

Aus der Medizinischen Poliklinik Innenstadt der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Direktor: Professor Dr. med. Martin Reincke

# Todesursachen bei HIV Patienten in Deutschland am Beispiel der HIV Patienten der Medizinischen Poliklinik München

---

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

vorgelegt von

Stefan Preis

aus

Wolfsburg

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Johannes Bogner

---

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Karl-Klaus Conzelmann

---

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

---

---

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

---

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2012

### Widmung

Ich widme diese Arbeit Kerstin Krueger und Georg Rohde, ohne deren  
Grundsteinlegung es diese Arbeit nicht gegeben hätte.

### Danksagung

Dank möchte ich Eva Wolf und Johannes Bogner aussprechen.

Eva dafür, dass sie mich auf den richtigen Weg geführt hat.

Prof. Bogner dafür, dass er für mich der perfekte Betreuer war.

# Inhalt

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1 HIV UND AIDS – EPIDEMIOLOGIE .....	8
1.2 HIV UND AIDS – KRANKHEITSBILD UND VERLAUF .....	9
1.2.1 Allgemeines .....	9
1.2.2 Die akute HIV-Krankheit .....	9
1.2.3 Symptomfreie Phase .....	10
1.2.4 Symptomatisches Stadium .....	10
1.2.5 AIDS .....	10
1.3 HINTERGRUND DER DISSERTATION .....	11
1.4 RELEVANZ .....	12
1.5 ZIEL DER ARBEIT .....	12
1.6 STAND DER FORSCHUNG .....	13
<b>2. METHODEN</b> .....	<b>14</b>
2.1 VARIABLEN UND ZEITBEREICHE .....	14
2.2 DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	15
2.3 LITERATURRECHERCHE .....	15
2.4 CDC-KLASSIFIKATION .....	16
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>18</b>
3.1 VORBEMERKUNGEN .....	18
3.2 STERBEKOHORTEN .....	18
3.3 BESCHREIBUNG DER CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	19
3.3.1 HIV-Transmissionsrisiken .....	19
3.3.2 Statistik zu Alter und Überlebenszeit .....	20
3.3.3 Statistik der antiretroviralen Behandlung .....	22
3.3.4 CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung in der Infektionsambulanz .....	23
3.3.5 Statistik der Todesursachen .....	24
3.3.6 Häufigkeiten der Todesursachen bei AIDS-definierenden Erkrankungen .....	25
3.3.7 Häufigkeiten der Todesursachen bei nicht AIDS-definierenden Erkrankungen .....	27
3.3.8 Trends und Entwicklungen der Todesursachenstatistik bei HIV-positiven Patienten .....	30
3.3.9 Todesursachen in der deutschen Allgemeinbevölkerung .....	32
<b>4. WISSENSCHAFTLICHE DISKUSSION</b> .....	<b>33</b>
4.1 TODESURSACHENSTATISTIK IM VERGLEICH MIT ANDEREN ARBEITEN .....	33
4.2 LIMITATIONEN UND STÄRKEN .....	35
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>37</b>

<b>6. LITERATUR.....</b>	<b>39</b>
<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>43</b>
BILDUNGSWEG .....	43
AKADEMISCHE LAUFBAHN .....	43
PUBLIKATIONEN.....	43

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Geschätzte HIV/AIDS-Inzidenz, -Prävalenz und -Todesfälle in Deutschland, bis Ende 2009. ....	8
Abb. 2. Geschlechterverteilung im Kollektiv der verstorbenen HIV-Patienten – getrennt nach den Beobachtungszeiträumen. ....	18
Abb. 3. Die prozentuale Verteilung des Transmissionsrisikos in den drei Patientenkollektiven. ....	19
Abb. 4. Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung in den 3 Sterbekohorten bei HIV-Diagnose und bei Tod. ....	21
Abb. 5. Altersverteilung, Überlebenszeit (ÜLZ) nach HIV-Diagnose und Dauer der Betreuung in der Infektionsambulanz in den 3 Sterbekohorten. ....	21
Abb. 6. Anteil an Patienten mit und ohne antiretrovirale Therapie. ....	23
Abb. 7. Box-Plot-Präsentation der CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung in der Ambulanz – getrennt für die 3 Sterbekohorten. ....	24
Abb. 8. AIDS-definierende und nicht AIDS-definierende Todesursachen in Prozent in den drei Beobachtungszeiträumen. ....	25
Abb. 9. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bedingt durch HIV-assoziierte Erkrankungen im Kollektiv der verstorbenen HIV-Patienten. ....	26
Abb. 10. Relative Häufigkeiten der Todesursachen durch nicht HIV-assoziierte Erkrankungen im Zeitraum 1983 bis 1988. ....	27
Abb. 11. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bei den nicht HIV-assoziierten Erkrankungen im Zeitraum 1993 bis 1998. ....	28
Abb. 12. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bedingt durch nicht HIV-assoziierte Erkrankungen im Zeitraum 2003 bis 2008. ....	29
Abb. 13. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bedingt durch nicht HIV-assoziierte Erkrankungen. ....	30
Abb. 14. Todesursachen in absoluten Zahlen pro Jahr – getrennt nach AIDS-definierenden und nicht AIDS-definierenden Erkrankungen. ....	31
Abb. 15. AIDS- und nicht AIDS-definierende Todesfälle pro Jahr in den 3 Sterbekohorten. ....	31
Abb. 16. Todesursachen der deutschen Allgemeinbevölkerung in 2008. <sup>20</sup> ....	32
Abb. 17. Prozentuale Verteilung der Todesursachen in der deutschen Allgemeinbevölkerung für 49-jährige im Jahr 2004. <sup>21</sup> ....	32

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1. Die CDC-Klassifikation .....	16
Tabelle 2. Die klinischen Kategorien A bis C der CDC- Klassifikation .....	16
Tabelle 3. Alter bei HIV-Diagnose, Alter bei Tod und Überlebenszeit nach Diagnose...	20

# 1. Einleitung

## 1.1 HIV und AIDS – Epidemiologie

Ende 2008 schätzte die Weltgesundheitsbehörde weltweit 33 Millionen Träger des HI-Virus. Die jährliche Neuerkrankungsrate wurde mit 2,7 Millionen und die Todesrate mit 1,7 Millionen Menschen angegeben.<sup>1</sup>

In Deutschland lag die geschätzte Neuerkrankungsrate 2004 bei 2,7 pro 100.000 Einwohner. Jährlich sterben in Deutschland ca. 550-750 Menschen an HIV/AIDS (Abb. 1), obwohl sich die Behandlungsmethoden seit den 1990er Jahren stark verbessert haben.<sup>2,3</sup> Die HIV-Inzidenz hatte sich seit ihrem Peak im Jahr 1983 im weiteren Verlauf bis ca. 2002 relativ stabil bei  $\leq 2000$  Patienten pro Jahr eingependelt und war dann wieder leicht ansteigend. Seit 2007 scheint sich die Zahl der jährlichen HIV-Neudiagnosen in Deutschland auf ein Niveau von ca. 3.000 eingependelt zu haben. Die AIDS-Inzidenz verzeichnete einen Anstieg bis ins Jahr 1993/94 und fällt mit Einführung der HAART (highly active antiretroviral therapy) kontinuierlich bis heute ab.

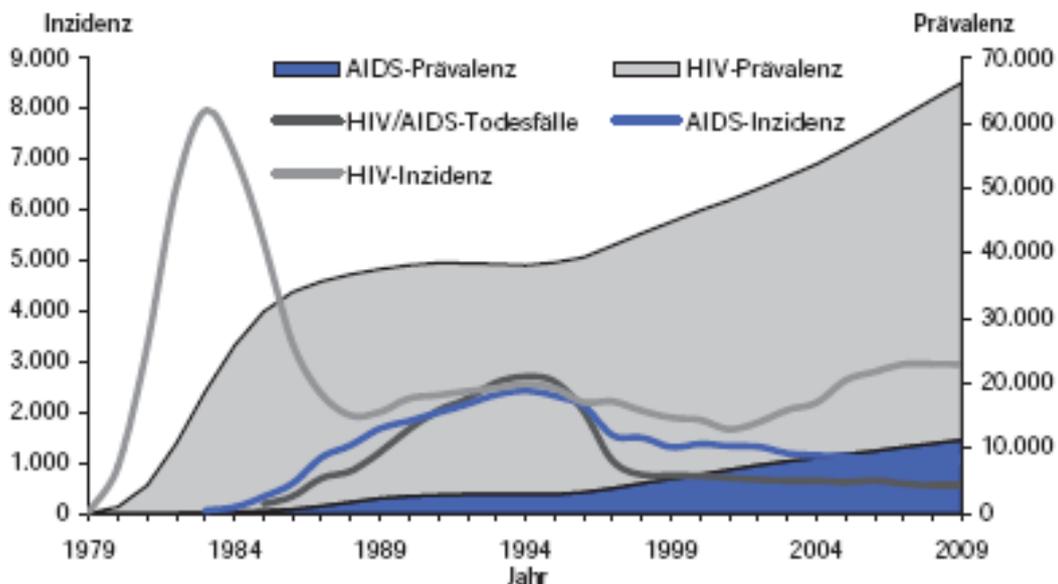


Abb. 1. Geschätzte HIV/AIDS-Inzidenz, -Prävalenz und -Todesfälle in Deutschland, bis Ende 2009.

Quelle: Robert Koch Institut. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Epidemiologisches Bulletin 2009; 48: 492

## **1.2 HIV und AIDS – Krankheitsbild und Verlauf**

### **1.2.1 Allgemeines**

Das Humane Immundefizienz Virus (HIV) gehört zur Gruppe der Retroviren. Die Infektion verursacht eine hochgradige Schädigung der zellulären Immunität und begünstigt dadurch lebensbedrohliche Erkrankungen. Geschädigt werden vor allem die T-Lymphozyten, die zur Koordinierung der Immunabwehr benötigt werden.

Eine Immunantwort auf das HI-Virus findet zwar statt, es kann jedoch nicht vollständig beseitigt werden. Mit abnehmender Zahl der funktionsfähigen T-Helferzellen kann das Immunsystem seine Aufgaben nicht mehr wahrnehmen. Die Folgen sind weitere Erkrankungen und bei Nichtbehandlung der Krankheit meist der Tod.

### **1.2.2 Die akute HIV-Krankheit**

Ein akuter Verlauf zu Beginn der Erkrankung ist häufig. Wenige Tage bis ein paar Wochen nach Infektion klagt der Patient meist über ein starkes Krankheitsgefühl mit Symptomen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhöen, Entzündungen des Hals- und Rachenbereiches, Lymphknotenschwellungen und Hautausschlag. Die Zahl der T-Helferzellen ist häufig bereits erniedrigt. Drei bis vier Wochen später verschwinden die Symptome meist schnell und die T-Helferzellzahl erholt sich wieder.

