

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)

- Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink -

## **Mortalität und stationäre Aufnahmen bei HIV-positiven Patienten eines HIV-Zentrums**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Elisabeth Hedwig Rzymelka  
aus Arnsberg/Westf.

Hamburg 2011

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.03.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. H.-J. Stellbrink**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. J. van Lunzen**

# INHALT

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1	Geschichte der HIV-Infektion .....	1
1.2	Epidemiologie der HIV-Infektion .....	1
1.3	Therapie der HIV-Infektion .....	2
1.4	Fragestellung und Zielsetzung .....	3
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>5</b>
2.1	Patientenkollektiv .....	5
2.2	Epidemiologische Parameter .....	5
2.3	Klinische Parameter .....	6
2.4	Laborparameter .....	7
2.5	Stationäre Aufnahmen .....	7
2.6	Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus Deutschland .....	8
2.7	Statistische Methoden .....	9
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>10</b>
3.1	Patientenkollektiv .....	10
3.2	Klinische Parameter .....	11
3.3	Laborparameter .....	12
3.4	Mortalität .....	13
3.5	Vergleich der Mortalität mit der deutschen Allgemeinbevölkerung .....	14
3.6	Überlebenszeitanalysen .....	17
3.6.1	<i>Univariate Analyse</i> .....	17
3.6.2	<i>Multivariate Analyse</i> .....	20
3.7	Stationäre Aufnahmen .....	21
3.8	Inzidenz stationärer Aufnahmen .....	22
3.9	Rate stationärer Behandlungstage .....	27
3.10	Durchschnittliche stationäre Verweildauer in Deutschland .....	29
3.11	Vergleich der Erstvorstellungs-Jahresgruppen .....	30
3.11.1	<i>Epidemiologische Parameter</i> .....	30
3.11.2	<i>Klinische Parameter</i> .....	32
3.11.3	<i>Laborparameter</i> .....	33
3.11.4	<i>Stationäre Aufnahmen</i> .....	38

3.12	Vergleich der ART-Gruppen .....	39
3.12.1	<i>Epidemiologische Parameter</i> .....	39
3.12.2	<i>Klinische Parameter</i> .....	40
3.12.3	<i>Laborparameter</i> .....	40
3.12.4	<i>Stationäre Aufnahmen</i> .....	41
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>48</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>49</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>56</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>57</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>59</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>60</b>
	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>61</b>
	<b>EIDESTÄTTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>62</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Geschichte der HIV-Infektion

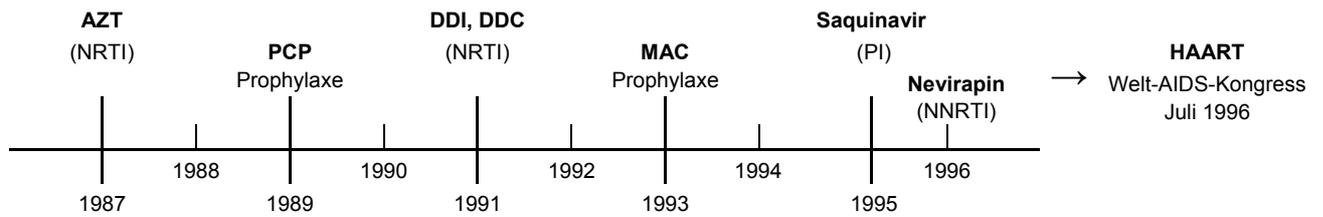
Im Frühjahr 1981 berichtete die amerikanische Gesundheitsbehörde CDC (Centers for Disease Control and Prevention) über eine Häufung seltener opportunistischer Erkrankungen wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien und Kaposi-Sarkomen bei zuvor gesunden homosexuell aktiven Männern (CDC 1981a; CDC 1981b; M. S. Gottlieb et al. 1981; K. Hymes et al. 1981; H. Masur et al. 1981; F. P. Siegal et al. 1981). Aufgrund einer deutlich verminderten T-Helfer-Zellzahl bei allen Betroffenen wurde das Krankheitsbild 1982 erstmals als erworbenes zelluläres Immundefizienz-Syndrom beschrieben (engl.: acquired immune deficiency syndrome, AIDS) (CDC 1982). Bereits 1983 gelang es Montagnier und Mitarbeitern (Institut Pasteur, Paris) ein als 'Lymphadenopathy-Associated Virus' (LAV) bezeichnetes Retrovirus zu isolieren (F. Barre-Sinoussi et al. 1983), dessen kausaler Zusammenhang mit AIDS ein Jahr später nachgewiesen werden konnte (F. Brun-Vezinet et al. 1984). Zeitgleich entdeckten im Jahr 1984 Gallo und Mitarbeiter (National Cancer Institute der USA, Bethesda) das 'Human T-Lymphotropic Virus, Type III' (HTLV III) (M. Popovic et al. 1984) und eine unabhängige Forschergruppe in San Francisco das 'AIDS-Associated Retrovirus' (ARV) (J. A. Levy et al. 1984). Eine einheitliche Bezeichnung als 'Human Immunodeficiency Virus' (HIV) wurde 1986 vom Internationalen Komitee für Virustaxonomie festgelegt (K. CASE 1986).

## 1.2 Epidemiologie der HIV-Infektion

Seit Beginn der Epidemie Anfang der 80er Jahre infizierten sich nach Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 91.000 Personen mit dem HI-Virus (Robert Koch-Institut 2010). Die Anzahl der Neuinfektionen erhöhte sich, nach einer deutlichen Zunahme zwischen 2001 und 2006 (Robert Koch-Institut 2011b), in den vergangenen Jahren nur noch geringfügig (Robert Koch-Institut 2009). Ende 2010 lebten bei einer geschätzten Anzahl von 3.000 Neuinfektionen rund 70.000 Personen mit HIV/AIDS in Deutschland, von denen 57% eine antiretrovirale Therapie einnahmen. Im Jahr 2010 erkrankten 760 Personen an AIDS, und 550 HIV-Infizierte verstarben (Robert Koch-Institut 2010). Bezogen auf die Gesamtpatientenanzahl nahm der prozentuale Anteil von Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), seit 2001 kontinuierlich zu und bildete im Jahr 2010 mit 68% weiterhin die größte Risikogruppe aller HIV-Erstdiagnosen (Robert Koch-Institut 2010; Robert Koch-Institut 2011a). Dieser relative Anstieg beruht jedoch auch auf einer Reduktion anderer Übertragungsrisiken, wie der Übertragung durch intravenösen Drogenkonsum oder durch Blutprodukte.

