere Waist-Hip Ratio (0,98 vs. 0,91, $p = 0,000$) in der Gruppe der Hypertensiven im Vergleich zum normotensiven Kollektiv. Hinsichtlich einer geschlechtsspezifischen Risiko-Waist-Hip Ratio (68 % vs. 51,9 %, $p = 0,000$) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Häufung im hypertensiven Patientenkollektiv. Auch dieses

Ergebnis entsprach Untersuchungsergebnissen anderer vergleichbarer Studien. Dabei wurde dort meist eine geschlechtsunabhängige Risikoschwelle ≥ 1 definiert.¹²¹ Bei einer hohen Anzahl an fehlenden Messungen zu den Waist-Hip Werten wurde in dieser Studie trotz univariater Signifikanz von einer Zunahme in das multivariate Modell abgesehen.

Ferner ergab sich univariat ein signifikanter Unterschied in Bezug auf Lipodystrophie (30 % vs. 21,5 %, $p = 0,019$). In der multivariaten Analyse zeigte der Parameter Lipodystrophie zwar einen positiven Einfluss auf die Vorhersagekraft des Modells, konnte aber neben Alter, BMI und Geschlecht nicht als unabhängiger signifikanter Prädiktor (OR 0,789; 95 % CI 0,473-1,314; $p = 0,362$) einer arteriellen Hypertonie bestehen. In Studien wurden Zusammenhänge zwischen Lipodystrophie und arterieller Hypertonie bestätigt^{119,130,131}, ebenso konnte man Auswirkungen der Lipodystrophie auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Dyslipidämie und erhöhte Insulinresistenz^{119,132}. Einige Studien postulierten einen Zusammenhang der Lipodystrophie mit der Einnahme antiretroviraler Therapie, insbesondere mit PI und NRTI^{131,133,134} sowie auch einen Zusammenhang mit der Dauer der HAART¹³⁵. In der hier vorliegenden Untersuchung ergaben Regressionsanalysen zur Darstellung eines möglichen Einflusses der ART auf das Vorliegen einer Lipodystrophie neben dem Patientenalter auch die jeweils kumulativen Einnahmemonate von NRTIs und NNRTIs als signifikante Parameter. Einige Studien fanden für NNRTIs keine Hinweise auf eine Assoziation mit Lipodystrophie.¹³⁶ Andere In-vitro-Studien legten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Efavirenz und Lipodystrophie aufgrund direkter Effekte auf Adipocyten nahe. Es bestehen also unterschiedliche Aussagen zu einem Zusammenhang zwischen Efavirenz und Lipodystrophie, wenngleich insgesamt von einem minimalen bis neutralen Effekt ausgegangen wird. Scheinbar widersprüchliche Untersuchungsergebnisse könnten auf unterschiedlichen Effekten der jeweiligen antiretroviralen Kombinationen (unterschiedliche NRTIs) beruhen. Beispielsweise zeigte sich in einer Studie ein häufigeres Auftreten von Lipodystrophie bei Einnahme von Efavirenz als bei Lopinavir/r (PI) bei Kombination mit Stavudin/Zidovudin, und weniger häufig bei Kombination der jeweiligen Medikamente mit Tenofovir/Lamivudin.^{137,138} Da in dieser Arbeit nur die übergeordnete Medikamentengruppe und nicht Einzelkombinationen erfasst wurden, kann dazu keine Aussage gemacht werden. Der hier aufgetretene Zusammenhang könnte auch auf Korrelationseffekte mit der Therapiedauer zurückzuführen sein.

Dyslipidämie (56,4 % vs. 47,2 %, $p = 0,016$) sowie im Einzelnen erhöhtes Gesamtcholesterin (202 mg/dl vs. 189 mg/dl, $p = 0,001$), LDL-Cholesterin (113 mg/dl vs.

104 mg/dl, $p = 0,016$) und Triglyceride (160 mg/dl vs. 143 mg/dl, $p = 0,000$) waren in univariaten Untersuchungen signifikant unterschiedlich in der hypertensiven und normotensiven Patientengruppe. In einem multivariaten Modell trugen LDL-Cholesterin und Triglyceride zwar zu einer besseren Vorhersagekraft der arteriellen Hypertonie in diesem Kollektiv bei, waren aber unter dem Einfluss von Alter, BMI und Geschlecht keine signifikanten Prädiktoren. Hinsichtlich der HDL-Spiegel bestand kein Gruppenunterschied (47 mg/dl vs. 48 mg/dl, $p = 0,748$). Die Mediane der angegebenen Lipide fanden sich vergleichbar auch in der Studienpopulation der D:A:D study group.¹¹⁹ In einer deutschen Studie zeigten sich dabei keine Gruppenunterschiede bei Hypertensiven und Normotensiven bezüglich der HDL-, LDL- und Gesamtcholesterinspiegel, lediglich ein signifikanter Unterschied bei den Triglyceriden.¹²¹ Unterschiedliche Ergebnisse könnten durch die Datenerhebung erklärt werden. Die hier erhobenen Lipidwerte wurden Patientenakten entnommen, ein Rückschluss auf Nüchternheit des Patienten vor Blutentnahme war somit nicht möglich. Andere Studien wiesen die Auswirkung einer antiretroviralen Therapie (insbesondere PIs) auf das Vorliegen von Dyslipidämie nach.^{112,138-140} Im untersuchten Kollektiv bestätigte eine Regressionsanalyse neben Geschlecht und BMI einen signifikanten Einfluss der kumulativen PI-Einnahme auf das Vorliegen einer Dyslipidämie. Dyslipidämie korrelierte ferner in anderen Studien auch mit der zum Messzeitpunkt eingenommenen Medikation und weniger mit zurückliegenden Therapieerfahrungen.^{119,141} Eine solche Aussage konnte anhand der hier erhobenen Daten nicht überprüft werden, da keine Angaben zur aktuellen Therapie bestanden.

Eine Gesamtprävalenz von Diabetes mellitus von 6,6 % ist mit den Ergebnissen anderer HIV-Studien vergleichbar.^{119,124} In univariaten Analysen zeigte dieser bekannte Risikofaktor für arterielle Hypertonie ein signifikant häufigeres Vorkommen in der Gruppe der Hypertensiven (10,8 % vs. 3,5 %, $p = 0,000$), multivariat hatte er allerdings in der aktuellen Untersuchung unter der Kontrolle von Alter, Geschlecht und BMI keine signifikante Assoziation zur Entwicklung einer Hypertonie (OR 1,962; 95 % CI 0,809-4,761; $p = 0,136$). Vergleichbare Studien an HIV-Patienten zeigten dahingehend unterschiedliche Ergebnisse. Eine Studiengruppe um Medina-Torne beispielsweise fand Diabetes mellitus als eigenständigen Prädiktor für arterielle Hypertonie¹²⁴; in einer deutschen Studie um Jung zeigte sich weder in univariaten noch in multivariaten Analysen ein signifikanter Gruppenunterschied¹²¹. Eine mögliche Erklärung für abweichende Ergebnisse könnte in der unterschiedlichen Methodik zur Diagnosestellung liegen. Im Vergleich zu Jung beispielsweise wurde in dieser Untersuchung eine Diagnose Diabetes

mellitus nur anhand des retrospektiven Aktenstudiums erhoben, das heißt, eine bekannte antidiabetische Therapie sowie aufgeführte Diagnose allein führten zu der hier beschriebenen Prävalenz. Eine laborchemische Einstufung mittels mehrmaliger Messung der Nüchternblutglucosewerte oder durch oralen Glucose-Toleranztest erfolgte nicht. Die Anzahl an Diabetikern ist demnach wahrscheinlich sogar unterschätzt.

Eine in anderen Studien beschriebene Beeinflussung der Prävalenz von Diabetes mellitus durch antiretrovirale Therapie^{142,143} ließ sich in einer Regressionsanalyse zu den hier erhobenen Daten nicht ermitteln. Eine Diskussion dieses Parameters ist auch hier wegen der bereits erwähnten Mängel der Methodik hinsichtlich der Datenerhebung schwierig.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (34 % vs. 13,9 %, $p = 0,000$) waren bei den hypertensiven Patienten univariat signifikant häufiger; sie waren auch multivariat ein stark signifikanter eigenständiger Prädiktor für arterielle Hypertonie (OR 2,72; 95 % CI 1,673-4,421; $p = 0,000$). Mit 22 % schien die Gesamtprävalenz im hier untersuchten Kollektiv sehr hoch zu sein (zum Beispiel im Vergleich zu 1,4 % Prävalenz im untersuchten HIV-Kollektiv der D:A:D study group¹¹⁹). Dies ist am ehesten auf die hier vorliegende Definition von kardiovaskulären Vorerkrankungen zurückzuführen, die im Vergleich zur oben erwähnten Studie neben bekanntem Myokardinfarkt oder Apoplex zusätzlich auch noch andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen berücksichtigte, die jedoch nicht mehr einzeln auswertbar waren.

Mehr als die Hälfte aller Teilnehmer, nämlich 56,7 %, hatten eine positive Nikotinanamnese; dabei war die Verteilung auf das hypertensive und das normotensive Patientenkollektiv vergleichbar (56,4 % vs. 56,9 %, $p = 0,888$). Die mediane Konsummenge betrug dabei 6 packyears; ein Gruppenunterschied bestand auch in diesem Fall nicht. Der hohe Anteil an Konsumenten fand sich auch in anderen HIV-Studien.^{121,144} Auch in einer Studiengruppe um Jung¹²¹ konnte wie im hier untersuchten Kollektiv kein signifikanter Einfluss auf die Hypertonieentwicklung ermittelt werden. Dies könnte am ehesten auf die insgesamt niedrige Langzeitbelastung in diesem doch relativ jungen Patientengut zurückzuführen sein.

Höherer Alkoholkonsum lag bei etwa 22,8 % des Gesamtkollektivs vor. Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Hyper- und Normotensiven (23,6 % vs. 22,1 %, $p = 0,673$) ließ sich in univariaten Analysen nicht ermitteln. In einer vergleichbaren Studie¹²¹ zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Alkoholkonsums. Da dieser Parameter nicht

auf konkreten Angaben von Konsummengen beruht, sind Vergleiche mit anderen Studien kaum sinnvoll.