### 1.2.3 Symptomfreie Phase

Nach der akuten HIV-Infektion folgt eine meist symptomfreie Phase, in der die Virusreplikation sich auf ein bestimmtes Niveau einpendelt und die Zahl der T-Helferzellen sich meist stetig verringert. Die Dauer dieser Phase ist sehr individuell, wird jedoch im Mittel mit ca. 10 Jahren angegeben.<sup>4</sup>

Der Übergang zum Stadium AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) kündigt sich bei unbehandelter HIV-Infektion durch eine allmähliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten an, kann aber auch sehr abrupt erfolgen.

### 1.2.4 Symptomatisches Stadium

Fieber ohne erkennbare Ursache, Leistungsverminderung, Gewichtsverlust, Diarrhöen ohne Erregernachweis, Veränderungen der Haut und Schleimhautinfektionen mit *Candida albicans* sind die häufigen Symptome dieser Phase. Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention haben 1993 eine überarbeitete Klassifikation der HIV-Stadien herausgegeben, nach der diese Symptome der Kategorie B zugeordnet werden (siehe 2.4 *CDC Klassifikation*).<sup>5</sup>

### 1.2.5 AIDS

Charakteristisch für das AIDS-Stadium ist das Auftreten von Krankheiten aus der Gruppe der sogenannten AIDS-assoziierten Erkrankungen. Lebensbedrohliche opportunistische Erkrankungen und bösartige Neubildungen sind die Folge der fortschreitenden Zerstörung des Immunsystems.

Durch die Schwächung des Immunsystems werden Erreger der normalen Umgebung zu Problemkeimen für HIV-Infizierte.

Häufige Infektionen sind Pneumocystis-Pneumonie (PCP) (Lungenentzündung durch den Erreger *Pneumocystis jirovecii*, früher: *carinii*), die Candidose des Ösophagus (entzündlicher Befall der Speiseröhre durch den Hefepilz *Candida albicans*) und die zerebrale Toxoplasmose (Abszesse im Gehirn, verursacht durch *Toxoplasma gondii*).

Bösartige Neubildungen finden sich z.B. als B-Zell-Lymphome (bösartige Vermehrung der B-Zellen der Lymphknoten, der Abwehrzellen des spezifischen Immunsystems), Kaposi-Sarkom (Wucherungen von Blutgefäßzellen), sowie Humanen Papilloma-Viren (HPV)-assoziierte Zervix- und Analkarzinome (bösartige Krebsgeschwulst des Gebärmutterhalses bzw. am Analkanal)

### **1.3 Hintergrund der Dissertation**

In absoluten Zahlen gesehen hat sich die Lebensdauer HIV-positiver Patienten aus Regionen mit Zugang zu Therapiemöglichkeiten in den letzten 10-15 Jahren deutlich verlängert.

Zu dieser Verlängerung haben 1995/96 wesentlich die Einführung der HAART und die begleitende Viruslastmessung durch geeignete Labore als Möglichkeit zum Monitoring der HIV-Therapie beigetragen.

Die Gründe für Todesursachen haben sich - weg vom AIDS-Bild im Endstadium hin zu nicht HIV-assoziierten Erkrankungen aus der Normalbevölkerung - verlagert, dennoch ist die Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.<sup>6,7</sup>

Als andere weitere Gründe für Todesursachen werden unter anderem Malignome, Lebererkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Suizide und nicht HIV-assoziierte Infektionen wie Hepatitis B und C genannt.<sup>8</sup>

## **1.4 Relevanz**

Tatsächlich gibt es jedoch nur wenige Studien in Deutschland mit der Fragestellung, woran die HIV-Patienten letztendlich sterben. Diese Informationen sind für den praktischen Arzt im klinischen und niedergelassenen Bereich für die weitere Behandlung von Bedeutung. Die Patienten müssen im Kontext zwischen AIDS-spezifischen, nicht AIDS-spezifischen und den zusätzlichen Interaktionen zwischen der HIV-Erkrankung und Erkrankungen der Normalbevölkerung behandelt werden. Manche nicht AIDS-definierende Erkrankungen scheinen überproportional häufig im Vergleich zur Normalbevölkerung aufzutreten und bedürfen deshalb besonderer Beachtung während der Behandlung.

## **1.5 Ziel der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war die Auswertung von retrospektiven Patientendaten der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München zur Untersuchung der Todesursachen bei HIV-positiven Patienten in den Jahren 1983 bis 2008. Schwerpunkt war die zeitliche Entwicklung AIDS-definierender und nicht AIDS-definierender Todesfälle. Insbesondere wurden drei Zeiträume verglichen, die Prä-HAART-Ära, die Einführung von HAART und die Zeit, in der sich HAART bereits als Standard etabliert hatte.

## 1.6 Stand der Forschung

In den 80er Jahren standen die AIDS-definierenden Erkrankungen aufgrund schlechter Immunparameter als Todesursache im Vordergrund.<sup>9,10</sup> HIV-positive Patienten wurden häufig erst zu einem späten Zeitpunkt diagnostiziert, häufig mit einem bereits ausgeprägten Immundefekt, der zunächst nicht quantifizierbar war. Größte Risikogruppen waren Männer mit homosexuellen Kontakten und Menschen mit intravenösem Drogenabusus (IVDU, intravenous drug use).<sup>11</sup>

Ohne Therapie führt die HIV-Infektion in den meisten Fällen zum Tod. Große Kohortenstudien zeigen, dass sich 69% der Patienten nach 14 Jahren im Endstadium AIDS befinden oder bereits verstorben sind.<sup>12</sup>

Die 90er Jahre brachten verbesserte Monitoring-Methoden im Labor und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten durch neue Medikamente<sup>13</sup>, sprich die HAART. Resistenzen und zum Teil massive Nebenwirkungen der Medikamente waren häufig und hatten weitere Erkrankungen zur Folge.<sup>14-17</sup> Diverse Richtungen wurden verfolgt. Darunter Ansätze, wie „Hit hard and early“, also das möglichst schnelle Entdecken der Infektion bei schnellem und maximalem Einsatz von Medikamenten sowie andererseits Therapiepausen, also das Aussetzen jeglicher antiviraler Medikation über einen bestimmten Zeitraum.

Im neuen Jahrtausend haben sich Standards zur Behandlung etabliert.<sup>18</sup> HIV-Detektion und Monitoring wurden verfeinert. AIDS-definierende Erkrankungen sind von nicht AIDS-definierenden Erkrankungen als Todesursache verdrängt worden.<sup>19</sup>

## 2. Methoden

### 2.1 Variablen und Zeitbereiche

Das Patientenkollektiv umfasste 3 Sterbekohorten der in den Jahren 1983 bis 2008 verstorbenen HIV-positiven Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität. Für die Todesursachenstatistik wurde die Zeitachse in drei gleich lange und äquidistante Bereiche unterteilt: Prä-HAART-Ära (1983 bis 1988), Einführung der HAART (1993 bis 1998) und HAART (2003 bis 2008), nachfolgend als Zeitraum 1, 2 und 3 in dieser Reihenfolge bezeichnet.

Die relevanten Patientendaten lagen in einer ACCESS-Datenbank des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität vor. Ziel dieser Patientendatenbank war es, seit 1988 alle relevanten Daten von HIV-Patienten am Innenstadtklinikum für Forschungszwecke und epidemiologische Zwecke zu erfassen. Die Datenbank ist unter anderem die Basis für die epidemiologische Erfassung von HIV-Patienten für die gesetzliche Meldepflicht an das Robert Koch Institut, für die Mitarbeit in der bundesweiten Kohorte CLINSURV, sowie für das europäische Projekt EUROSIDA. Dokumentiert wurde Diagnosen, immunzytologische Parameter (CD4-Zellen, CD8-Zellen), Viruslast (seit 1995) und Medikamente für die Behandlung der HIV-Infektion. Die Extraktion der Daten wurde komplett anonymisiert vorgenommen.

Die Todesursachen wurden in AIDS-definierende Erkrankungen – codiert nach der CDC-Klassifikation von 1993<sup>5</sup> – und nicht AIDS-definierende Erkrankungen unterteilt.

Innerhalb der Zeiträume wurden die Todesursachen nach Risikogruppe für den Infektionsweg, Alter bei Diagnose in Jahren, Überlebenszeit nach HIV-Diagnose in Jahren, Alter bei Tod in Jahren, geschlechtsspezifische Verteilung, CD4-Status bei Aufnahme in die Ambulanz und Verteilung der Todesursachen bzw. Komorbiditäten nach AIDS-assoziiert und nicht AIDS-assoziiert ausgewertet. Ferner wurde erfasst, ob die HIV-Patienten vor ihrem Tod eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten.

## 2.2 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die in der ACCESS-Datenbank vorliegenden Variablen wurden als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2007) exportiert und für bestimmte Fragestellungen zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm StatView (Version 5.01, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA 1998) importiert.

Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mit dem unverbundenen T-Test (bei Normalverteilung) bzw. dem Mann-Whitney U Test (bei Nicht-Normalverteilung) auf statistische Signifikanz getestet. Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Der p-Wert für statistische Signifikanz ( $\alpha$ -Level) war 0,05.

Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet bzw. 95% Konfidenzintervalle (KI) verwendet.

## 2.3 Literaturrecherche

Begleitend wurde eine Literatursuche in den elektronischen Datenbanken von Medline und Pubmed durchgeführt. Suchparameter waren Kombinationen der Schlagworte HIV, AIDS, mortality, HAART, causes of death und Germany.

## 2.4 CDC-Klassifikation

Das Stadium der HIV-Erkrankung des Patientenkollektivs wurde in unserer Datenbank nach dem einheitlichen CDC-System klassifiziert (1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults, Centers of Disease Control and Prevention).<sup>5</sup>

Zur Beurteilung des klinischen HIV-Stadiums der Patienten stellt die CDC-Klassifikation zwei Kriterien in den Vordergrund. Einerseits die Beurteilung anhand der CD4+ T-Lymphozytenanzahl (Tabelle 1), andererseits die Einteilung in drei klinische Kategorien (Tabelle2).

Die Einteilung des Patienten wird unidirektional vorgenommen, d.h. die einmal erreichte niedrigste Klassifikation wird beibehalten, auch wenn sich z.B. die CD4-Zellzahl durch verbesserte Behandlungsmethoden oder Medikamente wieder normalisieren sollte.