### 1.3 Therapie der HIV-Infektion

Die HIV-Infektion ist medikamentös behandelbar, aber auch 25 Jahre nach Ausbruch der Epidemie ist eine Heilung der Erkrankung nicht möglich (G. Herold et al. 2010; C. Hoffmann et al. 2010b). Als erste Substanz zur antiretroviralen Therapie wurde 1987 von der U.S. Food and Drug Administration Zidovudin (ZDV, auch: Azidothymidin, AZT) aus der Gruppe der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zugelassen (FDA 2009a; M. A. Fischl et al. 1987). Ein Überlebensvorteil für Patienten mit ZDV als Monotherapie konnte in fortgeschrittenen (M. A. Fischl et al. 1987), nicht aber in frühen Erkrankungsstadien nachgewiesen werden (J. D. Hamilton et al. 1992; P. A. Volberding et al. 1995). Durch die Einführung von Prophylaxen gegen opportunistische Infektionen, wie Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien (PCP) und Mycobakterium-avium-complex (MAC) konnte in den folgenden Jahren die Prognose von HIV-positiven Patienten deutlich verbessert werden (CDC 1989; CDC 1993; R. Walensky et al. 2006). Im Zeitraum von 1991 bis 1995 wurden vier weitere Nukleosidanaloga zugelassen, die häufig als sequenzielle Monotherapie eingesetzt wurden, jedoch erst in der Kombination mit ZDV zu einer verbesserten Wirkung führten (A. C. Collier et al. 1993; DELTA 1996; S. M. Hammer et al. 1996; M. Ragni et al. 1995; S. Staszewski et al. 1996). Im Anschluss an die Zulassung zweier weiterer Medikamentenklassen, der Proteaseinhibitoren (PI) (D. W. Cameron et al. 1998; FDA 2009b; C. Hoffmann et al. 2010b) und der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) (FDA 2009b) wurde seit dem XI. Internationalen AIDS Kongress in Vancouver 1996 die Kombination von drei Substanzen, meistens aus mindestens zwei Substanzklassen, zu einer 'hoch aktiven antiretroviralen Therapie' (HAART) empfohlen (Deutsche AIDS-Hilfe 1996; M. Vogel et al. 2010) (Abb.1). 1998 wurde Efavirenz zugelassen, das sich seitdem aufgrund seiner antiretroviralen Wirksamkeit und Verträglichkeit als therapeutischer Standard etabliert hat (S. Staszewski et al. 1999). Die Einführung dieser hochaktiven antiretroviralen Therapie führte infolge sinkender Morbidität und Mortalität zu einer deutlichen Prognoseverbesserung von HIV-infizierten Personen (R. S. Hogg et al. 1999; A. Mocroft et al. 2000; F. J. Palella et al. 2004; F. J. Palella et al. 1998; Rodriguez BV et al. 2002; The EuroSIDA study group et al. 2004). Im Gefolge erhöhte sich das durchschnittliche Lebensalter der Erkrankten zwischen 1996 und 2009 bei Männer von 41,6 auf 50,7 Jahre und bei Frauen von 37,9 auf 44,5 Jahre (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011b; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011c).



- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| AZT = Azidothymidin                  | NRTI = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren        |
| PCP = Pneumocystis-carinii-Pneumonie | MAC = Mycobacterium-avium-complex                              |
| DDI = Didanosin                      | PI = Protease Inhibitor  |
| DDC = Zalcitabin                     | NNRTI = Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren |

Abb. 1: Zeitliche Entwicklung der antiretroviralen Therapie

#### 1.4 Fragestellung und Zielsetzung

In internationalen Kohorten-Analysen konnte gezeigt werden, dass sich Morbidität und Mortalität von HIV-infizierten Patienten mit Einführung der antiretroviralen Therapie und der antiinfektiösen Prophylaxe deutlich reduziert haben (ART-CC 2008; A. Mocroft et al. 2000; F. Palella et al. 1998; The EuroSIDA study group et al. 2004). Es muss also auch bei gleich bleibender HIV-Inzidenz mit einer Zunahme der HIV-Prävalenz gerechnet werden, auf die sich das Gesundheitssystem durch Bereitstellung von Ressourcen im Hinblick auf Kosten und spezialisierte Behandlungsmöglichkeiten vorbereiten muss. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit sich in einem industrialisierten Land wie Deutschland mit einem niederschweligen Zugang auch zu hochspezialisierten Gesundheitsdienstleistungen die Mortalität HIV-positiver Patienten bereits der der Allgemeinbevölkerung angenähert hat. Ein Ziel der Arbeit ist daher, die Veränderung der Mortalität in dem Zeitraum von 1984 bis 2010 zu analysieren, insbesondere im Hinblick auf die Fragen, ob sich die Mortalität unter den seit 1998 optimalen Therapiebedingungen weiter reduziert hat, ob unter den gegenwärtigen therapeutischen Gegebenheiten weiterhin eine erhöhte Sterblichkeit HIV-positiver Patienten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung besteht und welche Faktoren prädiktiv sind.

Ein weiterer Aspekt der Nutzung von Ressourcen ist der Bedarf an stationären Behandlungsmöglichkeiten. Dabei spielen in Deutschland im Vergleich mit anderen Ländern weitere Faktoren eine Rolle: Zusätzlich zur allgemeinen Verlagerung der Therapie auch komplexer Erkrankungen in den ambulanten Bereich üben in Deutschland der allgemeine Druck zur Kostenreduktion in Krankenhäusern und die Veränderung des Entgeltsystems für die stationäre Behandlung mit Einführung der diagnosebezogenen Fallpauschalen (Diagnosis related groups = DRG) einen Druck zu einer strengeren Indikationsstellung für stationäre Aufnahmen aus. Die

Arbeit geht daher auch der Frage nach der Entwicklung des stationären Behandlungsbedarfs im gleichen Zeitraum nach. Des Weiteren wird der stationäre Behandlungsbedarfs im Hinblick auf eine mögliche Verschiebung der Aufnahmeindikationen weg von HIV-bedingten Aufnahmen und hin zu nicht HIV-bedingten Aufnahmeindikationen analysiert.

Die Analyse erfolgt an der prospektiv geführten Behandlungsdatenbank des Infektionsmedizinischen Centrums Hamburg (ICH), eines der größten deutschen Behandlungszentren für HIV-Infizierte, das als Gemeinschaftspraxis mit acht HIV-Spezialisten betrieben wird und eng mit den stationären Behandlungszentren in Hamburg zusammenarbeitet.