Eine positive Familienanamnese von arterieller Hypertonie bei erstgradig Verwandten fand sich insgesamt bei 12,4 % der Patienten. Dabei ergab sich weder univariat noch multivariat ein signifikanter Unterschied bezüglich der hypertensiven und normotensiven Patienten (13,6 % vs. 11,5 %, $p = 0,466$). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in anderen HIV-Studien zu dieser Thematik.¹²¹ In Studien der D:A:D study group^{119,144} wurde eine Familienanamnese hinsichtlich allgemeiner kardiovaskulärer Erkrankungen bei erstgradig Verwandten erhoben und damit unterschiedlich definiert, was eine Vergleichbarkeit der Prävalenz mit dem hier untersuchten Kollektiv nicht möglich machte.

5.1.3 Die möglichen Risikofaktoren Infektion und Infektionsdauer

Die Gruppen der hypertensiven und normotensiven Patienten dieser Studie waren hinsichtlich der HIV-Stadien-Zuordnung CDC C3, der aktuellen und niedrigsten CD4-Zellzahl sowie der aktuellen und maximalen Viruslast vergleichbar. Auch in der multivariaten Analyse hatten diese Parameter keinen signifikanten Einfluss.

Der relativ hohe Anteil an Patienten mit C3-Infektionsstatus (32 %) war nicht gleichbedeutend mit einem aktuell schlechten Allgemein- und Infektionszustand, da die CDC-Klassifizierung den jeweils schlechtesten Immunstatus eines Patienten beschreibt, ohne eine Rückstufung bei Besserung, zum Beispiel durch eine suffiziente antiretrovirale Therapie zu berücksichtigen.³⁵ Die CD4-Zellzahl von im Median über 400/ μ l sowie eine mediane Viruslast von 50 cp/ml zum Betrachtungszeitpunkt zeigten sogar einen insgesamt guten Immunstatus des Gesamtkollektivs, das neben einem Hauptteil an therapieerfahrenen Patienten (85,4 %) doch auch relativ viele therapie-naive Teilnehmer (14,6 %) beinhaltete. Eine signifikante Assoziation zum Auftreten arterieller Hypertonie zeigte sich aber hier nicht (siehe oben).

In einer vergleichbaren HIV-Studie¹²¹ ergab eine Analyse infektionsspezifischer Faktoren eine univariat niedrigere CD4-Zellzahl in der Gruppe der Hypertensiven verglichen mit der Gruppe der Normotensiven. Dieser Effekt war allerdings auf das signifikant höhere Patientenalter im hypertensiven Kollektiv zurückzuführen und beruhte am ehesten auf einem Absinken der CD4-Zellzahl mit höherem Alter und auch einer beeinträchtigten CD4-Zellzahlerholung unter Therapieeinfluss bei älteren Patienten.¹⁴⁵

In einer norwegischen Prospektivstudie zeigten sich ein CD4-Nadir von kleiner als 50 Zellen/ μ l sowie eine längere Therapiedauer als eigenständige Prädiktoren für eine anhaltende arterielle Hypertonie. Ein niedriger CD4-Nadir als Ausdruck eines schlechten Immunstatus war dabei assoziiert mit chronischer Immunaktivierung und mikrobieller Translokation, was beides mit Hypertension assoziiert war. Ebenso wurden andere HIV-assoziierte Effekte als zugrundeliegend beschrieben, wie eine endotheliale Dysfunktion.¹⁴⁶ In der aktuellen Untersuchung ließen sich diese Effekte nicht darstellen.

In anderen Studien wurden Zusammenhänge zwischen einer erhöhten CD4-Zellzahl/niedrigen Viruslast mit erhöhtem Gesamtcholesterin¹¹⁹ sowie einer Hypertriglyceridämie und einer hohen Viruslast¹⁴⁷ beschrieben. Solche Beobachtungen ließen sich in Regressionsanalysen zu Fettwerten der hier untersuchten Studienpopulation nicht nachweisen.

Die mediane Infektionsdauer aller Patienten lag bei 9 Jahren. Die große Spannweite von 0-26 Jahren fand sich auch in der Streubreite des Patientenalters wieder. Neben neudiagnostizierten Teilnehmern beinhaltete die Studie auch Patienten mit langer Krankheitsgeschichte und einem bis zu 26 Jahre zurückliegenden Infektionszeitpunkt. Diese Variabilität in der Infektionsdauer war sicherlich, neben einzelnen individuellen Krankheitsverläufen, auf eine lebensverlängernde Wirkung der seit den 1990er Jahren zur Verfügung stehenden antiretroviralen Therapie zurückzuführen.¹¹⁷

Die Infektionsdauer war in den beiden Gruppen der hypertensiven und normotensiven Patienten signifikant unterschiedlich (10,5 vs. 8 Jahre, $p = 0,026$). Eine detaillierte Aufschlüsselung zeigte, dass ab einem Schwellenwert der Infektionsdauer von 9 Jahren Patienten mit den höheren Infektionsdauern in der Gruppe der hypertonen Patienten jeweils signifikant stärker vertreten waren als in der Gruppe der normotonen. Am deutlichsten war dieser Unterschied bei einem Schwellenwert der Infektionsdauer von 12 Jahren (46,4 % vs. 33,3 %, $p = 0,001$). Eine Infektionsdauer von mehr als 12 Jahren blieb auch in der multivariaten Analyse als eigenständiger, schwach signifikanter Prädiktor für arterielle Hypertonie bestehen, im Gegensatz zur Infektionsdauer als kontinuierlicher metrischer Wert.

Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Querschnittsbetrachtung durch eine Studiengruppe um Medina-Torne.¹²⁴ Neben etablierten Risikofaktoren für Hypertonie, wie erhöhtem BMI und Alter konnte auch die Infektionsdauer als eigenständiger Risikofaktor ermittelt werden (OR 2,2 pro 10 Jahre). Als eine mögliche Erklärung für diesen Effekt wurde in dieser Untersuchung unter anderem von einer direkten HIV-assoziierten Endothel-Dysfunktion ausgegangen.¹²⁴ Auch eine Studiengruppe um Manner ermittelte in einer

Kohortenstudie die HIV-Infektionsdauer als unabhängigen Prädiktor für einen neu aufgetretenen Hypertonus. Ursächlich hierfür wird die HIV-assoziierte niedriggradige Entzündung angenommen.¹⁴⁸ Eine polnische Studiengruppe konnte eine HIV-Infektionsdauer von mehr als 10 Jahren als eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie ermitteln.¹⁴⁹ Im untersuchten Kollektiv zeigte sich zum Betrachtungszeitpunkt ein guter Immunitätsstatus (Viruslast im Median unter 50 cp/ml; CD4-Zellzahl im Median über 400/ μ l). Eine Aussage in Richtung direkte Infektionsbelastung etwa aus der Dauer einer ehemals schlechteren Immunitätslage mit unkontrollierter HIV-Replikation und damit hoher Viruslast wäre allenfalls aus den gegebenen Daten nur indirekt aus der therapiefreien Infektionsdauer abzuleiten. Diese lag im Gesamtkollektiv im Median bei 1 Jahr und zeigte weder in univariaten noch in multivariaten Analysen einen signifikanten Unterschied zwischen normotensivem und hypertensivem Kollektiv. Allerdings lag die therapiefreie Infektionsdauer bei den Patienten mit einer Infektionsdauer ≥ 12 Jahren mit einem Median von 5 Jahren (IQR 2-10 Jahre) deutlich höher als bei den Patienten mit Infektionsdauer < 12 Jahre (Median 1 Jahr; IQR 0-2 Jahre). Mögliche Zusammenhänge in diesem Umfeld könnten nur spezielle Untersuchungen mit entsprechend detaillierten Daten aufklären.

In anderen Studien konnte die Infektionsdauer als eigenständiger Risikofaktor für eine Hypertonie nicht ermittelt werden.^{121,150} Möglicherweise ist dies aber auf eine im Mittel kurze Infektionsdauer des beobachteten Patientenkollektivs (z.B.: $76,3 \pm 52,4$ Monate im Gesamtkollektiv, Jung) zurückzuführen, da ein Zusammenhang zwischen Infektionsdauer und Entwicklung einer Hypertonie in den hier ermittelten Daten und oben erwähnten Studien erst ab einer Infektionsdauer von 9 und mehr Jahren beobachtet werden konnte.^{121,149}

Hier sei auch bereits erwähnt, dass die Infektionsdauer der Patienten auch sehr stark mit der Dauer der antiretroviralen Therapie korrelierte.

5.1.4 Die möglichen Risikofaktoren Therapien und Therapiedauer

Zur Initialtherapie von HIV-infizierten Patienten standen zum Zeitpunkt der Datenerhebung prinzipiell die drei großen Medikamentengruppen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Proteaseinhibitoren (PI) zur Verfügung. Erst die Kombination mehrerer antiretroviraler Substanzen führte zum gewünschten Erfolg, nämlich die HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten, einen Wiederanstieg der CD4-T-Zellzahl

und damit eine verbesserte Immunitätslage der Patienten zu erreichen und folglich die Morbidität und Mortalität zu senken.⁴⁰

Eine Kombination aus zwei NRTIs und einem NNRTI oder einem PI haben sich in verschiedenen randomisierten Studien als wirksam und gut verträglich etabliert.¹⁵¹⁻¹⁵⁴

Eine Kombination zweier NRTIs mit einem NNRTI zeigte sich vorteilhaft hinsichtlich einer guten Wirksamkeit, eines niedrigen kardiovaskulären Komplikationsrisikos sowie der einfachen Applikation.^{95,155,156}

Im Vergleich dazu zeigte eine Kombination von zwei NRTIs und einem PI eine geringere Resistenzentwicklung bei vergleichsweise nur minimal geringerer Wirksamkeit sowie einer Überlegenheit in Bezug auf das Anheben der CD4-Zellzahl.^{153,157} Nachteilig erwiesen sich dagegen ein vergleichsweise erhöhtes Risiko zur Entwicklung metabolischer Störungen und Fettverteilungsstörungen mit konsekutiv erhöhtem kardiovaskulären Risiko.⁹⁵

Die Initiierung und Fortführung einer Therapie ist im Wesentlichen von individuellen Gegebenheiten abhängig, wie beispielsweise von multiplen Vortherapien, Unverträglichkeiten und Resistenzlage. Dabei ist häufig ein Wechsel von Substanzen innerhalb einer Gruppe oder auf Substanzen anderer Medikamentengruppen bzw. deren Hinzunahme nötig, um den Behandlungserfolg zu sichern. Die individuelle Medikamentengruppenerfahrung und auch deren kumulative Einnahme waren daher auf Besonderheiten im individuellen Krankheitsverlauf, Nebenwirkungs- und Resistenzprofile, aber auch auf Erfahrung und Vorlieben der jeweiligen Therapeuten zurückzuführen.¹⁵⁸

Zu jedem Patienten wurden in der vorliegenden Untersuchung die Erfahrungen mit den Medikamentengruppen NRTI, NNRTI, PI und neuartigen anderen antiretroviralen Medikamenten sowie jeweils deren kumulative Einnahmedauer (Einnahmemonate) über die gesamte Krankheitsgeschichte erhoben. Anders als bei großen randomisierten Studien, wie zum Beispiel bei der Datenerhebung der D:A:D study group¹¹⁹, konnten hier aber keine Aussagen zur aktuellen Therapie zum Betrachtungszeitpunkt gemacht werden. Einzelne Substanzen sowie die Reihenfolge und Dauer verschiedener Kombinationen im Verlauf der Krankheitsgeschichte waren in dieser Studie ebenfalls nicht detailliert erhoben und auswertbar.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 86 Patienten therapienaiv, das heißt hinsichtlich ihrer HIV-Infektion nicht unter antiretroviraler medikamentöser Behandlung. Der größte Teil nämlich 503 Teilnehmer waren bereits therapieerfahren.

