

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie/Westdeutsches Herzzentrum Essen

**Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen mittels nicht invasiver-Diagnostik bei
HIV-infizierten Patienten**

Eine Auswertung der HIV-HEART Studie

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Katharina Schenk
aus Bochum

2015

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter:	Herr Prof. Dr. med. T. Neumann
2. Gutachter:	Herr Priv.-Doz. Dr. med. A. Körber

Tag der mündlichen Prüfung: 30. August 2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Die HIV – Infektion	5
1.1.1	Geschichte der HIV-Infektion	5
1.1.2	Das humane Immundefizienz-Virus.....	6
1.1.3	Epidemiologie der HIV-Infektion	7
1.1.4	Der natürliche Verlauf der HIV–Infektion	10
1.1.5	Einteilung nach der CDC–Klassifikation	11
1.1.6	Antiretrovirale Therapie	12
1.2	Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion	15
1.2.1	Risikofaktoren.....	15
1.2.2	Kardiale Erkrankungen vor und nach Einführung der ART	18
1.2.3	Atherosklerotische Erkrankungen	19
1.2.4	Nichtatherosklerotische Herzerkrankungen	21
1.2.5	Screeningverfahren zur Früherkennung von kardialen Erkrankungen 23	
2	Fragestellung	25
3	Methoden.....	27
3.1	Beschreibung der HIV-HEART Studie.....	27
3.2	Untersuchungsablauf	28
3.3	Ein– und Ausschlusskriterien	33
3.4	Studienpopulation.....	34
3.5	Statistik.....	35

4	Ergebnisse.....	37
4.1	Charakterisierung der HIV-HEART-Population.....	37
4.2	Prävalenz der kardiovaskulären Ereignisse im untersuchten Patientenkollektiv	38
4.3	Betrachtung der klassischen Risikofaktoren im Ereignis- und Gesamtkollektiv.....	40
4.4	Alters- und geschlechtsgematchte Untersuchung des kardiovaskulären Risikoprofils.....	43
5	Diskussion	65
6	Zusammenfassung	76
7	Literaturverzeichnis.....	77
7.1	Tabellenverzeichnis.....	86
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	86
8	Anhang	87

1 Einleitung

1.1 Die HIV – Infektion

1.1.1 Geschichte der HIV-Infektion

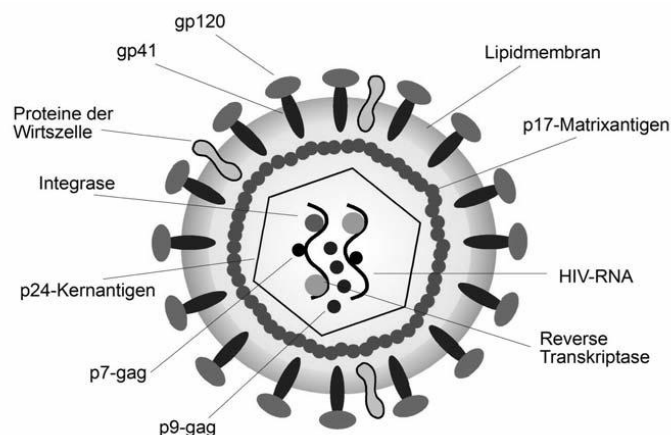
Mitte des Jahres 1981 beobachtete das renommierte amerikanische *Center for Disease Control* (CDC) in den Städten Los Angeles und New York zunächst unerklärlich viele Pneumocystis–Jirovecii–Pneumonien und Kaposi–Sarkome bei zuvor gesunden homosexuellen Personen. Hierbei handelte es sich um eine durch eine Pilzinfektion hervorgerufene schwere Lungenentzündung, die üblicherweise nur bei immunsupprimierten Personen und Kindern auftritt sowie um einen sehr seltenen Hauttumor, welcher in Zentralafrika auch endemisch auftreten kann. In kurzer Zeit sammelte man zahlreiche epidemiologische Daten über diese Erscheinung und beschrieb weitere opportunistische Erkrankungen. Es wurde über weitere betroffene Personengruppen wie Hämophile, Transfusionsempfänger und Ehepartner der erkrankten Personen berichtet (Centers for Disease Control (CDC) 1982). Ende des Jahres 1982 gelangte man zu der Erkenntnis, dass es sich dabei um eine infektiöse Krankheit handelt, welche über Körperflüssigkeiten und Blut übertragen wird (Centers for Disease Control (CDC) 1982). Es wurden dieselben Zellen angegriffen wie bei dem zuvor durch Robert Gallo et al. beschriebenen ersten humanen pathogenen Retrovirus, dem HTLV–1. Im Gegensatz zum HTLV-1, welches die CD4-Zellen transformiert und verantwortlich für die adulte T–Zelleukämie ist, kommt es bei dieser Erkrankung jedoch zu einem Abfall der CD-4 Zellmenge (Poiesz et al. 1980). Sinkt die Zellzahl unter 200 CD4-Zellen/µl, so steigt bei den betroffenen Personen die Inzidenz überproportional für opportunistische Infektionen und maligne Erkrankungen. Daher gab man dieser Erscheinung den Namen „acquired immune deficiency syndrome“, kurz AIDS. 1983 wurde der für diese Erkrankung verantwortliche Erreger, das *Human Immune Deficiency Virus* (HIV), am *Pasteur – Institut* in Paris von Montagnier entdeckt und beschrieben (Barre-Sinoussi et al. 1983). 1986 wurde durch das *International Committee of Taxonomy of Viruses* empfohlen, dem Virus den Namen HIV – *humanes Immundefizienz Virus* – zu geben (Case 1986).

1.1.2 Das humane Immundefizienz-Virus

Das HI-Virus zählt weltweit zu den am besten untersuchten humanpathogenen Viren. Es gehört zur Gruppe der Lentiviren (abzuleiten aus dem lateinischen Wort *lenti* für langsam) aus der Familie der Retroviren. Infektionen mit Viren dieser Art sind bekannt für eine chronische Verlaufsform, eine lange klinische Latenzphase und eine persistierende Virämie. Dabei unterscheidet man das HIV 1 vom HIV 2. Da HIV 2 weltweit für weniger als 1 % der Infektionen verantwortlich ist, soll der thematische Fokus im Folgenden auf dem HIV 1 liegen.

Elektronenmikroskopisch stellt sich das reife HI-Virus als Icosaeder mit Spikes dar. Es ist ungefähr 100 nm groß und besteht aus einer doppelgelagerten Lipidmembran mit 72 Glykoproteinkomplexen (bestehend aus dem oberflächlichen Glykoprotein gp120 und dem transmembranösen gp41) (Greene 2007, Greene 1991). Wie die meisten anderen Retroviren benötigt es drei Gene *gag* (group-antigen), *pol* (polymerase) und *env* (envelope) (Vaishnav, Wong-Staal 1991). Es gibt jedoch sechs weitere spezifische Gene. Die Gene *gag* und *env* bilden das Nukleokapsid, welches einen inneren Core-Partikel enthält. Das acht bis zehn Kilobasen umfassende diploide ssRNA – Genom befindet sich im zuvor erwähnten Core – Partikel. Für seine Vermehrung benötigt es die durch das *pol*-Gen kodierte reverse Transkriptase sowie die Integrase und Protease (Vaishnav, Wong-Staal 1991).

Abbildung 1.1: HIV und seine Gene (aus Gelderblom 1993)



1.1.3 Epidemiologie der HIV-Infektion

Laut dem *UNAIDS-Bericht* von 2015 scheint sich das weltweite Wachstum der AIDS-Epidemie zu stabilisieren. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen ist seit Ende der 90er Jahre rückläufig, aber immer noch auf einem besorgniserregend hohen Niveau. Weltweit lebten Ende 2014 36,9 Millionen Menschen mit HIV/AIDS, davon alleine 25,8 Millionen infizierte Menschen in Gebieten der Subsahara/Afrika. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen belief sich im Jahre 2014 weltweit auf zwei Millionen Menschen. Auch hier ist der größte Teil davon (1,4 Millionen) in Gebieten der Subsahara/Afrika zu lokalisieren. Auffällig ist dabei, dass vor allem in Osteuropa und Zentralasien (Russland und die Ukraine) entgegen dem sich abzeichnenden Trend, die Zahl der Neuinfektionen zwischen 2000 und 2014 um 30 % auf aktuell 140.000 gestiegen ist. 1,2 Millionen Menschen starben 2014 weltweit an HIV-bedingten Erkrankungen. Vergleicht man oben genannte Entwicklungen mit dem Zahlenmaterial des Jahres 2004, so lässt sich ein Rückgang von 42 % bezüglich der Todesrate feststellen. Dies ist auf eine für immer mehr Menschen zugängliche medikamentöse Therapie zurückzuführen. Im Juni 2015 hatten 15,8 Millionen HIV-infizierte Menschen Zugang zu antiretroviralen Medikamenten und somit 2,2 Millionen Menschen mehr als ein Jahr zuvor.

Abbildung 1.2: Menschen, die 2014 weltweit mit HIV/AIDS leben aus www.unaids.org

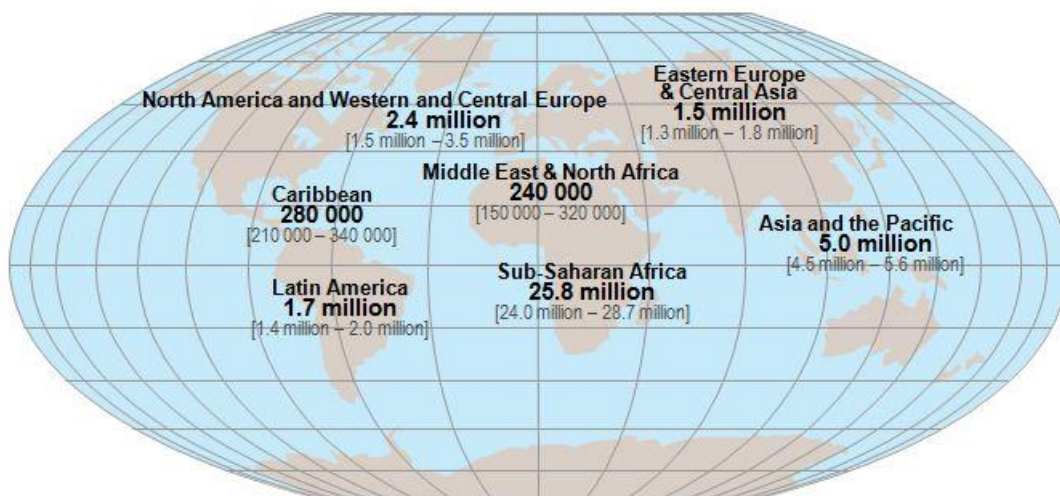
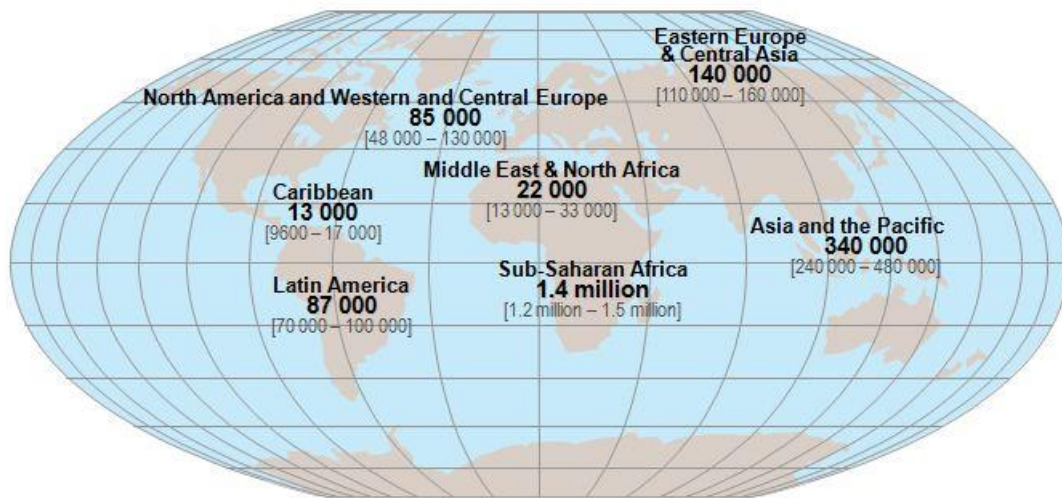


Abbildung 1.3: Menschen, die sich 2014 weltweit neu mit HIV infiziert haben aus www.unaids.org



Als häufigster Infektionsweg lässt sich in den Industrienationen der homosexuelle Geschlechtsverkehr erkennen. In der Subsahara hingegen, ist vorrangig der ungeschützte heterosexuelle Geschlechtsverkehr als kausale Ursache für eine HIV-Infektion anzusehen. In den osteuropäischen Ländern dominieren vor allem der intravenöse Drogenabusus und der Austausch von Spritzen als Übertragungsweg. Eine hohe Prävalenz von HIV-Infektionen findet sich dort in Gefängnissen.

HIV/AIDS ist in Deutschland eine chronische Krankheit geworden, die Sterblichkeit hat sich in den letzten Jahren aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten verringert, die Zahl der Neuinfektionen ist in den letzten Jahren auf einem konstanten Niveau von jährlich durchschnittlich 3000 Neuinfektionen geblieben, 2013 und 2014 lagen die Neuinfektionen jeweils bei 3200. Im Vergleich zu 2011, dem Jahr mit einer der niedrigsten Raten, bedeutet dies jedoch immer noch einen Anstieg von 18 % in drei Jahren. 75 % der neuinfizierten Personen sind Männer, die ungeschützten Geschlechtsverkehr mit Männern haben. Insgesamt leben 83.400 Menschen mit einer HIV-Infektion in Deutschland. Es wird geschätzt, dass im gesamten Jahr 2014 480 HIV-infizierte Patienten verstorben sind. Die Gesamtzahl aller an HIV/AIDS verstorbenen Personen liegt seit Beginn der

Epidemie bei 28.000. Man geht davon aus, dass ca. 13.200 Menschen nicht wissen, dass sie mit HIV infiziert sind. Eine detaillierte Auflistung der Eckdaten zu HIV/AIDS in Deutschland findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 1.1: Epidemiologische Eckdaten zu HIV/AIDS in Deutschland aus www.rki.de

Population	Infektion	oberer-unterer Schätzwert
Menschen, die Ende 2014 mit HIV/AIDS lebten	ca. 83.400	77.000 - 91.200
❖ Männer	ca. 68.400	63.200 - 74.700
❖ Frauen	ca. 15.100	13.700 - 16.800
❖ Kinder^a	ca. 200	
HIV - Neuinfektionen	ca. 3.200	3.000 - 3.400
• Männer	ca. 2.700	2.500 - 2.900
• Frauen	ca. 460	390 - 560
Infektionswege		
• MSM	ca. 2300	2.100 - 2.600
• Heterosexueller Kontakt	ca. 590	510 - 560
• i.v. Drogengebrauch	ca. 240	160 - 340
• Mutter-Kind-Transmission	< 10 ^b	
Geschätzte Zahl von Personen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion	13.200	12.100 - 14.700
Geschätzte Zahl der Todesfälle im Jahr 2014	ca. 480	460 - 510

^a Personen unter 15 Jahren; ^b Kinder, die vor, während oder nach ihrer Geburt die HIV-Infektion über ihre Mutter bekommen haben

1.1.4 Der natürliche Verlauf der HIV–Infektion

Vor Einführung der ART ist bei den meisten Patienten ein dreiphasiger Verlauf der HIV–Infektion zu beobachten gewesen.

Die erste oder akute Phase beginnt kurz nach der Primärinfektion und dauert ungefähr vier Wochen. Sie ist durch Allgemeinsymptome wie Fieber, Pharyngitis, Lymphadenopathie und Myalgien gekennzeichnet. Weiterhin treten Hautmanifestationen wie das makulopapulöse Exanthem und Schleimhautulzera auf (Kahn, Walker 1998). Die Viruslast ist in dieser Zeit sehr hoch, denn das Immunsystem kann zu diesem Zeitpunkt noch keine spezifische Immunantwort aufbauen.

Darauf folgt die sogenannte chronische oder Latenzphase, in der die meisten Patienten asymptomatisch sind. Es kann jedoch eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie auftreten. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um eine Schwellung von zwei oder drei Lymphknotenstationen über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten (Mathur-Wagh et al. 1984). In dieser Phase finden eine kontinuierliche Virusreplikation und gleichzeitig ein kontinuierlicher Abfall der CD4–Zellmenge statt.

Im Zuge des fortschreitenden Immundefekts, hervorgerufen durch einen Abfall der CD4–Zellmenge auf unter 200/ μ l, kommt es nach einer medianen Latenz von zehn Jahren bei einem Großteil der Patienten zu HIV–assoziierten oder AIDS–definierenden Erkrankungen. Dazu zählen opportunistische Infektionen an verschiedenen Organen und ungewöhnliche maligne Tumore wie zum Beispiel das Kaposi–Sarkom.

Stein et al. fanden 1997 heraus, dass man anhand der Geschwindigkeit der abfallenden CD4–Zellmenge Patienten mit einem hohen Risiko der Krankheitsprogression (Abfall über 100/ μ l innerhalb von 6 Monaten) von Patienten mit einem moderaten (Abfall 20–50/ μ L je Jahr) und niedrigen Risiko der Krankheitsprogression (Abfall unter 20/ μ l je Jahr) unterscheiden kann (Stein et al.

1997). Die Messung der HIV–RNA kann als weiterer relevanter Parameter zur Abschätzung des Progressionsrisikos dienen (Stein et al. 1997).

1.1.5 Einteilung nach der CDC–Klassifikation

Die Einteilung der HIV-Infektion folgt einer Empfehlung des amerikanischen *Centers for Disease Control* (CDC) von 1993. Die Einteilung gilt für Jugendliche über 13 Jahren und Erwachsene. Es gelten zwei Kriterien:

1. die CD4-Zellmenge im peripheren Blut (Laborkriterien 1, 2 und 3)
2. die klinische Symptomatik (klinische Kriterien A, B und C)

Die Einordnung der Patienten erfolgt immer nach ihrem jeweils schlechtesten Stadium. Eine Rückstufung ist nicht vorgesehen. In Deutschland gelten nur die mit AIDS–definierenden Erkrankungen verbundenen Stadien C1, C2 und C3 als AIDS. Zu den AIDS-definierenden Erkrankungen gehören zum Einen opportunistische Infektionen wie Pneumonien, die durch *Pneumocystis jirovecii* oder Herpes- und Zytomegalieviren hervorgerufen werden, jedoch auch die pulmonale Tuberkulose und Kryptokokkose und zum Anderen maligne Neoplasien wie das Non Hodgkin Lymphom oder das Kaposi-Sarkom. In Amerika dagegen gelten auch schon die Stadien A3 und B3, welche durch eine CD4-Zellmenge $< 200/\mu\text{l}$ charakterisiert werden als AIDS. In die Kategorie B werden Patienten eingeordnet, die Beschwerden oder eine Erkrankung aufweisen, die durch die HIV-Infektion verursacht sein können, aber nicht AIDS-definierend sind.

2008 ist eine überarbeitete Version eingeführt worden, der eine weitere Kategorie hinzugefügt worden ist. Es gibt nun ein unbekanntes Stadium, in das Patienten mit bekannter HIV-Infektion, aber unbekannter Krankheitsgeschichte und CD4-Zellmenge eingeordnet werden können. Die Viruslast spielt weiterhin bei der Einteilung keine Rolle, auch lässt sich über den aktuellen Krankheitsstand keine verlässliche Aussage treffen.

Tabelle 1.2: europäische CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1993

CD4-Zellmenge/ μ l	Klinik A	Klinik B	Klinik C
>500	A1	B1	C1 (AIDS)
200 – 499	A2	B2	C2 (AIDS)
< 200	A3	B3	C3 (AIDS)

Tabelle 1.3: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 2008

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellmenge/ μ l
1	Keine	>500
2	keine	200-499
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	<200
unbekannt	Keine Informationen vorhanden	Keine Informationen vorhanden

1.1.6 Antiretrovirale Therapie

Die Entwicklung der antiretroviralen Therapie startete 1987 mit vielen Rückschlägen (Fischl et al. 1987). Mit dem erstentwickelten Medikament Zidovudin aus der Gruppe der Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) kam es schon relativ früh zu einem Therapieversagen. Ein erster nennbarer klinischer Erfolg konnte erst zehn Jahre später durch die Erkenntnisse aus der europäisch-australischen Delta-Studie, in der die HIV-Infektion mithilfe einer Kombinationstherapie versucht wurde zu behandeln, erzielt werden. Fortan wusste man, dass der gleichzeitige Einsatz von zwei NRTIs effektiver ist als ein NRTI allein (Delta Coordinating Committee. 1996) Zum gleichen Zeitpunkt wurde verstärkt an der Erforschung einer weiteren Wirkstoffklasse, den Proteaseinhibitoren, welche in einer anderen Phase des viralen Replikationszyklus angreifen, gearbeitet. Im Februar 1996 wurde eine Reduktion der Mortalität von 38 Prozent auf 22 Prozent durch Ritonavir bekanntgegeben (Cameron et al. 1998). Kurze Zeit später Mitte Juni 1996 wurde mit den Nicht-nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) eine dritte Wirkstoffklasse entwickelt. Der

Begriff der HAART – *highly active antiretroviral therapy* – war geboren und es wurden größere, messbare Erfolge verbucht. In den folgenden Jahren wurde fast jeder HIV–Patient in den entwickelten Nationen mit antiretroviralen Medikamenten behandelt. Hierdurch konnten die AIDS–Todesfälle drastisch reduziert werden. Laut dem *UNAIDS-Bericht 2015* hatten 2015 15,8 Millionen Menschen Zugang zu antiretroviraler Therapie. Es existieren heute fünf Wirkstoffklassen mit mehr als 30 Präparaten (Stand Juli 2014). Dazu zählen die:

- Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (**NRTIs**),
- Nicht–Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (**NNRTIs**),
- Proteaseinhibitoren (**PIs**),
- Entryinhibitoren
(Korezeptorantagonisten(**CCR-5**) und Fusionsinhibitoren (**FIs**),
- Integraseinhibitoren

Die drei gängigen Therapieschemata (Stand Juni 2014) sind eine Kombination aus zwei NRTIs und entweder einem PI, einem NNRTI oder einem Integrasehemmer.