## 2 MATERIAL UND METHODIK

### 2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende retrospektive Arbeit wurden die Behandlungsdaten von HIV-infizierten Patienten des Infektionsmedizinischen Centrums Hamburg (ICH) ausgewertet, die sich im Zeitraum von 1984 bis Ende 2010 erstmalig ambulant vorstellten. Die Behandlungsdatenbank des ICH wird prospektiv geführt. Sofern ausreichend detailliert zugänglich, werden auch retrospektive Daten (z.B. Datum der Diagnose, opportunistische Erkrankungen, antiretrovirale Therapie) erfasst. Alle HIV-positiven Patienten wurden unabhängig von ihrem stationären Versorgungsbedarf in die Analyse eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum eines Patienten begann jeweils zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Praxis. Als Endpunkt galt entweder der Tod des Patienten, sein letzter dokumentierter Laborwert oder das Entlassungsdatum des letzten stationären Aufenthaltes. Das Patientenkollektiv wurde in Abhängigkeit vom Erstvorstellungszeitpunkt in fünf Jahresgruppen eingeteilt (Tabelle 1).

*Tabelle 1: Einteilung der Erstvorstellungs-Jahresgruppen*

Merkmal	Kategorie
Erstvorstellungs-Jahresgruppe	bis 1996
	1996 - 1999
	2000 - 2002
	2003 - 2005
	nach 2005

### 2.2 Epidemiologische Parameter

Für jeden Patienten wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum, die ethnische Zugehörigkeit, das Diagnosedatum der HIV-Infektion sowie der Hauptinfektionsrisikofaktor ausgewertet. Das Alter wurde zunächst für den Zeitpunkt der Erstvorstellung berechnet und in vier Altersgruppen unterteilt (Tabelle 2). Zum besseren Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus Deutschland wurden die Altersgruppen dieser Arbeit denen der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes gegenübergestellt (ab dem 20. Lebensjahr bis zum 90. Lebensjahr in 5-Jahresabständen). Verstarb ein Patient im Verlauf der Beobachtung wurde zusätzlich das Alter zum Todeszeitpunkt berechnet.

Tabelle 2: Einteilung epidemiologischer Parameter

Merkmal	Kategorie
<b>Geschlecht</b>	männlich
	weiblich
	transsexuell
<b>Alter</b>	unter 20 Jahre
	20 - 39 Jahre
	40 - 59 Jahre
	über 60 Jahre
<b>Ethnizität</b>	kaukasisch
	afrikanisch oder afro-amerikanisch
	asiatisch
	hispanisch
	andere
<b>Infektionsrisiko</b>	berufliche Exposition
	Bluttransfusion
	Hämophilie
	heterosexuelle Kontakte
	homo-/bisexuelle Kontakte
	i.v. Drogengebrauch
	Pattern II (*)
	prä-/perinatale Infektion
	sonstige Infektionswege
	unbekannte Ursache

(\* Patienten aus Hochendemiegebieten)

### 2.3 Klinische Parameter

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurde die CDC-Klassifikation mit den Kategorien A, B und C erfasst. In Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie (ART) wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, die bereits vor der Erstvorstellung eine ART eingenommen hatten, bildeten die 'ART-vorbehandelte' Gruppe. Patienten, die vor Erstvorstellung noch nicht mit einer ART begonnen hatten, wurden der 'ART-naiven' Gruppen zugeordnet. Im Falle eines ART-Beginns bei oder nach Erstvorstellung wurde die Dauer von der Erstvorstellung bis zum ART-Beginn berechnet.

In die Analyse von Überlebenszeit, Mortalität und stationären Aufnahmen wurden alle Patienten bis zum Erreichen des Ereignisses bzw. bei Nicht-Eintreten des Ereignisses, dem letzten dokumentierten Laborwert oder dem letzten Entlassungsdatum einbezogen. Todesursachen wurden nicht analysiert, da sie nicht validiert erfasst worden waren.

## 2.4 Laborparameter

Die CD4-Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l) und die Konzentration der HIV-RNA im Plasma („Viruslast“, in Kopien/ml) wurden bei Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme analysiert. Werte, die weiter als 84 Tage vor Erstvorstellung lagen, wurden ausgeschlossen. Zur Logarithmierung der Viruslast wurden alle Werte zwischen 0 und 49 c/ml konservativ als '50 c/ml' bzw. 'log 1,69 c/ml' zusammengefasst. Anhand dieser Werte erfolgte eine Einteilung in CD4-Zellzahl- und Viruslast-Gruppen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der CD4-Zellzahl(n/ $\mu$ l) und der Viruslast(c/ml)

Merkmal	Kategorie
<b>CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung (n/<math>\mu</math>l)</b>	unter 200
	200-349
	350 - 500
	über 500
<b>Viruslast bei Erstvorstellung (c/ml)</b>	unter 100
	100 - 999
	1.000 - 9.999
	über 10.000
<b>CD4-Zellzahl bei stationärer Aufnahme (n/<math>\mu</math>l)</b>	unter 200
	200-349
	350 - 500
	über 500
<b>Viruslast bei stationärer Aufnahme (c/ml)</b>	unter 100
	100 - 999
	1.000 - 9.999
	über 10.000

## 2.5 Stationäre Aufnahmen

Stationäre Aufnahmen vor Erstvorstellung wurden nicht analysiert, da eine vollständige Erfassung nicht zu gewährleisten war. Jede stationäre Aufnahme nach Erstvorstellung wurde anhand der Krankenunterlagen bzw. des Entlassungsbriefes mit Datum und Aufnahmegrund erfasst. Ausgeschlossen wurden Aufnahmen, die vor Ablauf von 24 Stunden endeten (z.B. ambulante Notfallvorstellungen im Krankenhaus) sowie alle Aufnahmen in Rehabilitations- oder Hospiz-Einrichtungen. In Abhängigkeit vom Aufnahmegrund wurde jede stationäre Aufnahme zur groben Unterscheidung zwischen ‚HIV-assoziierten‘ und ‚nicht HIV-assoziierten‘ stationären Aufnahmen einer Kategorie zugeordnet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einteilung der stationären Aufnahmegründe

Merkmal	Kategorie	
Aufnahmegrund	HIV-assoziierte Indikationen (alle Erkrankungen aus den CDC-Kategorien B und C )	'HIV-assoziiert'
	andere Infektionen und Erkrankungen, die potentiell mit einer HIV-Infektion assoziiert sind (z.B. bakterielle Infektionen)	
	psychiatrische Indikationen und Suchterkrankungen	'nicht HIV-assoziiert'
	kardio-vaskuläre Indikationen	
	operative / andere Indikationen	
	onkologische Indikationen (außer AIDS-definierende Erkrankungen)	
	unbekannte Aufnahmegründe	