Alle diese Patienten wurden entsprechend zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltender internationaler Empfehlungen¹⁵⁸ mit Substanzen der drei Hauptgruppen NRTI, NNRTI

und PI, einzeln oder in Kombination, sowie in Einzelfällen auch mit damals neuartigen Medikamenten behandelt.

Somit ließen sich die therapieerfahrenen Teilnehmer hinsichtlich ihrer Erfahrung mit den verschiedenen Medikamentengruppen vier ART-Gruppen zuordnen: Die größte Gruppe stellten mit 242 Teilnehmern die Patienten dar, die bereits mit NRTI, NNRTI und PI Erfahrung sammelten, 153 Patienten waren NRTI und NNRTI-erfahren und 93 Patienten mit NRTI und PI. Nur insgesamt 13 Patienten hatten lediglich mit NRTIs Erfahrung. Bis auf 2 Patienten waren alle therapieerfahrenen Teilnehmer zugleich NRTI-erfahren. Nur ein kleiner Teil mit 22 Patienten hatte zusätzlich jemals Erfahrung mit zum Zeitpunkt der Datenerhebung neuartigen Medikamenten.

Für die beiden Gruppen der hypertonen und normotonen Patienten ergaben sich weder signifikante Unterschiede bezüglich der generellen Erfahrung der Patienten mit antiretroviraler Therapie (ART-naiv, ART-erfahren) noch bezüglich der Tatsache, dass sie mit einzelnen oder mehreren der Medikamentengruppen NRTI, NNRTI oder PI Erfahrung bzw. keine Erfahrung hatten.

Die kumulativen Einnahmemonate der einzelnen Medikamentengruppen lagen zwar in der Tendenz in der Gruppe der hypertensiven Patienten jeweils etwas höher als bei den normotensiven, doch war der Unterschied nirgends signifikant.

Mit im Median 63 Monaten kumulierter NRTI-Einnahme waren die Patienten den Substanzen dieser Medikamentengruppe im Verlauf der Therapie am längsten ausgesetzt. NRTIs waren bei nahezu allen Patienten Bestandteil der Therapie; unter anderem war dies auf die gute Wirksamkeit, gute Resistenzschwelle und einfache Einnahme über zum Teil feste Kombinationsschemata zurückzuführen. Zudem lag der Anwendung eine langjährige Erfahrung mit dieser Substanzklasse zugrunde.¹⁵⁹ Der mediane Wert der kumulativen Einnahmemonate NRTI differierte nur schwach signifikant (73,5 vs 57 Monate, $p = 0,068$) zwischen den hypertensiven und den normotensiven Patienten; lediglich ab kumulierten Einnahmemonaten von mehr als 120 Monaten ergab sich ein signifikanter Unterschied. Diese Werte wurden nur bei Patienten mit Therapiedauern von mehr als 10 Jahren und entsprechend hohen Infektionsdauern erreicht.

Bei initial guter Verträglichkeit kann durch langjährige Einnahme von NRTIs aber auch ein breites Spektrum an Langzeitnebenwirkungen verursacht werden, wie zum Beispiel das Auftreten von Myelotoxizität¹⁶⁰, Laktatazidosen¹⁶¹ bis hin zu Pankreatitiden¹⁶² und von metabolischen Störungen, insbesondere Lipoatrophie^{163,164}.

Die kumulative Einnahme von NRTIs zeigte im vorliegenden Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Lipodystrophie (siehe auch Kap.4.1.3). Dieser Zusammenhang wurde auch durch andere Studien beschrieben.^{133,134}

Eine Studiengruppe um Crane konnte zwar nicht für die Medikamentenklasse NRTI, jedoch für Einzelsubstanzen eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Bluthochdrucks unter der Einnahme von Tenofovir/Lamivudin- basierten Therapien im Vergleich zu Zidovudin/Lamivudin-basierten Therapien feststellen. Zugrundeliegend wurden sowohl ein möglicher günstiger Einfluss von Zidovudin auf den Blutdruck als auch ein denkbarer ungünstiger Einfluss von Tenofovir durch bekannte Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf die Entwicklung einer Hypertonie diskutiert. Der beschriebene Zusammenhang war allerdings unter dem Einfluss des bekannten Risikofaktors BMI nicht mehr signifikant.¹⁶⁵ Auch in anderen Studien konnte die Einnahme von NRTIs als Prädiktor einer Hypertonie nicht ermittelt werden.^{166,167}

Deutlich niedriger lagen die kumulativen Einnahmemonate im Median für NNRTIs (14,5 Monate) und PIs (9,5 Monate), die in der Regel wahlweise in Kombination mit NRTIs verabreicht werden.

Die Nachteile einer NNRTI-haltigen Therapie bestehen vor allem in einer niedrigen Resistenzschwelle und schneller Resistenzentwicklung.¹⁶⁸ Ebenso zeigt sich ein relativ breites Nebenwirkungsprofil beispielsweise in moderaten ZNS-Störungen¹⁶⁹, Teratogenität¹⁷⁰ (Efavirenz) oder Auftreten von Exanthenen und Lebertoxizität¹⁷¹ (Viramune). Vorteilhaft ist allerdings eine gute Effektivität in Kombination mit Nukleosidanaloga, welche in ihrer immunologisch-virologischen Wirkung Kombinationen mit PIs gleichwertig ist.¹⁵² Außerdem ist eine teilweise auf eine Tablette am Tag beschränkte Therapieeinnahme vorteilhaft zu werten. In randomisierten Studien ließ sich ferner ein positiver Einfluss durch Viramune auf das individuelle Lipidprofil der Patienten nachweisen.¹⁷² Eine afrikanische Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei bislang therapienaiven jungen Frauen mit fortgeschrittener HIV-Infektion konnte hingegen nach Initiierung einer entweder Lopinavir/Ritonavir- oder Nevirapin- basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich einen eher ungünstigen Einfluss von Lopinavir/Ritonavir auf Lipidveränderungen ermitteln, höhere Blutdruckwerte waren allerdings in der mit Nevirapin behandelten Gruppe zu verzeichnen. Dieser Effekt konnte auch unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie zum Beispiel BMI-Änderungen bestehen.¹⁷³ Auch Wilson ermittelte einen Zusammenhang zwischen der Einnahme NNRTI-basierter antiretroviraler Therapie und einem erhöhten Blutdruck.¹⁷⁴ Auswertungen der D:A:D zeigten hingegen eine Assoziation zwischen

kumulativer NNRTI-Einnahme und einem geringeren Risiko für die Entwicklung arterieller Hypertonie.¹⁶⁷ Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen NNRTI-Einnahme und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ermitteln.^{166,175,176}

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich hinsichtlich der kumulativen Einnahme von NNRTIs keine signifikante Auswirkung auf das Auftreten von Hypertonie; festgestellt wurde aber ein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Lipohypertrophie, was auch aus anderen Studien hervorgeht.^{133,134}

Die Vorteile von PIs als Bestandteil einer antiretroviralen Therapiekombination sind insbesondere die gute Wirksamkeit und hohe Resistenzschwelle.^{153,157} Dies wurde durch Verbesserung wichtiger pharmakokinetischer Eigenschaften durch Boosterung mit nicht therapeutisch dosiertem Ritonavir (Inhibitor des Cytochrom P450 Isoenzym 3A4) erreicht. Die dadurch höhere Plasmakonzentration aktiver Proteaseinhibitoren ermöglichte eine Reduktion der Anzahl und Häufigkeit der Tabletteneinnahme und somit ein vereinfachtes Einnahmeschema.¹⁷⁷ Nachteilig werden vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen¹⁷⁷ sowie die Entwicklung von Dyslipidämie⁹⁵ und Lipodystrophie^{133,134} bei Langzeitbehandlung gesehen.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich hinsichtlich der kumulativen Einnahme von PIs keine signifikante Auswirkung auf das Auftreten von Hypertonie, was auch den Untersuchungsergebnissen anderer Studien entspricht.^{167,175} Eine Studiengruppe um Chow hingegen konnte über einen retrospektiven Betrachtungszeitraum von 6 Jahren einen signifikanten Anstieg systolischer und diastolischer Blutdruckwerte bei Patienten mit PI-haltiger antiretroviraler Therapie ermitteln¹⁷⁸, auch im untersuchten Studienkollektiv bei Peck war die Einnahme von PIs signifikant mit Bluthochdruck assoziiert¹⁷⁹.

Ein signifikanter Zusammenhang zum Vorliegen von Dyslipidämie, wie auch durch andere Studien postuliert^{112,138-140}, konnte im hier untersuchten Patientenkollektiv ebenso festgestellt werden (siehe Kap. 4.1.3).

Die kumulative Einnahmedauer über alle Medikamentengruppen zusammengefasst belief sich im Median auf 111 Monate und war bei den hypertensiven Patienten mit 125 Monaten signifikant höher als bei den normotensiven ($p = 0,005$). Die mediane Therapieintensität, also die Therapiebelastung pro Zeiteinheit belief sich auf 20,9 Medikamentenmonate pro Jahr; hier ergab sich in univariaten Untersuchungen nur ein schwach signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,062$).