**Tabelle 1. Die CDC-Klassifikation**

Laborkategorien		Klinische Kategorien	
CD4-Zellzahl	A: asymptomatisch	B: Symptome, kein AIDS	C: Symptome, Stadium AIDS
1: $\geq 500$	A1	B1	C1
2: 200 - 499	A2	B2	C2
3: $< 200$	A3	B3	C3

Tabelle 2. Die klinischen Kategorien A bis C der CDC- Klassifikation

<b>Kategorie A</b>	<b>Kategorie C, AIDS-definierende Erkrankungen</b>
<p>Asymptomatische HIV – Infektion</p> <p>Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</p> <p>Akute, symptomatische (primäre) HIV – Infektion (auch in der Anamnese)</p>	<p>Pneumocystis jiroveci-Pneumonie (carinii)</p> <p>Toxoplasma-Enzephalitis</p> <p>Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen</p> <p>Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitits, -Pneumonie oder –Ösophagitis</p>
<b>Kategorie B</b>	<p>CMV-Retinitis</p>
<p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV – Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zäh:</p> <p>Bazilläre Angiomatose</p> <p>Oropharyngeale Candida-Infektionen</p> <p>Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind</p> <p>Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</p> <p>Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 oder länger als 4 Wochen bestehende Diarrhoe</p> <p>Orale Haarleukoplakie</p> <p>Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome</p> <p>Idiopathische thrombozytopenische Purpura</p> <p>Listeriose</p> <p>Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</p> <p>Periphere Neuropathie</p>	<p>Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)</p> <p>Rezidivierende Salmonellen-Septikämien</p> <p>Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres</p> <p>Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen</p> <p>Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion</p> <p>Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli</p> <p>Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose</p> <p>Tuberkulose</p> <p>Infektionen mit Mykobakterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</p> <p>Kaposi-Sarkom</p> <p>Maligne Lymphome (Burkitt’s, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)</p> <p>Invasives Zervix-Karzinom</p> <p>HIV- Enzephalopathie</p> <p>Progressive multifokale Leukenzephalopathie</p> <p>Wasting Syndrom</p>

CDC-Klassifikation nach den Vorgaben der Centers for Disease Control and Prevention<sup>5</sup>

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Vorbemerkungen

Die Patientenzahl innerhalb der 3 Sterbekohorten schwankt stark in ihrer Größe. Bei alleiniger Betrachtung der Todesfälle ist ein starker Rückgang über die 3 Zeiträume zu beobachten. Bei prozentualen Angaben der Todesursachen in den Grafiken sollte dieser Umstand nicht aus den Augen verloren werden.

#### 3.2 Sterbekohorten

Innerhalb der drei ausgewählten Zeiträume verstarben 421 Patienten, wobei in Zeitraum 2, d.h. zwischen 1993 und 1998 die meisten Todesfälle dokumentiert wurden: 80 Patienten im Zeitraum 1, hiervon waren 96% Männer, 287 Patienten im Zeitraum 2, hiervon waren 90% Männer, und 54 Patienten im Zeitraum 3, davon 83% Männer (Abb. 2). Der Rückgang der Todesfälle von Zeitraum 2 zu 3 betrug 81%.

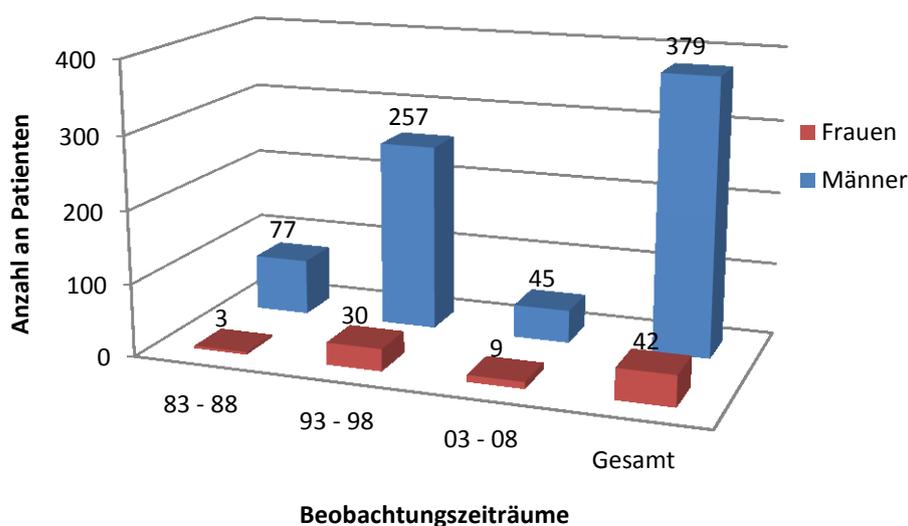


Abb. 2. Geschlechterverteilung im Kollektiv der verstorbenen HIV-Patienten – getrennt nach den Beobachtungszeiträumen.

### 3.3 Beschreibung der Charakteristika des Patientenkollektivs

#### 3.3.1 HIV-Transmissionsrisiken

Die Hauptgruppe der HIV-infizierten Verstorbenen der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität waren Männer mit homosexuellen Kontakten als Transmissionsrisiko - allerdings verbunden mit einer deutlichen Abnahme über die 3 Untersuchungszeiträume ((1) 90%, (2) 67%, (3) 57%). Der Anteil der Patienten mit Transmissionsrisiko „heterosexuelle Kontakte“ stieg auf 17%. Ebenso nahm der Anteil an Patienten mit „Herkunft aus Endemiegebiet“ oder „unbekanntem“ Risiko leicht zu (siehe Abb. 3. Die prozentuale Verteilung des Transmissionsrisikos in den drei Patientenkollektiven)

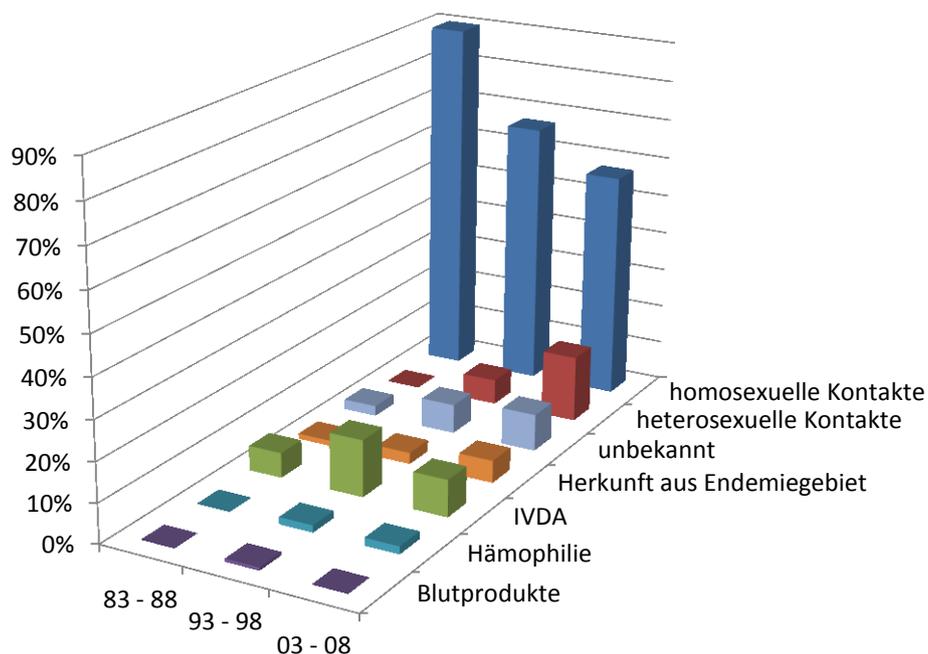


Abb. 3. Die prozentuale Verteilung des Transmissionsrisikos in den drei Patientenkollektiven.

### 3.3.2 Statistik zu Alter und Überlebenszeit

Tabelle 3 zeigt die Altersverteilung und die Überlebenszeiten in den 3 Sterbekohorten. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der 1. positiven HIV-Diagnose lag in den Sterbekohorten bei (1) 36,8 (Range: 19,5 bis 70,8 Jahre), (2) 36,4 (Range: 14,3 bis 63,6 Jahre) und (3) 39,6 Jahren (Range: 16,4 – 69,3 Jahre). Das Alter bei HIV-Diagnose war nicht signifikant unterschiedlich in den 3 Kohorten.

Die Patienten verstarben durchschnittlich im Alter von (1) 38,5 (Range: 22,6 bis 71,8 Jahre), (2) 41,9 (Range: 18,7 bis 66,8 Jahre) und (3) 49,1 Jahren (Range: 28,9 bis 70,1 Jahre). Die Unterschiede zwischen den 3 Kohorten waren jeweils signifikant (Abb.4).

Die mittleren Überlebenszeiten nach der HIV-Diagnose nahmen über die Zeit signifikant zu. Diese lag in der ersten Sterbekohorte Mitte der 80er Jahre bei 1,7 Jahren, in der 2. Kohorte Mitte der 90er Jahre bei 5,5 Jahren und in der letzten Kohorte der HAART-Ära bei 9,5 Jahren. Davon wurden die Patienten in der Ambulanz im Mittel (1) ein Jahr (12,3 Monate), (2) drei Jahre (36,3 Monate) und (3) 5,8 Jahre (69,9 Monate) behandelt (Abb. 5).