## 2.6 Vergleich der Ergebnisse mit Daten aus Deutschland

Die durchschnittlichen stationären Behandlungstage pro Aufnahme und die Anzahl der Todesfälle pro 100.000 PY (Person-Years = Personenjahre) konnten durch die Einbeziehung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes mit den zeitgleichen Veränderungen in der Gesamtpopulation der Bundesrepublik Deutschland verglichen werden. Die Angaben der Gesundheitsberichterstattung bezogen sich für den Zeitraum von 1980 bis 2009 auf alle Einwohner in Deutschland unabhängig von ihrer Herkunft und Nationalität. Die Anzahl der Todesfälle wurde für jede Altersgruppe (zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr in jeweils 5-Jahresabständen) für je 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Um die Vergleichbarkeit der Daten zu verbessern, wurde das aktuelle Alter der Patienten für jedes einzelne Jahr der Beobachtung zu Grunde gelegt, wobei der 30. Juni eines Jahres als Stichtag zur Berechnung des aktuellen Alters festgelegt wurde. Für jedes Jahr konnten so, in Analogie zur Einteilung der Gesundheitsberichterstattung, Altersgruppen gebildet werden und die Anzahl der Todesfälle pro 100.000 PY berechnet werden. Um die Veränderungen der Mortalität seit Einführung von Efavirenz (moderner Standard der HAART) zu analysieren, wurden in einem zweiten Ansatz nur die Patienten betrachtet, deren Erstvorstellung nach 1997 erfolgte.

## 2.7 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe einer eigens programmierten Extraktionsroutine aus der Access-basierten Verlaufsdatenbank extrahiert, auf Plausibilität überprüft sowie gegebenenfalls korrigiert oder gelöscht. Nach Pseudonymisierung erfolgten die statistischen Berechnungen mit dem Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS Version 17.0). Durch Berechnung statistischer Maßzahlen (arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung, Varianz, Standardfehler des Mittelwertes, Minimum, Maximum) sowie durch tabellarische und graphische Darstellung erfolgte die deskriptive Analyse. Dabei wurden bei der graphischen Darstellung teilweise fehlende Angaben ausgeschlossen. Alle metrisch skalierten Merkmale wurden mit Hilfe von statistischen Lage- und Streuungsmaßen (arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum), der Darstellung einer Gauß'schen Glockenkurve und des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine Normalverteilung überprüft. Bei den ausschließlich nicht normalverteilten untersuchten Merkmalen wurde bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test angewandt. Zur Überprüfung der stochastischen Unabhängigkeit zwischen nominal skalierten Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests durchgeführt. Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse konnten mit der Kaplan-Meier-Methode Überlebenskurven erstellt werden. Zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen mehreren Gruppen wurde bezüglich einer Einflussgröße der Log-rank-Test und zur simultanen Prüfung mehrerer prognostischer Einflussgrößen das Cox-Proportional-Hazards-Modell angewandt. Das Signifikanzniveau für statistische Tests wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Zur Analyse der zeitlichen Entwicklung von stationären Aufnahmefrequenzen, der stationären Aufenthaltsdauer sowie der Mortalität wurden die Ereignisse pro 1.000 PY oder gegebenenfalls pro 100.000 PY angegeben und die jeweiligen Konfidenzintervalle mit Hilfe des Software-Systems für interaktive Statistik 'JavaStat' berechnet (JavaStat 2011).

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientenkollektiv

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung betrug 36 Jahre (Min.-Max. 6 - 90 Jahre). Der Beobachtungszeitraum lag im Median bei 39 Monaten (Min.-Max. 0,03 - 294 Monate). Tabelle 5 listet die demographischen Basischarakteristika der Patienten auf. Der überwiegende Anteil war männlich, kaukasisch, bei Erstvorstellung zwischen 20 und 39 Jahre alt und gab als Hauptrisikofaktor homo- oder bisexuelle Geschlechtskontakte an.

Tabelle 5: *Epidemiologische Charakteristika des Patientenkollektivs*

Merkmal	Kategorie	Anzahl	Prozent
<b>Erstvorstellungs-Jahresgruppe</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	4.307	100,0%
	▪ bis 1996	1.114	25,9%
	▪ 1996 - 1999	983	22,8%
	▪ 2000 - 2002	633	14,7%
	▪ 2003 - 2005	686	15,9%
	▪ nach 2005	891	20,7%
<b>Geschlecht</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	4.307	100,0%
	▪ weiblich	524	12,2%
	▪ männlich	3.758	87,3%
	▪ transsexuell	25	0,6%
<b>Altersgruppe</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	4.307	100,0%
	▪ unter 20 Jahre	41	1,0%
	▪ 20 bis 39 Jahre	2.647	61,5%
	▪ 40 bis 59 Jahre	1.461	33,9%
▪ über 60 Jahre	158	3,7%	
<b>Ethnizität</b>	k. A.	1.187	27,6%
	Angaben	3.120	72,4%
	▪ kaukasisch	2.871	92,0%
	▪ afrikanisch oder afro-amerikanisch	158	5,1%
	▪ asiatisch	39	1,3%
	▪ hispanisch	43	1,4%
	▪ andere	9	0,3%
<b>Risiko</b>	k. A.	751	17,4%
	Angaben	3.554	82,6%
	▪ berufliche Exposition	17	0,5%
	▪ Bluttransfusion	38	1,1%
	▪ Hämophilie	47	1,3%
	▪ heterosexuelle Kontakte	213	6,0%
	▪ homo-/bisexuelle Kontakte	2.675	75,3%
	▪ i.v. Drogengebrauch	364	10,2%
	▪ Pattern II	193	5,4%
	▪ prä-/perinatale Infektion	6	0,2%
	▪ sonstige	1	0,0%

### 3.2 Klinische Parameter

Bei 79,3% der Patienten wurde die HIV-Infektion bereits vor Erstvorstellung diagnostiziert. Angaben zur CDC-Klassifikation lagen bei 76,2% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vor. Davon befanden sich 44% der Patienten im Stadium A, 30% im Stadium B und 26% im Stadium C. 3.383 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch keine ART ein. Hiervon wurde bei 62,5% nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,2 Monaten (Min.-Max. 0,0 - 204,4 Monate) mit einer ART begonnen. Über den gesamten Beobachtungszeitraum verstarben 758 (17,6%) der Patienten in einem medianen Alter von 43 Jahren (Min.-Max. 23 - 92 Jahre). (Tabelle 6)