Studien zum Einfluss der antiretroviralen Therapie auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Friis-Moller N oder Jung O fanden

z.B. keinen signifikanten Einfluss einer antiretroviralen Kombinationstherapie sowie deren kumulativer Einnahmedauer auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie.^{119,121} Palacios beobachtete in einer Prospektivstudie zur Ermittlung des Einflusses der HAART auf den Blutdruck bei therapienaiven HIV-positiven Patienten zwar eine relevante Blutdruckerhöhung im Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach HAART-Beginn, konnte aber keinen signifikanten Zusammenhang zur Einnahme einzelner Medikamentengruppen ermitteln. Möglicherweise war dies aber auf den kurzen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen zurückzuführen.¹⁸⁰ In einer Prospektivstudie zur Ermittlung von Inzidenz und Prädiktoren von Hypertonie bei therapienaiven Patienten in Uganda zeigte sich im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nach antiretroviraler Therapieinitiierung ebenso eine hohe Inzidenz von Hypertonie, allerdings konnte auch hier kein signifikanter Einfluss der antiretroviralen Therapie ermittelt werden. Dies war möglicherweise aber durch den stark begrenzten Einsatz von PIs sowie eine fehlende Erfassung einiger bekannter Risikofaktoren für Hypertonie wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie oder Nikotinabusus begründet.¹⁶⁶ Auch in zwei weiteren Prospektivstudien um Krauskopf und Rogalska konnte kein signifikanter Einfluss der HAART als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ermittelt werden.^{149,175}

Andere Studien wiederum postulierten beispielsweise einen Zusammenhang zwischen der Einnahme NNRTI- und PI-haltiger Therapien mit signifikanter Erhöhung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte im Vergleich zu therapienaiven HIV-Patienten.¹⁷⁸ Aus den Daten der D:A:D konnte ein unabhängiger Einfluss der kumulativen Einnahme von PIs und NRTIs auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie zwar nicht ermittelt werden, allerdings war die kumulative Einnahme von NNRTIs signifikant mit einem geringeren Risiko der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie assoziiert.¹⁶⁷ Eine Studiengruppe um Peck ermittelte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIs und Hypertonie, nicht signifikant assoziiert mit Hypertonie waren allerdings die Einnahme von Zidovudin, Stavudin und Tenofovir (NRTIs), die Einnahme von Efavirenz und Nevirapin (NNRTIs) sowie die Dauer der antiretroviralen Therapie.¹⁷⁹ Eine Studiengruppe um Crane konnte zeigen, dass eine Therapie mit Lopinavir/Ritonavir im Vergleich zu Efavirenz basierten Regimen mit einem erhöhten Risiko der Bluthochdruckentwicklung einhergeht; in erweiterten Analysen war dieser Zusammenhang aber nicht mehr erkennbar. Vielmehr wurde dieser Effekt auf eine BMI-Zunahme zurückgeführt. Im Vergleich dazu wurde aber bei Einnahme von Atazanavir eine positive Beeinflussung des Blutdrucks ermittelt.¹⁶⁵ Eine weitere Kohortenstudie erbrachte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme Indinavir-haltiger Therapieregime und dem

Auftreten von arterieller Hypertonie.¹⁸¹ Diese Ergebnisse scheinen auf detaillierteren Angaben zu Einzelsubstanzen, deren Kombinationen und aktueller Einnahmeschemata zu beruhen, die in den Daten der vorliegenden Studie so nicht enthalten sind.

Die mediane Therapiedauer nach Initiierung lag im vorliegenden Gesamtkollektiv bei 6 Jahren mit einer Streuung von 0 bis 19 Jahren und unterschied sich zunächst nicht wesentlich für die hypertonen und normotonen Patienten. Erst bei Patienten mit einer Therapiedauer von mehr als 9 Jahren, deutlicher noch von mehr als 10 Jahren, wurde ein Zusammenhang der Therapiedauer mit dem Auftreten arterieller Hypertonie signifikant.

Ähnliche Schwellenwerte von 8 bis 12 Jahren zeigten sich auch in den univariaten Analysen bei der kumulativen Einnahmedauer von NRTI und bei der Infektionsdauer, die beide stark mit der Therapiedauer korrelierten.

Die aktuelle Untersuchung kam, wie oben beschrieben, bereits bei univariaten Analysen zu dem Ergebnis, dass einzelne infektionsbezogene und therapiebezogene Parameter keine starke Assoziation zum Vorliegen einer arteriellen Hypertonie erkennen ließen. Einen deutlichen Effekt schienen nur eine hohe Therapiedauer, beziehungsweise eine lange Infektionsdauer zu zeigen.

Eine norwegische Studiengruppe um Baekken fand zwar bei der vergleichenden Untersuchung einer HIV-Population mit einem nicht infizierten Patientenkollektiv keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von arterieller Hypertonie, konnte aber in weiteren Analysen neben Patientenalter, Geschlecht, BMI und Cholesterin die Einnahmedauer der kombinierten antiretroviralen Therapie (Therapiedauer) als unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertension in der HIV-Population nachweisen. Die höchste Prävalenz von arterieller Hypertonie zeigte sich dabei bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie länger als 5 Jahre eingenommen hatten (44,4 %, bei allgemeiner Prävalenz im HIV-Kollektiv von 36,5 %).¹⁸²

In einer großen Kohortenstudie von 1984 bis 2003 untersuchte man bei 5578 HIV-positiven und -negativen Männern den Einfluss von HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei HIV-positiven therapieerfahrenen Männern und HIV-negativen Männern war bei weniger als 2 Jahren Therapieeinnahme ähnlich (OR 1,06; 95 % CI 0,87-1,30) bei einer Einnahmedauer zwischen 2 und 5 Jahren (OR 1,51; 95 % CI 1,25-1,82) und einer Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren (OR 1,70; 95 % CI 1,34-2,16) war jedoch die Prävalenz in dem entsprechenden Patientenkollektiv signifikant höher.¹⁸³ In einer Fall-Kontrollstudie um Arruda zur Ermittlung von Prävalenz und Risikofaktoren für arterielle

Hypertonie bei HIV-infizierten Patienten war eine Therapiedauer von mehr als 1 Jahr in univariaten Untersuchungen signifikant assoziiert mit Hypertonie, allerdings konnte dieser Effekt im multivariaten Modell unter dem Einfluss nicht HIV-assoziierter Risikofaktoren (u.a. Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht) nicht weiter bestehen.¹⁷⁶ Eine Studiengruppe um Peck zeigte ein signifikant höheres Risiko für arterielle Hypertonie für HIV-infizierte antiretroviral behandelte Patienten im Vergleich zu HIV-infizierten therapienaiven Patienten und einer HIV-negativen Kontrollgruppe, sowie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIs und Hypertonie. Die Dauer der antiretroviralen Therapie war jedoch nicht mit arterieller Hypertonie assoziiert.¹⁷⁹

5.1.5 Das multivariate Modell

Als unabhängige Prädiktoren einer arteriellen Hypertonie im untersuchten Kollektiv dieser Studie etablierten sich nach multivariaten Analysen die aus allgemeinen Abhandlungen zur Hypertonie und ähnlichen HIV-Studien bereits bekannten Risikofaktoren wie Patientenalter, männliches Geschlecht, hoher BMI sowie vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei blieb aber eine antiretrovirale Therapiedauer von mehr als 10 Jahren als eigenständiger signifikanter Prädiktor im Modell bestehen (OR 1,647; 95 % CI 1,012-2,679; $p = 0,045$). Ähnliche Ergebnisse lieferte ein Modell, bei dem statt der Therapiedauer größer 10 Jahre die dazu stark korrelierende Infektionsdauer größer 12 Jahre eingesetzt wurde (OR 1,549; 95 % CI 0,998-2,405; $p = 0,051$).

Eine positive Familienanamnese sowie in univariaten Analysen signifikant aufgefallene Parameter wie kaukasische Herkunft, Diabetes mellitus, Lipodystrophie, LDL-Cholesterin und Triglyceride hatten im Modell zwar Einfluss auf die richtige positive Vorhersage der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im untersuchten Kollektiv, verloren aber offensichtlich unter der Kontrolle von Alter, BMI und Geschlecht an Gewicht.

Bei der Überprüfung des Modells hinsichtlich inhaltlich sinnvoller signifikanter Interaktionen ergab sich, dass die Wirkung des Parameters Therapiedauer größer als 10 Jahre von der Ausprägung des Parameters Lipodystrophie signifikant beeinflusst wurde. Lag keine Lipodystrophie vor, so lag die Chance (OR) an arterieller Hypertonie zu erkranken bei Patienten mit einer Therapiedauer ≥ 10 Jahre um 1,163 höher als bei Patienten mit Therapiedauer < 10 Jahre. Bei Vorliegen einer Lipodystrophie änderte sich die entsprechende Odds Ratio auf 1,083. Ein Lipodystrophiesyndrom umfasst unterschiedliche Ausprägungen wie Lipoatrophie und Lipohypertrophie. Während eine

Assoziation von Lipohypertrophie mit arterieller Hypertonie in Studien berichtet wurde, lieferten Studien für die isolierte Lipoatrophie keine Hinweise für eine solche Assoziation.¹⁸⁴ Diese Tendenz zeigte sich auch in den entsprechenden univariaten Analysen der vorliegenden Untersuchung. Wenn man berücksichtigt, dass die Erhebung dieser Parameter nur aus Patientenakten (keine Diagnosestellung durch standardisierte Verfahren oder gar Bildgebung) große Unsicherheit bezüglich der Prävalenz aufweist und unter dem Parameter Lipodystrophie möglicherweise entgegengesetzt wirkende Einzelparameter zusammengefasst sind, ist aus den vorliegenden Daten der Effekt dieser Interaktion nicht vernünftig interpretierbar.

Therapie- und Infektionsdauer korrelierten stark. Jeweils für sich gesehen bestanden Infektionsdauer ≥ 12 Jahre und Therapiedauer ≥ 10 Jahre als unabhängige Prädiktoren in einem multivariaten Modell mit ähnlichen Odds Ratios zur Zielvariablen arterielle Hypertonie. Aus den vorhandenen therapie- und infektionsbezogenen Einzeldaten ergaben sich keine schlüssigen Anhaltspunkte dafür, sich auf einen der Parameter festzulegen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sowohl eine lange Infektions- als auch eine lange Therapiedauer Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie haben, wie aus der Diskussion der Einzelfaktoren zu entnehmen ist.

Die vorliegende Untersuchung deckte Assoziationen zwischen der Prävalenz bestimmter potenzieller Risikofaktoren und der Prävalenz arterieller Hypertonie auf. Dabei konnten weder die zeitliche Entwicklung der Risikofaktoren noch die Zeitpunkte der Hypertoniediagnose berücksichtigt werden.