**Tabelle 3. Alter bei HIV-Diagnose, Alter bei Tod und Überlebenszeit nach Diagnose**

	Zeiträume 1 vs. 2 vs. 3	Mittelwert	Median	IQR	Range	p-Werte
<b>Alter bei HIV-Diagnose [J]</b>	1983-88	36,8	36,7	28,8 – 42,2	19,5 – 70,8	1 vs. 2 n.s.
	1993-98	36,4	34,3	26,8 – 45,7	14,3 – 63,6	2 vs. 3 n.s.
	2003-08	39,6	39,2	28,8 – 50,6	16,4 – 69,3	3 vs. 1 n.s.
<b>Alter bei Tod [J]</b>	1983-88	38,5	39,0	30,9 – 48,8	22,6 – 71,8	1 vs. 2 0,01
	1993-98	41,9	40,0	34,1 – 47,7	18,7 – 66,8	2 vs. 3 <0,0001
	2003-08	49,1	47,7	42,4 – 57,2	28,9 – 70,1	3 vs. 1 <0,0001
<b>Überlebenszeit nach Diagnose [J]</b>	1983-88	1,7	1,1	0,9 – 2,3	0,0 – 5,0	1 vs. 2 <0,0001
	1993-98	5,5	3,4	2,7 – 8,4	0,0 – 15,4	2 vs. 3 <0,0001
	2003-08	9,5	6,6	4,7 – 13,3	0,1 – 22,8	3 vs. 1 <0,0001

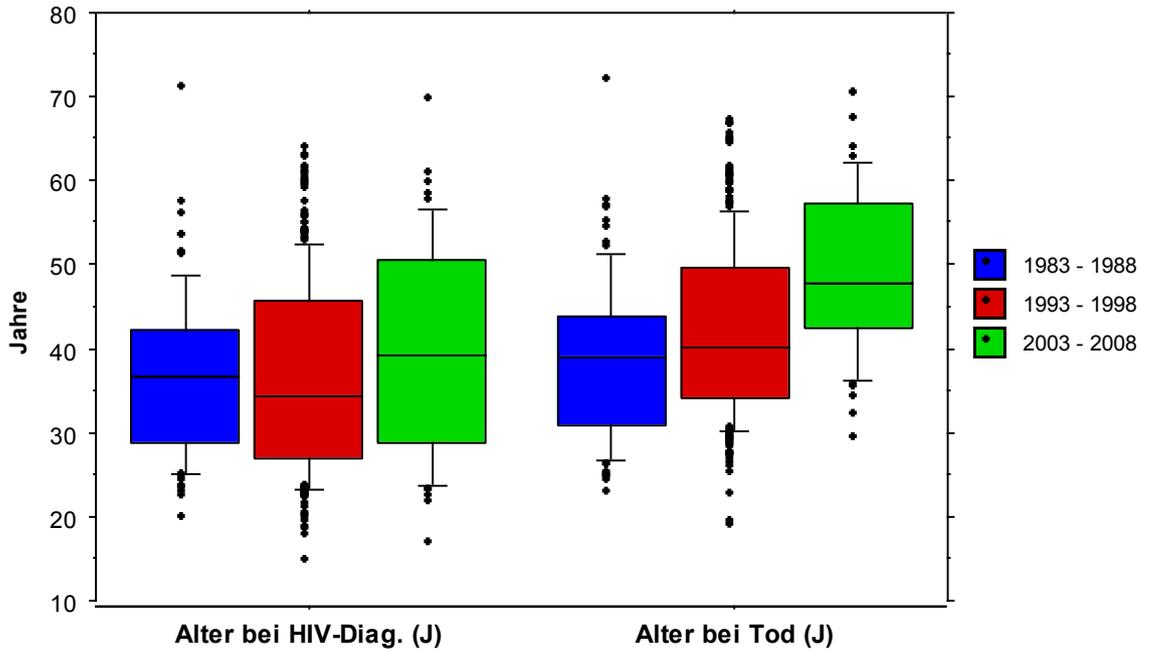


Abb. 4. Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung in den 3 Sterbekohorten bei HIV-Diagnose und bei Tod.

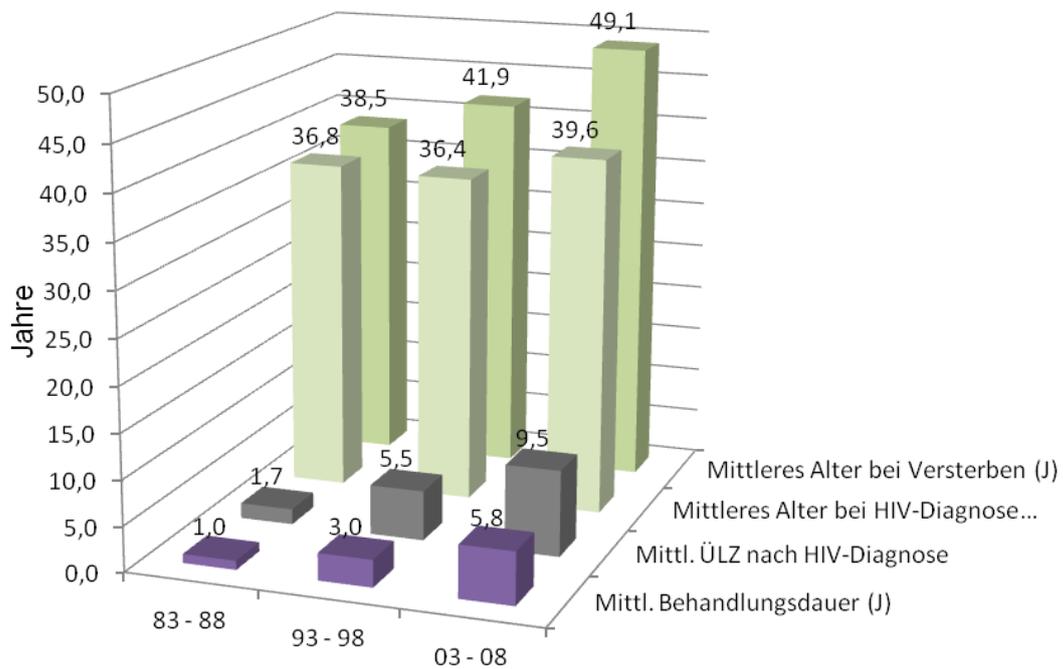


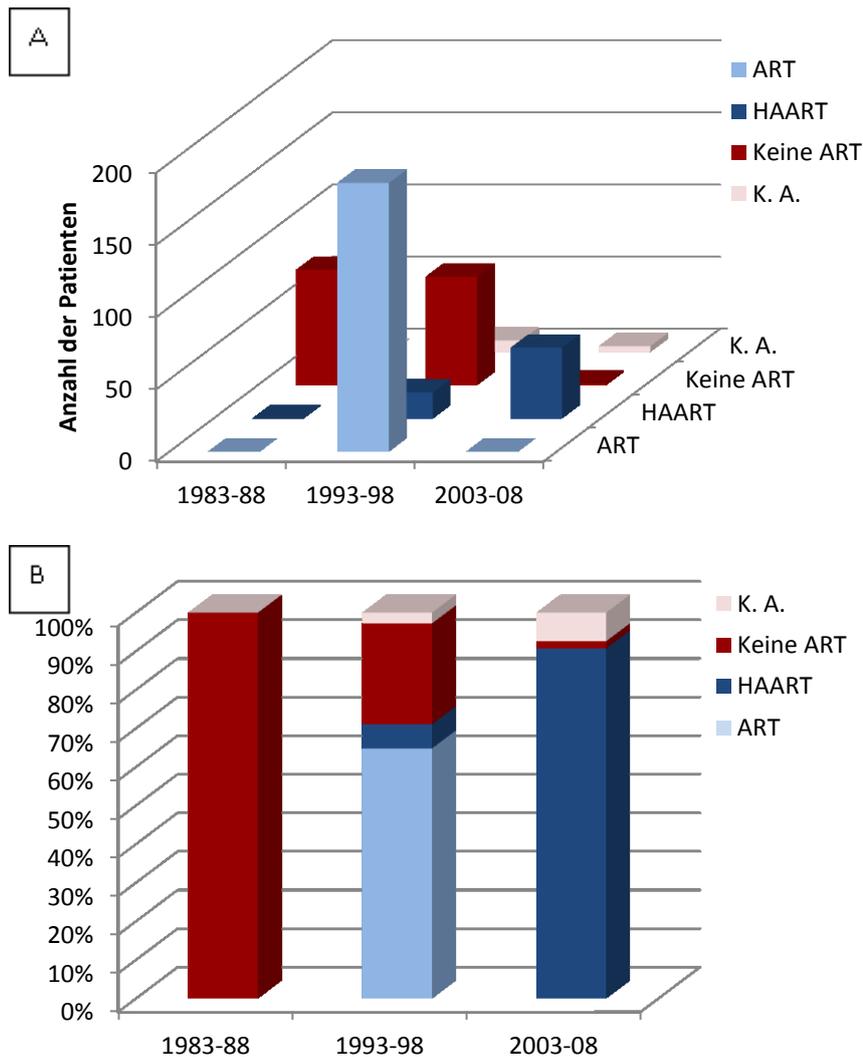
Abb. 5. Altersverteilung, Überlebenszeit (ÜLZ) nach HIV-Diagnose und Dauer der Betreuung in der Infektionsambulanz in den 3 Sterbekohorten.

### **3.3.3 Statistik der antiretroviralen Behandlung**

Die Behandlung mit einer antiretroviralen Therapie (ART) in Form einer Monotherapie mit Zidovudin (AZT) wurde erst im Jahr 1986 eingeführt. In der ersten Sterbekohorte war bei keinem der Patienten eine ART mit AZT dokumentiert.

Von den 287 Patienten der 2. Sterbekohorte wurden 204 (71%) mit einer ART behandelt. 75 (26%) Patienten bekamen keine ART und bei 8 Patienten ist unklar, wie sie behandelt worden sind. Eine 3-fach Kombinations-Therapie (HAART) wurde in dieser Phase eingeführt. Lediglich 18 der 204 mit ART behandelten Patienten wurden im Laufe der Zeit auf eine HAART umgestellt.

Von der 3. Sterbekohorte hatten 49 (91%) eine HAART erhalten, einer hatte nie eine HAART erhalten, bei 4 Patienten war unklar, wie sie behandelt wurden.



**Abb. 6. Anteil an Patienten mit und ohne antiretrovirale Therapie.**

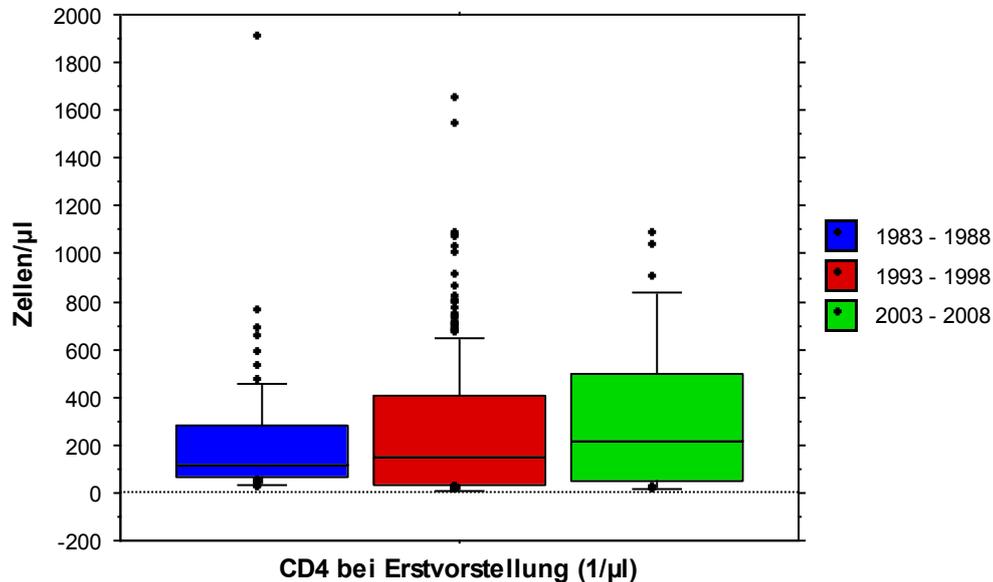
**A: absolute Zahlen, B: relative Anteile;**

**ART: Mono- oder Dualtherapie mit NRTI, HAART= Tripeltherapie;**

### 3.3.4 CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung in der Infektionsambulanz

In 85% der Todesfälle gab es eine Angabe zur CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung in der Infektionsambulanz. Die mittlere (mediane) CD4-Zellzahl lag in der ersten Sterbekohorte bei 212 (112) Zellen/ $\mu$ l, in der 2. Kohorte bei 250 (146) Zellen/ $\mu$ l und in der 3. Kohorte bei 308 (216) Zellen/ $\mu$ l. Abb. 6 zeigt die CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung als Box-Plot-Präsentation für die drei Sterbekohorten. Einen fortgeschrittenen

Immundefekt mit einer CD4-Zellzahl unter 100/ $\mu$ l hatten 47%, 41% bzw. 38% der Patienten.