Nebenwirkungen der ART sind vor allem auf die mitochondriale Toxizität zurückzuführen (Montessori et al. 2003). Beispiele hierfür sind die Hepatotoxizität, die Polyneuropathie oder die Myopathie (Price, Thio 2010). Es treten gehäuft Allergien und ZNS-Störungen auf.

Eine häufige Nebenwirkung ist das Lipodystrophie–Syndrom, das zu einer Fettumverteilungsstörung führt und unterteilt wird in eine „Lipoatrophie“, also eine Fettabnahme im Bereich des Gesichts und der Gliedmaßen und andererseits eine „Lipoakkumulation“, also Fettzunahme mit dem Phänomen von „Stiernacken und Stammfettsucht“ (Carr et al. 1998). Diese Nebenwirkungen traten vor allem unter dem noch Anfang der 2000er Jahre von David Ho geprägtem Dogma „hit hard and early“ auf, als jeder Patient so früh wie möglich einer umfangreichen Therapie zugeführt wurde.

Daher stellt sich den behandelnden Ärzten heute sehr oft die Frage, wann man am besten mit einer Therapie beginnen soll. Seit einigen Jahren gilt der Slogan „hit hard, but only when necessary“ (Harrington et al. 2000). In neuen Leitlinien wird eine CD4-Zellmenge von unter 350/ μ l empfohlen, es bleibt aber eine individuelle Entscheidung unter genauer Betrachtung des einzelnen Patienten.

Die ART befindet sich ständig im Wandel, denn der Bedarf nach neuen, weniger toxischen, dafür aber potenteren Mitteln ist stetig vorhanden. Auch wenn viele HIV-infizierte Patienten im Moment ausreichend therapiert werden können, so werden die derzeitigen Medikamente nicht für eine lebenslange Behandlung ausreichen, da in einer alternden Population der HIV-infizierten Patienten unter anderem die Langzeitauswirkungen auf andere Organe wie Herz, Leber und Niere eine wichtige Rolle spielen werden (Jansson et al. 2013).

1.2 Kardiale Manifestationen der HIV-Infektion

1.2.1 Risikofaktoren

Patienten mit einer HIV-Infektion haben ein komplexes kardiovaskuläres Risikoprofil. Viele der einzelnen Risikofaktoren üben wechselseitige Wirkungen aufeinander aus. Betrachtet man das Ganze in Form eines Stufenmodells, so gehören zur untersten Ebene die generellen nicht-HIV-spezifischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dazu gehören Lifestyleprobleme wie Adipositas, Bewegungsmangel und Rauchen sowie die nicht beeinflussbaren Faktoren Veranlagung, Alter und Geschlecht aber auch prädisponierende Erkrankungen wie der arterielle Hypertonus. Eine Stufe darüber stehen die HIV-spezifischen Risikofaktoren, wie die virale Infektion an sich und die antiretrovirale Therapie. Durch dieses Zusammenspiel von Risikofaktoren kann nun eine Ebene höher zum Beispiel das Lipidprofil in Form von Veränderungen im HDL und LDL-Stoffwechsel beeinflusst werden. Überdies hinaus kann es zu einer Insulinresistenz mit Folge einer verminderten Glukoseaufnahme und Körperfettumverteilungsstörungen wie der Lipoatrophie und Lipohypertrophie kommen. Eine weitere Folge ist die Inflammation des Gefäßsystems. Die eben genannten Störungen können sich wiederum auch untereinander negativ beeinflussen und führen zur vermehrten Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten.

HIV-infizierte Patienten bilden ein Patientenkollektiv, welches sich durch eine hohe Raucherquote auszeichnet (Currier et al. 2008). Ergebnissen der *D:A:D-Studie* zufolge, die über 23.000 HIV-Patienten aus den USA, Europa und Australien untersuchte, gehören 50 % der eingeschlossenen Personen zum Kreis der aktiven oder ehemaligen Raucher (Helleberg et al. 2013, Friis-Moller et al. 2003). Dabei verkürzt Rauchen die Lebenserwartung HIV-infizierter Patienten sehr viel stärker als dies bei nicht HIV-infizierten Personen der Fall ist (Helleberg et al. 2013).

Veränderungen im Rahmen des Glukosemetabolismus sowie die Insulinresistenz gelten primär als Erscheinungen bei übergewichtigen Personen (Kotler et al. 1999). HIV-positive Patienten aber sind im Vergleich zu HIV-negativen Patienten

in der Regel schlanker. Zum Zeitpunkt früherer Studien litten HIV-infizierte Patienten häufig unter opportunistischen Erkrankungen (Hommes et al. 1991, Walli et al. 1998, Constans et al. 1994, Constans et al. 1993). Heute kann dies durch eine effektive antiretrovirale Therapie meistens vermieden werden und so finden sich auch vereinzelt adipöse Personen unter den HIV-infizierten Patienten (Kotler et al. 1999). In der *Swiss HIV Cohort Study* stieg der Anteil von übergewichtigen (BMI > 25) und adipösen Studienteilnehmern (BMI > 30) von 13 % in 1990 auf 38 % in 2012. Vor allem im ersten Jahr nach Beginn einer antiretroviralen Therapie steigt der BMI im Durchschnitt um 0,92 kg/m² (Hasse et al. 2014).

Im frühen Stadium der HIV-Infektion sinkt der Anteil des atheroprotektiven High-density Lipoprotein (HDL) Cholesterins, während im späteren Verlauf das Low-density Lipoprotein (LDL) langsam ansteigt (Constans et al. 1994, Grunfeld et al. 1992, Grunfeld 2010). Laut El Sadre ist dies durch hohe RNA Kopien und niedrige CD4-Zellmenge zu Beginn der Infektion zu erklären (El-Sadr et al. 2005). Mit den ersten charakteristischen Symptomen für AIDS lassen sich erhöhte Werte für die Triglyzeride und das Very low-density Lipoprotein (VLDL) feststellen.

Darüber hinaus muss man davon ausgehen, dass die Infektion selber und die ART die traditionellen Risikofaktoren negativ beeinflussen. Die HIV-Infektion schädigt und verändert verschiedene Organe des menschlichen Körpers wie zum Beispiel Darm, Nieren, Knochen und eben das Herz. Es wird vermutet, dass das Virus in Makrophagen persistiert und über gp-120 sowie Zytokin-induzierte Apoptose, die Myokardzellen schädigt. Die chronische systemische Entzündung der HIV-Infektion, die vor allem durch eine vermehrte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Interleukine (IL1 und IL6) und TNFalpha charakterisiert ist, und andererseits die erhöhte Synthese von hämostaseregulierenden Faktoren wie der VonWillebrandFaktor und Fibrinogen, die bei Gefäßwandschäden freigesetzt werden, führt zu einer endothelialen Dysfunktion, welche wiederum die Entstehung atherosklerotischer Plaques begünstigt (Currier et al. 2008; Dube et al. 2008). Entzündungsprozesse sind demzufolge verantwortlich für die Entstehung, das Fortschreiten sowie für die

später resultierende Instabilität von atherosklerotischen Gefäßläsionen. In mehreren Studien in den letzten 15 Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten (C-Reactive Protein) und kardiovaskulären Erkrankungen demonstriert werden. Das CRP als akutes Phase-Protein gilt als Marker einer systemischen Inflammation und wird vor allem durch Interleukin-6 aus aktivierten Leukozyten in Folge eines Traumas oder einer Infektion stimuliert. CRP soll eine entscheidende Rolle in der Aufnahme von schädlichen Lipidkomplexen (LDL) in Makrophagen spielen, welche dadurch zu Schaumzellen werden und die Plaquebildung fördern (Yousef et al. 2013). Die *Saturn*-Studie zeigte, dass eine intensivierete Statintherapie zu einer Senkung der LDL-Cholesterin und CRP-Konzentration führte und somit zu einer Regression der Arteriosklerose. Die Konzentration von CRP korrelierte mit der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse (Puri et al. 2013). In der nachfolgenden Tabelle sind weitere Effekte der HIV-Infektion und ART aufgelistet.

Tabelle 1.4: Effekte der HIV-Infektion und ART auf das vaskuläre System nach Dubé et. al 2008

HIV – Infektion	ART
Endotheliale Dysfunktion	Endotheliale Dysfunktion
Gestörtes Lipidprofil	Verstärkte endotheliale Permeabilität
Virus-bedingte Zellaktivierung	Steigender oxidativer Stress
Systemische Inflammation und Zytokin-Chemokin-Dysregulation	Erhöhte Anheftung mononukleärer Zellen
Direkte HIV-Infektion des Endothels und der Gefäßmuskelzellen	Insulinresistenz
Atherotische Läsion durch Makrophagenaktivierung	Lipidanlagerungen in Gefäßwänden
Prothrombose Status	Persistierende Inflammation und Immunaktivierung
	Verstärkte Reaktion auf vaskuläre Verletzungen
	ART-assoziierte Lipodystrophie

1.2.2 Kardiale Erkrankungen vor und nach Einführung der ART

Vor Einführung der ART galt das HI-Virus selbst, eine opportunistische Infektion oder eine HIV-assoziierte Neoplasie, als Ursache für eine kardiale Erkrankung (Fink et al. 1984). Am häufigsten trat damals der Perikarderguss auf (Heidenreich et al. 1995). Selten kam es zu hämodynamischen Komplikationen wie einer Perikardtampnade. Es wurden ebenfalls Kardiomyopathien, chronische Myokarditiden und Herzklappenfehler in Zusammenhang mit der HIV-Infektion beobachtet (Grody et al. 1990).

Mit Einführung der HAART ist es zu einem deutlichen Rückgang der zuvor erwähnten kardialen Manifestationen gekommen. Hingegen sind nun andere Erkrankungen wie unter anderem die koronare Herzkrankheit (KHK), begünstigt durch das höhere Lebensalter sowie metabolischer Veränderungen, vermehrt aufgetreten (Lo et al. 2010). Nach Aussage von Experten entspricht das Gefäßalter eines HIV-Patienten dem eines sieben Jahre älteren nicht HIV-infizierten Menschen (De Socio et al. 2010). In den folgenden Kapiteln werden die wesentlichen Aspekte dieser Krankheitsbilder unter besonderer Berücksichtigung der HIV-Erkrankung wiedergegeben. In der nachfolgenden Tabelle sind die mit einer HIV-Infektion assoziierten Herzerkrankungen angegeben.

Tabelle 1.5: kardiale Erkrankungen bei HIV – Patienten nach Neumann 2008

Perikardiale Erkrankungen	• Perikarderguss, -tamponade
	• Perikarditis (viral, bakteriell, mykotisch)
	• Neoplasien (Kaposi–Sarkome, Lymphome)
Myokardiale Erkrankungen	• HIV–assozierte dilatative Kardiomyopathie
	• Myokarditis (akut oder chronisch)
	• nicht–entzündliche myokardiale Nekrose
	• Neoplasien (Kaposi–Sarkom, Lymphome)
Endokardiale Erkrankungen	• Infektiöse Endokarditis (bakteriell oder mykotisch)
	• Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis
Vaskuläre Erkrankungen	• Arteriosklerose
	• Vaskulitis, Perivaskulitis
	• Pulmonal arterielle Hypertonie
	• Medikamentennebenwirkungen (HAART)

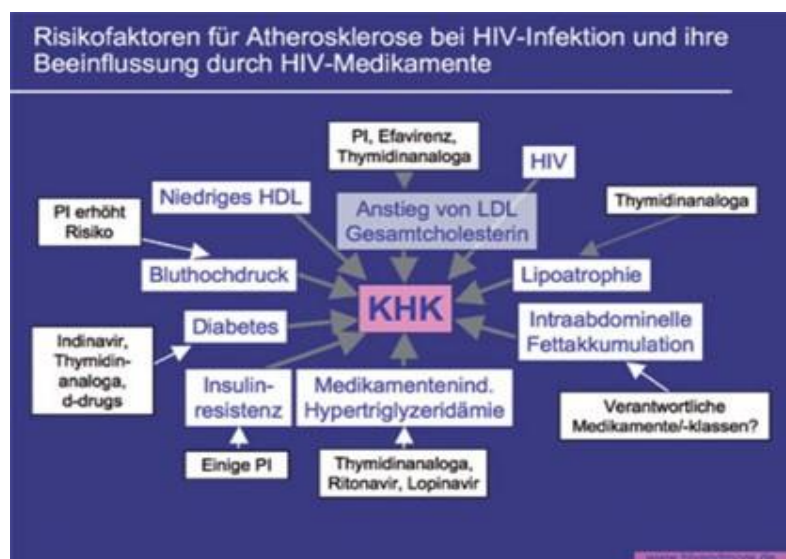
1.2.3 Atherosklerotische Erkrankungen

1.2.3.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare oder auch ischämische Herzerkrankung (KHK) ist definiert durch die klinische Manifestation der Arteriosklerose der Herzkranzgefäße. Es kommt zu einer Abnahme der koronararteriellen Perfusion des Herzens. Es folgt ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Das

Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. Bei den HIV-infizierten Patienten bestehen mit der Virusexposition und den antiretroviralen Medikamenten weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK, so dass auch bei diesem Patientenkollektiv eine umfassende Diagnostik und Prävention wichtig sind. Die Therapie sollte leitliniengerecht wie bei HIV-negativen Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern, Betablockern, ACE-Hemmern und Statinen erfolgen (Dube et al. 2003). Interventionelle Diagnostik wie eine Koronarangiographie mit PTCA oder Stentimplantation sollte ebenfalls leitliniengerecht mit den gleichen Indikationen wie bei HIV-negativen Patienten durchgeführt werden (Esser et al. 2010). Die HIV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine kardiochirurgische oder kardioinvasive Maßnahme dar. Es gibt Studien, die belegen, dass invasive Interventionen gute Ergebnisse erzielen können, auch wenn nach operativer Revaskularisierung mehr Restenosen bei HIV-infizierten Patienten beobachtet wurden (Glazier et al. 2006, Boccarda et al. 2008). Das nachfolgende Schaubild fasst die multivariaten Risikofaktoren noch einmal schematisch zusammen.

Abbildung 1.4: Risikofaktoren für Atherosklerose bei HIV – Infektion aus www.hivandmore.de



1.2.3.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Auch Plaqueablagerungen in den peripheren Arterien können zu einer Verschlusskrankheit führen. Meist tritt die akute periphere Verschlusskrankheit in den Beinen auf und führt zu Schmerzen, Blässe und Kälte in den Gliedmaßen. Die Karotiden und peripheren Gefäßwände HIV-infizierter Patienten sind häufig verdickt, insbesondere unter der Therapie mit Proteaseinhibitoren (Hsue et al. 2004). Eine Vielzahl von Studien kommt zu dem Ergebnis, dass auch die Arteriosklerose an den peripheren Arterien mit den klassischen Risikofaktoren (Hypertonus, Diabetes, Hypercholesterinämie und Rauchen) zusammenhängt. Rauchen ist hier einer der Hauptrisikofaktoren (Hoffmann 2005). Rauchen begünstigt das Entstehen einer pAVK viel stärker als das Entstehen einer KHK (Price, Thio 2010). Selbst das Risiko von ehemaligen Rauchern an einer pAVK zu erkranken ist noch deutlich erhöht im Gegensatz zu Nichtrauchern (Joosten et al. 2012). Ein aktiver Raucher hat ein dreifach höheres Risiko an einer pAVK zu erkranken als jemand, der aufgehört hat zu rauchen (Jonason, Bergstrom 1987). Daher kann die Aufgabe des Rauchens als sinnvoller Schritt angesehen werden, um aktiv eine adäquate Risikominimierung hinsichtlich einer möglichen Herzkreislauferkrankung zu betreiben.

1.2.4 Nichtatherosklerotische Herzerkrankungen

1.2.4.1 Kardiomyopathie

Die Kardiomyopathie ist eine Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer kardialen Funktionsstörung einhergeht. Eine häufig mit einer HIV-Infektion assoziierte Verlaufsform ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM) (Neumann 2008). Hierbei handelt es sich um eine systolische Pumpstörung des dilatierten Ventrikels mit eingeschränkter Ejektionsfraktion. Eine erste Verdachtsdiagnose erfolgt in der Regel klinisch. Wegweisende Symptome sind Dyspnoe, Ödeme, Nykturie, Leistungsminderung, Asthma cardiale, periphere Zyanose und Gewichtsabnahme. Bei HIV-Patienten können erhöhte Konzentrationen des gp120-Hüllproteins im Serum, also eines einzelnen Virusproteins, den Calciumeinstrom über L-Typ Ca-

Kanäle hemmen und so zu einer verminderten Kontraktionskraft des Herzmuskels führen (Chen et al. 2002). Die myokardiale Kontraktion wird zudem durch Genprodukte von tat und vpr abgeschwächt. Das HIV–Transaktivatorgen führt zu einer signifikant erhöhten linksventrikulären Muskelmasse und damit verbunden zu einer verringerten linksventrikulären Kontraktion (Raidel et al. 2002). Weiterhin wird die Matrixstruktur des Herzens durch das HI–Virus angegriffen, indem Metalloproteinasen (MMPs) verändert exprimiert werden (Sundstrom et al. 2001).

1.2.4.2 Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen können bei organisch gesunden Personen auftreten oder Folge einer kardialen beziehungsweise extrakardialen Krankheit oder Störung sein. Zu den häufigsten Ursachen kardial bedingter Herzrhythmusstörungen gehören die koronare Herzkrankheit und der Herzinfarkt sowie die Myokarditis und Kardiomyopathien. Diabetes, Hypertonus und das Geschlecht können das QT–Intervall beeinflussen. Dies führt zu Problemen in der medikamentösen Therapie (Nanavati et al. 2004). Zum anderen ist die medikamentöse Therapie in Form von häufig verabreichten Antibiotika, Antimykotika, Antidepressiva und Methadon Ursache der Störungen. Zum Teil begünstigt die kardiale Medikation mit Antihypertensiva und Antiarrhythmika selbst die Entstehung. Allerdings lässt sich kein Zusammenhang mit der ART finden (Reinsch et al. 2011). Eine verlängerte QT–Zeit gilt als Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.

1.2.4.3 Endokarditis

Eine chronische oder akute Entzündung der Herzinnenhaut (Endokard), vor allem im Bereich der Herzklappen, an den Sehnenfäden oder an den Papillarmuskeln, wird als Endokarditis bezeichnet. Interessanterweise tritt die bakterielle Endokarditis bei HIV–Patienten nicht häufiger auf als bei Gesunden (Nanavati et al. 2004). In den meisten Fällen ist Endokarditis durch bakterielle Erreger wie *Staphylococcus aureus* (75 % der Fälle), *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* verursacht (Currie et al. 1995). Die Erkrankung äußert sich in 90 Prozent der Fälle mit Fieber, dazu kommen Abgeschlagenheit, neue Herzgeräusche sowie Petechien.

1.2.5 Screeningverfahren zur Früherkennung von kardialen Erkrankungen

Für die Normalbevölkerung existieren eine Reihe von Früherkennungsmethoden und Risikoscores zur Berechnung des individuellen Risikos für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Am bekanntesten ist der Framingham Risikoscore. Hierbei handelt es sich um eine großangelegte Studie aus den USA, die eine mathematische Formel zur Berechnung des individuellen 10-Jahresrisikos für kardiovaskuläre Ereignisse entwickelte. In die Berechnung fließen das Alter, das Geschlecht, der Blutdruck, das Gesamtcholesterin inklusive LDL- und HDL-Cholesterin, ein Diabetes mellitus sowie die Rauchgewohnheiten einer Person ein (D'Agostino RB et al. 2001). Es wird zwischen einem niedrigen (< 10 %), mittleren (10 % - 20 %) und hohem Risiko (>20 %) unterschieden. Eine andere Forschungsgruppe untersuchte den Zusammenhang zwischen viszeralen Fettdepots und dem kardiovaskulären Risiko bei HIV-infizierten Personen und kam im Rahmen dessen zu der Erkenntnis, dass der Framingham Risikoscore für HIV-infizierte Männer signifikant höher ist als der Score der nicht-infizierten Männer in der Kontrollgruppe (Lake et al. 2011). Der Framingham Risikoscore soll jedoch den Risikofaktor Rauchen, welcher vor allem bei HIV-Patienten sehr weit verbreitet ist, unterbewerten (Friis-Møller et al. 2010). Weiterhin lässt sich das kardiovaskuläre Risiko besser berechnen, wenn auch die individuelle ART mit einbezogen wird (Friis-Møller et al. 2010).

In der Normalbevölkerung hat vor allem das „brain natriuretic peptide“, kurz BNP, aus der Familie der natriuretischen Peptide als Prognoseparameter an Bedeutung gewonnen (Felker et al. 2009). Das BNP wird von den Kardiomyozyten im linken Vorhof und Ventrikel gebildet und mittels Gentranskription reguliert. Kommt es zu einer Volumenzunahme des linken Ventrikels oder einer erhöhten Druckbelastung, wird es als Prä-pro-BNP vermehrt ausgeschüttet (Hama et al. 1995). Erst im Blut findet die Spaltung durch Proteasen zum aktiven BNP und inaktivem NT-pro BNP statt. Im Vergleich zu anderen kardialen Biomarkern wie den Troponinen liegt beim BNP der Vorteil darin, die Art und Schwere einer Erkrankung, unabhängig von einem akuten Ereignis wie zum Beispiel dem Myokardinfarkt, feststellen zu

können (Felker et al. 2009). Der Normwert für BNP liegt bei < 100 pg/ml und für NT-pro BNP bei < 400 pg/ml (Zentrallabor Uniklinikum Essen). Im Rahmen einer früheren Auswertung der HIV-HEART Studie ist bereits die Wertigkeit des BNP im Hinblick auf kardiale Erkrankungen bei einem HIV-infizierten Patientenkollektiv untersucht worden. Dabei konnte dem BNP auch in dieser Population eine wichtige Rolle in der Diagnostik von kardialen Erkrankungen in Bezug auf Screeningmassnahmen zugeschrieben werden (Neumann et al. 2009). Bei Patienten mit einem BNP-Wert über 50 pg/ml besteht signifikant häufiger eine kardiale Insuffizienz ($p < 0.001$), eine Kardiomyopathie ($p < 0.001$) oder eine koronare Herzerkrankung ($p < 0.001$) nachgewiesen worden (Neumann et al. 2009).