Tabelle 6: Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Merkmal	Kategorie	Anzahl	Prozent
<b>Diagnosezeitpunkt</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	4.307	100,0%
	▪ <i>Diagnose vor Erstvorstellung</i>	3.416	79,3%
	▪ <i>Diagnose bei/nach Erstvorstellung</i>	891	20,7%
<b>ART bei Erstvorstellung</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	4.307	100,0%
	▪ <i>ART-vorbehandelt</i>	924	21,5%
	▪ <i>ART-naiv</i>	3.383	78,5%
<b>ART-Beginn nach Erstvorstellung</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	3.383	100,0%
	▪ <i>ART-Beginn</i>	2.116	62,5%
	▪ <i>kein ART-Beginn</i>	1.267	37,5%
<b>CDC-Klassifikation</b>	k. A.	1.026	23,8%
	Angaben	3.281	76,2%
	▪ <i>Stadium A</i>	1.445	44,0%
	▪ <i>Stadium B</i>	987	30,1%
	▪ <i>Stadium C</i>	849	25,9%
<b>Tod</b>	k. A.	0	0,0%
	Angaben	4.307	100,0%
	▪ <i>lebend</i>	3.549	82,4%
	▪ <i>verstorben</i>	758	17,6%

### 3.3 Laborparameter

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag bei 1.988 Patienten eine mediane CD4-Zellzahl von 336/ $\mu$ l (Min.-Max. 0,00 - 1.773/ $\mu$ l) und bei 1.464 Patienten eine mediane logarithmierte Viruslast von 4,45 c/ml (Min.-Max. 1,69 - 8,38 c/ml) vor. Bei den insgesamt 1.585 erfassten stationären Aufnahmen lag bei 1.336 Aufnahmen eine mediane CD4-Zellzahl von 384/ $\mu$ l (Min.-Max. 0,00 - 1.627/ $\mu$ l) und bei 1.062 Aufnahmen eine mediane logarithmierte Viruslast von 1,69 c/ml (Min.-Max. 1,69 - 6,52 c/ml) vor. (Abb. 2 und 3)

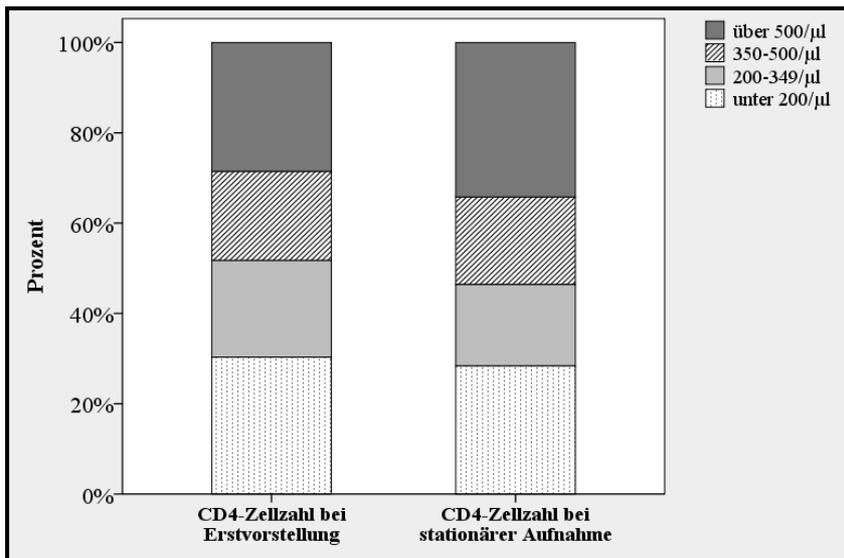


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der CD4-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme (fehlende Angaben ausgeschlossen: Erstvorstellung n =2391, stationäre Aufnahme n =3991)

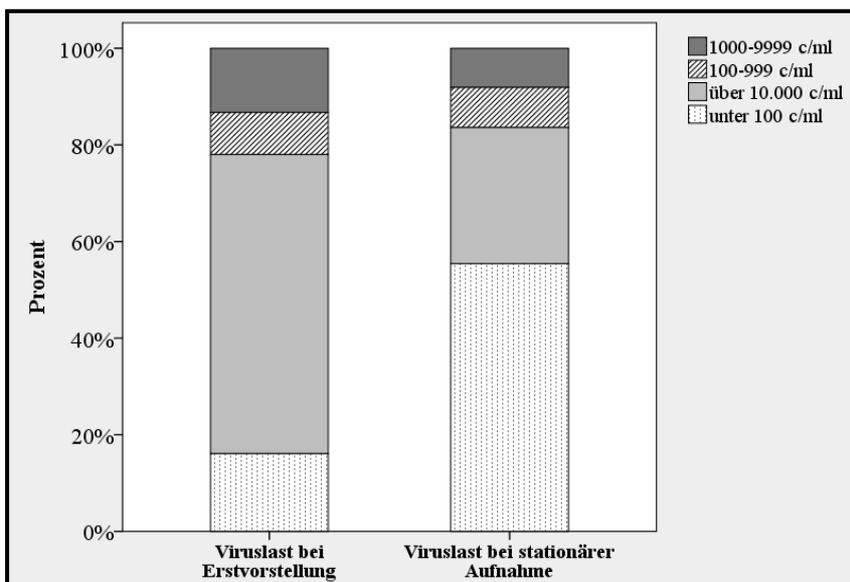


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Viruslast-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme (fehlende Angaben ausgeschlossen: Erstvorstellung n =2843, stationäre Aufnahme n =4065)

### 3.4 Mortalität

Die stärkste Reduktion der Mortalität zeigte sich sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch in der 'ART-naiven' Patientengruppe zwischen 1985 und 1988. Unabhängig von der Todesursache, Geschlecht, Alter oder Herkunft der Patienten nahm die Anzahl der Todesfälle in diesem Zeitraum im gesamten Patientenkollektiv von 541.543 auf 17.794 pro 100.000 PY und innerhalb der 'ART-naiven' Patientengruppe von 541.543 auf 17.800 pro 100.000 PY ab. Bis 1998 reduzierte sich die Mortalität im gesamten Patientenkollektiv weiter auf 2.431 pro 100.000 PY und bei den 'ART-naiven' Patienten auf 2.427 pro 100.000 PY. In den folgenden Jahren blieb in beiden Gruppen die Anzahl der Todesfälle weitestgehend unverändert (Abb. 4 und 5).