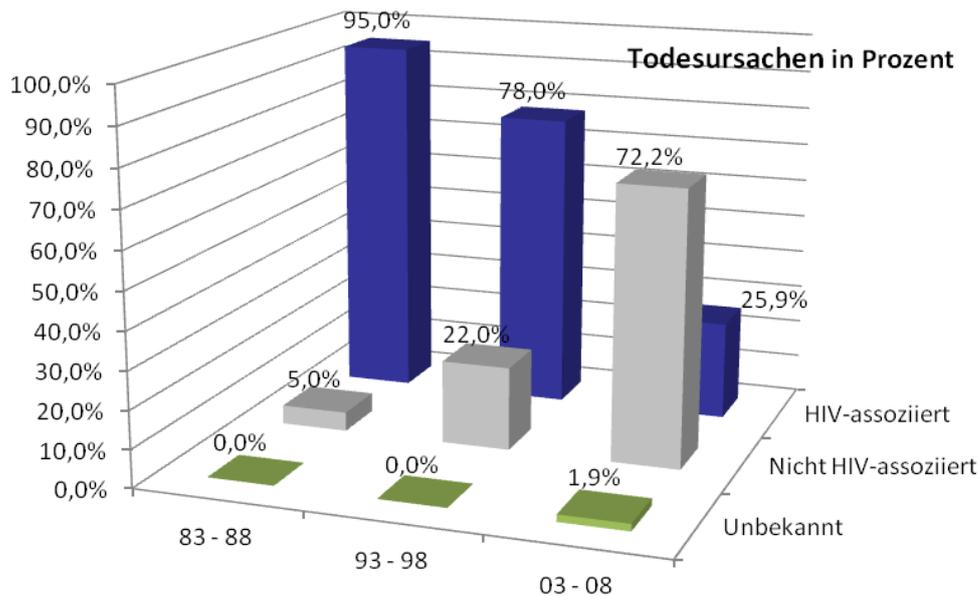
**Abb. 7. Box-Plot-Präsentation der CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung in der Ambulanz – getrennt für die 3 Sterbekohorten.**

### 3.3.5 Statistik der Todesursachen

In der prozentualen Verteilung der Todesursachen für den 1. Zeitraum sind 95% aller erfassten Ursachen HIV/AIDS-assoziiert (n=76), lediglich 5% waren nicht HIV-assoziiert (n=4).

Im 2. Zeitraum waren 78% der Todesursachen HIV-assoziiert (n=224) und 22% nicht HIV-assoziiert (n=63).

Im 3. Zeitraum wurden 25,9% der Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen als Todesursache (n=14), 72,2% mit nicht HIV-assoziierten (n=39) und 1,9% ohne eindeutige Zuordnung erfasst (n=1) (siehe Abb. 8).



**Abb. 8. AIDS-definierende und nicht AIDS-definierende Todesursachen in Prozent in den drei Beobachtungszeiträumen.**

Beschränkt man die Auswertung auf die Todesfälle mit bekannter Ursache (419 von 421), so lagen die nicht AIDS-definierenden Todesfälle in den 3 Zeiträumen bei 5% (95 % KI 1% - 12 %), 22% (95% KI 17% - 27%) und 72,2 % (60% - 85%). Im Abstand von jeweils 10 Jahren nahm der Anteil nicht AIDS-definierender Todesfälle signifikant zu.

### 3.3.6 Häufigkeiten der Todesursachen bei AIDS-definierenden Erkrankungen

Die Häufigkeiten der Krankheiten unterscheidet sich erwartungsgemäß in den verschiedenen Zeiträumen. Während PCP und CMV nahezu ganz aus dem Kollektiv verschwunden sind, haben Non-Hodgkin-Lymphome und das Wasting-Syndrom einen festen Platz errungen. Abb. 9 zeigt die Verteilung der AIDS-definierenden Erkrankungen als Todesursache.

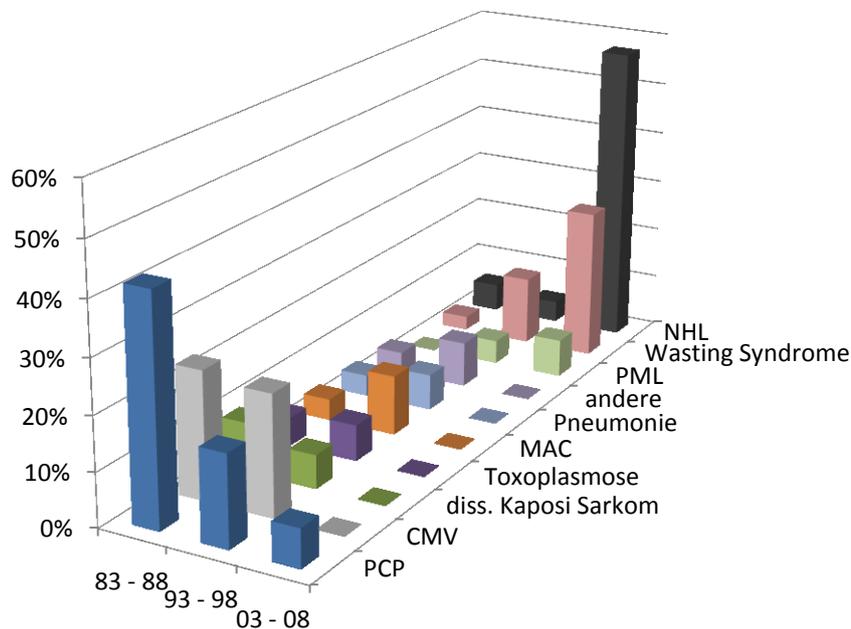
Als häufigste AIDS-definierende Ursache im 1. Zeitraum findet sich die Pneumocystis-Pneumonie mit 42,1% (PCP; n=32), gefolgt von der Cytomegalie-Virus-Infektion mit 23,7% (CMV; n=18)

Als weitere dokumentierte Erkrankungen fanden sich disseminierte Kaposi Sarkome, Toxoplasmosen, Non-Hodgkin-Lymphome, Pneumonien, die Mykobakterium avium complex (MAC)-Infektion und das Wasting-Syndrom.

Im 2. Zeitraum verbleibt die CMV stabil mit 22,3% (n=50), rückt jedoch auf den 1. Platz vor. Die PCP verringert sich auf 17% (PCP; n=38). Weitere Erkrankungen sind die MAC mit 11,2% (MAC; n=25), das Wasting-Syndrom mit 13% (n=29), sowie Toxoplasmosen mit 6,7%.

Im 3. Zeitraum finden sich gehäuft Non-Hodgkin-Lymphome mit 61,5% (NHL; n=8) und das Wasting-Syndrom mit 31% (n=4)

Ein weiterer Patient verstarb an einer Progressiven Multifokalen Leukencephalopathie (PML).



**Abb. 9. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bedingt durch HIV-assoziierte Erkrankungen im Kollektiv der verstorbenen HIV-Patienten.**

### 3.3.7 Häufigkeiten der Todesursachen bei nicht AIDS-definierenden Erkrankungen

Nicht AIDS-definierende Erkrankungen haben im 1. Zeitraum kaum eine Rolle gespielt. Lediglich 5%, d.h. 4 von 80 Patienten fallen in diese Gruppe. Hier verstarben 2 Patienten an einer Überdosis, einer an den Folgen einer malignen Erkrankung (metastasiertes Bronchialkarzinom), ein weiterer an einem Myokardinfarkt (Abb. 10).

#### 1983 - 1988

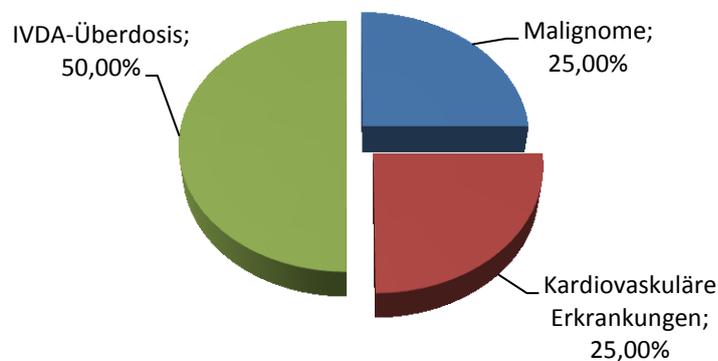
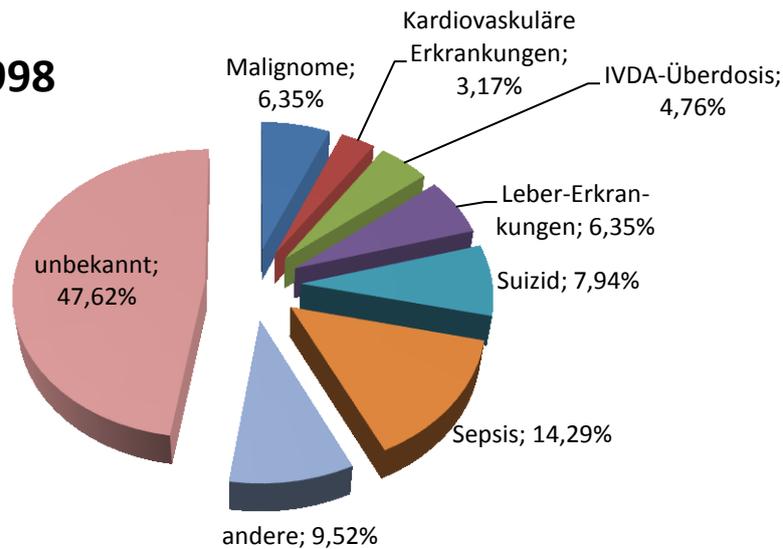


Abb. 10. Relative Häufigkeiten der Todesursachen durch nicht HIV-assoziierte Erkrankungen im Zeitraum 1983 bis 1988.