2 Fragestellung

Die HIV-Infektion gilt heute in den industrialisierten Ländern als eine chronische Krankheit.

Im Jahre 2011 publizierten Baker und Lundgren, dass traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren bei HIV-infizierten Patienten weit mehr verbreitet sind als in der Normalbevölkerung (Baker, Lundgren 2011). Rauchen, hohe Triglyzerid- und niedrige HDL-Werte sowie ein Hypertonus zählen zu den am häufigsten vorkommenden Risikofaktoren bei HIV-infizierten Patienten.

Drei Jahre zuvor gelangten Grinspoon und Carr schon zu der Erkenntnis, dass allgemein gültige Präventivmaßnahmen in bestimmten Situationen auch bei HIV-infizierten Patienten sinnvoll sein können (Grinspoon et al. 2008). So führen sie konkret eine Lebensstiländerung im Rahmen einer Diät oder die Aufgabe des Rauchens an. Auch eine vorbeugende medikamentöse Therapie durch Lipidsenker oder Antidiabetika wird vorgeschlagen. In Bezug auf eine kardiovaskuläre Risikoerkennung seitens des behandelnden Arztes gehen sie hingegen nicht ins Detail.

Auch existieren bisher nur begrenzt Studienergebnisse, ob kardiovaskuläre Ereignisse sich bei HIV-infizierten Patienten mittels nicht-invasiver Diagnostik vorhersehen lassen, welche Voraussetzung für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen darstellen würden. Dieses zu untersuchen widmet sich die vorliegende Auswertung basierend auf den Datensätzen der HIV-HEART Studie.

Wir sind für die Auswertungen von der Nullhypothese ausgegangen, dass bei HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis kein signifikanter Unterschied in den Risikofaktoren und klinischen Untersuchungsergebnissen sowie Dauer der HIV-Infektion zu HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis besteht. Hierzu wurden folgende Auswertungen vorgenommen:

1. Erfassung der Ereignisse und Ereignisrate bei HIV-infizierten Patienten.
2. Prävalenz von Risikofaktoren und pathologische Untersuchungsergebnisse anhand eines repräsentativen und ausreichend großen Patientenkollektives HIV-infizierter Patienten.
 - 2.1. Vergleich der Daten zu Risikofaktoren bei Patienten mit bekannter HIV-Infektion mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis.
 - 2.2. Vergleich zweier alters- und geschlechtsgematchter Patientengruppen mit bekannter HIV-Infektion mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis.

3 Methoden

3.1 Beschreibung der HIV-HEART Studie

Diese Promotion umfasst die Longitudinalauswertung der HIV-HEART Studie. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische und prospektive Studie. Die Finanzierung der Studie erfolgte durch das Kompetenznetz Herzinsuffizienz sowie durch Forschungsbeihilfen aus der Pharmaindustrie (Unrestricted Grant).

Das Ziel dieser großangelegten Studie war die Detektion von Häufigkeit, Ätiologie und Schwere von kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem der koronaren Herzerkrankung, bei HIV-infizierten Personen mit und ohne antiretrovirale Therapie. Das 5-Jahres-Follow-Up bot vor allem die Möglichkeit den Verlauf der Herz-Kreislaufparameter genauer zu betrachten und kardiovaskuläre Ereignisse zu registrieren.

Des Weiteren sollten von der Normalbevölkerung bekannte herzspezifische Risikofaktoren wie Geschlecht und Alter, aber auch HIV-spezifische Faktoren wie die Viruslast untersucht werden.

Ein weiteres Augenmerk lag auf der Erfassung der kardialen und antiretroviralen Therapie.

Die Prävention und Diagnostik von Herzkreislauferkrankungen sowie die Behandlung der betroffenen Patienten sollte so verbessert werden. Auch galt es die Zusammenarbeit von Hausärzten, Klinikärzten und der Forschung zu stärken, um so für Patienten und behandelnde Ärzte das aus medizinischer Sicht bestmögliche Ergebnis zu erreichen. Alle teilnehmende Personen wurden in HIV-Schwerpunktpraxen in den großen Städten des Ruhrgebietes (Essen, Mülheim, Duisburg und Dortmund) rekrutiert und dann an das Studienzentrum am Uniklinikum Essen weitergeleitet.

3.2 Untersuchungsablauf

Vor Einschluss in die Studie fand mit jedem Patienten ein individuelles Aufklärungsgespräch statt, in dem alle Fragen und Unklarheiten seitens der Teilnehmer beseitigt werden konnten. Auszüge aus dem Patienteninformationsbogen sind im Anhang eingefügt.

Zu allen drei Untersuchungszeitpunkten (bei Einschluss, nach zwei und fünf Jahren) erfolgte eine ausführliche Anamnese inklusive Familien- und Sozialanamnese, aber vor allem mit Schwerpunkt auf die HIV-Infektion (Dauer, Erstdiagnose, Übertragungsweg) und die kardialen Parameter. Hier wurden vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren, manifeste kardiale Erkrankungen sowie kardiale Interventionen als auch relevante Nebendiagnosen wie Hepatitis B oder COPD erfragt.

Des Weiteren wurde bei jedem Studienteilnehmer eine individuelle Erhebung der ART-Medikation samt Therapiedauer gemacht, sowie die Einnahme von kardialen Medikamenten notiert.

Daran anschließend mussten sich alle Patienten einer standardisierten klinischen Untersuchung unterziehen. Zu dieser Untersuchung gehörten eine Auskultation und Perkussion von Herz und Lunge sowie Betrachtung des Habitus. Eine Lipodystrophie wurde definiert als Fettumverteilungsstörung mit Fettabnahme im Bereich des Gesichts und der Gliedmaßen und andererseits Fettzunahme mit dem Phänomen von „Stiernacken und Stammfettsucht“. Es erfolgte eine nicht-invasive Blutdruckmessung nach Riva-Rocci. Die Herzfrequenz sowie das Gewicht und die Größe eines jeden Teilnehmers wurden ebenfalls erfasst.

Im Laufe jeder der drei Untersuchungen ist den Studienteilnehmern Blut abgenommen worden und ein großes Blutbild mit kardial relevanten und HIV-spezifischen Parametern erstellt worden. Der Schwerpunkt der Auswertung lag auf den kardialen Parametern. Besonders betrachtet wurde das Lipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeride), da dieses elementar für die Prognose eines metabolischen Syndroms ist, aber auch als Risikofaktor für eine

Arteriosklerose gilt. Im Zentrallabor des Uniklinikums Essen wurden die in Tabelle 3.1 aufgelisteten Parameter bestimmt.

Tabelle 3.1: Referenzwerte für Laborparameter von Erwachsenen, Zentrallabor Uniklinikum Essen

Laborparameter	unterer/oberer Grenzwert
BNP	< 100 pg/ml
Cholesterin, gesamt	< 200 mg/dl
Harnsäure, m	3,5 – 7,2 mg/dl
Harnsäure, w	2,6 – 6,0 mg/dl
HDL	> 40 mg/dl
Kreatinin, m	0,9 – 1,3 mg/dl
Kreatinin, w	0,6 – 1,1 mg/dl
Triglyzeride	< 200 mg/dl

Daran anschließend ist bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/ms abgeleitet worden. Die Auswertung der geschriebenen Kurve ermöglichte diagnostisch wertvolle Aussagen über Funktion und Zustand des Reizleitungssystems des Herzmuskels und gab Hinweise über bereits bestehende Krankheiten. Als normal erachtet wurde ein EKG mit Sinusrhythmus, einer Ruheherzfrequenz zwischen 60 und 80/Minute, ein Links-, Indifferenz- und Steiltyp, unauffälligen Zeitwerten sowie ohne Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen. Im 5-Jahres-Follow-Up wurde zusätzlich das Belastungs-EKG mit aufgenommen.

Als weiteres apparatives Untersuchungsverfahren ist eine Echokardiographie des Herzens durchgeführt worden. Der Patient ist zur Optimierung des Schallfensters in Seitenlage geschallt worden. Es erfolgten parasternale, apikale, substernale und suprasternale Anschallungen. Sowohl in der Baseline als auch in der 5-Jahres-Follow Up Untersuchung der HIV-Heart-Studie wurde eine Vielzahl von Parametern bei den teilnehmenden Patienten bestimmt. Dazu gehören Vorhof- und Ventrikelgröße, Volumina, Kinetikstörungen, systolische und diastolische Funktionsparameter, Vitien, aber auch weitere spezielle diagnostische Fragestellungen wie der Perikarderguss. Es wurden Flussgeschwindigkeiten und

Druckgradienten sowie Prävalenz und Schweregrade von Klappenvitien mittels Dopplerechokardiographie dargestellt. Analog zu nicht HIV-infizierten Patienten ist auch bei dem Patientenkollektiv der HIV-HEART-Studie zu klären gewesen, ob und in welchem Umfang linksventrikuläre Funktion und Morphologie verändert sind.

Des Weiteren wurden Messungen von indirekten Parametern der ventrikulären Funktion, wie dem Tei-Index gemacht. Der Tei-Index ist anhand der Formel: $\text{Tei-Index} = (\text{Tei}^a - \text{Tei}^b) / \text{Tei}^b$ berechnet worden (Tei et al. 1995).

Die komplette Untersuchung ist den Standardprotokollen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz folgend durchgeführt worden.

Tabelle 3.2: Norm- beziehungsweise Grenzwerte der transthorakal-echokardiographisch ermittelten Messgrößen

Parameter	Normbereich bzw. Grenzwerte
LVEF	>50 %
EPSS	< 7 mm
LV-Durchmesser diastolisch	< 56 mm
LA-Durchmesser	< 40 mm
RV-Durchmesser	< 40 mm
Aortendurchmesser	28 – 44 mm
Mitralisdoppler E-Welle	50 – 100 cm/s
Mitralisdoppler A-Welle	30 – 70 cm/s
E/A-Verhältnis	0,5-1,9
Tei-Index	>0,49

Am Ende wurde die Leistungsfähigkeit der teilnehmenden Patienten mit Hilfe eines 6-Minuten Gehtestes (6-MWT) überprüft. Die Patienten sollten auf ebener Strecke ohne eine vorgegebene Geschwindigkeit so weit gehen, wie sie konnten. Es wurde dann die ohne fremde Hilfe zurückgelegte Strecke sowie die nach Belastung gemessene Herzfrequenz und der systolische und diastolische Blutdruck notiert. Außerdem wurden eventuell aufgetretene Abbruchgründe wie pektanginöse Beschwerden oder Dyspnoe vermerkt. Beim 6-MWT gelten

Distanzen über 500 m als normal, wohingegen Distanzen unter 300 m mit einer schlechten Prognose einhergehen.

Den Patienten sind außerdem standardisierte Fragebögen zu Risikofaktoren und Lebensqualität (SF-36: Short-Form 36 Health Survey und EQ-5D: EuroQuol 5) sowie zu depressiver Komorbidität (9 Elemente aus dem PHQ-D) ausgehändigt worden. Auch gesundheitsökonomische Punkte wurden mit untersucht.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Eine Aufwandsentschädigung wurde nicht gezahlt. Die Patienten waren durch das Universitätsklinikum Essen gegen Gesundheitsschäden und die Folgen von den bei der klinischen Prüfung angewandten Verfahren zusätzlich versichert. Eine Einwilligung konnte jederzeit ohne die Nennung von Gründen widerrufen werden. Im Falle eines Widerrufs wurden die Daten des jeweiligen Studienteilnehmers gelöscht und die Blutproben vernichtet. Bei einer vorzeitigen Beendigung durch den behandelnden Arzt, wurden die schon erhobenen Daten weiter ausgewertet, jedoch keine neuen Daten erhoben.

Jeder Patientenname ist mit einer AE-Nummer (Pseudonym mit einer willkürlich gewählten Zahlenkombination) kodiert worden, damit kein direkter Bezug zwischen Namen und medizinischem Datenmaterial entstehen kann. Sämtliche Daten und Untersuchungsergebnisse sind zunächst ausführlich handschriftlich dokumentiert worden und anschließend auf der Internetseite des KKL-Studienzentrums Leipzig eingegeben worden.

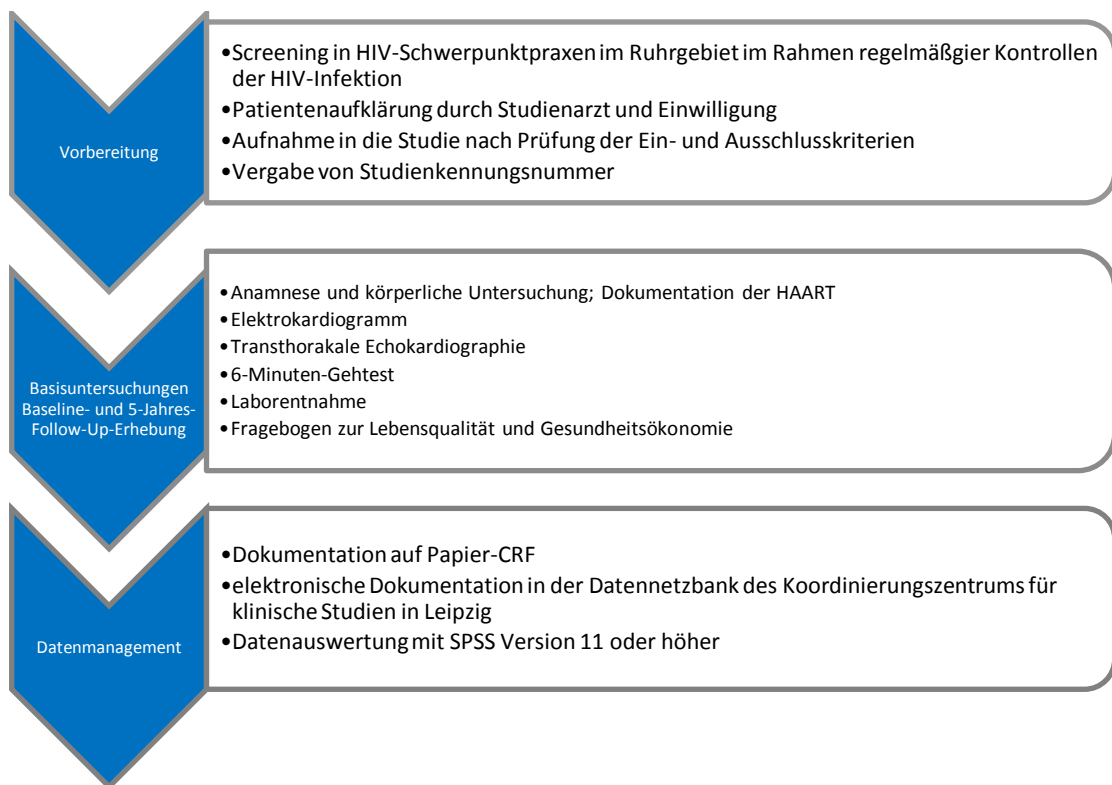
Die Baselineerhebung wurde im Jahre 2006 beendet und die 5-Jahres Follow-Up Erhebung Ende des Jahres 2011 beziehungsweise Anfang des Jahres 2012.

Nachfolgend findet sich eine tabellarische Übersicht des Untersuchungs- sowie Studienablaufes bei Einschluss und 5-Jahres-Follow-Up der HIV-Heart Studie.

Abbildung 3.1: Untersuchungsablauf bei Einschluss und 5-Jahres-Follow-Up der HIV-HEART Studie



Abbildung 3.2: Studienablauf bei Einschluss und 5-Jahres-Follow-Up der HIV-HEART Studie



3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Personen eingeschlossen, die

- eine bekannte HIV-Infektion (unabhängig vom WHO-Stadium) vorwiesen
- bei Studieneintritt älter als 18 Jahre waren
- über vier Wochen vor Beginn der Studie einen stabilen Gesundheitszustand aufweisen konnten
- ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben haben.

Als Ausschlusskriterien galten

- ein instabiler Gesundheitszustand über vier Wochen vor Studienbeginn
- eine aktuelle stationäre Behandlung
- eine Schwangerschaft.

3.4 Studienpopulation

Die untersuchte Studienpopulation umfasst 851 Personen, die im Jahre 2006 über die HIV-Schwerpunktambulanzen in die HIV-HEART Studie eingeschlossen wurden und bei denen im Abstand von fünf Jahren eine Follow-Up Untersuchung erfolgte.

Als erstes wurde eine kurze Charakterisierung der gesamten zu untersuchenden Population hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie Begleiterkrankungen durchgeführt. Zudem sollten die Todesfälle kardialer und nicht kardialer Ursache erfasst werden.

In einem weiteren Schritt sind dann alle Patienten herausgefiltert worden, die in den fünf Jahren der Nachbeobachtung ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben. Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden der Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Interventionen wie zum Beispiel die Perkutane Koronarintervention (PCI), zerebrovaskuläre Erkrankungen wie der Schlaganfall und Todesfälle kardialer Ursache definiert. Der kardiovaskuläre Tod ist als Tod definiert, der nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist.

Zunächst sind die HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis mit den restlichen HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis verglichen worden. Es sollte zunächst die Verteilung der klassischen Risikofaktoren, die mit Hilfe einer ausführlichen Anamnese sowie Blutdruckmessung und Blutentnahme gewonnen werden können, in beiden Gruppen auf signifikante Unterschiede hin untersucht werden.

In einem nächsten Schritt ist ein gematchtes Kollektiv, bestehend aus 244 Patienten, gebildet worden. Dabei sind jedem Patienten mit Ereignis drei alters- und geschlechtsgemachte ebenfalls HIV-infizierte Personen zugeordnet worden. Ziel war dabei die Ausschaltung der bekannten Risikofaktoren: männliches Geschlecht und hohes Alter. Die Patienten der Vergleichsgruppe haben kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten und zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Up gelebt. Die Daten sind zunächst noch einmal im Hinblick auf mögliche

Unterschiede bezüglich der Prävalenz von klassischen und HIV-spezifischen Risikofaktoren ausgewertet worden. Eine besondere Berücksichtigung wurde dabei den erhobenen Parametern der apparativen Untersuchungsverfahren (Elektrokardio- und Echokardiographie), dem 6-Minutengehtest sowie den Laborparametern und der kardiovaskulären Medikation zuteil.

3.5 Statistik

Die statistische Berechnung und Auswertung erfolgte unter Anwendung der deutschsprachigen Version 19.0 des Programmpaketes SPSS (SPSS Inc.).

Für die Charakterisierung der HIV-HEART Population wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet sowie die Häufigkeiten analysiert und in Prozent angegeben.

Bei der Gegenüberstellung der Werte der beiden Gruppen wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnow-Anpassungstests die Normalverteilung der zu untersuchenden Werte geprüft. Bei einem Wert von $p > 0,05$ wurde eine Normalverteilung angenommen. Die Mittelwerte konnten für diese Daten mit Hilfe des t-Testes für unabhängige Stichproben verglichen werden. Analog dazu wurden nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz untersucht.

Unterschiede bei den nominalen Variablen wurden per Einsatz von Kreuztabellen und soweit erforderlich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests statistisch bewertet. Waren die Voraussetzungen für diesen (erwartete Häufigkeit in den einzelnen Feldern kleiner 5 sowie minimale Häufigkeit kleiner 1) nicht erfüllt, die Signifikanz also nicht aussagekräftig genug, so wurde zusätzlich der Test nach Fischer angewendet. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei einem P-Wert kleiner 0,05 angenommen.

Bei Prozentzahlen wurde, so weit nicht anders angegeben, jeweils der gültige Wert unter Ausschluss der fehlenden Werte angegeben. Alle Zahlenwerte sind auf

maximal drei Dezimalstellen nach dem Komma gerundet worden. Die metrischen Variablen sind als Mittelwert plus Standardabweichung angegeben.

Die Diagramme sind ebenfalls mit dem Diagrammeditor von SPSS erstellt worden.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der HIV-HEART-Population

In die HIV-HEART Studie wurden 851 Patienten eingeschlossen. Diese sind zum Einschlusszeitpunkt im Durchschnitt 44 ± 10 Jahre alt, $74,9 \pm 13,4$ kg schwer und $1,76 \pm 0,09$ m groß. Davon sind 83,5 % Männer und 16,5 % Frauen. 89 % der HIV-infizierten Patienten sind kaukasischer Herkunft, 8,1 % afrikanischer Herkunft, 2,0 % asiatischer Herkunft und 0,8 % unbekannter Herkunft. Die Diagnose HIV ist bei den meisten Studienteilnehmern im Mittel seit neun Jahren bekannt. Mit 61,2 % haben sich mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten über gleichgeschlechtlichen Sexualkontakt angesteckt. Als weitere Übertragungswege wurden heterosexueller Geschlechtsverkehr (19,9 %), intravenöser Drogenabusus (9,4 %), Transfusion (2,3 %) und Epidemiegebiet (6,8 %) angegeben.

Im untersuchten Gesamtkollektiv beträgt die Viruslast $17581,9 \pm 54168,4$ Kopien/ml und die mittlere CD4-Zellmenge liegt bei 506 ± 298 / μ l.

Die Prävalenz von Begleitinfektionserkrankungen wurde mit 29,3 % für eine chronische Hepatitis B, mit 10,4 % für eine chronische Hepatitis C und mit 7 % für eine CMV-Infektion angegeben. 16,2 % der eingeschlossenen Patienten leiden unter einer Depression. Die Prävalenz der COPD liegt bei 8,9 %.

Eine weitergehende Charakterisierung ist im Anhang (Tabelle A1) aufgeführt.