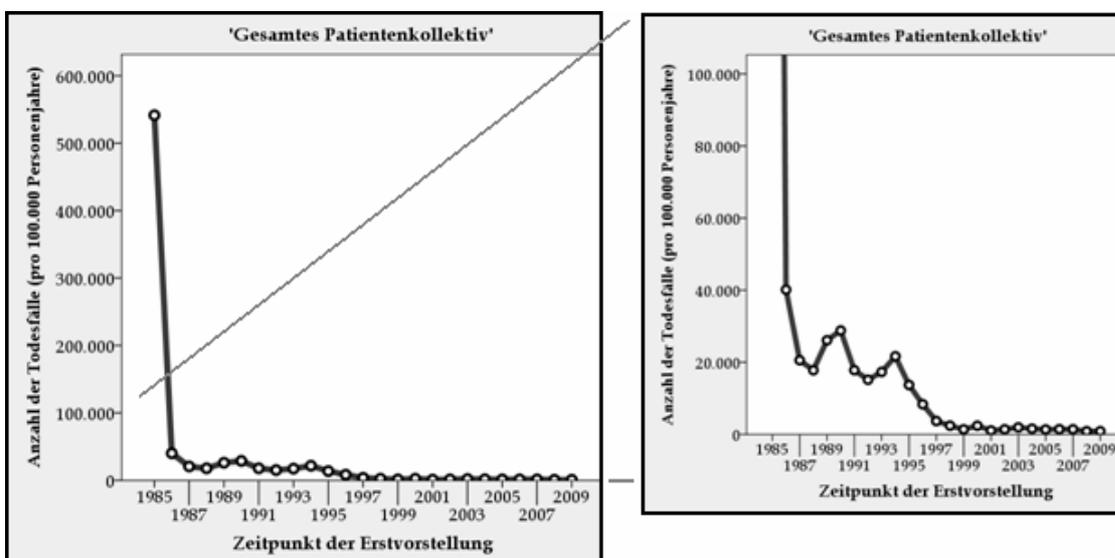


Abb. 4: Links: Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Personenjahre im gesamten Patientenkollektiv  
Rechst: Vergrößerte Darstellung ohne initialen Extremwert

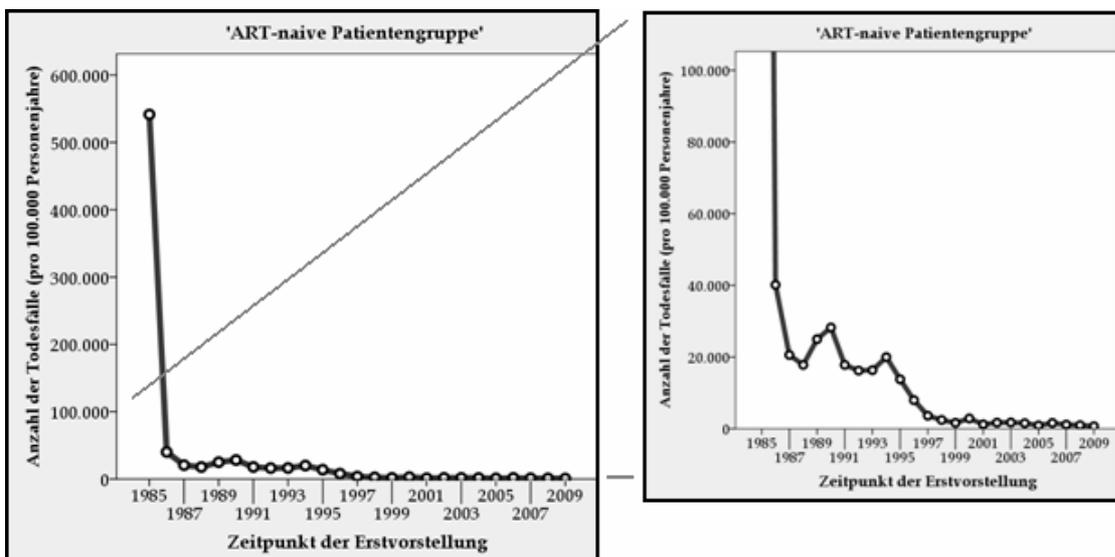


Abb. 5: Links: Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Personenjahre bei 'ART-naiven' Patienten  
Rechts: Vergrößerte Darstellung ohne initialen Extremwert

### 3.5 Vergleich der Mortalität mit der deutschen Allgemeinbevölkerung

Nach den aktuellen Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes reduzierte sich zwischen 1980 und 2004 die Mortalität in Deutschland unabhängig vom Geschlecht, Alter oder Herkunft der Personen von 1.216 auf 991 Todesfälle pro 100.000 PY und nahm in den folgenden vier Jahren auf 1.043 pro 100.000 PY zu (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011e; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011f) (Abb. 6).

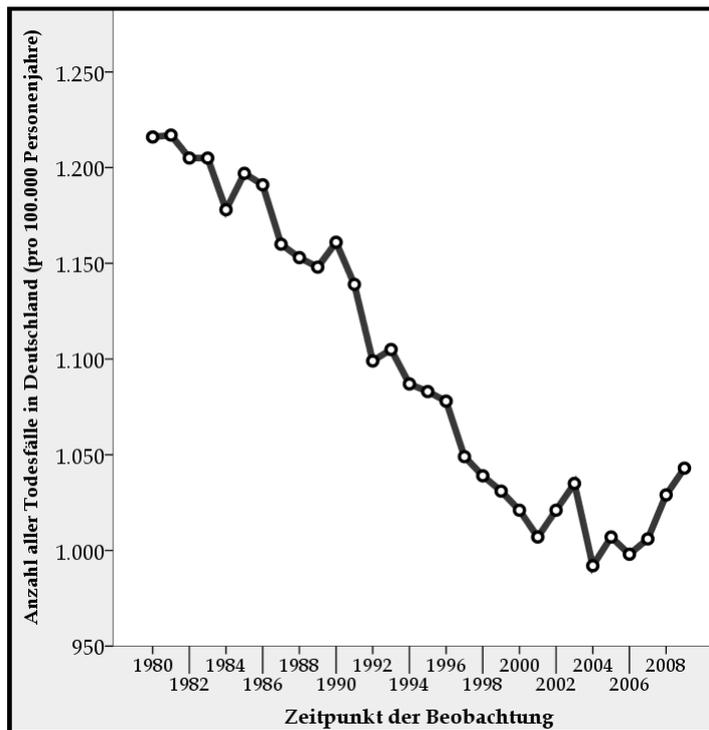


Abb. 6: Anzahl der Todesfälle in Deutschland pro 100.000 Personenjahre (unabhängig vom Geschlecht, Alter und Herkunft der Personen)

Für den Zeitraum von 1998 bis 2009 wurde die Anzahl der Todesfälle pro 100.000 PY für die jeweiligen Altersgruppen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und innerhalb der 'ART-naiven' Patientengruppe mit denen der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen. In dem angegebenen Zeitraum waren alle unter Beobachtung stehenden Patienten jünger als 85 Jahre, und in der Altersgruppe der 20 bis 24-Jährigen ereignete sich kein Todesfall. Mit steigendem Alter zeigte sich erwartungsgemäß in allen drei untersuchten Gruppen eine Zunahme der Mortalität. Zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr ereigneten sich sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch bei den 'ART-naiven' Patienten in jeder Altersgruppe deutlich mehr Todesfälle als in der deutschen Allgemeinbevölkerung (Abb. 7 und 8). Da Männer mit 87,3% aller Patienten deutlich überproportional im Patientenkollektiv vertreten waren, wurde eine separate Analyse der Männer durchgeführt, die jedoch keinen Unterschied zum Gesamtkollektiv zeigte (Abb. 9 und 10).