Im 2. Zeitraum sind immerhin 63 Todesfälle (22%) nicht AIDS-definierenden Erkrankungen zuzuordnen. Die erfassten Todesfälle beinhalten fast 50% unbekannte Diagnosen. Die restlichen 50% verteilen sich auf Septitiden (14,3%), Suizide (7,9%), Malignome (1 Bronchialkarzinom, 3 nicht näher spezifizierte Malignome, 1 hepatozelluläres Karzinom; 6,4%) und Lebererkrankungen (4 Leberzirrhosen; 6,4%) (Abb. 11).

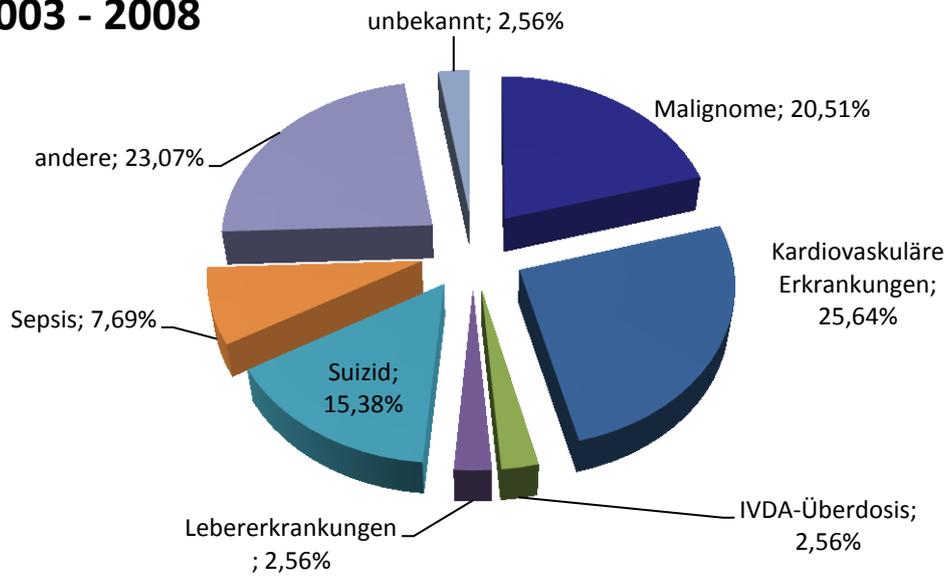
**1993 - 1998**



**Abb. 11. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bei den nicht HIV-assoziierten Erkrankungen im Zeitraum 1993 bis 1998.**

Der 3. Zeitraum beinhaltet mit 72,2% den größten Anteil an nicht HIV-assoziierten Erkrankungen. Größter Anteil sind hier die kardiovaskulären Erkrankungen mit 25,6% (10 von 39 Patienten), gefolgt von den Malignomen mit 20,5% (8 von 39), den Infektionen mit 7,7% (3 von 39) und mit 15,4% eine auffällig große Gruppe von Suiziden (6 von 39). Die häufigsten Todesursachen unter den Malignomen waren Analkarzinome und Bronchialkarzinome (je 2 Patienten). Als weitere maligne Todesursachen wurden je ein Magenkarzinom, ein hepatozelluläres Karzinom, ein Prostatakarzinom und eine akute Leukämie dokumentiert (Abb. 12).

**2003 - 2008**



**Abb. 12. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bedingt durch nicht HIV-assoziierte Erkrankungen im Zeitraum 2003 bis 2008.**

Bei den Infektionen wurden 3 Fälle von Sepsis gezählt, 2 Fälle wurden mit einer Pneumonie in Verbindung gebracht, ein Patient verstarb an einer Peritonitis.

Bei den kardiovaskulären Ursachen wurden bei 5 Patienten Myokardinfarkte angegeben.

Ein Todesfall wurde mit einer HAART in Verbindung gebracht. Hier verstarb ein Patient an einer Leberfibrose, am ehesten im Rahmen der antiretroviralen Therapie.

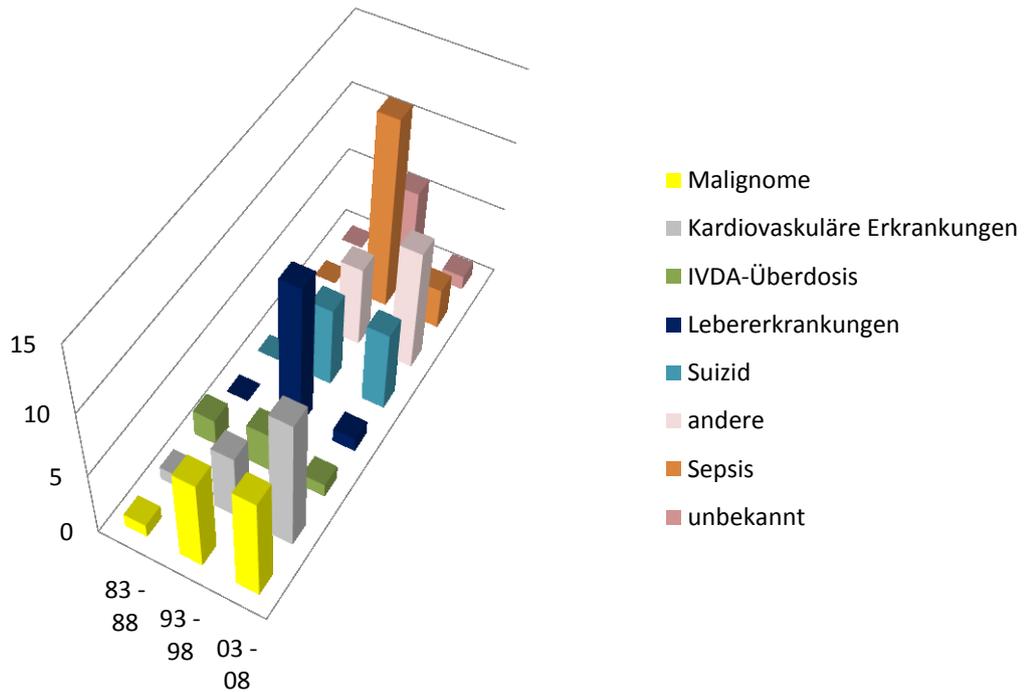
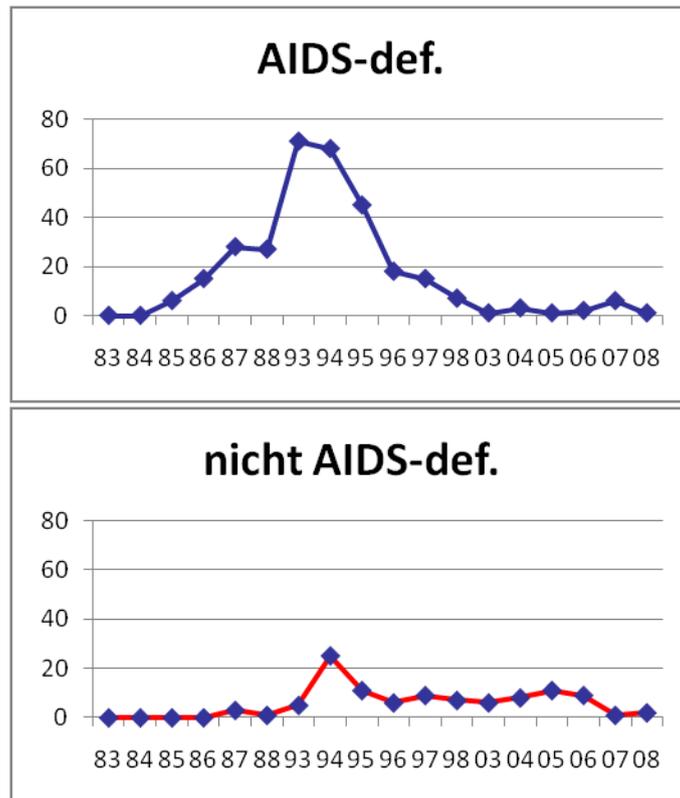


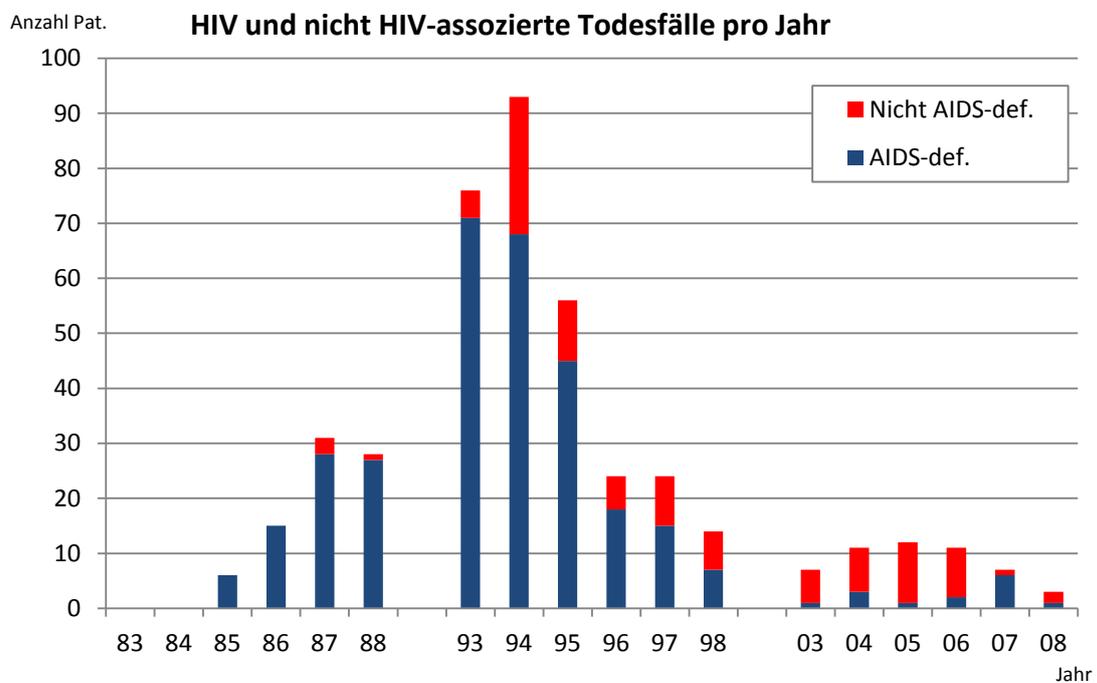
Abb. 13. Relative Häufigkeiten der Todesursachen bedingt durch nicht HIV-assozierte Erkrankungen.