Zur 5-Jahres-Follow-Up Untersuchung sind 513 (60,3 %) Patienten erschienen. Bei 264 (31,0 %) konnte ein telefonisches Follow-Up durchgeführt werden. Insgesamt sind 61 Patienten verstorben. Dies entspricht einer Letalität von 7,2 %. Davon sind 14 HIV-infizierte Patienten aus kardialen Ursachen verstorben. Dies entspricht einem Anteil von 23 % an allen Todesursachen. In der Normalbevölkerung beträgt der Anteil der kardialen Todesursachen 2013 in der Gruppe der 40-45 jährigen laut statistischem Bundesamt 16,6 % und in der Gruppe der 45-50 jährigen 19,3 %.

4.2 Prävalenz der kardiovaskulären Ereignisse im untersuchten Patientenkollektiv

Insgesamt traten in der fünfjährigen Nachbeobachtungsphase 91 kardiovaskuläre Ereignisse auf 61 HIV-infizierte Patienten verteilt ein. 11 Patienten erlitten zwei oder drei kardiovaskuläre Ereignisse. Geht man von 851 in die Studie eingeschlossenen Patienten aus, so beträgt die patientenbezogene Ereignisrate 10,7 % in fünf Jahren (2,1 % pro Jahr).

Im Folgenden sollen die manifesten kardiovaskulären Ereignisse bis zum 5-Jahres-Follow-Up genauer betrachtet werden.

37 (4,3 %) von 851 Patienten mussten sich einer oder mehrerer kardiovaskulärer Intervention unterziehen. Insgesamt gab es 43 Interventionen. Davon waren mehr als die Hälfte (24=55,8 %) perkutane Koronarinterventionen (PCI) und fünf (11,6 %) Koronararterienbybässe (CABG). Bei fünf (11,6 %) Patienten ist ein rechtsventrikulärer und bei einem (2,3 %) Patienten ein biventrikulärer Schrittmacher sowie bei vier (9,3 %) Patienten ein Defibrillator implantiert worden. Zwei (4,7 %) Patienten mussten reanimiert werden.

Weitere 21 (2,5 %) Patienten erlitten einen Myokardinfarkt und 19 (2,2 %) Patienten ein zerebrovaskuläres Ereignis. 14 (1,6 %) HIV-infizierte Patienten sind wie bereits zuvor erwähnt aus kardialen Gründen verstorben. Eine genaue Aufschlüsselung und Verteilung der kardiovaskulären Ereignisse auf die Patienten findet sich im Anhang (Tabelle A2). Die genauen kardialen Todesursachen sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 4.1: kardiale Todesursachen der HIV-infizierten Patienten

Kardiale Todesursache	Prävalenz
Myokardinfarkt	3/14 (21,4 %)
Asystolie	3/14 (21,4 %)
Andere	8/14 (57,1 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Aortenklappenendokarditis • Herzklappenersatz • Linksherzversagen • Thrombose li. Herzkranzarterie • Kardiogener Schock mit Multiorganversagen • Plötzlicher Herztod bei HRST bei DCM • Multiorganversagen nach Herzklappen-OP • unbekannt 	

4.3 Betrachtung der klassischen Risikofaktoren im Ereignis- und Gesamtkollektiv

Insgesamt kann von einer erhöhten Letalitäts- und Ereignisrate bei HIV-infizierten Patienten ausgegangen werden. Diesbezüglich soll im Weiteren die Verteilung von Risikofaktoren im Ereigniskollektiv erfasst und dem Gesamtkollektiv gegenübergestellt werden. Zum Ereigniskollektiv werden im Folgenden die 61 HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis gezählt und dem restlichen Patientenkollektiv von 790 HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis gegenübergestellt.

Vergleicht man das Ereigniskollektiv mit dem Kollektiv HIV-infizierter Personen ohne kardiovaskuläres Ereignis, so zeigt sich im Ereigniskollektiv ein signifikant höherer Anteil an Männern (93,4 % vs. 82,7 %, $p=0,03$). Zudem sind die Patienten im Ereigniskollektiv älter ($52,7\pm 10,1$ vs. $43,6\pm 10,0$, $p<0,001$). Gewichtsmäßig unterscheiden sich die beiden Gruppen hingegen nicht ($75,7\pm 13,2$ kg vs. 74,8 kg, $p=0,398$).

Unter den Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis sind signifikant mehr aktive Raucher (65,6 % vs. 51,7 %, $p=0,037$) und Diabetiker (11,5 % vs. 4,4 %, $p=0,015$). Doppelt so viele Patienten der Ereignisgruppe leiden unter einer Hyperurikämie (41,0 % vs. 21,5 %, $p<0,001$). Die Lipodystrophie definiert als Fettverteilungsstörung ist ebenfalls unter den Patienten der Ereignisgruppe weiter verbreitet (46,7 % vs. 26,3 %, $p=0,003$).

Hinsichtlich der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gibt es keine signifikanten Unterschiede ($p=0,941$). In beiden Gruppen ist der mittlere systolische Wert mit $132,5\pm 22,2$ beziehungsweise $133,6\pm 22,1$ mmHg jedoch über dem optimalen systolischen Wert von 120 mmHg.

Bei der Auswertung der kardial relevanten Laborparameter sind sowohl das BNP- als auch das Gesamtcholesterin in der Ereignisgruppe signifikant erhöht ($111,2\pm 469,7$ pg/ml vs. $20,2\pm 33,8$ pg/ml, $p<0,001$ und $229,8\pm 52,0$ pg/ml vs. $205,6\pm 48,2$ pg/ml, $p<0,001$).

Eine detaillierte Auflistung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 4.2: klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren der HIV-HEART Patienten

Risikofaktor	Ereignisgruppe n=61	Gesamtkollektiv n=790	p-Wert
Alter	52,7±10,1	43,6±10,1	<0,001
Geschlecht	M: 57=93,4 % F: 4=6,6 %	651=82,7 % 136=17,3 %	0,03
Gewicht	75,7±13,2	74,8±13,4	0,398
BMI kg/m² ^a	24,6±4,3	24,1±3,7	0,219
Systolischer Blutdruck (mmHg)	132,5±22,2	133,6±22,1	0,941
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	82,8±11,2	83,1±12,3	0,941
Diabetes mellitus	7=11,5 %	35=4,4 %	0,015
Hyperlipidämie	45=73,8 %	493=62,6 %	0,082
Hyperurikämie	25=41,0 %	169=21,5 %	<0,001
Lipodystrophie	28=46,7 %	206=26,3 %	0,003
Familiäre Disposition ^b	16=26,2 %	138=17,5 %	0,090
Raucher ^c	40=65,6 %	407=51,7 %	0,037
Gesamtcholesterin in mg/dl	229,8±52,0	205,6±48,2	<0,001
Triglyzeride in mg/dl	227,2±129,5	224,2±210,4	0,063
BNP in pg/ml	111,2±469,7	20,2±33,8	<0,001

Legende: ^a BMI=Body Mass Index; ^b Verwandter 1.Grades hat einen Myokardinfarkt < 60 Lj. erlitten, ^c aktive Raucher, BNP=Brain Natriuretic Peptid

Zusätzlich zu den klassischen Risikofaktoren wurden bekannte kardiale Erkrankungen mit in die Analyse einbezogen. Hier zeigt sich deutlich, dass die Patienten der Ereignisgruppe zum Zeitpunkt der Baselineerhebung mehr kardiale Diagnosen als das Gesamtkollektiv aufwiesen. Führende Diagnose ist die koronare Herzkrankheit (23,0 % vs. 3,8 %, $p=0,001$), gefolgt von der Diagnose Herzinsuffizienz (13,1 % vs. 2,2 %, $p<0,001$) und der Diagnose Kardiomyopathie (6,6 % vs. 1,1 %, $p<0,001$). Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist ebenfalls um ein mehrfaches häufiger in der Ereignisgruppe zu finden als im Gesamtkollektiv (13,1 % vs. 2,3 %, $p<0,001$). Die genauen Daten sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4.3: manifeste kardiale Diagnosen der HIV-HEART-Patienten

	Ereignisgruppe n = 61	Gesamtkollektiv n = 790	p-Wert
Herzinsuffizienz	8=13,1 %	17=2,2 %	<0,001
Kardiomyopathie	4=6,6 %	9=1,1 %	0,001
KHK^a	14=23,0 %	30=3,8 %	<0,001
pAVK^b	8=13,1 %	18=2,3 %	<0,001

^a koronare Herzkrankheit; ^b periphere arterielle Verschlusskrankheit

4.4 Alters- und geschlechtsgematchte Untersuchung des kardiovaskulären Risikoprofils

Um den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Häufigkeit und Ausprägung der kardiovaskulären Ereignisse auszuschließen, wurde zusätzlich ein nach Alter und Geschlecht gematchtes Kollektiv (1:3) von HIV-infizierten Patienten aus der vorliegenden Studie identifiziert und dem Ereigniskollektiv gegenübergestellt.

Kardiale Risikofaktoren

Auch dabei zeigte sich, dass die Prävalenz von Risikofaktoren im gematchten Vergleich HIV-infizierter Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis zum Teil signifikant höher ist als bei HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis. Im Wesentlichen gibt es bezogen auf die Risikofaktoren drei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. 41 % der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis leiden unter einer Hyperurikämie, während es bei den Patienten ohne kardiovaskulärem Ereignis 27,3 % sind ($p=0,045$). Die Lipodystrophie ist bei 46,7 % der HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis und bei 31,7 % der HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis diagnostiziert worden ($p=0,035$). Die große Mehrheit der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis sind Raucher (65,6 % vs. 50,3 %, $p=0,038$). Hinsichtlich des Diabetes mellitus gibt es einen deutlichen Trend, jedoch nicht als signifikanter Unterschied (11,5 % vs. 6,0 %, $p=0,157$). In der Vergleichsgruppe sind 100 % Typ 2 Diabetiker, während in der Ereignisgruppe zwei der HIV-infizierten Patienten Typ 1 Diabetiker sind. Dahingegen sind in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz eines Hypertonus ($p=0,578$) und einer Hyperlipidämie ($p=0,933$) zu erkennen.

Die anamnestisch erhobenen Daten zur konsumierten Menge an Tabak und Alkohol pro Teilnehmer der HIV-HEART Studie liefern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Anzahl der gerauchten Schachteln Zigaretten ist gleich hoch in beiden Gruppen (32 ± 28 pack years vs. 31 ± 25 pack years, $p=0,974$). Auch wird mengenmäßig gleich viel Alkohol konsumiert (7 ± 30 dpw vs. 6 ± 12 dpw (drinks per week, entspricht 0,25 l Bier, 0,1 l Wein oder 2 cl Spirituosen), $p=0,813$). Eine

detaillierte Aufschlüsselung der Risikofaktoren für eine Herz-Kreislaufkrankung ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4.4: kardiale Risikofaktoren der HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

Risikofaktoren	Ereignisgruppe n = 61	Vergleichsgruppe n = 183	p-Wert
Diabetes mellitus	7=11,5 %	11=6,0 %	0,157
-Typ 1	2=28,6 %	-	
-Typ 2	4=57,1 %	11=100 %	
-anderer ^a	1=14,3 %		
Hyperlipidämie	45=73,8 %	134=73,2 %	0,933
Hypertonie ^b	21=34,4 %	56=30,6 %	0,578
Hyperurikämie	25=41,0 %	50=27,3 %	0,045
Lipodystrophie	28=46,7 %	58=31,7 %	0,035
Familiäre Disposition^c	16=26,2 %	35=19,1 %	0,237
Raucher	40=65,6 %	92=50,3 %	0,038
Ex-Raucher	13=21,3 %	51=27,9 %	0,313
Rauchermenge in pack years	32±28	31±25	0,974
Alkoholkonsum in dpw	6±12	7±30	0,813

^a anderer Diabetes=HbA1-Wert 6.8 % und Mikroalbuminurie; ^b RR >140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation; ^c Verwandter 1.Grades hat einen Myokardinfarkt < 60 Lj. erlitten

Kardiale Anamnese und Untersuchung

Im Rahmen der HIV-HEART Studie sind alle eingeschlossenen Patienten kardiovaskulär untersucht und nach ihrer kardialen Symptomatik befragt worden. Auffallend bei der kardialen Anamnese ist, dass signifikant mehr Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis angaben, unter einer Belastungsdyspnoe zu leiden (47,5 % vs. 19,1 %, $p \leq 0,001$). Diese Patienten sind dann auf Grund der Schwere ihrer Symptomatik den verschiedenen NYHA-Klassen zugeordnet worden. In beiden Gruppen befindet sich der Großteil der Patienten im NYHA-Stadium II (65,5 % vs. 68,6 %, $p=0,796$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwere der Belastungsdyspnoe, sondern nur im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit Belastungsdyspnoe.

Bei Patienten mit Ereignis ließen sich signifikant mehr pathologische Herzgeräusche bei der Auskultation finden (9,8 % vs. 1,6 %, $p=0,009$).

Die Angaben zur kardialen Anamnese und Untersuchung sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 4.5: Ergebnisse der kardialen Untersuchung und Anamnese der HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
	n=%	n=%	
Belastungsdyspnoe	29=47,5 %	35=19,1 %	$\leq 0,001$
NYHA-Stadien ^b			0,499
I	3=10,3 %	6=17,1 %	0,436
II	19=65,5 %	24=68,6 %	0,796
III	5=17,2 %	5=14,3 %	0,746
IV	2=6,9 %	-	0,114
Halsvenenstauung	1=1,6 %	1=0,5 %	0,438F
Herzfrequenz	72,0±12,3	71,6±12,6	0,836
-bradykard ^c	7=11,7 %	27=14,8 %	0,550
-normokard ^d	48=80,0 %	140=76,5 %	0,824

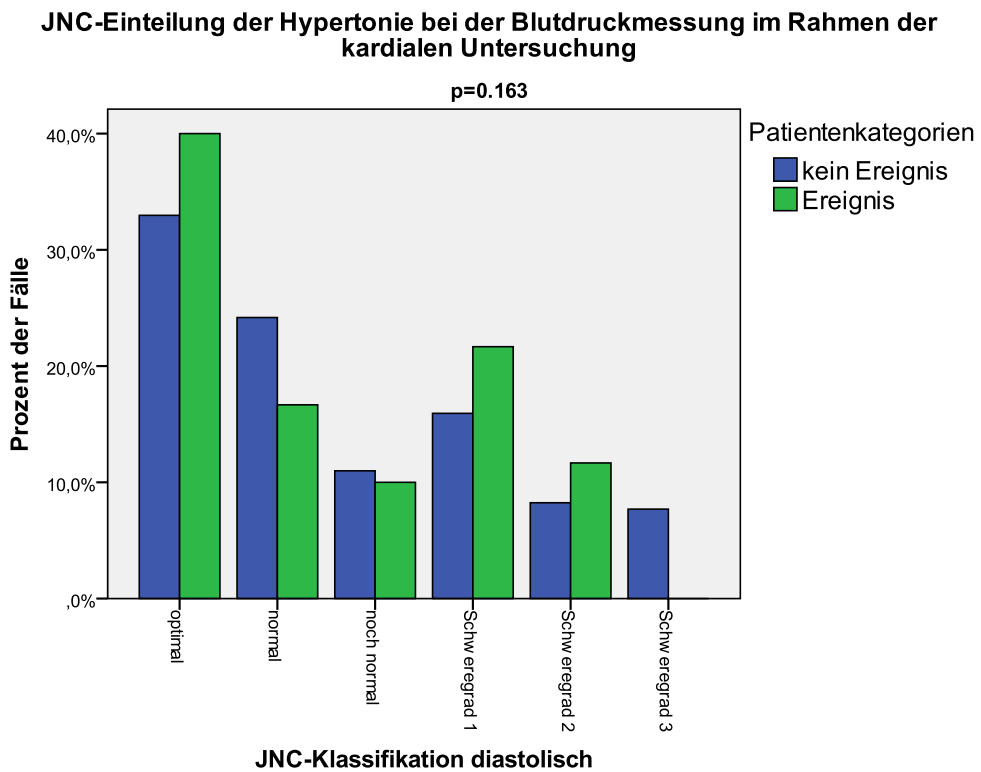
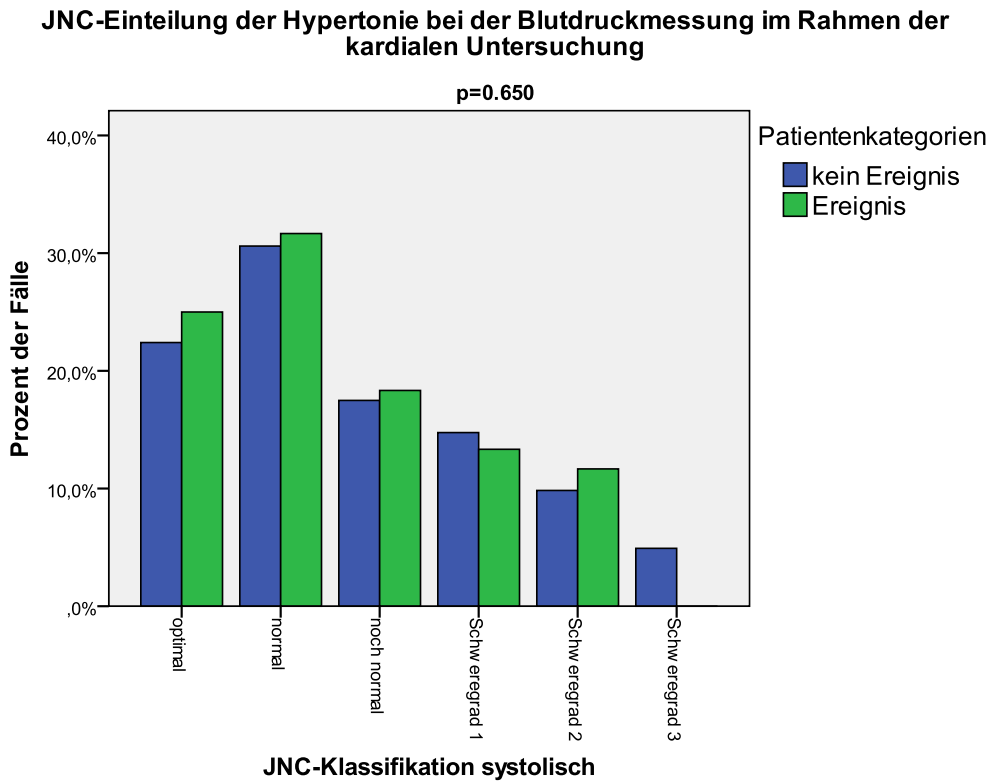
-tachykard^e	5=8,3 %	16=8,7 %	0,922
Lebervergrößerung	12=19,7%	35=19,1%	0,925
Ödeme	3=4,9 %	12=6,6 %	0,767F
Pulmonale Rasselgeräusche	8=13,1 %	17=9,3 %	0,394
Pathologische Herzgeräusche	6=9,8 %	3=1,6 %	0,009F

Gültige Werte: ^a Body Mass Index; ^b New York Heart Association, 64/244;

^c HF<=60 Schläge/min, ^d HF=60-90 Schläge/min, ^e HF>=90 Schläge/min

Der zum Zeitpunkt der Untersuchung gemessene systolische und diastolische Blutdruck unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten (132,5±22,1/82,8±11,2 mmHg vs. 133,9±22,1/85,2±13,4 mmHg, p=0,679 für RR systolisch und p=0,169 für RR diastolisch). Nach der Einteilung der deutschen Hochdruckliga, die dem amerikanischen *Joint National Committee on Detection, Education and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) folgt, haben 24,6 % der Patienten aus der Ereignisgruppe und 29,5 % aus der Vergleichsgruppe eine arterielle Hypertonie (RR_{sys}≥140 mmHg, p=0,650). In der Ereignisgruppe hat im Gegensatz zur Vergleichsgruppe kein Patient eine schwere Hypertonie (RR_{sys}≥180 mmHg; 0,0 % vs. 4,9 %, p=0,080). Betrachtet man die diastolischen Werte, welche ebenfalls für ein höheres kardiovaskuläres Risiko mit verantwortlich gemacht werden, so ist die diastolische arterielle Hypertonie etwas häufiger als die systolische. Demnach haben mit 32,8 % der Patienten erster Gruppe und 31,7 % der Patienten zweiter Gruppe ähnlich viele eine arterielle Hypertonie (RR_{dia}≥90 mmHg, p=0,163). Bei Betrachtung der Graphiken fällt auf, dass HIV-infizierte Patienten mit Ereignis sich häufiger im Bereich einer diastolischen arteriellen Hypertonie Schweregrad 1 und 2 befinden und einer systolischen arteriellen Hypertonie Schweregrad 2. Zum Zeitpunkt der Untersuchung haben 37,1 % der Patienten aus der Ereignisgruppe eine antihypertensive Medikation erhalten, während es in der Gruppe ohne Ereignis 21 % sind. Hierin unterscheiden die beiden Gruppen sich signifikant (p=0,011). Eine detaillierte Übersicht liefern nachfolgende Grafiken.

Abbildung 4.1:



Kardiale Medikation

Im Rahmen der kardiovaskulären Evaluation von Patienten mit bekannter HIV–Infektion wurde auch die Einnahme von Herz–Kreislaufmedikamenten untersucht.

Anhand der Diagnose Hypertonus und der Einnahme von Antihypertensiva in Vorarztbriefen sind ebenfalls Zahlen hinsichtlich des Hypertonus erhoben worden. Es zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie bei den oben ausgewerteten Messwerten. Danach gelten 34,4 % und 30,6 % der eingeschlossenen Patienten als Hypertoniker ($p=0,578$). Insgesamt erhalten die Patienten der Ereignisgruppe signifikant häufiger eine antihypertensive Medikation (37,1 % vs. 21 %, $p=0,011$). Zu diesen Medikamenten zählen Aldosteronantagonisten (4,9 % vs. 0 %, $p=0,015$), Betablocker (26,2 % vs. 10,9 %, $p=0,004$), Schleifendiuretika (6,6 % vs. 1,1 %, $p=0,036$). ACE-Hemmer werden etwas häufiger verschrieben (18% vs. 12,6 %; $p=0,286$). Ähnlich sieht es bei den AT1-Antagonisten aus (8,2 % vs. 3,3 %; $p=0,149$). Fasst man ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten zusammen, so erhalten mit 26,2 % zwar gut ein Viertel der Ereignispatienten einen RAAS-Hemmer, während es nur 15,8 % der Patienten ohne Ereignis sind. Hier ist der Unterschied jedoch weiterhin nicht signifikant ($p=0,086$).