## Alle Patienten:

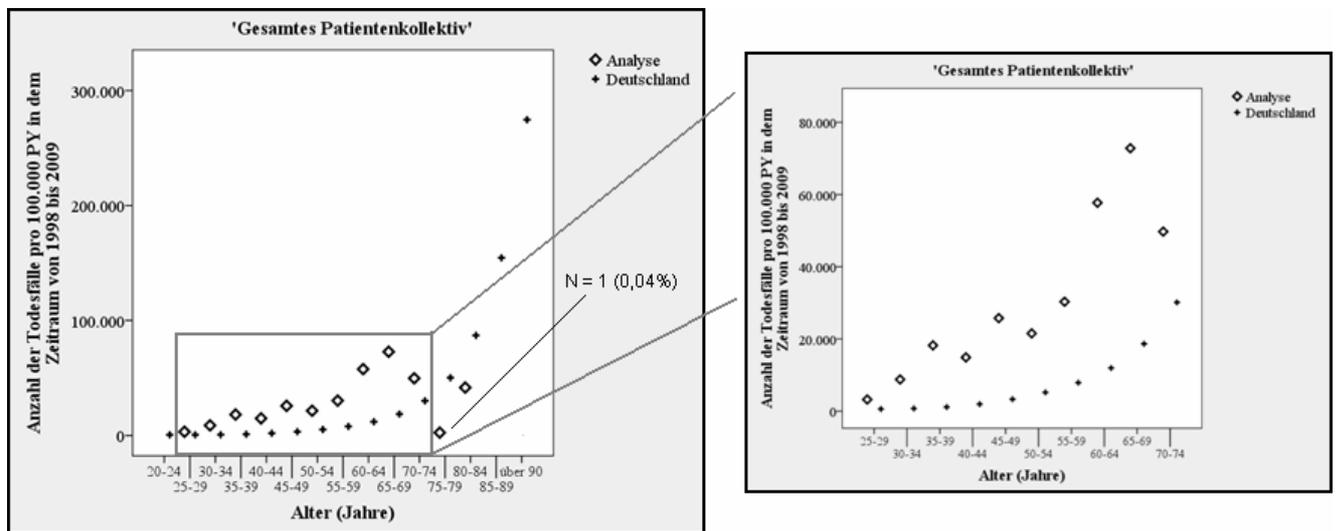


Abb. 7: Vergleich der Mortalität des gesamten Patientenkollektivs mit der Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009

Links: Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Personenjahre für die jeweiligen Altersgruppen  
 Rechts: Vergrößerte Darstellung (Altersgruppen zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr)

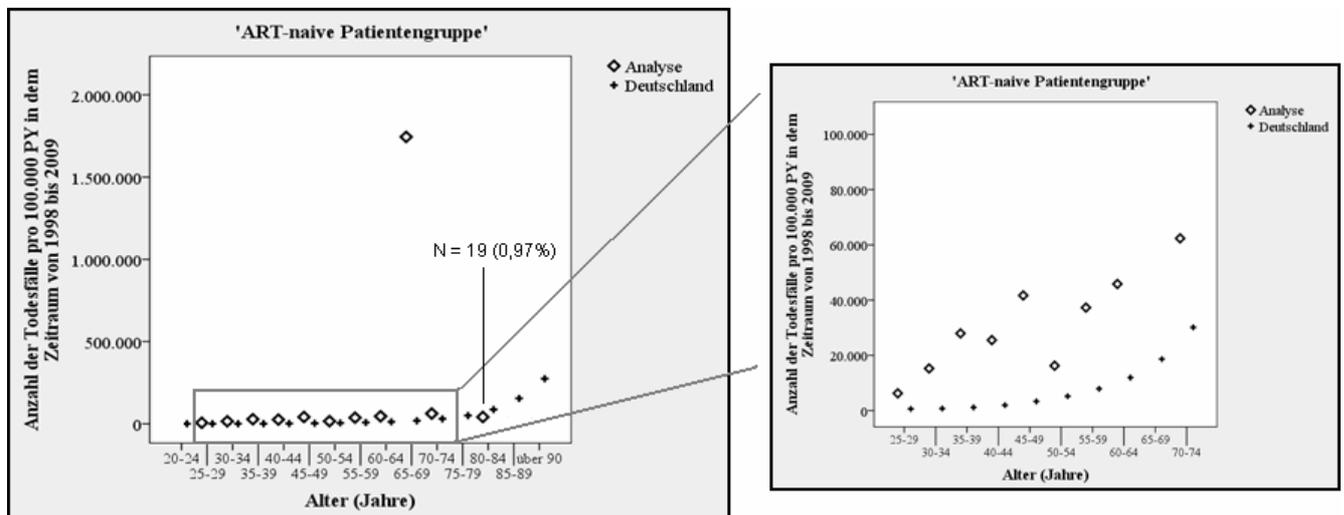


Abb. 8: Vergleich der Mortalität 'ART-naiver' Patienten mit der Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009

Links: Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Personenjahre für die jeweiligen Altersgruppen  
 Rechts: Vergrößerte Darstellung (Altersgruppen zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr)