### 3.3.8 Trends und Entwicklungen der Todesursachenstatistik bei HIV-positiven Patienten

Im ersten Zeitraum traten erst ab 1987 nicht AIDS-assozierte Todesursachen auf. Während die AIDS-assozierten Todesursachen bis zu ihrem Maximum im Jahr 1993 steigen um dann kontinuierlich zu fallen, verhalten sich die Daten zu den nicht HIV-assozierten Todesursachen uneinheitlich. Sie haben ihr absolutes Maximum im Jahr 1994, fallen dann wieder ab, um im weiteren Verlauf zunächst relativ konstant zu bleiben bei insgesamt rückläufigen Todesraten (Abb. 14, Abb. 15).



**Abb. 14. Todesursachen in absoluten Zahlen pro Jahr – getrennt nach AIDS-definierenden und nicht AIDS-definierenden Erkrankungen.**



**Abb. 15. AIDS- und nicht AIDS-definierende Todesfälle pro Jahr in den 3 Sterbekohorten.**

### 3.3.9 Todesursachen in der deutschen Allgemeinbevölkerung

Die folgenden zwei Abbildungen zeigen die Todesursachenstatistik für die deutsche Allgemeinbevölkerung über alle Altersklassen (Abb. 16) und in der Gruppe der 49-Jährigen, die dem 3. Sterbekollektiv altersmäßig am ehesten entspricht (Abb. 17).

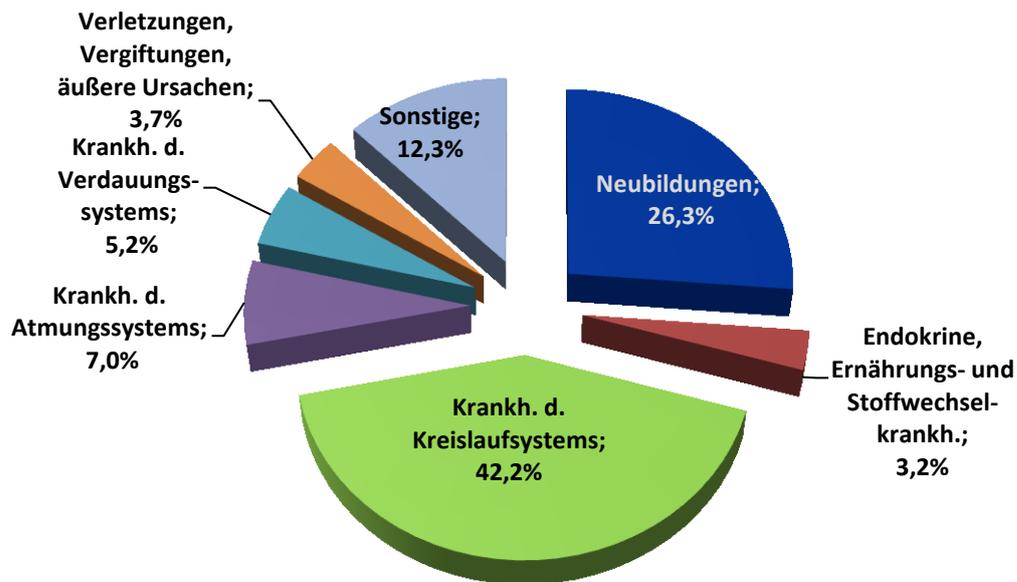


Abb. 16. Todesursachen der deutschen Allgemeinbevölkerung in 2008.<sup>20</sup>

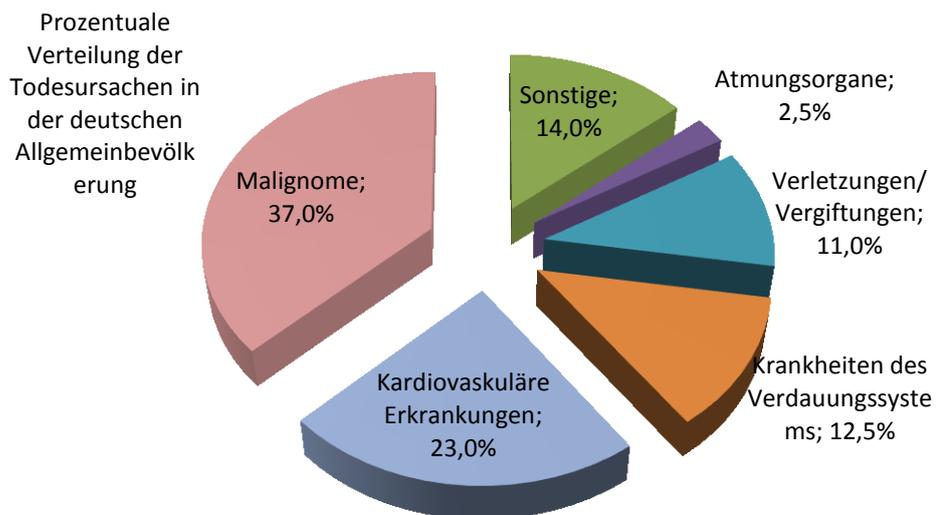


Abb. 17. Prozentuale Verteilung der Todesursachen in der deutschen Allgemeinbevölkerung für 49-jährige im Jahr 2004.<sup>21</sup>

## 4. Wissenschaftliche Diskussion

### 4.1 Todesursachenstatistik im Vergleich mit anderen Arbeiten

In Europa hat sich nach der Einführung der HAART ein deutlicher Rückgang der Mortalität unter HIV-infizierten Patienten gezeigt.<sup>22,8</sup> Weiterhin findet sich ein deutlicher Rückgang der klinischen Manifestation der HIV-Infektionen bei gleichzeitig verbesserter Prognose.<sup>23</sup>

So zeigt ein Vergleich verschiedener Studien im Zeitraum von 1995 bis 1997 einen Rückgang der Mortalität von 29,4 auf 8,8 pro 100 Personenjahre.<sup>22</sup> Im gleichen Zeitraum gibt die EuroSIDA-Studie einen Rückgang auf unter ein Fünftel an.<sup>8</sup> Das RKI schätzt den Rückgang im gleichen Zeitraum auf über 62% ein. Zwischen 1986 und 1998 gibt die CASCADE-Studie einen Rückgang von 64% an.<sup>24</sup>

Vergleicht man die dokumentierten Todesfälle der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in den Zeiträumen 1993-1998 und 2003-2008, so ist hier ein Rückgang von 81% zu verzeichnen. Der Anteil an nicht AIDS-definierenden Todesursachen stieg von 5% Mitte der 80er Jahre (1983 - 1988) auf 22% Mitte der 90er Jahre (1993 -1998). In der HAART-Ära zwischen 2003 und 2008 lag der Anteil bereits bei über 70%. Hier führten die kardiovaskulären Erkrankungen unter den nicht AIDS-definierenden Todesursachen mit einem Anteil von 18,5% aller Todesfälle, gefolgt von nicht-AIDS-definierenden Malignomen mit 14,8%, Infektionen mit 11,1% und auffällig vielen Suiziden mit ebenfalls 11,1%.

Martinez et al. haben in Spanien im Zeitraum 1997 bis 2004 235 Todesfälle in einer Kohorte von 4471 HIV-Patienten (5%) dokumentiert und fanden im Verlauf neben einer Abnahme der relativen Todesfallzahlen ebenso eine Verschiebung der Todesursachen zugunsten der nicht AIDS-definierenden Erkrankungen, wenngleich die AIDS-definierenden Erkrankungen in dieser Studie immer den höchsten Anteil stellten.<sup>7</sup> In der spanischen Kohorte führten Lebererkrankungen mit 23%, nicht-hepatische Infektionen (14%) und nicht-Hepatitis-assoziierte Neoplasien (11%).

Kardiovaskuläre Erkrankungen wurden erstmals im Jahr 2000 als Todesursache genannt und lagen insgesamt bei 6%.

Vergleichbar mit unseren Daten waren die Verstorbenen hier meistens männlich. Gegensätzlich zeigten sich die Daten in Bezug auf die größte Gruppe der Verstorbenen. Während Martinez et al. überproportional viele IVDU Patienten identifizierte, steht in unserer Kohorte in allen 3 Zeiträumen die Gruppe der Patienten mit homosexuellen Kontakten im Vordergrund. Diese Unterschiede resultieren sicherlich einerseits aus der epidemiologischen Verteilung der Transmissionsrisiken innerhalb Europas und andererseits aus einer unterschiedlich aufgestellten Patientenklientel in den HIV-Schwerpunkt-Zentren.

Die Auswertung der prospektiven Köln-Bonn Kohorte mit 3.364 Patienten seit 1996 ergab eine Verteilung von 27% aller Todesursachen durch AIDS-definierende Krankheiten zu 50% durch nicht AIDS-definierende Erkrankungen. Allerdings konnte hier bei 22% der Patienten keine eindeutige Todesursache zugeordnet werden.<sup>6</sup> In der Gruppe der Todesursachen durch nicht AIDS-definierende Erkrankungen fanden sich hier an erster Stelle Infektionen gefolgt von Neoplasien und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Ähnlich wie in den 3 Kohorten der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität zeigt sich in den verschiedenen Studien ein Anstieg im Anteil der nicht HIV/AIDS-assoziierten Todesfälle vom Zeitraum Prä-HAART von 5-7% zum Zeitraum HAART von 19-50%, wobei hier die Hauptursachen mit kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen, Malignomen und Lebererkrankungen angegeben werden.<sup>25-27</sup>

Als ein weiterer Faktor sind direkte mit der HAART assoziierte Todesursachen, die mit 1-4% angegeben werden - hier in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Pankreatitiden, Laktatazidosen, Leberversagen und allergische Reaktionen - zu nennen.<sup>25, 27</sup>

## 4.2 Limitationen und Stärken

Über die Zeit nahm der Anteil der AIDS-definierenden Erkrankungen als Todesursache in unserem HIV-Kollektiv drastisch ab. Diese erwartete Entwicklung deckt sich mit anderen Studien. Erfreulicherweise war die Zahl der unbekannteren Todesfälle mit <1% sehr gering, so dass sich für die Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität erwartungsgemäß eine gute Aussage bezüglich der Entwicklung der Todesursachen ermitteln ließ. Als mögliche Fehlerquellen dieser Arbeit sind neben der Erfassung durch unterschiedliche Personen während eines langen Zeitraumes, die in dieser Periode stattfindenden inhaltlichen Veränderungen bei der Datenaufnahme zu nennen.