Ebenfalls signifikante Unterschiede gibt es in Bezug auf die Statine (26,4 % vs. 11,5 %, $p=0,012$), die Thrombozythenaggregationshemmer (29,5 % vs. 7,7 %, $p<0,001$), Clopidogrel (4,9 % vs. 0,5 %, $p=0,049$) und Nitrate (4,9 % vs. 0 %, $p=0,015$),

Patienten der Ereignisgruppe werden demzufolge also insgesamt häufiger mit kardiovaskulären Medikamenten behandelt. Die drei am häufigsten verschriebenen Substanzklassen in der Ereignisgruppe sind Thrombozythenaggregationshemmer mit 29,5 %, Betablocker mit 26,2 % und Statine mit 24,6 %. Bei der Vergleichsgruppe zählen ebenfalls Statine mit 10,9% und Betablocker mit 11,5 % sowie ACE-Hemmer mit 12,6 % zu den am häufigsten verordneten Medikamenten.

Tabelle 4.6: kardiale Medikation der HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe n = %	Vergleichsgruppe n = %	p-Wert
Antihypertensive Medikation	23=37,1 %	39=21,0 %	0,011
RAAS-Hemmer	16=26,2 %	29=15,8 %	0,086
ACE-Hemmer	11=18 %	23=12,6 %	0,286
AT1-Antagonisten^b	5=8,2 %	6=3,3 %	0,149
Antiarrhythmika	-	1=0,5 %	1,0F
Thrombozythenaggregationshemmer^a	18=29,5 %	14=7,7 %	<0,001
Aldosteronantagonisten	3=4,9 %	-	0,015F
Betablocker	16=26,2 %	20=10,9 %	0,004
Calciumantagonisten	3=4,9 %	5=2,7 %	0,416F
Clopidogrel	3=4,9 %	1=0,5 %	0,049F
Herzglykoside	1=1,6 %	1=0,5 %	0,438F
Nitrat	3=4,9 %	-	0,015F
Schleifendiuretika	4=6,6 %	2=1,1 %	0,036F
Statine	15=24,6 %	21=11,5 %	0,012
Thiazide	4=6,6 %	7=3,8 %	0,474F
Vitamin K-Antagonisten	1=1,6 %	3=1,6 %	1,0F

^a ASS 100 mg pro Tag, ^b Angiotensinrezeptorantagonisten

Parameter der HIV-Infektion

Die HIV-Infektion ist in beiden Gruppen im Schnitt im Jahr 1995 bzw. 1996 gestellt worden. Sie unterscheiden sich daher hinsichtlich der Dauer der Infektion nicht ($p=0,277$).

Die prognostisch bedeutsame Viruslast liegt bei beiden Gruppen bei einem Großteil der Patienten unterhalb der labormethodischen Nachweisgrenze (63,9 % und 67,2 %, $p=0,3$).

Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis haben mit 31257 ± 85510 vs. 13065 ± 47170 Kopien/ml eine signifikant höhere Viruslast als Patienten ohne Ereignis ($p=0,046$).

Der Normwert für den CD4/CD8-Quotienten ist 2. Dieser sinkt, wie es in unseren beiden Gruppen der Fall ist, bei einer HIV-Infektion unter einen Wert von 1,2 ($0,5\pm 0,4$ vs. $0,6\pm 0,4$, $p=0,104$).

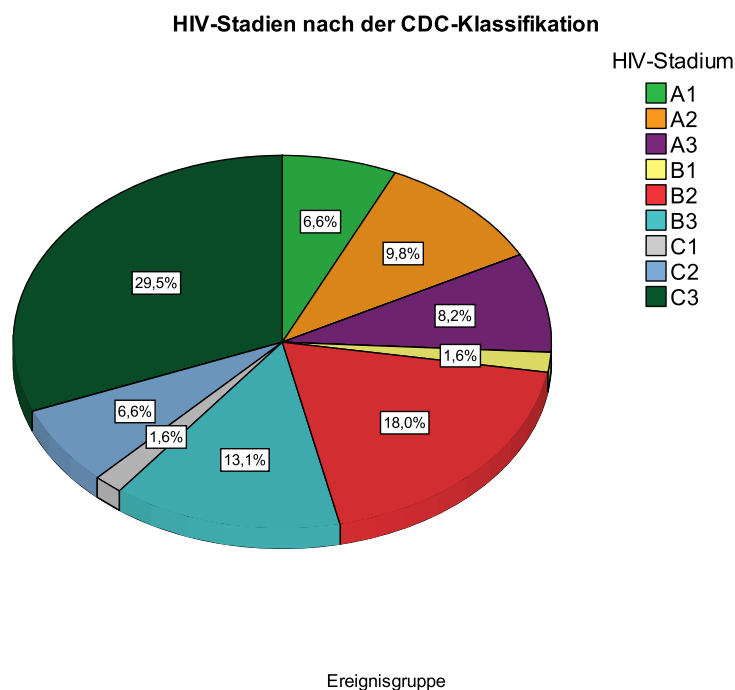
Hinsichtlich der CD4-Zellmenge, einem weiteren wichtigen Verlaufsparemeter der HIV-Infektion ergeben sich bezogen auf die Ereignisse keine signifikanten Unterschiede. HIV-infizierte Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis haben eine CD4-Zellmenge von 468 ± 303 CD4-Zellen/ μ l und Patienten ohne Ereignis einen Wert von 520 ± 325 CD4-Zellen/ μ l ($p=0,258$).

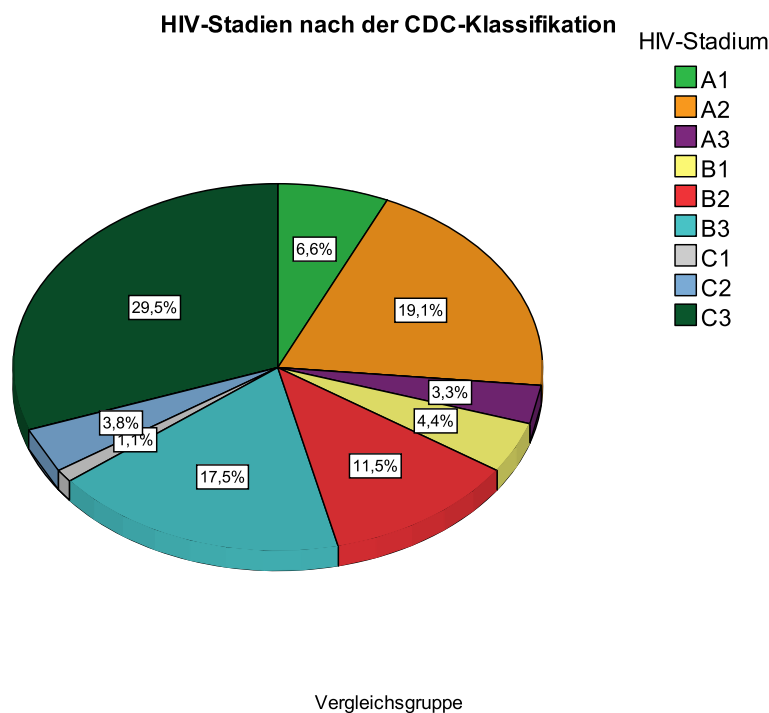
Tabelle 4.7: Übersicht HIV-spezifischer Parameter

Parameter der HIV-Infektion	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Jahr der Erstdiagnose	1995 \pm 5	1996 \pm 6	0,277
Viruslast/ml	31257 \pm 85510	13065 \pm 47170	0,046
CD4/CD8-Quotient	0,5 \pm 0,4	0,6 \pm 0,4	0,104
CD4-Zellmenge in μl	468 \pm 303	520 \pm 325	0,258

Des Weiteren wurde die CD4-Zellmenge nach den CDC-Stadien 1-3 eingeteilt. Die CDC-Klassifikation ist seit 1993 die Verbindung der CD4-Zellzahl mit der klinischen Symptomatik des Patienten (charakterisiert durch AIDS definierende Erkrankungen für die Stadien 1 bis 3). In beiden Gruppen sind die meisten Patienten im Stadium C3 (29,5 %), gefolgt von 18 % im Stadium B2 in der Ereignisgruppe und 19,1 % im Stadium A2 in der Vergleichsgruppe. Die Stadienzugehörigkeit unterscheidet sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0,398$). Die Kreisdiagramme zeigen die genaue Stadienverteilung.

Abbildung 4.2: Stadienverteilung nach der CDC-Klassifikation der HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskuläres Ereignis





Antiretrovirale Therapie

95,9 % der HIV-HEART Teilnehmer der Ereignisgruppe und 90,2 % der Vergleichsgruppe haben bei der Baselineuntersuchung antiretrovirale Medikamente eingenommen ($p=0,236$).

Die zwei Proteaseinhibitoren Norvir und Viracerpt werden deutlich häufiger in der Ereignisgruppe verordnet (25,9 vs. 13,9 %, $p=0,04$ beziehungsweise 8,6 vs. 2,4 %, $p=0,04$), während der Proteaseinhibitor Kaletra (10,3 % vs. 20,6 %, $p=0,08$) und der NNRTI Sustiva (12,1 % vs. 21,2 %, $p=0,13$) tendenziell seltener eingenommen werden als in der Vergleichsgruppe. Das in beiden Gruppen am häufigsten verschriebene Medikament ist mit knapp 40,0 % das Kombinationspräparat Combivir.

Im Folgenden werden die 28 Einzel- und Kombinationspräparate, die im März 2011 für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen waren und mit denen die eingeschlossenen Patienten zu diesem Zeitpunkt therapiert wurden, ausführlich verglichen.

Tabelle 4.8: antiretrovirale Therapie: Einzelpräparate

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
NRTIs^a			
- Emtriva® (Emtricitabin)	k.A.	1=0,5 %	0,16
- Epivir® (Lamivudin)	12=20,7 %	39=23,6 %	0,65
- Retrovir® (Zidovudin)	4=6,9 %	8=4,8 %	0,55
- Videx® (Didanosin)	4=6,9 %	17=10,3 %	0,45
- Viread® (Tenofovir)	13=22,4 %	37=22,4 %	1,0
- Zerit® (Stavudin)	7=12,1 %	14=8,5 %	0,42
- Ziagen® (Abacavir)	8=13,8 %	14=8,5 %	0,24
NNRTIs^b			
- Intelence® (Etravirin)	k.A.	k.A.	k.A.
- Rescriptor® (Delavirdin)	k.A.	k.A.	k.A.
- Sustiva® (Efavirenz)	7=12,1 %	35=21,2 %	0,13
- Viramune® (Nevirapin)	16=27,6 %	52=31,5 %	0,58
PIs^c			
- Aptivus® (Tipranavir)	k.A.	1=0,5 %	0,09
- Crixivan® (Indinavir)	2=3,4 %	5=3,0 %	0,88
- Invirase® (Saquinavir)	2=3,4 %	5=3,0 %	0,88
- Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)	6=10,3 %	34=20,6 %	0,08
- Norvir® (Ritonavir)	15=25,9 %	23=13,9 %	0,04
- Prezista® (Darunavir)	k.A.	k.A.	k.A.
- Reyataz® (Atazanvir)	14=24,1 %	25=15,2 %	0,12

- Telzir® (Fosamprenavir)	2=3,3 %	k.A.	0,28
- Viracerpt® (Nelfinavir)	5=8,6 %	4=2,4%	0,04
Entryinhibitoren			
- Celsentri/Selzentry® (Maraviroc)	k.A.	k.A.	k.A.
- Fuzeon® (Enfuvirtid)	1=1,7 %	2=1,2 %	0,77
Integraseinhibitoren			
- Isentress® (Raltegravir)	k.A.	k.A.	k.A.
Kombipräparate			
- Atripla® (Tenofovir+Emtricitabin+ Efavirenz)	k.A.	k.A.	k.A.
- Combivir® (Zidovudin+Lamivudin)	23=39,7 %	70=42,4 %	0,71
- Kivexa® (Lamivudin+Abacavir)	2=3,3 %	4=2,2 %	0,16
- Trizivir® (Zidovudin+Lamivudin+Abaca vir)	5=8,6 %	16=9,7%	0,81
- Truvada® (Tenofovir+Emtricitabin)	4=6,6 %	7=3,8 %	0,16

^a Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; ^b Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren;

^c Protease-Inhibitoren

Laborparameter

Auf die Untersuchung des Blutes hinsichtlich der Erkennung eines kardialen Risikos ist ebenfalls Wert gelegt worden. Das Herzenzym BNP ist bei HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis signifikant höher als bei HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis ($111,2 \pm 469,7$ vs. $25,5 \pm 32,2$ ng/l, $p=0,016$). Das Gesamtcholesterin ist in der Ereignisgruppe höher als in der Vergleichsgruppe ($229,8 \pm 51,9$ vs. $216,9 \pm 47,1$ mg/dl, $p=0,081$), während die Triglyzeride ($227,3 \pm 129,5$ vs. $252,5 \pm 250,6$ mg/dl, $p=0,722$) niedriger sind. Fast die Hälfte aller Patienten mit einem Ereignis hat ein erhöhtes Gesamtcholesterin (>240 mg/dl). Statine zur Senkung des Cholesterinspiegels erhalten, wie im Abschnitt kardiale Medikation zu sehen, 24,6 % der Patienten. Hinsichtlich der Nierenwerte Kreatinin und Harnsäure gibt es keine Unterschiede. Beide Gruppen liegen mit einem Kreatininwert von 1,1 mg/dl am oberen Rand des Normbereichs (0,7-1,2 mg/dl). Eine genaue Auflistung findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 4.9: Laborparameter der HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Gesamtcholesterin	$229,8 \pm 51,9$	$216,9 \pm 47,1$	0,081
>240mg/dl	27=46,6 %	51=29,7 %	0,019
HDL-Cholesterin^a	$49,3 \pm 15,4$	$48,4 \pm 17,5$	0,726
<40mg/dl	9=17,6 %	39=26,4 %	0,21
Triglyzeride	$227,3 \pm 129,5$	$252,51 \pm 250,6$	0,326
Kreatinin	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$	0,208
Harnsäure	$6 \pm 1,2$	$6 \pm 1,6$	0,779
BNP^b	$111,2 \pm 469,7$	$25,5 \pm 32,3$	0,016

alle Angaben in mg/dl, BNP in pg/ml; ^a High-Density-Lipoprotein (199/244); ^b Brain Natriuretic Peptid

Elektrokardiogramm

Die Herzfrequenz liegt mit 73 ± 13 und 71 ± 12 Schlägen je Minute bei Ereignis- und Vergleichskohorte im Normbereich, der definiert ist als 60-90 Schläge je Minute ($p=0,389$). Bezüglich der Erregungsleitungszeiten gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die PQ-Zeit beträgt im Mittel bei beiden Gruppen 159 ms ($p=0,946$). Die QRS-Dauer ist mit $101,2\pm 17,1$ ms in der Ereignisgruppe vs. $98,5\pm 110,3$ ms etwas länger ($p=0,369$). In beiden Gruppen ist die mittlere QRS-Dauer, die Erregungsausbreitung in den Kammern, verlängert (Normwert 80 ms). Die mittlere QT-Zeit beträgt bei den HIV-HEART-Teilnehmern mit kardiovaskulärem Ereignis $400,5\pm 35,8$ ms und bei denen ohne Ereignis $396,7\pm 30,4$ ms ($p=0,414$). Sie liegt somit bei beiden Gruppen an der oberen Grenze des Normbereiches von 300-400 ms. Bei 14,8 % der HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis beziehungsweise 9,3 % der HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis kommt es zu einer pathologischen QT-Zeit-Verlängerung auf über 440 ms ($p=0,231$).

In der Ereignisgruppe gibt es mehr pathologische EKG-Befunde. HIV-infizierte Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis haben im Vergleich zu Patienten ohne Ereignis signifikant häufiger im EKG einen AV-Block 1. Grades (9,8 % vs. 2,2 %, $p=0,018$) und einen Linksschenkelblock (6,6 % vs. 0,5 %, $p=0,015$) sowie wesentlich häufiger einen Verlust der R-Zacke (14,8 % vs. 2,7 %, $p=0,002$) und eine ST-Streckensenkung (21,3 % vs. 8,7 %, $p=0,009$). Eine Zusammenfassung der EKG-Auswertung ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4.10: EKG-Befunde der HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

EKG – Befunde	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Herzfrequenz^a	73±13	71±12	0,384
Rhythmus			
Sinusrhythmus	60=98,4 %	183=100 %	0,250F
Schrittmacher	1=1,6 %		
PQ-Zeit^b	158,8±26,6	159,1±20,3	0,946
- PQ>200 ms	6= 9,8 %	4=2,2 %	0,018F
QRS-Komplex^b	101,2±17,1	98,5±12,3	0,369
- QRS>100 ms	29=47,5 %	77=42,1 %	0,456
QT-Zeit^b	400,5±35,8	396,7±30,7	0,414
- QT>440 ms	9=14,8 %	17=9,3 %	0,231
AV-Block 1.Grades	6=9,8 %	4=2,2 %	0,018
Rechtschenkelblock	12=19,7 %	34=18,6 %	0,850
Linksanteriorer Hemiblock	4=6,6 %	9=4,9 %	0,742
Kompletter R-Verlust	9=14,8 %	5=2,7 %	0,002
Patholog. Q-Zacken	5=8,2 %	8=4,4 %	0,321F
Diskordante T–Neg.	15=24,6 %	31=16,9 %	0,186
ST-Senkung	13=21,3 %	16=8,7 %	0,009
ST-Hebung	2=3,3 %	1=0,5 %	0,155F
Patholog. Sokolow-Index	5=8,2 %	8=4,4 %	0,321F
Patholog. Lewis-Index	1=1,6 %	-	0,250F

^a Herzfrequenz in min; ^b PQ-Zeit, QRS-Komplex und QT-Zeit in ms

6-Minuten Gehstest

Erwartungsgemäß unterscheiden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich ihrer Belastbarkeit. Die mittlere Gehstrecke aller Patienten mit kardialen Ereignis beträgt 358 ± 136 m. Die Patienten der Vergleichsgruppe legen mit 417 ± 139 m signifikant mehr Meter zurück ($p=0,007$). Vier Patienten (7,5 %) der Ereignisgruppe mussten den Test frühzeitig beenden, während alle Patienten (100,0 %) der Vergleichsgruppe den Test bis zum Ende durchführten. Es gaben auch deutlich mehr Patienten der Ereignisgruppe pathologische Beschwerden an (24,5 % vs. 6,9 %, $p<0,001$). Die häufigste Beschwerde bei den Patienten mit Symptomatik war in beiden Gruppen die Dyspnoe (69,2 % vs. 72,7 %). Bezüglich der Herzfrequenz oder des Blutdruckes nach Belastung gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4.11: Ergebnisse des 6-Minuten-Gehstestes bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Gehstest durchgeführt	53=87 %	159=87 %	1,000
Vorzeitiges Abbrechen	4=7,5 %	0=0,0 %	$\leq 0,001$
Gehstrecke	358 ± 136	417 ± 139	0,007
Herzfrequenz nach Belastung	82 ± 18	80 ± 17	0,406
RR systolisch nach Belastung	135 ± 22	135 ± 24	0,996
RR diastolisch nach Belastung	82 ± 12	85 ± 14	0,187
Pathologische Beschwerden	13=24,5 %	11=6,9 %	$\leq 0,001$

• Angina pectoris	1=7,7 %	0=0 %
• Claudicatio	0=0,0 %	1=9,1 %
• Dyspnoe	9=69,2 %	8=72,7 %
• Allgemeine Erschöpfung	3=23,1 %	2=18,2 %

Echokardiographische Parameter

Der Vergleich der echokardiographischen Parameter des linken Herzens bei Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis ergibt nur signifikante Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Diese ist bei den Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis signifikant niedriger und liegt bei $53,7 \pm 11,4$ % im Vergleich zu $57,4 \pm 6,9$ % im Kontrollkollektiv ($p=0,019$). 24,6 % der Patienten der Ereignisgruppe haben eine LVEF unter 50 %.

55,9 % der Patienten der Ereignisgruppe haben im Gegensatz zu 42,0 % der Patienten der Vergleichsgruppe einen pathologischen E-Septum Abstand (>7 mm). Ausführliche Größenangaben sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 4.12: Echokardiographische Parameter des linken Herzens bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
LVEF(%) ^a	$53,7 \pm 11,4$	$57,4 \pm 6,9$	0,019
<50%	15=24,6 %	18=9,9 %	0,004
Aorta (im Aorten-sinus) mm	$30,9 \pm 4,3$	$29,9 \pm 5,4$	0,149
LVD(ES) mm ^b	$33,6 \pm 9,3$	$33,1 \pm 6,7$	0,861
LVD(ED) mm ^c	$50,6 \pm 7,2$	$50,1 \pm 6,9$	0,625
LA(ES) mm ^d	$37,2 \pm 6,4$	$35,6 \pm 5,1$	0,162

EPSS ^e	7.7±4.5	6,3±2,5	0,116
>7mm	33=55,9 %	76=42,0 %	0,061

^a linksventrikuläre Ejektionsfraktion; linksventrikulärer Durchmesser; ^b endsystolisch, ^c enddiastolisch, ^d Durchmesser linker Vorhof; ^e E point septal separation

Beim Vergleich der Parameter des rechten Herzens zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 4.13: Echokardiographische Parameter des rechten Herzens bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
RA(quer) ^a	37,1±6,6	35,7±5,9	0,152
RV(quer) ^b	32,7±4,7	31,5±5,2	0,12

^a rechter Vorhof, ^b rechter Ventrikel,

Diastolische Funktion

Die diastolischen Funktionsparameter (Mitralis- und Gewebedoppler) messen die Füllung der linken Herzkammer in der Diastole und gelten als prognostisch wertvoll. Hinsichtlich dieser Parameter gibt es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede. Das durchschnittliche E/A-Verhältnis beider Gruppen ($0,95 \pm 0,4$ und $0,97 \pm 0,3$, $p=0,212$) entspricht in beiden Fällen dem alterskorrigiertem Referenzwert gesunder Probanden zwischen 65-69 Jahren (Munagala et al. 2003). Ein Quotient < 1 weist auf eine diastolische Dysfunktion hin. Dies war bei 68,9 % der Ereignis- und 58,0 % der Vergleichspatienten der Fall ($p=0,158$).