In einer kleineren Prospektivstudie wurde insbesondere der zeitliche Aspekt für das Auftreten des Ereignisses arterielle Hypertonie unter unterschiedlichen Einflussfaktoren betrachtet.

5.2 Die Prospektivstudie

5.2.1 Das Patientenkollektiv der Prospektivstudie

Das Kollektiv der Prospektivstudie bildeten 80 Patienten, die alle im Jahr 1996 noch normotensiv mit der antiretroviralen Therapie begonnen hatten. Das Gesamtkollektiv zeigte sich in wesentlichen Merkmalen wie Geschlecht und Ethnie vergleichbar mit dem Kollektiv der Querschnittstudie. Vergleiche der Kollektive hinsichtlich des Patientenalters oder auch Infektionsalters sind bei Veränderungen der Parameter in dieser prospektiven

Betrachtung nicht sinnvoll. Das niedrige mediane Patientenalter bzw. Infektionsalter zum Betrachtungsbeginn ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass nur Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die zu diesem Zeitpunkt erstmalig eine antiretrovirale Behandlung initiierten.

Hinsichtlich VL-Maximum sowie CD4-Zellzahl bestand eine Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen.

Nahezu alle Patienten hatten, ähnlich zu den Patienten der Querschnittstudie, Erfahrung mit NRTIs. Mit 65 Patienten (82,5 %) waren auch nahezu alle PI-erfahren. Da mit 43 Patienten etwa die Hälfte der Teilnehmer NNRTI-Erfahrung hatte, ergaben sich hier zwei Gruppen, die sich bezüglich der Therapieerfahrung außer in der NNRTI-Erfahrung praktisch nicht unterschieden.

Die kumulativen Einnahmedauern ergaben sich in dieser Studie für den Zeitraum Therapiebeginn bis zu den zu verschiedenen Zeitpunkten erreichten Ereignissen und sind damit nicht mit den Werten der Querschnittsbetrachtung vergleichbar.

5.2.2 Ereignis Hypertonie und zensierte Fälle

Neben Patienten, die das definierte Ereignis arterielle Hypertonie erreichten (36 Patienten) oder bis zum festgelegten Betrachtungsende ereignisfrei blieben (14 Patienten) schieden 23 Patienten durch Verlassen des Therapiezentrum vorzeitig aus. 7 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, die jeweilige Todesursache war nicht aus den Patientenakten zu entnehmen. Die Patienten, die bis zum jeweiligen Beobachtungsende noch ereignisfrei waren, wurden in den Auswertungen als zensierte Fälle betrachtet. Die Aufschlüsselung der erhobenen Parameter für die einzelnen zensierten Fallgruppen zeigte, dass die Zensierungen hinsichtlich etablierter Risikofaktoren der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie non-informativ waren, das heißt, dass das Risiko für den Eintritt des Ereignisses Hypertonie ähnlich war wie für die nicht zensierten Fälle. Auffällig war bei der Gruppe der im Verlauf verstorbenen Patienten eine deutlich länger bestehende HIV-Infektion zum Beobachtungsbeginn (im Median 46 Monate im Vergleich zu im Median 15 Monaten im Gesamtkollektiv), eine median höhere maximale Viruslast und ein median niedrigerer CD4-Zell-Nadir; außerdem waren alle Verstorbenen einem CDC-Stadium C3 zugeordnet. Dabei würde eine längere Infektionsdauer auf ein erhöhtes Risiko für Hypertonieentwicklung hinweisen, was bei nur 7 Fällen das Ergebnis nicht wesentlich beeinflussen sollte.

Bezüglich der unterschiedlichen Einteilung des Kollektivs in Patienten mit Ereignis Hypertonie und noch ereignisfreie Teilnehmer ergab sich in den erhobenen Parametern ein der Querschnittstudie vergleichbares Verteilungsmuster.

5.2.3 Ereigniszeit-Funktionen

Die Kaplan-Meier Funktion zum Gesamtkollektiv zeigte die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten dieses Kollektivs, bei Erreichen eines bestimmten Beobachtungszeitpunktes noch keine Hypertonie entwickelt zu haben, also noch ereignisfrei zu sein. Bei etwa 92 Monaten Beobachtungszeit ließ sich ein deutlich steilerer Verlauf der Kurve feststellen.

Nachdem in dieser Untersuchung die Beobachtungszeit der Therapiedauer entsprach, zeigte sich also nach einer Therapiedauer von ca. 8 Jahren ein deutlich vermehrter Ereignisseintritt pro Zeiteinheit. Dies entsprach in etwa den Ergebnissen der Querschnittsbetrachtung, wo sich eine Therapiedauer von mehr als 10 Jahren beziehungsweise eine Infektionsdauer von mehr als 12 Jahren als eigenständige Prädiktoren für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie darstellten.

Bei der Zerlegung der Gesamtkurve ergaben sich jeweils keine signifikant unterschiedlichen Ereigniszeitfunktionen für die Kategorisierungen nach Geschlecht, Rauchen, Alkohol, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Stadium CDC C3. Kategorisierungen nach Familienanamnese, Diabetes mellitus oder Ethnie waren aufgrund fehlender Daten vor allem zum Beobachtungsbeginn nicht durchführbar.

Als signifikante Parameter ergaben sich, ähnlich wie in der Querschnittstudie, das geschlechtsspezifische Altersrisiko und Adipositas. Für das Vorliegen einer Präadipositas/Adipositas zum Beobachtungsbeginn fehlten für eine Auswertung zu viele Daten. Die vorliegende Auswertung mit Daten zu Präadipositas/Adipositas bei den Endpunkten unterstellt, dass diese weitgehend auch zu Beobachtungsbeginn so waren. Dies galt auch für 90 % der Patienten, für die beide Werte vorlagen.

In der Querschnittstudie ergaben sich keine Hinweise für eine erhöhte Prävalenz arterieller Hypertonie aufgrund der Erfahrung der Patienten mit einzelnen antiretroviralen Medikamentengruppen. Eine Aufteilung der Kaplan-Meier Kurve nach den Faktoren NNRTI-naiv und NNRTI-erfahren zeigte aber, dass die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt noch normoton zu sein bei NNRTI-Erfahrenen deutlich höher war als bei NNRTI-Naiven. Dass sich die beiden Gruppen in ihren sonstigen Therapieerfahrungen nicht wesentlich unterschieden, bestärkte die Annahme, dass dieser Effekt tatsächlich auf die NNRTI-Einnahme zurückzuführen war. Dies würde

auch mit Aussagen in Studien übereinstimmen, die für die Medikamentengruppe NNRTI einen positiven Einfluss auf die Entwicklung einer Hypertonie beziehungsweise auf Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypertonie, wie zum Beispiel Dyslipidämie feststellten.^{167,172,185} Eine genaue Aufschlüsselung der Einzelsubstanzen lag für keinen der Patienten vor, weshalb hier auch keine Aussage hinsichtlich des Einflusses einzelner NNRTIs, aber auch einzelner NRTIs in der Kombination auf das Ereignis Hypertonie gemacht werden kann. Wie bereits beschrieben haben diverse Studien zum Teil unterschiedliche Aussagen für die Substanzgruppen und jeweiligen Einzelsubstanzen hinsichtlich der Beeinflussung der Entwicklung einer Hypertonie oder deren Risikofaktoren geliefert.^{165-167,173,174,178,179}

5.2.4 Cox-Regressionen

Für eine Cox-Regression wurde statt des Parameters „geschlechtsspezifisches Altersrisiko zum Beobachtungsbeginn“ der präzisere, aber zeitabhängige Parameter „geschlechtsspezifisches Altersrisiko zum Ereigniszeitpunkt“ verwendet. Als therapiecharakterisierende Parameter dienten je Medikamentengruppe die durchschnittlichen Einnahmemonate pro Jahr über die gesamte Beobachtungszeit eines Patienten.

Den stärksten Einfluss auf die Hazard-ratio (HR 2,137; $p = 0,033$) für das Eintreten des Ereignisses Hypertonie innerhalb des nächsten Monats für Patienten, die bis dahin noch hypertoniiefrei waren, hatte das Erreichen des geschlechtsspezifischen Risikoalters. Auch unter der Kontrolle des Risikoalters behielt die Intensität der NNRTI-Einnahme einen stark signifikanten positiven Einfluss auf die Bluthochdruckentwicklung im Sinne einer Verringerung der Hazard-ratio (HR 0,784; $p = 0,001$); ein ähnliches Ergebnis brachte in der Cox-Regression der Parameter NNRTI-Erfahrung an Stelle der NNRTI-Intensität. Auch für die Intensität der NRTI-Einnahme war eine Assoziation mit der Bluthochdruckentwicklung signifikant (HR 1,223; $p = 0,030$).

In einer prospektiven Auswertungen von Daten der D:A:D study group kam man zu dem ähnlichen Ergebnis, dass eine Erfahrung mit NNRTIs mit einem niedrigeren Risiko der Bluthochdruckentwicklung assoziiert war (HR 0,78 für NNRTI ≤ 10 Monate und HR 0,67 für NNRTI >10 Monate verglichen mit keiner NNRTI-Erfahrung; $p = 0,005$).¹⁶⁷

5.3 Stärken und Schwächen

Eine Stärke der Querschnittstudie war sicher die große Anzahl von Studienteilnehmern, die auch bei Gruppierungen des Kollektivs in den einzelnen Kategorien noch für statistische Auswertungen ausreichend hohe Fallzahlen ergab. Dabei war das untersuchte Kollektiv wie oben dargelegt hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der ethnischen Zusammensetzung repräsentativ für HIV-Kollektive in Deutschland oder anderen industrialisierten Staaten.