Inzidenzschätzungen, d.h. Mortalitätsraten ließen sich aus den vorliegenden Daten nicht abschätzen, da bisher keine genauen Zahlen zum Gesamtkollektiv und zur Beobachtungsdauer aller in den drei Zeiträumen betreuten HIV-infizierten Patienten vorlagen bzw. ermittelt wurden.

Dennoch kann man davon ausgehen, dass die Anzahl der im Klinikum betreuten Patienten in den Perioden 2 (Einführung von HAART) und 3 (HAART-Ära) weit weniger schwankte als die Todesfälle zurückgingen und somit Aussagen zu Entwicklungen über die Zeit getroffen werden konnten.

Ferner waren auch valide Aussagen zur Verteilung der Todesursachen möglich: Die Fallzahl in den drei Zeiträumen war groß genug, den relativen Anstieg der nicht AIDS-definierenden Todesursachen sowohl von Mitte der 80er bis Mitte der 90er, als auch von Mitte der 90er bis ins erste Jahrzehnt des neuen Jahrtausends als statistisch signifikant zu erkennen. Mitte der 80er Jahre ließ sich der Anteil nicht AIDS-definierender Todesursachen zwischen 1% und 12% eingrenzen, Mitte der 90er Jahre zwischen 17% und 27% und in der HAART-Ära zwischen 60% und 85%.

Als positive Seite der Auswertung ist die Erfassung der Daten über einen langen Zeitraum aus einem einzelnen Zentrum zu nennen. Die Datensätze wurden aus einer Datenbank mit über 3400 Patienten gewonnen und stellen somit einen soliden Querschnitt aus der in diesem Zentrum verkehrenden Patienten Klientel dar.

Im Vergleich mit anderen Arbeiten aus diesem Themengebiet fällt auf, dass es sich um die einzige Arbeit zu diesem Thema im süddeutschen Raum zum gegenwärtigen Zeitpunkt handelt. Deutschlandweit finden sich nur wenige Publikationen zum diesem Thema.

## 5. Zusammenfassung

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 3 Kohorten der in den Jahren 1983 bis 2008 verstorbenen HIV-positiven Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität. Für die Todesursachenstatistik wurden drei Zeiträume verglichen: die Prä-HAART-Ära (1983 bis 1988), der Zeitraum vor bzw. während Einführung von HAART (1993 bis 1998) und die HAART-Ära (2003 bis 2008). Innerhalb der drei ausgewählten Zeiträume verstarben 421 Patienten, wobei 68% aller Todesfälle in den 2. Zeitraum, d.h. zwischen 1993 und 1998, fielen. Davon waren zwar bereits 71% antiretroviral behandelt, allerdings erhielten nur 6% eine HAART. Der Rückgang der registrierten Todesfälle in der Zeit, in der HAART längst Standard war, lag bei 81%. Hier hatten bereits 91% der Verstorbenen eine HAART erhalten.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der 1. positiven HIV-Diagnose lag in den drei Sterbekohorten jeweils zwischen 35 und 40 Jahren, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten gab. Die mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung in der Immunambulanz lag in der ersten Sterbekohorte bei 112 Zellen/ $\mu\text{l}$ , in der 2. Kohorte bei 146 Zellen/ $\mu\text{l}$  und in der 3. Kohorte bei 216 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Einen fortgeschrittenen Immundefekt mit einer CD4-Zellzahl unter 100/ $\mu\text{l}$  hatten (1) 47%, (2) 41% bzw. (3) 38% der Patienten.

Die Patienten der ersten Sterbekohorte Mitte der 80er Jahre verstarben durchschnittlich im Alter von 38,5 Jahren. In der zweiten Kohorte lag das mittlere Alter bei 41,9 Jahren und in der dritten Kohorte bereits bei 49,1 Jahren, wobei die Unterschiede zwischen den 3 Kohorten jeweils statistisch signifikant waren. Entsprechend nahm die mittlere Überlebenszeit nach der HIV-Diagnose über die Zeit signifikant zu. Diese lag in der ersten Sterbekohorte Mitte der 80er Jahre bei 1,7 Jahren, in der 2. Kohorte Mitte der 90er Jahre bei 5,5 Jahren und in der letzten Kohorte der HAART-Ära bei 9,5 Jahren.

Unter den Todesfällen waren in der ersten Kohorte 5% (95 % Konfidenzintervall (KI) 1% - 12 %), in der zweiten Kohorte 22% (95% KI 17% - 27%) und in der dritten Kohorte

bereits 74% (60% - 85%) nicht AIDS-definierend. Im Abstand von jeweils 10 Jahren nahm der Anteil nicht AIDS-definierender Todesfälle signifikant zu.

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der Patientendaten der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität eine deutliche Reduktion der Todesfälle HIV-infizierter Patienten in den letzten 25 Jahren, die letztlich auf die Einführung der HAART zurückzuführen ist. HIV/AIDS hat sich von einer lebensbedrohlichen Situation hin zu einer behandelbaren, chronischen Krankheit gewandelt. Anfänglich waren Todesfälle geprägt durch schwer behandelbare AIDS-definierende Erkrankungen, stimuliert durch den schleichenden Verlust eines funktionsfähigen Immunsystems. Aktuell stehen nicht AIDS-definierende Todesursachen, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen oder nicht AIDS-definierende Malignome im Vordergrund.

## 6. Literatur

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). AIDS epidemic update : November 2009. UNAIDS/09 36E / JC1700E 2010.
2. Robert Koch-Institut. Zahl der gemeldeten HIV-Erstdiagnosen, SurvStat. SurvSTAT 2009.
3. Robert Koch-Institut. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Epidemiologisches Bulletin 2009; 48.
4. Marcus U, Starker. A. Aids und HIV - Gesundheitsbericht des Bundes. Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek 2006.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Weekly 1992;41(51):961-962.
6. Hertenstein C, Vehreschild J, Wasmuth J, Kuemmerle T, Rockstroh J, Fatkenheuer G. Todesursachen von HIV-Patienten in der Köln-Bonn Kohorte. Abstractbook Deutsche Gesellschaft für Infektiologie 2009;(P3).
7. Martinez E, Milinkovic A, Bira E, Lonca M, Gatell M. Incidence and Causes of Death in HIV-infected Persons Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Compared With Estimates for the General Population of Similar Age and From the Same Geographical Area. HIV Med 2007.
8. Mocroft A, Vella S, Benfield TL et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998;352(9142):1725-1730.
9. Buehler JW, Berkelman RL, Curran JW. Reporting of AIDS: tracking HIV morbidity and mortality. JAMA 1989;262(20):2896-2897.

10. Centers for Disease Control. Mortality attributable to HIV infection/AIDS-United States, 1981-1990. JAMA 1991;265(7):848-849.
11. Muga R, Egea JM, Navio M, Sirera G, Vall M, Tor J. Mortality in a cohort of intravenous drug users before the introduction of potent HIV therapy. Med Clin (Barc ) 1999;112(19):721-725.
12. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994;8(8):1123-1128.
13. Wehr A. HIV infections: mortality reduced only in developed countries. Dtsch Med Wochenschr 1999;124(18):A8-A9.
14. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Gutierrez M, Bravo R, Gonzalez-Lahoz J. High morbidity and mortality of chronic viral liver disease in HIV-infected individuals in Spain. J Infect 1994;28(1):100-102.
15. Jover R, Gutierrez A, Boix V, Portilla J. [Mortality from chronic liver disease in patients with HIV infection]. Med Clin (Barc ) 1995;105(1):38.
16. Hogg RS, Strathdee SA, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Schechter MT. Modelling the impact of HIV disease on mortality in gay and bisexual men. Int J Epidemiol 1997;26(3):657-661.
17. Guardiola P. Effect of HAART on liver-related mortality in patients with HIV/HCV coinfection. Lancet 2004;363(9408):570.
18. AIDS mortality rates lower at sites with HIV experience. AIDS Alert 1999;14(11):129-130.
19. Calabrese LH. Changing patterns of morbidity and mortality in HIV disease. Cleve Clin J Med 2001;68(2):105, 109-110, 112.
20. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland, ausführliche 4-stellige ICD10-Klassifikation 2008.

21. Schelhase T., Rübenach S. Die Todesursachenstatistik - Methodik und Ergebnisse 2004. *Wirtschaft und Statistik* 2006;614-629.
22. 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. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-860.
23. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001;135(1):17-26.
24. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000;355(9210):1158-1159.
25. Bonnet F, Morlat P, Chene G et al. Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. *HIV Med* 2002;3(3):195-199.
26. 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(2):99-106.
27. 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(1):121-130.

Ich erkläre, dass ich die an der Ludwig-Maximilians-Universität eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Todesursachen bei HIV Patienten in Deutschland am Beispiel der HIV – Patienten der Medizinischen Poliklinik München“**

in der Medizinischen Poliklinik des Klinikums Innenstadt unter Betreuung von

**Herrn Professor Dr. med. Johannes Bogner**

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel noch nicht erworben habe.

Teile dieser Dissertation wurden an folgende Publikationsorgane zur Veröffentlichung eingereicht und angenommen:

Abstract für den Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress (DÖAK) 2011 in Hannover

## LEBENS LAUF

### STEFAN PREIS

#### BILDUNGSWEG

DB Hannover

**Kommunikationselektroniker Fachrichtung Informationstechnik**

Ausbildungsabschluss mit Gesellenprüfung

ASB Braunschweig

**Zivildienst**

**Rettungssanitäter**

Ausbildungsabschluss Staatlich anerkannter Rettungssanitäter.

Braunschweig Kolleg

**Abitur am Braunschweig Kolleg**

Semesterarbeit: „Autonome Insulingabe durch implantierte Insulinpumpe“

#### AKADEMISCHE LAUFBAHN

**Studium der Humanmedizin**

Rostock: vorklinischer Teil

Frankfurt, München: klinischer Teil

Begleitend: Studium der Informatik bis zum Vordiplom

Approbation als Arzt 21.12.2005

**Facharztausbildung**

Facharztausbildung Innere Medizin

Klinikum Starnberg

#### PUBLIKATIONEN

Abstract aus Dissertation DÖAK 2011

**Woran HIV Patienten sterben**

Todesursachen am Beispiel der HIV Patienten der Medizinischen Poliklinik München