Tabelle 4.15: Echokardiographie-Befunde bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskuläres Ereignis: diastolische Funktion

		Patienten mit Ereignis	Patienten ohne Ereignis	p-Wert
Mitralisdoppler Welle (cm/s) ^a	E-	59,3±17,2	61,2±14,9	0,408
Mitralisdoppler Welle (cm/s) ^b	A-	67,1±17,1	66,0±14,6	0,618
Mitralisdoppler Dezelerationszeit (ms)		178±59	168±44	0,389
Gewebe-Doppler Welle (cm/s) ^c	e´-	0,15±0,1	0,16±0,5	0,434
Gewebe-Doppler Welle (cm/s) ^d	a´-	0,17±0,1	0,18±0,6	0,075
E/A-Ratio ^e		0,95±0,4	0,97±0,3	0,212
<1		42=68,9%	105=58,0%	0,134

^a frühdiaastolische, passive LV-Füllung; ^b spätdiaastolischen aktive LV-Füllung; ^c passive LV-Füllung; ^d Vorhofkontraktion; ^e Ratio zwischen früher und später Ventrikelfüllungsgeschwindigkeit

Zur weiteren Abschätzung der kardialen Gesamtsituation wurde bei der HIV-HEART-Population der TEI-Index bestimmt. HIV-infizierte Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis haben einen TEI-Index von $0,44 \pm 0,19$ und HIV-infizierte Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis haben einen TEI-Index von $0,37 \pm 0,15$ ($p=0,01$). Nach Angaben der „Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults“ liegt der Normwert unter 0,49. Dieser wird von 34,5 % der Patienten der Ereignisgruppe überschritten und ist somit signifikant häufiger als bei Patienten der Vergleichsgruppe (20,8 %, $p=0,034$).

Weiterhin wird die pulmonalarterielle Hypertonie häufig mit einer HIV-Erkrankung in Verbindung gebracht. Die pulmonalarterielle Hypertonie ist definiert als systolischer rechtsventrikulärer Druck über 35 mmHg in Ruhe. Mittels Messung des Insuffizienzjets über der Mitralklappe sowie des rechtsatrialen Druckes lassen sich Hinweise auf eine solche Hypertonie gewinnen. Eine Auswertung war

allerdings nur bei der Hälfte der Patienten möglich. In der Ereignisgruppe ist der mittlere systolische PAP signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($31,1 \pm 9,2$ vs. $26,8 \pm 8,4$, $p=0,014$). Einen gemessenen systolischen PAP über 35 mmHg haben 33,3 % der HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis, während 12,8 % der HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis einen solchen hohen Druck aufwiesen ($p=0,008$). Die aus den Arztbriefen ersichtliche Prävalenz einer pulmonalarteriellen Hypertonie bei HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis beträgt lediglich 1,6% und bei HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis 0,5% und unterscheidet sich im Gegensatz zum gemessenen sPAP nicht signifikant ($p=0,412$).

Im Rahmen der echokardiographischen Screeninguntersuchung ist bei einem HIV-infizierten Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis ein Perikarderguss festgestellt worden (0,0 % vs. 0,6 %, $p=1,0$).

Tabelle 4.15: Weitere abgeleitete Parameter und echokardiographische Befunde bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Tei-Index^a	$0,44 \pm 0,19$	$0,37 \pm 0,15$	0,01
$\geq 0,49$	20=34,5 %	37=20,8 %	0,034
sPAP^b	$31,1 \pm 9,2$	$26,8 \pm 8,4$,	0,014
Perikarderguss	0=0,0 %	1=0,6 %	1,0

^a (Teia-Teib)/Teib; ^b systolischer pulmonalarterieller Druck (122/244)

Kinetikstörungen

Fast jeder zweite HIV-infizierte Patient (41,0 %) mit kardiovaskulärem Ereignis weist zum Beginn der Studie eine Wandbewegungsstörung auf, während es nur bei jedem fünften HIV-infizierten Patient ohne kardiovaskuläres Ereignis (20,9 %) der Fall ist ($p=0,002$). Die häufigste aller diagnostizierter Störungen ist in beiden

Gruppen die Hypokinesie mit 56 % beziehungsweise 86,8 % ($p=0,006$). Unter den Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis ist mit 40 % eine Akinesie weit häufiger verbreitet als bei den Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis (7,9 %; $p=0,002$). Die Dyskinesie tritt in beiden Gruppen gleich häufig auf ($p=0,655$).

Tabelle 4.16: Kinetikstörungen bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Wandbewegungsstörung	25=41,0 %	38=20,9 %	0,002
Anteil Hypokinesie	14=56 %	33=86,8 %	0,006
Anteil Akinesie	10=40,0 %	3=7,9 %	0,002
Anteil Dyskinesie	1=4,0 %	2=5,3%	0,655

Vitien

Die Dopplerechokardiographie gilt heute als Goldstandard zur Beurteilung der Ätiologie, Schweregradeinteilung und Hämodynamik von Klappenvitien. Es wurden die Vitien 2. und 3. Grades betrachtet, da Vitien 1. Grades keine prognostische Aussagekraft besitzen.

Relevante Klappenerkrankungen treten insgesamt sehr selten bei HIV-infizierten Patienten auf. Die Aortenstenose kommt als einziges Vitium in der Ereignisgruppe signifikant häufiger vor (4,9 % vs. 0,0 %, $p=0,015$). In der Ereignisgruppe haben die meisten Patienten eine Trikuspidalinsuffizienz (6,6 %) und in der Vergleichsgruppe eine Mitralinsuffizienz (3,8 %).

Tabelle 4.17: relevante Vitien (=Vitien II. und III. Grades) bei HIV-infizierten Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

	Ereignisgruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Aortenstenose	2=3,3 %	2=1,1 %	0,261
Aorteninsuffizienz	3=4,9 %	0=0 %	0,015
Mitralstenose	0=0 %	0=0 %	0
Mitralinsuffizienz	3=4,9 %	7=3,3 %	0,695
Trikuspidalinsuffizienz	4=6,6 %	3=1,6 %	0,068

5 Diskussion

Gut 30 Jahre nach Bekanntwerden der ersten HIV-Fälle stellt das Krankheitsbild HIV/AIDS immer noch eine große medizinische Herausforderung dar. Weltweit ist die Rate der HIV-bedingten Todesfälle von 1,7 Millionen (3,2 %) im Jahre 2000 auf 1,5 Millionen (2,7 %) im Jahre 2012 leicht gesunken. Dennoch steht HIV/AIDS an sechster Stelle der weltweiten Todesursachenstatistik der WHO (WHO 2014).

Als vor knapp 27 Jahren (1987) die ersten Virostatika (Zidovudin, AZT) zur Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingeführt worden sind, waren Forscher, Ärzte und Patienten gleichermaßen begeistert. So hatte man endlich einen Weg gefunden, die unweigerlich und schnell zum Tode führende Infektion mit dem HI-Virus zu bekämpfen. Die mit der Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) entstandenen Hoffnungen und ehrgeizigen Ziele, den Virus komplett zu beseitigen, mussten allerdings schnell aufgegeben werden. Die heute gängigen Therapieschemata der HAART können die Progression des Virus zwar aufhalten und die Viruslast verringern, aber das Virus immer noch nicht eliminieren. Folglich ist in den letzten Jahren dadurch die Lebensqualität und Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten deutlich besser geworden (Reinsch et al. 2011). Das Bild der HIV-Infektion hat sich in Folge dessen verändert. Es ist ein Rückgang an opportunistischen Infektionen und ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse und koronarer Herzkrankheiten zu verzeichnen (Reinsch et al. 2011).

In der Gesamtbevölkerung dominieren kardiale Erkrankungen schon seit vielen Jahren die Todesursachenstatistik. Im Jahre 2012 sind weltweit 7,4 Millionen Menschen an ischämischen Herzerkrankungen gestorben, dicht gefolgt von Schlaganfällen mit 6,7 Millionen Personen. Allein in Deutschland sind 2014 69.890 (20,7 %) Menschen an einer chronisch ischämischen Herzerkrankung, 48.181 (14,3 %) Menschen an einem Myokardinfarkt und 44.551 (13,2 %) Menschen an den Folgen einer Herzinsuffizienz gestorben (Statistisches Bundesamt 2014). Der Gesamtanteil der kardiovaskulär bedingten Todesfälle lag bei 38,9 %. Betrachtet man den Anteil der kardialen Todesfälle an der Gesamtmortalität der HIV-HEART-Bevölkerung, so liegt dieser bei 23 %, das heißt hier sind knapp ein Viertel aller

Todesfälle kardialer Genese. In der Literatur ist ein Anstieg von 14 % für kardial bedingte Todesfälle nach Einführung der ART angegeben worden (Crum et al. 2006).

Auch unter den HIV-infizierten Patienten werden in Zukunft Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht nur aufgrund des steigenden Lebensalters eine Rolle spielen. Vergleicht man dazu die Raten an kardiovaskulären Ereignissen in der HIV-infizierten Bevölkerung, so sind diese natürlich längst nicht so hoch wie in der Normalbevölkerung. Die Lebenszeitprävalenz eines Herzinfarktes betrug in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) in der Altersgruppe der 40-49-jährigen 4,7 % und die der koronaren Herzkrankung 9,7 % (Gößwald et al. 2013). In den vergangenen Jahren haben zahlreiche Studien zu HIV und AIDS ebenfalls eine gestiegene Rate an kardiovaskulären Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten belegt (Currier et al. 2008). In der D:A:D-Studie werden mit 3,6 koronaren Ereignissen auf 1000 Patientenjahre absolut gesehen allerdings sehr niedrige Raten angegeben (Friis-Møller et al. 2003). Die patientenbezogene Ereignisrate in der vorliegenden Auswertung in fünf Jahren betrug 10,7 %. Betrachtet man die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen in der Ereignisgruppe, so liegen die koronare Herzkrankheit mit 23 %, die periphere arteriosklerotische Verschlusskrankheit mit 13,1 % und die Herzinsuffizienz mit ebenfalls 13,1 % im zweistelligen Prozentbereich und unterscheiden sich deutlich von denen in der Vergleichsgruppe. Dennoch bleiben momentan viele kardiovaskuläre Probleme bei HIV-infizierten Patienten unerkannt. Dies liegt zum einen daran, dass sich Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten mit anderen, untypischen Symptomen äußern können und zum anderen liegen diese nicht im Hauptfokus einer effizienten HIV-Therapie. Aus diesem Grund kommt es zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (Dube et al. 2008). Vor allem in HIV-Stadien mit niedriger CD-4-Zellmenge (A3, B3, und C3) sollen vermehrt Herz-Kreislauf-Erkrankungen auftreten (Dube et al. 2008). Mithilfe unserer Daten ließ sich dies jedoch nicht bestätigen, denn die Stadienzugehörigkeit nach der CDC-Klassifikation schien keine Rolle zu spielen. Sowohl in der Ereignis- als auch in der Vergleichsgruppe befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt mit 29,5 % im Stadium C3 keine signifikanten

Unterschiede. Im Stadium B3 mit 13,1 % bzw. 17,5 % ebenfalls nicht. Allerdings gibt die CDC-Klassifikation den aktuellen klinischen Gesundheitsstatus des Patienten durch die fehlende Möglichkeit einer Rückstufung der Patienten beispielsweise durch Beginn einer antiretroviralen Therapie nur unzureichend wieder. Die Dauer der HIV-Infektion schien ebenfalls keinen Einfluss zu haben.

Das derzeit größte Register (*die D:A:D-Studie*), welches prospektiv 23.000 HIV-infizierte Personen in Amerika, Europa und Australien untersuchte, fand heraus, dass das Risiko unter einer „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) einen Herzinfarkt zu erleiden pro Jahr um 26 Prozent steigt. Je länger eine Therapie mit antiretroviralen Medikamenten dauert, desto höher ist das Risiko an einem ischämischen Ereignis zu erkranken (Friis-Moller et al. 2003). Die Veterans Aging Cohort Studie, die Daten von 82.459 HIV-infizierten Patienten über fünf Jahre analysierte, fand heraus, dass eine HIV-Infektion mit einem um 50 % erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt einhergeht (Freiberg et al. 2013). Die Gefahr innerhalb von drei Jahren einen Myokardinfarkt zu erleiden liegt bei Therapie-naiven HIV-infizierten Patienten bei 0,30 Prozent, während es unter Therapie auf 1,07 Prozent steigt (Law et al. 2003). In unserer HIV-HEART-Studie erlitten 21 Patienten im Follow-Up einen Myokardinfarkt, wovon im weiteren Verlauf drei starben.

Mithilfe dieser Arbeit wollten wir herausfinden, ob es möglich ist schon einige Jahre vor Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses gefährdete Patienten herauszufiltern.

Zunächst ließ sich feststellen, dass vor allem die älteren Männer unter den HIV-infizierten Patienten von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen waren. Sie waren im Schnitt 53 Jahre alt. Somit liegt es nahe, dass wie in der Normalbevölkerung, ab einem bestimmten Alter eine kardiovaskuläre Untersuchung Sinn machen könnte. Jedoch gilt zu beachten, dass dies früher als bei der Normalbevölkerung geschehen muss. Currier et al. bestätigen dies ebenfalls, denn auch sie entdeckten eine wachsende Zahl von kardiovaskulären Erkrankungen bei jungen HIV-infizierten Männern und Frauen im Vergleich zu gesunden Personen (Currier et al. 2003).

Des Weiteren konnten mit einer ausführlichen Anamnese und einfachen diagnostischen Möglichkeiten die Patienten mit einem größeren Risikoprofil herausgefiltert werden.

An erster Stelle der beeinflussbaren Risikofaktoren steht nach wie vor das Rauchen. 86,9 % der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis waren oder sind Raucher. 65,6 % zählen zu aktuellen Rauchern, während es sich bei 21,3 % um ehemalige Raucher handelt. Dieser hohe Raucheranteil unter den HIV-positiven Personen wird in vielen anderen Studien ebenfalls bestätigt und als Hauptproblem im Risikomanagement angesehen (Friis-Moller et al. 2003, Friis-Moller et al. 2010, Baker, Lundgren 2011). Nikotin ist toxisch für die Gefäße und beschleunigt die Entstehung von atherosklerotischen Plaques in jüngeren Jahren als bei Nichtrauchern. HIV-Patienten muss daher zu einer Aufgabe des Rauchens geraten werden. Hierzu müsste überprüft werden, wie effektiv Rauchentwöhnungsprogramme unter HIV-Patienten sind und wie sich eine Aufgabe des Rauchens auf die Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankungen auswirkt.

Da ein arterieller Hypertonus erwiesenermaßen als beeinflussbarer und herausragender Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen (KHK und Schlaganfall) gilt, sollte die Blutdruckmessung regelmäßig durchgeführt werden. Die Multi Center Aids Cohort Study (MACS), die von 1984 bis 2003 über 700 homosexuelle Männer einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass mit der Dauer der HAART unter anderem das Risiko steigt, einen Hypertonus zu entwickeln (Seaberg et al. 2005). Allerdings existieren bezüglich des Hypertonus bislang nur wenige Daten zu HIV-positiven Personen. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 35 % und 41 % bei Patienten über 40 Jahren und decken sich mit unseren Zahlen (Kaplan et al. 2007). Interessant ist dabei, dass es nach der Auswertung bestehender Arztbriefe zwischen der Ereignis- und Vergleichsgruppe keine Unterschiede hinsichtlich eines existenten Hypertonus gibt (34,4 % vs. 30,6 %, $p=0,578$). Die von uns durchgeführten Blutdruckmessungen im Rahmen der Studienuntersuchung ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, dennoch lag der Durchschnittswert in beiden Gruppen

über dem optimalen systolischen Blutdruck, sodass zunächst eine Empfehlung zur Änderung des Lebensstils und eine Umstellung der Ernährung erfolgen sollte. In einem zweiten Schritt kann der Beginn einer antihypertensiven Therapie sinnvoll sein. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass signifikant mehr Patienten der Ereignisgruppe eine antihypertensive Therapie (37,1 % vs. 21 %) erhalten. Allerdings ist der arterielle Hypertonus in der Ereignisgruppe immer noch nicht ausreichend therapiert, da die systolischen Blutdruckwerte weiterhin oberhalb des optimalen systolischen Blutdruckes liegen. Auf der anderen Seite zeigen diese Zahlen bei Betrachtung der Differenz zwischen diagnostiziertem und therapierten Hypertonus in der Vergleichsgruppe auch, dass es hinsichtlich einer Optimierung der Blutdruckeinstellung und somit Prävention von manifesten kardiovaskulären Erkrankungen noch viele Ausbaumöglichkeiten gibt. Für die Prävention einer Herzinsuffizienz und einer koronaren Herzerkrankung ist eine konsequente Blutdruckeinstellung unbedingte Voraussetzung. Daten der Framingham-Studie zeigen, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie in den letzten Jahren besser geworden ist, aber immer noch nicht zufriedenstellend (D'Agostino RB et al 2001). In der SMART-Studie liegen die Zahlen für eine antihypertensive Therapie bei HIV-infizierten mit nur 16 % (Carr et al. 2008) zudem deutlich unter unseren Zahlen. Hier wird auch noch einmal deutlich, dass der arterielle Hypertonus in dem Patientenkollektiv HIV-infizierter Personen eine wichtige Rolle spielt. Weitere Studien müssen klären, in wie weit sich eine effektive Therapie des arteriellen Hypertonus auf kardiovaskuläre Ereignisse auswirkt.

Die ART steht in dem Verdacht zu einer erhöhten Insulinresistenz und einem verändertem Glukosemetabolismus zu führen. Dennoch spielt der Diabetes mellitus Typ 2 im Moment noch keine große Rolle, was an dem zu jungen Durchschnittsalter der Studienpopulation liegt. In Zukunft können die Zahlen diesbezüglich jedoch ansteigen und zu weiteren Komplikationen führen. Aktuellen Studien zufolge liegt die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 6% und 18 % (Brown et al. 2005). Dies deckt sich mit unseren Zahlen. Bei 6 % der Ereignispatienten ist ein Diabetes mellitus bekannt.

Im Gegensatz dazu scheinen unserer Analyse zufolge erhöhte Harnsäurewerte (Hyperurikämie) das Entstehen eines kardiovaskulären Ereignisses zu

begünstigen. In anderen Studien ist ebenfalls gezeigt worden, dass eine Hyperurikämie bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko weit verbreitet ist (Grassi et al. 2013). Zu diesem Personenkreis zählen Männer, postmenopausale Frauen, Hypertoniker und adipöse Personen. Hyperurikämie führt also nicht nur zu Gicht, sondern begünstigt auch das Entstehen von Nieren- und Herzerkrankungen. Die Rolle der Hyperurikämie wird in der Literatur aber kontrovers diskutiert. So besagen Ergebnisse der Framingham-Studie, dass die Hyperurikämie als indirekter Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit gilt, da sie nicht allein für das Entstehen einer koronaren Herzkrankheit verantwortlich ist, sondern die Entstehung anderer Erkrankungen fördert, die wiederum ein Risiko für eine KHK darstellen (Culleton et al. 1999).

Weiterhin gelten erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinwerte sowohl bei HIV-negativen als auch HIV-positiven Personen als relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren. In einer prospektiven Studie von Rose et al. wurde festgestellt, dass die HDL-Werte HIV-positiver Personen niedriger als die HIV-negativer Personen sind (Rose et al. 2013). Verantwortlich dafür werden vor allem die Proteaseinhibitoren gemacht. Unsere Daten weisen keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Triglyzerid- und Cholesterinwerte in beiden Gruppen auf. Die Werte liegen jedoch deutlich über dem Normwert. Fast die Hälfte aller Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis hatte einen Cholesterinwert über 240 mg/dl, jedoch erhielten nur 24,6% dieser Patienten einen Cholesterinsenker (*Statine*). Diese Zahlen legen nahe, dass eine Kontrolle der Lipidparameter auch bei den verhältnismäßig jungen HIV-infizierten Patienten sinnvoll sein kann, um frühzeitig mit einer Senkung der Cholesterinwerte zu beginnen. Dies ist bereits in einigen kleinen Studien gezeigt worden (Stein et al. 2004). Es existieren auch bisher nur in diesem Bereich Screeningempfehlungen für HIV-Patienten. Ein Grund für die trotzdem immer noch geringen Therapieraten, könnte die Angst vor Interaktionen von *Statinen* und der *ART*, insbesondere von *Proteaseinhibitoren* und *Ritonavir* sein. Diese werden über dieselben Enzyme (CYP 3 A4) verstoffwechselt (Boccarda et al. 2013). Deshalb eignen sich vor allem *Pravastatin* und *Fluvastatin*, da diese über ein anderes CYP – Enzym abgebaut werden (Boccarda et al. 2013).

In einer früheren Auswertung der HIV-HEART-Studie ist dem *BNP* als Screeningparameter bereits eine wichtige Rolle in der Diagnostik von kardialen Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten zugewiesen worden (Neumann et al. 2009). Diese Auswertung bestätigt dies noch einmal, hier sind die *BNP*-Werte der Ereignisgruppe um ein Vierfaches höher als in der Vergleichsgruppe. Im Durchschnitt liegt das *BNP* der Ereignisgruppe über 100 pg/ml, allerdings mit größeren Schwankungen. In der Allgemeinbevölkerung sind Studien über die prognostische Kraft des *BNP* durchgeführt worden. Dem *BNP* wird dort ein hoher negativer prädiktiver Wert zugeschrieben (Dtsch Arztebl 2003). Dies bedeutet, dass bei unterschwelligen Konzentrationen eine hochgradige Pumpstörung weitestgehend ausgeschlossen werden kann, im Umkehrschluss wird aber aufgrund der niedrigeren Sensitivität für eine geringgradige Pumpstörung ein bevölkerungsweites Screening nicht empfohlen (Dtsch Arztebl 2003). Wichtig ist vor allem, dass bei der Interpretation der Werte die klinische Symptomatik des Patienten immer mit beachtet wird und eine klinische (körperliche und apparative) Untersuchung durchgeführt wird.