Schwächen der Untersuchungsergebnisse waren in erster Linie auf das Studiendesign einer Beobachtungsstudie zurückzuführen. Erhobene Ergebnisse erlaubten nur Assoziationen, Rückschlüsse auf Kausalitäten konnten oder sollten aus den vorliegenden Daten nicht gezogen werden. Ferner erfolgte die Auswertung nur mit Daten, die aus Patientenakten gewonnen wurden. Das heißt, die Gleichheit von Messwerten konnte nicht wie bei standardisierten Verfahren gewährleistet werden; dazu kam die Erhebung der Daten durch wechselndes ärztliches Personal in der Infektionsambulanz während des Beobachtungszeitraumes. Das betraf beispielsweise Blutdruckmessung, Feststellung einer Lipodystrophie oder Angaben zur Waist-Hip Ratio. Ein weiterer limitierender Faktor waren fehlende Angaben zu Nüchternheit der Patienten in Hinblick auf die Auswertung und den Vergleich von Blutglucose oder dem Lipidprofil der Patienten. Daher konnte zum Beispiel auch nicht wie in anderen Studien die Diagnose eines Diabetes mellitus anhand mehrerer Nüchtern-Blutglucosewerte, sondern nur aus der Dokumentation einer Diabetes-Diagnose oder antidiabetischen Therapie gestellt werden. Auch der Vergleich von Lipidprofilen mit denen anderer HIV-Kollektiven war daher nur bedingt möglich. Allerdings war der Vergleich von Laborparametern innerhalb des untersuchten Kollektivs durch einheitliche Ermittlung der Parameter im selben Labor gewährleistet, anders als evtl. bei internationalen Multicenterstudien.

Durch die komplette Datenerhebung aus Patientenakten war zudem der teils hohe Anteil an fehlenden Werten zu bemängeln, was eine Ungenauigkeit der Prävalenz unterschiedlicher Parameter implizieren kann. Davon betroffen war insbesondere die Waist-Hip Ratio, die bei univariater Signifikanz aufgrund vieler fehlender Werte nicht in ein multivariates Modell aufgenommen werden konnte.

Andererseits wurde ein eventuelles Vorselektieren der potentiellen Studienteilnehmer durch die für Fragebögen erforderliche Zustimmung der Patienten zur Teilnahme vermieden.

Durch die Erfassung der kompletten medikamentösen Patientengeschichte hinsichtlich der Erfahrung mit antiretroviralen Medikamentengruppen und deren kumulativer

Einnahmedauer konnten Aussagen zu eventuellen Langzeiteffekten gut unterlegt werden. Aussagen zu einzelnen Medikamenten innerhalb der Gruppen und neuartigen Substanzen sowie zu zeitlichen Abfolgen unterschiedlicher Kombinationen oder der aktuellen Therapie zum Betrachtungszeitpunkt waren dagegen nicht möglich.

Einige potentielle Risikofaktoren für die Entstehung arterieller Hypertonie konnten aus den vorhandenen Daten überhaupt nicht erhoben werden, da deren Erhebung im Rahmen von Routine-Verlaufskontrollen nicht Standard war. Beispiele dafür waren genetische Faktoren, körperliche Aktivität, Stress oder Diäten.

Bei fehlendem HIV-negativen Vergleichskollektiv waren Aussagen zu möglicherweise infektionsbedingten Ursachen einer arteriellen Hypertonie weniger gut möglich, andererseits konnte die Fragestellung mit Schwerpunkt der Untersuchung der HAART auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in diesem Kollektiv mit einer repräsentativen Anzahl unbehandelter Patienten gut abgehandelt werden.

5.4 Fazit

Eine HIV-Infektion ist noch nicht heilbar, gilt aber heute durch die dauerhafte Einnahme suffizienter antiretroviraler Medikamentenkombinationen als eine chronische Erkrankung. Mögliche Risiken, wie Hypertonie (einer der kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren), die sich aus einer langen Infektions- und/oder Therapiedauer ergeben können sind also von immer größerer Bedeutung, gerade weil sich die Therapiedauer insgesamt eher verlängert, da nach den Ergebnissen der START-Studie 2015⁵² (siehe Einleitung 1.1.6.1.) prinzipiell die Indikation für eine antiretrovirale Therapie mit der Diagnose einer HIV-Infektion für alle erwachsenen chronisch HIV-infizierten Patienten unabhängig von deren CD4-Zellzahl, also tendenziell „früher“ gestellt wird.⁴⁵ Neben einem regelmäßigen Monitoring der Patienten und Einwirken auf die beeinflussbaren Risikofaktoren für Hypertonie, wie Übergewicht, Dyslipidämie und Lebensstil muss deshalb intensiv weiter geforscht werden, welche Ursachen hinter den an sich nicht „anhaltbaren“ Größen der Infektionsdauer beziehungsweise der Therapiedauer stecken, um Anhaltspunkte zu finden, wie die hier ermittelten Schwellenwerte von Infektionsdauer oder Therapiedauer für das verstärkte Auftreten arterieller Hypertonie durch gezieltes Infektions- und Therapiemanagement weiter nach hinten geschoben werden könnten.

Es sollten aber keine falschen Schlüsse gezogen werden und - wegen der beschriebenen Auswirkungen einer langen Therapiedauer auf das Risiko einer arteriellen Hypertonie Therapiepausen oder sogar ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

6 Zusammenfassung

Mit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie sank die Anzahl der AIDS-Fälle sowie der an HIV oder Aids verstorbenen Patienten in Deutschland deutlich. Dadurch gelang es, die Anzahl der Todesfälle aufgrund von HIV- oder AIDS-Erkrankung so weit zu senken, dass nun andere Erkrankungen als lebenslimitierende Faktoren in den Vordergrund traten, wie etwa kardiovaskuläre Erkrankungen.

Es wurde auch festgestellt, dass die langfristige Einnahme der HAART selbst einen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt.

Studien in Bezug auf den Zusammenhang zwischen der Einnahme der HAART und der Entstehung eines arteriellen Bluthochdrucks, welcher einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, lieferten bislang unterschiedliche Ergebnisse.

Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung von Prävalenz und spezifischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in einer HIV-Population. Insbesondere erfolgte eine Analyse der HAART als potentielles Risiko für deren Entstehung.

Dazu wurden im Rahmen einer Querschnittstudie soziodemographische (Geschlecht, Alter, Ethnie), infektionsspezifische (Infektionsdauer, HIV-Stadium, CD4-Helferzellzahl, Viruslast) und HIV-therapiespezifische (Therapiedauer, Medikamentengruppen) Daten sowie Daten zu Risikofaktoren einer arteriellen Hypertonie (Diabetes mellitus, Waist-Hip Ratio, BMI, Lipidprofil, Lipodystrophie, Familienanamnese, Rauchen, Alkohol, bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen) von allen Patienten erhoben, die im Zeitraum 2007 bis 2008 in der Infektionsambulanz und Tagesklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Innenstadt, in Behandlung waren und für die wenigstens eine ambulante Blutdruckmessung in diesem Zeitraum vorlag. Insgesamt wurden 589 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen.

Es zeigte sich eine Prävalenz für arterielle Hypertonie von 42,2 % im gesamten Patientenkollektiv. In der hypertensiven Patientengruppe waren die aus allgemeinen Studien zur Hypertonie bekannten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Waist-Hip Ratio, Lipodystrophie und Dyslipidämie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen) signifikant stärker vertreten als bei der normotensiven Patientengruppe.

Ein statistisch signifikant höherer Anteil an Hypertonikern in der Gruppe der therapieerfahrenen Patienten ergab sich nicht. Ebenso zeigten Untersuchungen in Bezug auf die Einnahme der einzelnen Medikamentengruppen (NRTI, NNRTI, PI und Andere) in uni- wie multivariaten Analysen keine statistische Signifikanz bezüglich der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie.

In weiterführenden Analysen ließen sich Schwellenwerte für Therapie- und Infektionsdauer erkennen, für die entsprechend resultierende Patientengruppen sich in Bezug auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie in univariaten Analysen statistisch signifikant unterschieden. Eine Therapiedauer von mehr als 10 Jahren blieb auch im multivariaten Modell (binäre logistische Regression) unter der Kontrolle von Alter, Geschlecht, BMI und vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen in der untersuchten Population als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bestehen ($p = 0,045$; $OR = 1,647$).

Die Daten einer zusätzlichen Prospektivbetrachtung von 80 Patienten mit Therapiebeginn in 1996 über maximal 11 Jahre bis zu dem definierten Endpunkt arterielle Hypertonie oder den zensierten Endpunkten „noch normotensiv“ (Tod, lost to follow up, normotensiv bis zum Betrachtungsende 2007) lieferten in Kaplan-Meier-Analysen einen Schwellenwert der Therapiedauer bei ca. 8 Jahren, ab dem die Wahrscheinlichkeit, im nächsten Monat keine Hypertonie zu entwickeln, sprunghaft abnahm. Eine Kaplan-Meier-Analyse mit einer Kategorisierung nach NNRTI-Erfahrung zeigte, dass für Patienten mit NNRTI-Erfahrung die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt noch normoton zu sein, signifikant höher war, als für Patienten ohne NNRTI-Erfahrung. Die Aufteilung der Studienpopulation nach NNRTI-Erfahrung ergab zwei in etwa gleichstarke Gruppen, die bezüglich der NRTI- und PI-Erfahrung annähernd homogen waren, was die Annahme bestärkte, dass das Ergebnis tatsächlich auf die NNRTI-Einnahme zurückzuführen war. Diese Annahme des positiven Effektes der NNRTI-Einnahme auf die Entstehung einer arteriellen Hypertonie blieb auch in einer COX-Regression unter der Kontrolle von Alter und Geschlecht bestehen ($p = 0,001$; $HR = 0,784$).

Lebenslange antiretrovirale Therapie ist derzeit zur Kontrolle der HIV-Infektion meist obligat. Es sollte, bis die Ursachen einer langwierigen Therapieeinnahme auf die Entstehung der arteriellen Hypertonie gänzlich geklärt sind, aus diesem Grund möglichst keine Therapiepause oder sogar ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden. Vielmehr ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten sowie Aufklärung über und Einwirkung auf bekannte Risikofaktoren der arteriellen Hypertonie unbedingt nötig. Eine Einstellung von Patienten mit entsprechendem kardiovaskulären Risikoprofil auf Medikamente aus der Gruppe der NNRTIs kann nach individueller Abwägung durchaus in Betracht gezogen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998;391:594-7.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
3. WHO. HIV/AIDS Programme, Highlights 2008-09. 2010.
4. UNAIDS. UNAIDS Data 2017. 2017.
5. RKI. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017/Nr. 47, Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2016. 2017.
6. WHO. The top 10 causes of death worldwide, fact sheet, updated January 2017. 2017.
7. WHO. The global burden of disease: 2004 update. 2004.
8. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46:5-14.
9. Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1987;326:662-9.
10. Wong-Staal F. The AIDS virus. What we know and what we can do about it. *West J Med* 1991;155:481-7.
11. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997;89:263-73.
12. Gelderblom HR, Ozel M, Pauli G. Morphogenesis and morphology of HIV. Structure-function relations. *Arch Virol* 1989;106:1-13.
13. Miceli MC, Parnes JR. Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. *Adv Immunol* 1993;53:59-122.
14. Alkhatib G, Berger EA. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise. *Eur J Med Res* 2007;12:375-84.
15. Goff SP. Retroviral reverse transcriptase: synthesis, structure, and function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:817-31.
16. Shepard RN, Schock J, Robertson K, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in different biological compartments. *J Clin Microbiol* 2000;38:1414-8.
17. Hansasuta P, Rowland-Jones SL. HIV-1 transmission and acute HIV-1 infection. *Br Med Bull* 2001;58:109-27.
18. RKI. HIV-Jahresbericht 2016, Epidemiologisches Bulletin 28. September 2017/Nr. 39. 2017.
19. RKI ABdBfG. Humanes Immunschwächevirus (HIV), Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 11-12/2015 2015.
20. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
21. Mofenson LM. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;50 Suppl 3:S130-48.
22. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD008440.
23. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988;148:945-9.
24. Apoola A, Ahmad S, Radcliffe K. Primary HIV infection. *Int J STD AIDS* 2002;13:71-8.

25. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998;339:33-9.
26. Streeck H, Jolin JS, Qi Y, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific CD8+ T-cell responses during primary infection are major determinants of the viral set point and loss of CD4+ T cells. *J Virol* 2009;83:7641-8.
27. Carre N, Boufassa F, Hubert JB, et al. Predictive value of viral load and other markers for progression to clinical AIDS after CD4+ cell count falls below 200/microL. SEROCO & HEMOCO Study Group. *Int J Epidemiol* 1998;27:897-903.
28. Silva Mde O, Bastos M, Netto EM, et al. Acute HIV infection with rapid progression to AIDS. *Braz J Infect Dis* 2010;14:291-3.
29. Munoz A, Wang MC, Bass S, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol* 1989;130:530-9.
30. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 2007;27:406-16.
31. Casado C, Colombo S, Rauch A, et al. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. *PLoS One* 2010;5:e11079.
32. Egger MZaM. Progression and mortality of untreated HIV-positive individuals living in resource-limited settings: update of literature review and evidence synthesis. . UNAIDS Obligation HQ/05/422204 2006.
33. Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005;6:99-106.
34. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27-34.
35. C. Hoffmann JR. HIV 2010, CDC-Klassifikation der HIV-Infektion. 2010.
36. Control CfD. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. United States, 2008 *MMWR Recommendations and Reports* 2008;57:1-8 2008.
37. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.
38. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998;351:543-9.
39. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
40. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998;338:853-60.
41. Schackman BR, Freedberg KA, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness implications of the timing of antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Arch Intern Med* 2002;162:2478-86.
42. Lee K, Solts B, Burns J. Investigating the psychosocial impact of anti-HIV combination therapies. *AIDS Care* 2002;14:851-7.
43. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) ÖA-GÖ. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion.
44. Rutherford GW, Anglemyer A. Initiating antiretroviral therapy in HIV-infected patients with >500 CD4 cells/microL provides more benefit than delaying treatment. *Evidence-based medicine* 2016;21:26.

45. Society EEAC. HIV-Behandlungsleitlinien Version 9.0. 2017.
46. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) ÖA-GÖ. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr: 055-001 2015.
47. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Recommendations for a public health approach - Second edition. 2016.
48. Services USDoHaH. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV, Initiation of Antiretroviral Therapy. 2017.
49. Wilkin TJ, Gulick RM. When to start antiretroviral therapy? *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;47:1580-6.
50. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.
51. Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007;21:1717-21.
52. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine* 2015;373:795-807.
53. Herout S, Mandorfer M, Breitenecker F, et al. Impact of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in Patients with Acute HIV Infection in Vienna, Austria. *PloS one* 2016;11:e0152910.
54. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *The Journal of infectious diseases* 2012;205:87-96.
55. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PloS one* 2012;7:e33948.
56. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-404.
57. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010;24:1598-601.
58. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2004;350:1850-61.
59. Wilde MI, Langtry HD. Zidovudine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1993;46:515-78.
60. Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, et al. Immediate versus deferred zidovudine (AZT) in asymptomatic or mildly symptomatic HIV infected adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002039.
61. Katzenstein DA, Hughes M, Albrecht M, et al. Virologic and CD4+ cell responses to new nucleoside regimens: switching to stavudine or adding lamivudine after prolonged zidovudine treatment of human immunodeficiency virus infection. ACTG 302 Study Team. AIDS Clinical Trials Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:1031-7.
62. Collier AC. Efficacy of combination antiretroviral therapy. *Adv Exp Med Biol* 1996;394:355-72.
63. Christian Hoffmann JKR. HIV 2016/17. 2016/2017.
64. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, et al. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:194-200.

65. Sören Krawczyk CC, Andreas Hilgeroth Pharmazeutische Zeitung, Heft 44/2010, HIV-Hoffnung auf neue Therapien, Abbildung 1. 2010.
66. Bundesamt S. Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12 Reihe 4. 2011.
67. Bundesamt S. Todesursachen in Deutschland 2015. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12 Reihe 4 2017.
68. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug design, development and therapy* 2011;5:325-80.
69. RKI D. Gesundheitsberichterstattung, Gesundheit in Deutschland. 2015.
70. RKI SB. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 43, Hypertonie. 2008.
71. WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. 4/2013.
72. RKI. Epidemiologisches Bulletin, 2. Februar 2015/Nr. 5. 2015.
73. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:2363-9.
74. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
75. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ open* 2013;3:e003423.
76. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *European journal of preventive cardiology* 2012;19:213-20.
77. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Archives of internal medicine* 1993;153:598-615.
78. European Society of Hypertension (ESH) ESoCE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL. ESC Pocket Guidelines. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. 2013.
79. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHG. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. 2008.
80. H. Renz-Polster S. Krautzig JB. Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Auflage, Kapitel 1.14 Arterielle Hypertonie. 2006.
81. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth* 2011;11:50.
82. Tapolyai M, Uysal A, Dossabhoy NR, et al. High prevalence of liddle syndrome phenotype among hypertensive US Veterans in Northwest Louisiana. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:856-60.
83. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846-53.
84. Meyer-Rusenber B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;45:1009-18.
85. (AkdÄ) AddÄ. Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie, 2. Auflage. 2007.
86. Phillips KA, Shlipak MG, Coxson P, et al. Health and economic benefits of increased beta-blocker use following myocardial infarction. *JAMA* 2000;284:2748-54.
87. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1431-41.

88. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:779-86.
89. Kjeldsen SE, Aksnes TA, Ruilope LM. Clinical implications of the 2013 ESH/ESC hypertension guidelines: targets, choice of therapy, and blood pressure monitoring. *Drugs in R&D* 2014;14:31-43.
90. Mills TA, Kawji MM, Cataldo VD, et al. Profound sinus bradycardia due to diltiazem, verapamil, and/or beta-adrenergic blocking drugs. *J La State Med Soc* 2004;156:327-31.
91. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001;110:438-41.
92. RKI. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Themenheft 31-HIV und AIDS. 2006.
93. Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34:121-30.
94. Palella FJ, Jr., Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:266-71.
95. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2007;356:1723-35.
96. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86.
97. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
98. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
99. Mitarbeiter GHu. Koronare Herzerkrankung (KHK), Kardiovaskuläre Risikofaktoren für vorzeitige Arteriosklerose (in Anlehnung an die Leitlinien der International Atherosclerosis Society). *Innere Medizin* 2012:232.
100. Hans-Peter Schuster H-JT. EKG-Kurs für Isabel. 2009, 5. Auflage:57-63.
101. Deutsche Adipositas-Gesellschaft DD-G, Deutsche, Gesellschaft für Ernährung DGfE, H. Hauner (federführend) GB, A. Hamann, B. Husemann, B. Koletzko, H. Liebermeister MW, J. Westenhöfer, A. Wirth, G. Wolfram. Prävention und Therapie der Adipositas, Evidenzbasierte Leitlinie. 2007.
102. WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO- Expert Consultation. 2008.
103. Expert Panel on Detection EaToHBCiAEsotTRotNCEPN. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2001.
104. R. Bender SL, A. Ziegler. Wichtige Signifikanztests, Artikel Nr. 11 der Statistik-Serie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2007.
105. Hain J. Kategoriale Daten, Lehrstuhl für Mathematik VIII-Statistik.
106. Hain J. Einfache statistische Testverfahren, Lehrstuhl für Mathematik VIII-Statistik.
107. Tobias Heine FH, Miriam Seel. Deskriptive Statistiken und Komogorov-Smirnov-Test, SPSS-Tutorat Universität Freiburg. 2008.
108. Rasch F, Hofmann & Naumann. Quantitative Methoden. SPSS-Ergänzungen. Band 1 (3. Auflage). . 2010.
109. A. Ziegler SL, R. Bender. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode, Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2007.

110. A. Ziegler SL, R. Bender. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression, Artikel Nr. 17 der Statistik-Serie. Deutsche medizinische Wochenschrift, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2007.
111. Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LM, Veloso VG, Grinsztejn B. Aging with HIV: a practical review. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases 2013;17:464-79.
112. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998;12:F51-8.
113. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;50:499-505.
114. Bundesamt S. Bevölkerung nach Altersgruppen in Deutschland.
115. Bundesamt S. Bevölkerungsstand aufgrund früherer Zählungen: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit.
116. RKI. Epidemiologisches Bulletin, 21. November 2008/Nr. 47. 2008.
117. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Walker AS. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. Lancet 2003;362:1267-74.
118. Worm SW, Friis-Moller N, Bruyand M, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. AIDS 2010;24:427-35.
119. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS 2003;17:1179-93.
120. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. BMJ 1999;319:630-5.
121. Jung O, Bickel M, Ditting T, et al. Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004;19:2250-8.
122. Logan AG. Hypertension in aging patients. Expert review of cardiovascular therapy 2011;9:113-20.
123. Maric-Bilkan C, Manigrasso MB. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system. Gender medicine 2012;9:287-91.
124. Medina-Torne S GA, Barahona I, Crum-Cianflone NF. Hypertension is Common among HIV-Infected Persons, But Not Associated with HAART. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic) 2012 11:20-5.
125. Rosenthal K. Arterielle Hypertonie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 4. Auflage. 2004:259.
126. Kato N. Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension 2012;35:574-81.
127. Williams DR, Neighbors H. Racism, discrimination and hypertension: evidence and needed research. Ethnicity & disease 2001;11:800-16.
128. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. Annals of internal medicine 2004;141:614-27.
129. Ferdinand KC, Saunders E. Hypertension-related morbidity and mortality in African Americans--why we need to do better. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8:21-30.
130. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. AIDS 2001;15:2001-10.
131. van Zoest RA, Wit FW, Kooij KW, et al. Higher Prevalence of Hypertension in HIV-1-Infected Patients on Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Changes in Body Composition and Prior Stavudine Exposure. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016;63:205-13.

132. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003;17 Suppl 1:S141-8.
133. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000;30 Suppl 2:S135-42.
134. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25-32.
135. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:237-44.
136. Nolan D. Do non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors contribute to lipodystrophy? *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2005;28:1069-74.
137. Sension M, Deckx H. Lipid metabolism and lipodystrophy in HIV-1-infected patients: the role played by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS reviews* 2015;17:21-36.
138. da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World journal of virology* 2015;4:56-77.
139. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:F63-70.
140. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *The Journal of infectious diseases* 2004;189:1056-74.
141. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
142. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes care* 2008;31:1224-9.
143. Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:111-9.
144. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2003;349:1993-2003.
145. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *The Journal of infectious diseases* 2001;183:1290-4.
146. Manner IW, Troseid M, Oektedalen O, Baekken M, Os I. Low nadir CD4 cell count predicts sustained hypertension in HIV-infected individuals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:101-6.
147. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *The American journal of medicine* 1989;86:27-31.
148. Manner IW, Baekken M, Oektedalen O, Os I. Hypertension and antihypertensive treatment in HIV-infected individuals. A longitudinal cohort study. *Blood pressure* 2012;21:311-9.
149. Rogalska-Plonska M, Rogalski P, Leszczyszyn-Pynka M, et al. Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland. *Kardiologia polska* 2017;75:1324-31.

150. Hejazi N, Huang MS, Lin KG, Choong LC. Hypertension among HIV-infected adults receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) in Malaysia. *Global journal of health science* 2013;6:58-71.
151. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296:769-81.
152. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *The New England journal of medicine* 1999;341:1865-73.
153. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2008;358:2095-106.
154. Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006;368:287-98.
155. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2003;349:2293-303.
156. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2003;349:2304-15.
157. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *The Journal of infectious diseases* 2004;189:51-60.
158. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) ÖA-GÖ. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2012) AWMF-Register-Nr: 055-001 2012.
159. Christian Hoffmann JKR. HIV 2012, Teil 2 ART 2012. 2012.
160. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *The New England journal of medicine* 1990;323:1009-14.
161. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000;30:198-200.
162. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004;364:65-7.
163. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:21-31.
164. 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;14:1309-16.
165. Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:1019-26.
166. Okello S, Kanyesigye M, Muyindike WR, et al. Incidence and predictors of hypertension in adults with HIV-initiating antiretroviral therapy in south-western Uganda. *Journal of hypertension* 2015;33:2039-45.
167. Thiebaut R, El-Sadr WM, Friis-Moller N, et al. Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antiviral therapy* 2005;10:811-23.

168. Snedecor SJ, Khachatryan A, Nedrow K, et al. The Prevalence of Transmitted Resistance to First-Generation Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors and Its Potential Economic Impact in HIV-Infected Patients. *PloS one* 2013;8:e72784.
169. Suvada J. Neuropathic and neurocognitive complications of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Neuro endocrinology letters* 2013;34:5-11.
170. Prestes-Carneiro LE. Antiretroviral therapy, pregnancy, and birth defects: a discussion on the updated data. *HIV AIDS (Auckl)* 2013;5:181-9.
171. Coffie PA, Tonwe-Gold B, Tanon AK, et al. Incidence and risk factors of severe adverse events with nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected women. MTCT-Plus program, Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMC infectious diseases* 2010;10:188.
172. Barragan P, Fisac C, Podzamecz D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS reviews* 2006;8:191-203.
173. Shaffer D, Hughes MD, Sawe F, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV-infected women after initiation of lopinavir/ritonavir- and nevirapine-based antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa: A5208 (OCTANE). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:155-63.
174. Wilson SL, Scullard G, Fidler SJ, Weber JN, Poulter NR. Effects of HIV status and antiretroviral therapy on blood pressure. *HIV medicine* 2009;10:388-94.
175. Krauskopf K, Van Natta ML, Danis RP, et al. Correlates of hypertension in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* 2013;12:325-33.
176. Arruda Junior ER, Lacerda HR, Moura LC, et al. Risk factors related to hypertension among patients in a cohort living with HIV/AIDS. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 2010;14:281-7.
177. Artacho MA, Barreiro P, Fernandez-Montero JV. Long-term treatment of patients with HIV-1: the role of atazanavir. *HIV AIDS (Auckl)* 2010;2:157-66.
178. Chow DC, Souza SA, Chen R, Richmond-Crum SM, Grandinetti A, Shikuma C. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV clinical trials* 2003;4:411-6.
179. Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC medicine* 2014;12:125.
180. Palacios R, Santos J, Garcia A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on blood pressure in HIV-infected patients. A prospective study in a cohort of naive patients. *HIV medicine* 2006;7:10-5.
181. Cattelan AM TM, Sasset L, Rinaldi L, Balasso V, Cadrobbi P. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS* 2001;15:805-7.
182. Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy. *J Hypertens* 2008;26:2126-33.
183. Seaberg EC MA, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP; Multicenter AIDS Cohort Study. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 2005;19:953-60.
184. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, et al. Central/Peripheral fat mass ratio is associated with increased risk of hypertension in HIV-infected patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:593-600.
185. van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001;15:2407-14.

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1.1-1: Einteilung der HIV-Krankheitsstadien nach klinischen Symptomen.
- Tab. 1.1-2: Klinische und laborchemische Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993
- Tab. 1.2-1: Klassifikation der arteriellen Hypertonie
- Tab. 4.1-1: Demographische Daten (Querschnittstudie)
Sozio-demographische Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie.
- Tab. 4.1-2: Infektionsbezogene Daten (Querschnittstudie)
HIV-infektionsbezogene Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie.
- Tab. 4.1-3.1: Therapiebezogene Daten-1 (Querschnittstudie)
- Tab. 4.1-3.2: Therapiebezogene Daten-2 (Querschnittstudie)
Charakteristika der antiretroviralen Therapie der gesamten Studienpopulation sowie der Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten und univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie.
- Tab. 4.1-4: Daten zu bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (Querschnittstudie)
Charakteristika hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für die Entwicklung einer aHT in der gesamten Studienpopulation sowie in den Gruppen der hypertensiven und der normotensiven Patienten; univariate Analyse der Assoziation mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie
- Tab. 4.1-5: Logistische Regression: Risikofaktoren für arterielle Hypertonie (Querschnittstudie)
Start-Modell mit infektions- und therapiebezogenen Parametern
- Tab. 4.1-6: Logistische Regression: Risikofaktoren für arterielle Hypertonie (Querschnittstudie)
- Tab. 4.1-7: Logistische Regression für die abhängige Variable „Lipodystrophie“ (Querschnittstudie)
- Tab. 4.1-8: Logistische Regression für die abhängige Variable „Dyslipidämie“ (Querschnittstudie)
- Tab. 4.2-1: Demographische Daten (Prospektivstudie)
Sozio-demographische Charakteristika der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“
- Tab. 4.2-2: Infektionsbezogene Daten (Prospektivstudie)
HIV-infektionsbezogene Charakteristika der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“
- Tab. 4.2-3: Therapiebezogene Daten (Prospektivstudie)
Charakteristika der antiretroviralen Therapie der gesamten Studienpopulation, der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“
- Tab. 4.2-4: Daten zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (Prospektivstudie)
Charakteristika hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für die Entwicklung einer aHT in der gesamten Studienpopulation, in der Gruppe der Patienten mit dem Ereignis Hypertonie und in der Gruppe der Patienten mit den zensierten Endpunkten „noch aHT-frei“.
- Tab. 4.2-5: Cox-Regression mit zeitabhängigen Covariaten (Prospektivstudie)
Einflussnahme verschiedener Parameter auf die Wahrscheinlichkeit, nach einer bestimmten Beobachtungsdauer (= Therapiedauer) noch keine Hypertonie entwickelt zu haben

8.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1-1: Darstellung der Zielstrukturen verschiedener antiretroviraler Substanzklassen
- Abb. 4.1-1: ART-Gruppen
Aufschlüsselung der 589 Patienten der Studienpopulation nach ihrer Erfahrung mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamentengruppen
- Abb. 4.2.1: ART-Gruppen
Aufschlüsselung der 80 Patienten der Studienpopulation nach ihrer Erfahrung mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamentengruppen
- Abb. 4.2-2: Kaplan-Meier-Analyse:
Zeigt zu jedem Beobachtungsmonat die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten aus dem Gesamtkollektiv, zu dieser Beobachtungsdauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben.
- Abb. 4.2-3: Kaplan-Meier-Analyse:
Wahrscheinlichkeit, nach einer best. Beob.-Dauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben; Kategorisierung nach „geschlechtsspezifisches Altersrisiko bei Beob.-Beginn“ signifikant.
- Abb. 4.2-4: Kaplan-Meier-Analyse:
Wahrscheinlichkeit, nach einer best. Beob.-Dauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben; Kategorisierung nach „BMI zum Endpunkt“ signifikant.
- Abb. 4.2-5: Kaplan-Meier-Analyse:
Wahrscheinlichkeit, nach einer best. Beob.-Dauer noch keine Hypertonie entwickelt zu haben; Kategorisierung nach „NNRTI-Erfahrung“ signifikant.

8.3 Danksagung

Ich widme meine Arbeit dem wichtigsten Menschen in meinem Leben, meiner Tochter Irmi.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Ulrich Seybold und meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Johannes Bogner, die mir stets in allen Belangen behilflich waren und mir zu jeder Zeit sehr verständnisvoll zur Seite standen. Ebenso danke ich dem ganzen Team der Infektionsambulanz der Poliklinik München (LMU).

Herzlichen Dank auch meiner ganzen Familie, insbesondere meinem Vater; ohne die unermüdliche Unterstützung meiner Familie wäre mir die Fertigstellung dieser Arbeit kaum möglich gewesen.

8.4 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Spirk, Dorothea Barbara

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Bestimmung von Prävalenz und Risikofaktoren der arteriellen Hypertonie bei HIV-infizierten Patienten sowie Analyse der HAART als möglicher Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie.

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Freising, den 20.10.2020

Dorothea Barbara Spirk