Die HIV-Infektion geht mit einer ständigen Inflammation des Immun- und Gefäßsystems einher (Hsue et al. 2012). Aus Beobachtungen von anderen chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis weiß man, dass dort das Risiko für einen Myokardinfarkt oder ähnliche vaskuläre Gefäßerkrankungen erhöht ist (Nicholls 2006). Deshalb sind die Parameter der HIV-Infektion im Rahmen der Studienvsiste gemessen worden. Die Viruslast bei HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis ist im Durchschnitt höher, sodass ein Zusammenhang zwischen dem schädigenden Effekt der HIV-Infektion auf das Gefäßsystem und der Entstehung eines kardiovaskulären Ereignisses vermutet werden kann. Allerdings ist zu beachten, dass in beiden Gruppen bei mehr als der Hälfte der untersuchten Patienten die prognostisch bedeutsame Viruslast unter der labormethodischen Nachweisgrenze liegt, sodass hier nur eine geringe Anzahl an Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden konnte. Die Ergebnisse der SMART Studie, die 5.500 Patienten vorwiegend in den USA einschloss, zeigen, dass eine kontinuierliche ART im Gegensatz zu einer Unterbrechung ab einer bestimmten CD4-Zellmenge das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung

reduziert (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group et al. 2006). In unserem untersuchten Kollektiv unterschieden sich weder die CD4-Zellmenge noch der CD4/CD8-Quotient voneinander, sodass wir schlussfolgern, dass diese prognostisch nicht bedeutsam für das Auftreten einer Herzerkrankung sind.

Mit der Auswertung der Daten der nicht-invasiven Untersuchungsverfahren *Elektrokardiogramm* und *Echokardiographie*, sollte eine Vorstellung über die Prävalenz von pathologischen Werten bei HIV-infizierten Patienten gewonnen werden. Bekanntermaßen führen einige antiretrovirale Therapiekombinationen zu Herzrhythmusstörungen, sodass sich alleine aus diesem Grund bei 95,9 % antiretroviral behandelten Patienten der Ereignisgruppe zu Zwecken der Therapieüberwachung eine EKG-Kontrolle anbietet. Soliman et al. sehen des Weiteren das EKG als eine kostengünstige, sinnvolle Möglichkeit frühzeitig Hinweise auf eine entstehende kardiovaskuläre Erkrankung zu bekommen. Sie stellten fest, dass EKG Anomalitäten unter HIV-infizierten Patienten weit verbreitet sind (Soliman et al. 2011). Ergebnisse der *US Preventive Task Force* legen dahingegen nahe, dass eine Routine-EKG Kontrolle bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen unnützlich ist (Hsue et al. 2008). Im Rahmen unserer EKG-Befunde ließ sich zunächst nur feststellen, dass bei keinem Patienten eine schwerwiegende Rhythmusstörung vorlag. 60 von 61 Patienten haben einen Sinusrhythmus. Dennoch konnten wir bei einigen HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis einige Jahre im Voraus Anomalitäten entdecken. So ließ sich bei knapp 10 % der untersuchten HIV-infizierten Patienten ein AV-Block 1. Grades feststellen. Ein Linksschenkelblock trat bei 6,6 % auf. Der R-Verlust, welcher als Zeichen einer abgelaufenen Myokardschädigung dient, tritt mit 14,8 % signifikant häufiger bei der Gruppe mit kardiovaskulärem Ereignis auf. Bei der gleichen Anzahl an Patienten konnte ein verlängertes QT-Intervall gefunden werden. Dieses dient als Prädiktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Rhythmusstörungen, ist jedoch nicht signifikant erhöht in der Ereignisgruppe. Weiterhin liegt unsere Prävalenz etwas unterhalb der von Nordin et al. mit 20 % für ein QT-Intervall von $> 470\text{ms}$ und der von Sani et al. mit 22 %

für ein QT-Intervall von > 440 ms angegebenen Prävalenz (Nordin et al. 2006, Sani, Okeahialam 2005).

Die Beurteilung der einzelnen Echokardiographieparameter ist schwierig, da sich eine Diagnose meistens nicht alleine auf Grund eines veränderten Wertes stellen lässt. Vielmehr resultiert eine Diagnose aus der klinischen Symptomatik des Patienten und einer Vielzahl von Parametern. Mit 47,5 % leidet fast die Hälfte aller HIV-infizierten Patienten mit kardialem Ereignis zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung unter einer Belastungsdyspnoe. 65,5 % befinden sich im *NYHA* Stadium 2. Diese Zahlen rechtfertigen die Notwendigkeit einer echokardiographischen Untersuchung. Insgesamt liefert die echokardiographische Untersuchung allerdings nicht viele signifikante Unterschiede beziehungsweise Hinweise auf eine größere Gefährdung der Ereignisgruppe. Mit 24,6% haben gut ein Viertel der Ereignispatienten eine Ejektionsfraktion (EF) kleiner 50%. Auch im Mittel lag der EF-Wert nur knapp über 50%. Auch wenn wir kein eigenes HIV-negatives Kontrollkollektiv haben, lässt sich mit Literaturdaten ebenfalls bestätigen, dass insgesamt die EF HIV-positiver Patienten niedriger ist als die HIV-negativer Patienten (Schuster et al. 2008). Auffallend dahingegen ist jedoch, dass jeder zweite Patient der Ereignisgruppe eine Wandbewegungsstörung aufweist. Diese deuten auf eine mangelnde Sauerstoffversorgung unter Belastung im Bereich einer Herzkranzarterie hin und könnten Hinweise auf eine entstehende Herzerkrankung geben. Interessant ist dabei, dass vor allem bei Patienten der Ereignisgruppe vermehrt Hypokinesien, welche sich durch eine herabgesetzte, aber noch nicht ganz aufgehobene Wandbewegung und –verdickung auszeichnen, festgestellt worden sind. Im Gegensatz dazu sind die Akinesen, eine aufgehobene Wandbewegung und –verdickung signifikant häufiger bei den Ereignispatienten aufgetreten (40,0 % vs. 7,9 %, $p= 0,002$). Klappenvitien scheinen den Untersuchungsergebnissen zufolge aktuell hingegen keine große Rolle zu spielen.

Als weitere Möglichkeit eine Aussage über die kardiale Verfassung machen zu können, haben wir einen 6-MWT-Test durchgeführt. Der 6-MWT soll bei Gehstrecken unter 300 m prognostische Aussagen über die Mortalität und Hospitalisationsrate von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen geben

(Remme et al. 2001). Selbst eine Gehstrecke zwischen 300 und 374 m soll ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko andeuten (Remme et al. 2001). In unserer Studie schnitten die HIV-infizierten Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis erwartungsgemäß schlechter ab als die Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis. Die Gehstrecke betrug im Schnitt 59 m weniger. Zudem mussten vier Probanden der Ereignisgruppe den Test vorzeitig abbrechen und es wurden zudem signifikant mehr pathologische Beschwerden angegeben. Die häufigste Beschwerde war die Dyspnoe.

Im Folgenden sollen einige Limitationen unserer Studie diskutiert werden. Zunächst muss bedacht werden, dass die Mehrzahl der Studienteilnehmer Männer waren, so dass man die Ergebnisse nicht generell auf das weibliche Geschlecht beziehen sollte. Jedoch entspricht die Geschlechtsverteilung auch in weiten Bereichen der Verteilung, wie sie in dem Kollektiv HIV-infizierter Patienten in Deutschland besteht. Zweitens ist zu beachten, dass in die Studie nur ambulante Patienten eingeschlossen wurden und so die vermeintlich schwerer Erkrankten, unterrepräsentiert sind. Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Fehlen eines entsprechenden HIV-negativen Kontrollkollektivs mit ähnlichen Merkmalen hinsichtlich Altersstruktur und Risikoprofil. Auch fehlt ein größerer Anteil an therapienaiven Patienten, um die Auswirkungen der HIV-Infektion an sich untersuchen zu können. Insgesamt ist aufgrund des prospektiven Studiendesigns und der standardisierten Erfassung aber von einer hohen Datenqualität auszugehen.

Zusammenfassend legen unsere Daten nahe, dass ein Screening auf kardiovaskuläre Erkrankungen mittels nicht-invasiver Diagnostik bei HIV-infizierten Patienten sinnvoll ist. Dies sollte über zwei Wege geschehen. Zunächst ist es sehr wichtig bei allen HIV-infizierten Patienten frühzeitig kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erkennen und diese zu behandeln. Des Weiteren sollten Patienten mit einem mittleren bis hohen kardiovaskulären Risikoprofil, also gerade die älteren HIV-Patienten, die rauchen und schlechte Cholesterinwerte oder unter einem Bluthochdruck oder einer Belastungsdyspnoe leiden, sich regelmäßig bei einem

Kardiologen vorstellen, um im Falle einer drohenden Herzschildigung rechtzeitig mit einer effektiven Therapie beginnen zu k6nnen.

In der Zukunft sind zum einen weitere Studien notwendig, die die Langzeitfolgen von kardiovaskulären Erkrankungen bei HIV-infizierten Patienten beobachten. Zum anderen sollte 6ber einen langeren Zeitraum untersucht werden, wie sich Lifestyleanderungen auf die Werte in den nicht-invasiven Untersuchungen auswirken und ob diese Optimierung der Risikofaktoren die Entwicklung von Herzschilden verlangsamen kann. Hierf6ur sind weitere Auswertungen notwendig.

6 Zusammenfassung

Thema: HIV/AIDS gilt heute als eine chronische Krankheit. Die Lebenserwartung der HIV-infizierten Patienten ist dank der antiretroviralen Therapie gestiegen und führt wie bei der Normalbevölkerung auch zu einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Erkrankungen.

Fragestellung: Wir untersuchten, ob sich kardiovaskuläre Ereignisse bei HIV-infizierten Patienten mithilfe nicht-invasiver Diagnostik vorhersehen lassen, welche Voraussetzung für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen darstellen würden.

Methoden: Ausgewertet wurden die Baseline- und 5-Jahres-Follow-Up Daten der prospektiven HIV-HEART-Studie mit 851 Patienten. Es erfolgte zunächst ein Vergleich zwischen den 61 Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis und dem Gesamtkollektiv, anschließend erfolgte ein alters- und geschlechtsgemachter Vergleich.

Ergebnisse: Im 5-Jahres-Follow-Up sind 14 HIV-infizierte Patienten infolge einer kardialen Ursache verstorben. 91 kardiovaskuläre Ereignisse verteilten sich auf 61 Patienten. Die patientenbezogene Ereignisrate betrug damit 10,7 % in fünf Jahren (2,1 % pro Jahr). Mit einem kardiovaskulären Ereignis häufiger assoziiert waren Raucher (65,7 % vs. 51,7 %, $p=0,022$), Diabetiker (11,5 % vs. 4,4 %, $p=0,015$), eine Hyperurikämie (41 % vs. 21,5 %, $p<0,001$) und Lipodystrophie (46,7 % vs. 26,3 %, $p=0,003$). Es gab eine Verbindung mit erhöhten BNP- als auch Gesamtcholesterinwerten ($111,2\pm 469,7$ vs. $20,2\pm 33,8$, $p<0,001$ und $229,8\pm 52,0$ vs. $205,6\pm 48,2$, $p<0,001$). Im alters- und geschlechtsgemachten Vergleich zeigte sich, dass Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis mit 31257 ± 85510 vs. 13065 ± 47170 Kopien/ml ($p=0,046$) eine signifikant höhere Viruslast bei gleicher CD4-Zellmenge (468 ± 303 CD4-Zellen/ μ l vs. 520 ± 325 CD4-Zellen/ μ l, $p=0,258$) haben. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie (34,4 % vs. 30,6 %, $p=0,578$) und Hyperlipidämie (73,8 % vs. 73,2 %, $p=0,933$) gab es keine signifikanten Unterschiede. Im Elektrokardiogramm hatten HIV-infizierte Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis signifikant häufiger einen AV-Block 1. Grades (9,8 % vs. 2,2 %, $p=0,018$) sowie eine ST-Streckensenkung (21,3 % vs. 8,7 %, $p=0,009$). Im 6-Minutengehtest legten diese Patienten mit 358 ± 136 m signifikant weniger Meter zurück ($p=0,007$) und gaben mehr pathologische Beschwerden an (24,5 % vs. 6,9 %, $p<0,001$). In der Echokardiographie zeigte sich eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Pumpfunktion ($53,7\pm 11,4$ % vs. $57,4\pm 6,9$ %, $p=0,019$) und bei jedem zweiten Patienten eine Wandbewegungsstörung (41 % vs. 20,9 %, $p=0,002$).

Diskussion: Unsere Daten legen nahe, dass ein Screening auf kardiovaskuläre Erkrankungen mittels nicht-invasiver Diagnostik bei HIV-infizierten Patienten sinnvoll ist. So lassen sich rechtzeitig bei einem insgesamt recht jungen Patientenkollektiv kardiovaskuläre Risikofaktoren und beginnende kardiale Erkrankungen erkennen und behandeln.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. (1996): *Lancet*. 348, 283-291.
- 2 Baker, J.V.,Lundgren, J.D. (2011): Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur. Heart J.* 32, 945-951.
- 3 Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L. (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 220, 868-871.
- 4 Boccaro, F., Cohen, A., Di Angelantonio, E., Meuleman, C., Ederhy, S., Dufaitre, G., Odi, G., Teiger, E., Barbarini, G., Barbaro, G., French Italian Study on Coronary Artery Disease in AIDS Patients (FRISCA-2). (2008): Coronary artery bypass graft in HIV-infected patients: a multicenter case control study. *Curr. HIV. Res.* 6, 59-64.
- 5 Boccaro, F., Lang, S., Meuleman, C., Ederhy, S., Mary-Krause, M., Costagliola, D., Capeau, J., Cohen, A. (2013): HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 511-523.
- 6 Brown, T.T., Cole, S.R., Li, X., Kingsley, L.A., Palella, F.J., Riddler, S.A., Visscher, B.R., Margolick, J.B., Dobs, A.S. (2005): Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch. Intern. Med.* 165, 1179-1184.
- 7 Cameron, D.W., Heath-Chiozzi, M., Danner, S., Cohen, C., Kravcik, S., Maurath, C., Sun, E., Henry, D., Rode, R., Potthoff, A., Leonard, J. (1998): Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*. 351, 543-549.
- 8 Carr, A., Grund, B., Neuhaus, J., El-Sadr, W.M., Grandits, G., Gibert, C., Prineas, R.J., SMART Study Investigators. (2008): Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *AIDS*. 22, 257-267.
- 9 Carr, A., Samaras, K., Burton, S., Law, M., Freund, J., Chisholm, D.J., Cooper, D.A. (1998): A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 12, F51-8.
- 10 Case, K. (1986): Nomenclature: human immunodeficiency virus. *Ann. Intern. Med.* 105, 133.

- 11 Centers for Disease Control (CDC). (1982): Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 31, 652-654.
- 12 Chen, F., Shannon, K., Ding, S., Silva, M.E., Wetzel, G.T., Klitzner, T.S., Krogstad, P. (2002): HIV type 1 glycoprotein 120 inhibits cardiac myocyte contraction. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 18, 777-784.
- 13 Constans, J., Pellegrin, J.L., Peuchant, E., Dumon, M.F., Pellegrin, I., Sergeant, C., Simonoff, M., Brossard, G., Barbeau, P., Fleury, H. (1994): Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 24, 416-420.
- 14 Constans, J., Pellegrin, J.L., Peuchant, E., Dumon, M.F., Simonoff, M., Clerc, M., Leng, B., Conri, C. (1993): High plasma lipoprotein (a) in HIV-positive patients. *Lancet.* 341, 1099-1100.
- 15 Crum, N.F., Riffenburgh, R.H., Wegner, S., Agan, B.K., Tasker, S.A., Spooner, K.M., Armstrong, A.W., Fraser, S., Wallace, M.R., Triservice AIDS Clinical Consortium. (2006): 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.* 41, 194-200.
- 16 Culleton, B.F., Larson, M.G., Kannel, W.B., Levy, D. (1999): Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 131, 7-13.
- 17 Currie, P.F., Sutherland, G.R., Jacob, A.J., Bell, J.E., Brettle, R.P., Boon, N.A. (1995): A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur. Heart J.* 16 Suppl B, 15-18.
- 18 Currier, J.S., Taylor, A., Boyd, F., Dezii, C.M., Kawabata, H., Burtcel, B., Maa, J.F., Hodder, S. (2003): Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 33, 506-512.
- 19 Currier, J.S., Lundgren, J.D., Carr, A., Klein, D., Sabin, C.A., Sax, P.E., Schouten, J.T., Smieja, M., Working Group 2. (2008): Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation.* 118, e29-35.
- 20 D'Agostino RB, S., Grundy, S., Sullivan, L.M., Wilson, P., CHD Risk Prediction Group. (2001): Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 286, 180-187.

- 21 De Socio, G.V., Martinelli, C., Ricci, E., Orofino, G., Valsecchi, L., Vitiello, P., Martinelli, L., Quirino, T., Maggi, P., Bonfanti, P., HERMES study group. (2010): Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naive HIV patients: results from the HERMES study. *Int. J. STD AIDS*. 21, 267-272.
- 22 Dube, M.P., Lipshultz, S.E., Fichtenbaum, C.J., Greenberg, R., Schechter, A.D., Fisher, S.D., Working Group 3. (2008): Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation*. 118, e36-40.
- 23 Dube, M.P., Stein, J.H., Aberg, J.A., Fichtenbaum, C.J., Gerber, J.G., Tashima, K.T., Henry, W.K., Currier, J.S., Sprecher, D., Glesby, M.J., Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee, HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. (2003): Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin. Infect. Dis*. 37, 613-627.
- 24 Dtsch Arztebl 2003; 100: A 3314–3321 [Heft 50]
- 25 El-Sadr, W.M., Mullin, C.M., Carr, A., Gibert, C., Rappoport, C., Visnegarwala, F., Grunfeld, C., Raghavan, S.S. (2005): Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naive cohort. *HIV. Med.* 6, 114-121.
- 26 Esser, S; Neumann T. (2010):Koronare Herzerkrankung bei HIV-Infizierten. HIV & more Fortbildung 02/2010
- 27 Felker, G.M., Hasselblad, V., Hernandez, A.F., O'Connor, C.M. (2009): Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart J.* 158, 422-430.
- 28 Fink, L., Reichek, N., Sutton, M.G. (1984): Cardiac abnormalities in acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Cardiol.* 54, 1161-1163.
- 29 Fischl, M.A., Richman, D.D., Grieco, M.H., Gottlieb, M.S., Volberding, P.A., Laskin, O.L., Leedom, J.M., Groopman, J.E., Mildvan, D., Schooley, R.T. (1987): The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 317, 185-191.

- 30 Freiberg, M.S., Chang, C.C., Kuller, L.H., Skanderson, M., Lowy, E., Kraemer, K.L., Butt, A.A., Bidwell Goetz, M., Leaf, D., Oursler, K.A., Rimland, D., Rodriguez Barradas, M., Brown, S., Gibert, C., McGinnis, K., Crothers, K., Sico, J., Crane, H., Warner, A., Gottlieb, S., Gottdiener, J., Tracy, R.P., Budoff, M., Watson, C., Armah, K.A., Doebler, D., Bryant, K., Justice, A.C. (2013): HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern. Med.* 173, 614-622.
- 31 Friis-Moller, N., Sabin, C.A., Weber, R., d'Arminio Monforte, A., El-Sadr, W.M., Reiss, P., Thiebaut, R., Morfeldt, L., De Wit, S., Pradier, C., Calvo, G., Law, M.G., Kirk, O., Phillips, A.N., Lundgren, J.D., Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. (2003): Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 349, 1993-2003.
- 32 Friis-Moller, N., Thiebaut, R., Reiss, P., Weber, R., Monforte, A.D., De Wit, S., El-Sadr, W., Fontas, E., Worm, S., Kirk, O., Phillips, A., Sabin, C.A., Lundgren, J.D., Law, M.G., DAD study group. (2010): Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 17, 491-501.
- 33 Glazier, J.J., Spears, J.R., Murphy, M.C. (2006): Interventional approach to recurrent myocardial infarction in HIV-1 infection. *J. Interv. Cardiol.* 19, 93-98.
- 34 Gößwald, A., Schienkiwitz, A., Nowossadeck, E., Busch, M.A. (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 56:650-655
- 35 Grassi, D., Ferri, L., Desideri, G., Di Giosia, P., Cheli, P., Del Pinto, R., Properzi, G., Ferri, C. (2013): Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr. Pharm. Des.* 19, 2432-2438.
- 36 Greene, W.C. (2007): A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur. J. Immunol.* 37 Suppl 1, S94-102.
- 37 Greene, W.C. (1991): The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 324, 308-317.
- 38 Grinspoon, S.K., Grunfeld, C., Kotler, D.P., Currier, J.S., Lundgren, J.D., Dube, M.P., Lipshultz, S.E., Hsue, P.Y., Squires, K., Schambelan, M., Wilson, P.W., Yarasheski, K.E., Hadigan, C.M., Stein, J.H., Eckel, R.H. (2008): State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation.* 118, 198-210.
- 39 Grody, W.W., Cheng, L., Lewis, W. (1990): Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am. J. Cardiol.* 66, 203-206.

- 40 Grunfeld, C. (2010): Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. *Top. HIV. Med.* 18, 112-118.
- 41 Grunfeld, C., Pang, M., Doerrler, W., Shigenaga, J.K., Jensen, P., Feingold, K.R. (1992): Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 1045-1052.
- 42 Hama, N., Itoh, H., Shirakami, G., Nakagawa, O., Suga, S., Ogawa, Y., Masuda, I., Nakanishi, K., Yoshimasa, T., Hashimoto, Y. (1995): Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation.* 92, 1558-1564.
- 43 Harrington M, Carpenter CC. (2000) Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet.* 355, 2147-52
- 44 Hasse B, Iff M, Ledergerber B (2014): Obesity Trends and Body Mass Index Changes After Starting Antiretroviral Treatment: The Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2014 Jul 1;1(2):ofu040. doi: 10.1093/ofid/ofu040. eCollection 2014.
- 45 Heidenreich, P.A., Eisenberg, M.J., Kee, L.L., Somelofski, C.A., Hollander, H., Schiller, N.B., Cheitlin, M.D. (1995): Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation.* 92, 3229-3234.
- 46 Helleberg, M., Afzal, S., Kronborg, G., Larsen, C.S., Pedersen, G., Pedersen, C., Gerstoft, J., Nordestgaard, B.G., Obel, N. (2013): Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 56, 727-734.
- 47 Hoffmann, C. (2005): Premature arteriosclerosis in HIV-infected patients? Current status. *Herz.* 30, 467-471.
- 48 Hommes, M.J., Romijn, J.A., Endert, E., Eeftinck Schattenkerk, J.K., Sauerwein, H.P. (1991): Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism.* 40, 651-656.
- 49 Hsue, P.Y., Deeks, S.G., Hunt, P.W. (2012): Immunologic Basis of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Adults. *J. Infect. Dis.* 205 Suppl 3, S375-82.
- 50 Hsue, P.Y., Lo, J.C., Franklin, A., Bolger, A.F., Martin, J.N., Deeks, S.G., Waters, D.D. (2004): Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 109, 1603-1608.

- 51 Hsue, P.Y., Squires, K., Bolger, A.F., Capili, B., Mensah, G.A., Temesgen, Z., Wanke, C.A., Wohl, D.A., Working Group 4. (2008): Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation*. 118, e41-7.
- 52 Jansson J, Wilson DP, Carr A, Petoumenos K, Boyd MA (2013): Currently available medications in resource-rich settings may not be sufficient for lifelong treatment of HIV. *AIDS*. 27, 1245-51
- 53 Jonason, T., Bergstrom, R. (1987): Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med. Scand.* 221, 253-260.
- 54 Joosten, M.M., Pai, J.K., Bertoia, M.L., Rimm, E.B., Spiegelman, D., Mittleman, M.A., Mukamal, K.J. (2012): Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 308, 1660-1667.
- 55 Kahn, J.O., Walker, B.D. (1998): Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 339, 33-39.
- 56 Kaplan, R.C., Kingsley, L.A., Sharrett, A.R., Li, X., Lazar, J., Tien, P.C., Mack, W.J., Cohen, M.H., Jacobson, L., Gange, S.J. (2007): Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin. Infect. Dis.* 45, 1074-1081.
- 57 Kotler, D.P., Rosenbaum, K., Wang, J., Pierson, R.N. (1999): Studies of body composition and fat distribution in HIV-infected and control subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 20, 228-237.
- 58 Lake, J.E., Wohl, D., Scherzer, R., Grunfeld, C., Tien, P.C., Sidney, S., Currier, J.S. (2011): Regional fat deposition and cardiovascular risk in HIV infection: the FRAM study. *AIDS Care*. 23, 929-938.
- 59 Law, M., Friis-Moller, N., Weber, R., Reiss, P., Thiebaut, R., Kirk, O., d'Arminio Monforte, A., Pradier, C., Morfeldt, L., Calvo, G., El-Sadr, W., De Wit, S., Sabin, C.A., Lundgren, J.D., DAD Study Group. (2003): Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV. Med.* 4, 1-10.
- 60 Lo, J., Abbara, S., Shturman, L., Soni, A., Wei, J., Rocha-Filho, J.A., Nasir, K., Grinspoon, S.K. (2010): Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS*. 24, 243-253.

- 61 Mathur-Wagh, U., Enlow, R.W., Spigland, I., Winchester, R.J., Sacks, H.S., Rorat, E., Yancovitz, S.R., Klein, M.J., William, D.C., Mildvan, D. (1984): Longitudinal study of persistent generalised lymphadenopathy in homosexual men: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 1, 1033-1038.
- 62 Montessori, V., Harris, M., Montaner, J.S. (2003): Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin. Liver Dis.* 23, 167-172.
- 63 Nanavati, K.A., Fisher, S.D., Miller, T.L., Lipshultz, S.E. (2004): HIV-related cardiovascular disease and drug interactions. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 4, 315-324.
- 64 Neumann, T. (2008): HIV, AIDS and the cardiovascular risk. *Internist (Berl).* 49, 429-30, 432-5.
- 65 Neumann, T., Reinsch, N., Neuhaus, K., Brockmeyer, N., Potthoff, A., Esser, S., Hower, M., Neumann, A., Mostardt, S., Gelbrich, G., Erbel, R., für die HIV-HEART-Studie sowie die Kompetenznetze Herzinsuffizienz und HIV/AIDS. (2009): BNP in HIV-infected patients. *Herz.* 34, 634-640.
- 66 Nicholls, M. (2006): Rheumatoid arthritis and heart disease. *Circulation.* 113, f36.
- 67 Nordin, C., Kohli, A., Beca, S., Zaharia, V., Grant, T., Leider, J., Marantz, P. (2006): Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients. *J. Electrocardiol.* 39, 199-205.
- 68 Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D., Gallo, R.C. (1980): Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 77, 7415-7419.
- 69 Price, J.C., Thio, C.L. (2010): Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 1002-1012.
- 70 Puri R, et al.: C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013; 128, 2395–403
- 71 Raidel, S.M., Haase, C., Jansen, N.R., Russ, R.B., Sutliff, R.L., Velsor, L.W., Day, B.J., Hoit, B.D., Samarel, A.M., Lewis, W. (2002): Targeted myocardial transgenic expression of HIV Tat causes cardiomyopathy and mitochondrial damage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 282, H1672-8.
- 72 Reinsch, N., Kahlert, P., Esser, S., Sundermeyer, A., Neuhaus, K., Brockmeyer, N., Potthoff, A., Erbel, R., Buck, T., Neumann, T. (2011): Echocardiographic findings and abnormalities in HIV-infected patients: results from a large, prospective, multicenter HIV-heart study. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 1, 176-184.

- 73 Remme, W.J., Swedberg, K., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. (2001): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 22, 1527-1560.
- 74 Rose, H., Low, H., Dewar, E., Bukrinsky, M., Hoy, J., Dart, A., Sviridov, D. (2013): The effect of HIV infection on atherosclerosis and lipoprotein metabolism: A one year prospective study. *Atherosclerosis.* 229, 206-211.
- 75 Sani, M.U., Okeahialam, B.N. (2005): QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS. *J. Natl. Med. Assoc.* 97, 1657-1661.
- 76 Schuster, I., Thoni, G.J., Ederhy, S., Walther, G., Nottin, S., Vinet, A., Boccara, F., Khireddine, M., Girard, P.M., Mauboussin, J.M., Rouanet, I., Dautat, M., Cohen, A., Messner-Pellenc, P., Obert, P. (2008): Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am. J. Cardiol.* 101, 1213-1217.
- 77 Seaberg, E.C., Munoz, A., Lu, M., Detels, R., Margolick, J.B., Riddler, S.A., Williams, C.M., Phair, J.P., Multicenter AIDS Cohort Study. (2005): Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 19, 953-960.
- 78 Soliman, E.Z., Prineas, R.J., Roediger, M.P., Duprez, D.A., Boccara, F., Boesecke, C., Stephan, C., Hodder, S., Stein, J.H., Lundgren, J.D., Neaton, J.D. (2011): Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study. *J. Electrocardiol.* 44, 779-785.
- 79 Stein, D.S., Lyles, R.H., Graham, N.M., Tassoni, C.J., Margolick, J.B., Phair, J.P., Rinaldo, C., Detels, R., Saah, A., Bilello, J. (1997): Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and beta2-microglobulin. Multicenter AIDS Cohort Study. *J. Infect. Dis.* 176, 1161-1167.
- 80 Stein, J.H., Merwood, M.A., Bellehumeur, J.L., Aeschlimann, S.E., Korcarz, C.E., Underbakke, G.L., Mays, M.E., Sosman, J.M. (2004): Effects of pravastatin on lipoproteins and endothelial function in patients receiving human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Am. Heart J.* 147, E18.

- 81 Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr, W.M., Lundgren, J.D., Neaton, J.D., Gordin, F., Abrams, D., Arduino, R.C., Babiker, A., Burman, W., Clumeck, N., Cohen, C.J., Cohn, D., Cooper, D., Darbyshire, J., Emery, S., Fatkenheuer, G., Gazzard, B., Grund, B., Hoy, J., Klingman, K., Losso, M., Markowitz, N., Neuhaus, J., Phillips, A., Rappoport, C. (2006): CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* 355, 2283-2296.
- 82 Sundstrom, J.B., Mosunjac, M., Martinson, D.E., Bostik, P., Donahoe, R.M., Gravanis, M.B., Ansari, A.A. (2001): Effects of norepinephrine, HIV type 1 infection, and leukocyte interactions with endothelial cells on the expression of matrix metalloproteinases. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 17, 1605-1614.
- 83 UN AIDS (2014): World AIDS Day 2014 Report - fact sheet; <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014/factsheet>
- 84 Vaishnav, Y.N., Wong-Staal, F. (1991): The biochemistry of AIDS. *Annu. Rev. Biochem.* 60, 577-630.
- 85 Walli, R., Herfort, O., Michl, G.M., Demant, T., Jager, H., Dieterle, C., Bogner, J.R., Landgraf, R., Goebel, F.D. (1998): Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 12, F167-73.
- 86 Yousuf, O., Mohanty, B., Martin S., Joshi, P., Blaha, M., Nasir, K., Blumenthal, R., Budoff, M. (2013): High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 62, 397-408

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Robert Koch-Institut (2014): HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten der Schätzung:

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile, 20.03.2016

Tabelle 1.3: Dube, M.P., et al. (2008): Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature. *Circulation*. 118, e36-40.

Tabelle 1.4: Neumann, T. (2008): HIV, AIDS and the cardiovascular risk. *Internist (Berl)*. 49, 429-30, 432-5.

Tabelle 3.1: Zentrallabor des Universitätsklinikum Essen (2015): Referenzwerteverzeichnis:

<http://www.uk-essen.de/zentrallabor/neu/zenlabhp/media/files/Referenzwerteverzeichnis.pdf>, 28.04.2016

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.2 und 1.3: UNAIDS (2015): Juli 2015, Core Epidemiology Slides, <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/slides>, 20.03.2016

Abbildung 1.4: Georg Behrens (2011): Fettverteilungsstörung: Gestern, heute und morgen
http://www.hivandmore.de/archiv/2011-1/FoBi_Fettvertei.shtml, 20.08.2014

8 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6-Minute Walk Test
ACE	Angiotensin Converting Encym
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AT1-Ant	Angiotensinrezeptorantagonisten
AV	atrioventricular
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptid
CABG	coronary artery bybass graft
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD4	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
D:A:D	Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs
EKG	Elektrokardiogramm
EPSS	E point septal separation
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High-Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
IVDU	Intravenous Drug Abuse
JNC	Joint National Committee

KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	left atrium
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel
LVDED	Left ventricular diameter (enddiastolic)
LVDES	Left ventricular diameter (endsystolic)
ml	Milliliter
MSM	Men having Sex with Men
NNRTI	Non Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI	Nucleosid Reverse Transcriptase Inhibitor
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PI	Proteaseinhibitor
RA	right atrium
RV	right ventricle
RR	Riva-Rocci (Blutdruck)
sPAP	systolic pulmonary artery pressure
WHO	World Health Organization

Auszüge aus den Patienteninformationsbögen zur HIV-HEART Studie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz



Eine Reihe von Untersuchungen wird im Zuge Ihrer Behandlung unabhängig von einer Studienteilnahme durchgeführt. Diese erfolgen nach den derzeit üblichen Standards und werden von Ihrem Arzt im Rahmen des üblichen ärztlichen Aufklärungsgesprächs mit Ihnen besprochen.

Darüber hinaus werden einige Untersuchungen zu Herz-Kreislauferkrankungen ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt. Hierzu zählen eine umfassende Untersuchung ihrer Herz-Kreislauffunktion. Dies beinhaltet neben der Messung von Puls und Blutdruck auch die Messung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens im Ruhezustand durch ein Elektrokardiogramm (EKG).

Außerdem wird eine Echokardiographie durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Untersuchung des Herzens mit Hilfe von Ultraschall. Hierbei wird Ihnen von außen auf den vorderen Brustkorb ein Gel aufgetragen und mittels eines sogenannten Schallkopfes kann eine bildhafte Darstellung Ihres Herzens wiedergegeben werden.

Zusätzlich wird ein 6-minütiger Gehtest durchgeführt. Er dient dazu, Ihre Belastbarkeit zu testen, indem Sie 6 Minuten lang in normalem Tempo gehen. Dabei wird gemessen, wie viele Meter Sie in dieser Zeit zurückgelegt haben und ob dadurch körperliche Belastungssymptome aufgetreten sind.

Ein ausführlicherer Belastungstest wird anschließend auf einem Fahrradergometer durchgeführt. Bei diesem sogenannten Belastungs-EKG, werden wie beim Ruhe-EKG Ihre Herzströme gemessen jedoch unter körperlicher Anstrengung.

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet neben einer körperlichen Untersuchung auch eine schriftliche Befragung hinsichtlich allgemeiner Personenangaben, dem Gesundheitszustand und Angaben zu bisherigen Erkrankungen. Im Rahmen der Studienteilnahme wird darüber hinaus eine Blutentnahme, die im Zuge Ihrer Diagnostik und/oder Therapie ohnehin stattfindet, durchgeführt. Die Blutprobe dient zur Bestimmung routinemäßiger Laborparameter am Universitätsklinikum Essen.

Zeitlicher Aufwand

Der zeitliche Aufwand für die Abklärungsuntersuchung inklusive Untersuchungen zur Herz-Kreislauffunktion, Befragung, körperlicher Untersuchung beträgt ca. 1 1/2 -2 Stunden.

Gibt es Risiken, Beschwerden oder Begleiterscheinungen?

Die Entnahme einer Blutprobe ist grundsätzlich nur mit einem geringen Risiko verbunden. An der Einstichstelle kann es zu leichten Schmerzen kommen oder es kann ein blauer Fleck (Bluterguss) entstehen, der evtl. einige Tage sichtbar bleibt. In äußerst seltenen Fällen kann auch die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose), einer örtlich begrenzten Entzündung oder einer Entzündung an der Einstichstelle auftreten. Auch eine Verletzung der Nerven im Bereich der Einstichstelle ist in seltenen Fällen möglich.

Bei der Belastungsuntersuchung auf dem Fahrradergometer können durch die körperliche Belastung bei herzkranken Patienten zu Unregelmäßigkeiten der Herzschlagfolge (Herzrhythmusstörungen), Herzschmerzen (Angina pectoris) oder Luftnot auftreten. In seltenen Fällen kann es zu schwerwiegenden Herz-Kreislaufstörungen kommen, die eventuell Wiederbelebungsmaßnahmen erfordern können.

Sollten Sie gesundheitlich so sehr eingeschränkt sein, dass eine Untersuchung auf einem Fahrradergometer für Sie überdurchschnittlich belastend ist, bitten wir Sie dieses Ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen, da in diesem Fall auf einen Belastungstest verzichtet werden muss um Überbeanspruchungen zu vermeiden. Falls Sie schwanger sind dürfen Sie an dieser Studie nicht teilnehmen.

Einwilligungserklärung

„Herz-Kreislaufkrankungen bei HIV-infizierten Personen“

- Hiermit erkläre ich, dass ich mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, die Tragweite und die Risiken der Teilnahme an der Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der/dem Ärztin/Arzt zu klären. Ich habe insbesondere alle Punkte der mir vorgelegten Patienteninformation zur Kenntnis genommen und verstanden. Über den Studienablauf, meine Rechte und Pflichten bin ich informiert worden. Eine Ausfertigung der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
- Meine Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann.
- Ich verzichte hiermit auf die möglicherweise entstehenden wirtschaftlichen Verwertungs- und Urheberrechten an den mir entnommenen Proben und den gewonnenen Daten. Meine Persönlichkeitsrechte (insbesondere mein Recht auf Auskunft, Berichtigung, Widerspruch gegen die Weiterverarbeitung, Sperrung und Löschung meiner Daten sowie Vernichtung meiner Körpersubstanzen) bleiben hiervon unberührt.
- Ich erkläre mein Einverständnis zur Teilnahme an der o.g. Studie und zur Verarbeitung meiner Daten sowie zur Übermittlung meiner persönlichen Daten an die Kenndatenbank gemäß vorliegender Patienteninformation.
- Ferner willige ich darin ein, dass meine verschlüsselten Daten an die Studien-Kooperationspartner des Kompetenznetzes übermittelt werden, sofern diese für ein konkretes wissenschaftliches Projekt im Rahmen der wissenschaftlichen Erforschung der Herzinsuffizienz die schriftliche Zustimmung der für sie zuständigen Ethikkommission vorlegen.
- Mein Hausarzt sowie ggf. Ärzte, die an der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen bei mir beteiligt waren dürfen über meine Teilnahme an dieser Studie informiert werden, um ggf. weitere Informationen über meinen Krankheitsverlauf zu erhalten und in der Studie berücksichtigen zu können.
- Eine Kopie der Versicherungsbedingungen und der Versicherungspolice habe ich erhalten.

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Geburtsort: _____

_____/_____

Ort, Datum (vom Patienten auszufüllen)

Unterschrift der Patientin / des Patienten

Tabelle A1: Charakterisierung der HIV-HEART-Population

Variable	Häufigkeit
Ethnische Herkunft	
<ul style="list-style-type: none"> • Kaukasisch • Afrikanisch • Asiatisch • Andere Herkunft 	755 = 89,0 % 69 = 8,1 % 17 = 2,0 % 7 = 0,8 %
Geschlecht	83,5 % Männer 16,5 % Frauen
Alter	44 ± 10 Jahre
Größe	1,76 ± 0,09 m
Gewicht	74,9 ± 13,4 kg
Herzfrequenz	70,7 ± 12,2 /Min
RR systolisch	128,4 ± 20,7 mmHg
RR diastolisch	83,1 ± 12,3 mmHg
Übertragungsweg	
<ul style="list-style-type: none"> • MSM • hetero • IVDU • Transfusion • Epidemiegebiet 	507 = 61,6 % 164 = 19,9 % 77 = 9,4 % 19 = 3,4 % 56 = 6,8 %
Viruslast	17581 ± 54168 Kopien
CD4-Zellzahl	506 ± 298 /µl
Ratio CD4/CD8	0,61 ± 0,53
Antiretrovirale Medikamente eingenommen	726 = 85,3 %
Belastungsdyspnoe	156 = 18,4 %
Pathologische Herzgeräusche	18 = 2,1 %
Lebervergrößerung	156 = 18,4 %
Ödeme	36 = 4,2 %
Pulmonale Rasselgeräusche	76 = 9,0 %
Raucher	447 = 52,7 %
Ex-Raucher	161 = 19,0 %
Diabetes mellitus	42 = 5,0 %
Hypertonus	178 = 21,0 %
Hyperlipidämie	538 = 63,4 %
Lipodystrophie	234 = 27,8 %
Hyperurikämie	194 = 22,9 %
Myokardinfarkt in Familie < 60 Jahre	154 = 18,2 %
Herzinsuffizienz	25 = 2,9 %
Kardiomyopathie	13 = 1,5 %

KHK	44 = 5,2 %
Zustand nach Synkope	29 = 3,4 %
CMV-Infektion	59 = 7,0 %
COPD	75 = 8,9 %
Depression	137 = 16,2 %
Chr. Hep. B	248 = 29,3 %
Chr. Hep. C	88 = 10,4 %
Prim. pulm. Hypertonie	3 = 0,4 %
Leberzirrhose	11 = 1,3 %
Malignom	72 = 8,5 %
Triglyzeride	224,4 ± 205,6 mg/dl
Gesamtcholesterin	207,3 ± 48,9 mg/dl
HDL-Cholesterin	49,2 ± 17,2 mg/dl
Harnsäure	5,7 ± 1,2 mg/dl
Kreatinin	1,1 ± 0,5 mg/dl

Tabelle A2: kardiovaskuläre Ereignisse in der HIV-HEART Population

Patient	Kardiovaskuläre Intervention	Art der Intervention	Z.n. Myokardinfarkt	Zerebrovaskuläres Ereignis	Tod
1	X				
2			X		
3	X	PCI CABG	X		
4	X	PCI Klappenersatz			X
5	X	PCI RVPM Defi			
6	X	BVPM Defi Rea			
7	X	CABG	X		
					X
9	X	Defi			
			X		
11	X	PCI	X	X	
12	X	PCI			
13	X	PCI	X		

14	X			
15	X	PCI		
		RVPM		
16	X	RVPM		
17	X	PCI		
18	X	PCI		
19	X	PCI		
		REA		
20			X	
22	X	PCI		
23	X	PCI		
24	X	PCI		
25	X			
26			X	
27				X
28			X	X
29	X			
30	X	PCI		
31				X
32			X	
33				X
34			X	
35		PCI	X	
36			X	
37			X	
38			X	
39			X	
40	X	RVPM		
41			X	
42	X	PCI		
43			X	
44	X	PCI		
45	X	PCI		
46	X	CABG		
		Defi		
47			X	
48			X	
49				X
50			X	
51			X	
52	X	PCI		

53	X	CABG PCI		
54	X	PCI		
55	X	RVPM		
56				
57	X	Klappenersatz		X
58	X	PCI		
59	X	CABG		
60				X
61	X	PCI	X	
Fälle	37		21	19
				14

PCI= perkutane Koronarintervention, CABG=coronary artery bypass graft, BVPM= biventrikulärer Schrittmacher, RVPM= rechtsventrikulärer Schrittmacher

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Till Neumann für die Bereitstellung des Themas und die intensive Betreuung während der Erstellung meiner Promotion bedanken.

Ferner möchte ich meinen Eltern für ihre Unterstützung und Motivation während der gesamten Bearbeitungszeit herzlich danken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.