**Männer:**

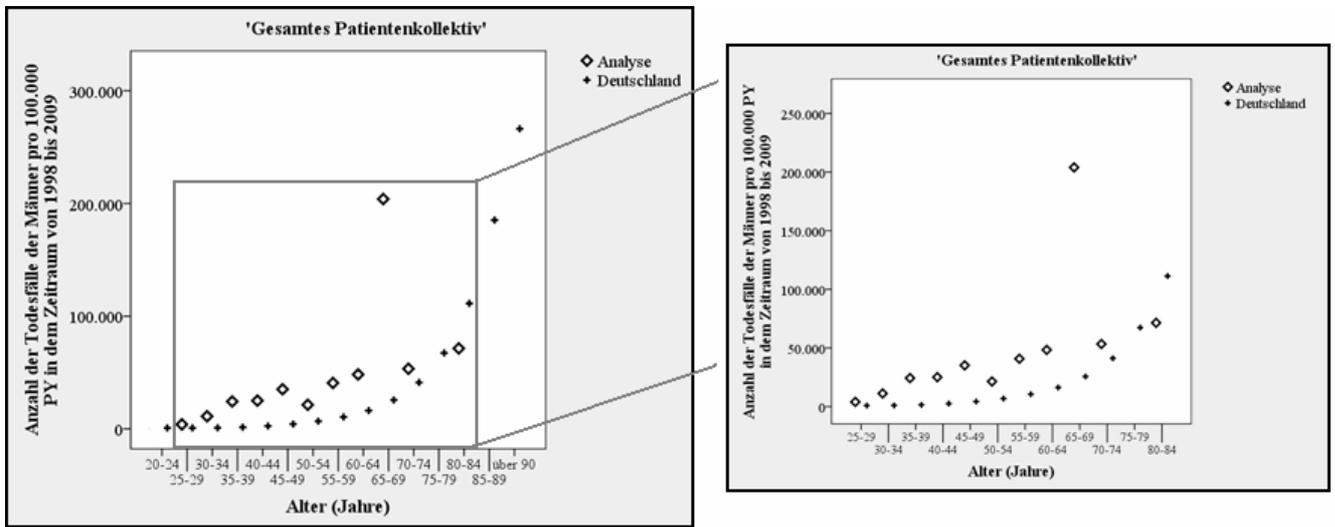


Abb. 9: Vergleich der Mortalität männlicher Patienten mit der männlichen Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009

Links : Anzahl der Todesfälle der Männer pro 100.000 Personjahre für die jeweiligen Altersgruppen

Rechts: vergrößerte Darstellung (Altersgruppen zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr)

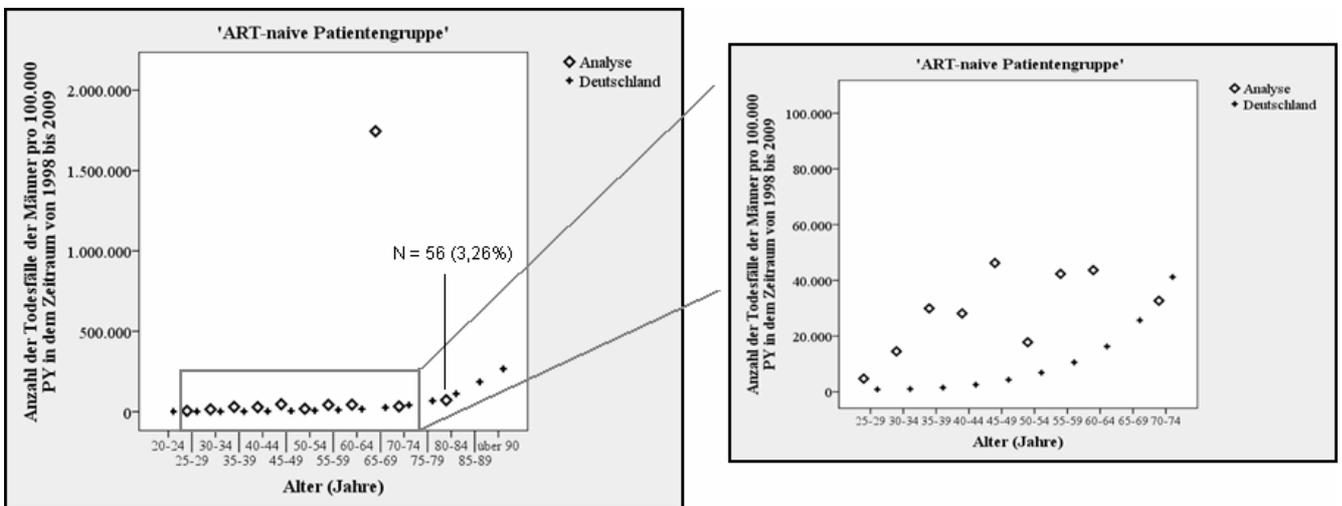


Abb. 10: Vergleich der Mortalität 'ART-naiver' Männer mit der männlichen Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009

Links : Anzahl der Todesfälle der Männer pro 100.000 Personjahre für die jeweiligen Altersgruppen

Rechts: vergrößerte Darstellung (Altersgruppen zwischen dem 25. und 74. Lebensjahr)

## 3.6 Überlebenszeitanalysen

### 3.6.1 Univariate Analyse

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Log-Rank-Tests wurde die Zeit von der Erstvorstellung bis zum Tod analysiert. Mit Ausnahme der Viruslastgruppe zeigte sich für jedes der untersuchten Merkmale ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse des Log-Rank-Tests für die Überlebenszeit

Merkmal	p-Wert
Erstvorstellungs-Jahresgruppe	<0,001
ART-Gruppe	<0,001
Geschlecht	<0,001
Altersgruppe	<0,001
CDC-Klassifikation (A,B,C)	<0,001
Ethnizität	<0,001
Risiko	<0,001
CD4-Zellzahl-Gruppe bei Erstvorstellung (n/µl)	<0,001
Viruslast-Gruppe bei Erstvorstellung (c/ml)	0,2

Von den 1.114 Patienten, deren Erstvorstellung vor 1996 stattfand, verstarben 49,2% nach einer mittleren Überlebenszeit von 141,8 Monaten (Standardfehler 4,4 Monate). Seit 1996 verbesserte sich das kumulative Überleben signifikant. Von den 983 Patienten, die sich zwischen 1996 und 1999 vorgestelltten, verstarben 10,7% nach einer mittleren Überlebenszeit von 154,4 Monaten (Standardfehler 1,6 Monate). Zwischen 2000 und 2002 verstarben 7,6% der 633 Patienten nach einer mittleren Überlebenszeit von 114,5 Monaten (Standardfehler 1,3 Monate). In den Jahren von 2003 bis 2005 traten bei 687 Erstvorstellungen nach einer mittleren Überlebenszeit von 82,2 Monaten (Standardfehler 0,8 Monate) 44 (6,4%) Todesfälle auf. Nach 2005 stellten sich 891 Patienten erstmalig vor. Von diesen verstarben 1,5% nach einer mittleren Überlebenszeit von 46,9 Monaten (Standardfehler 3,3 Monate) (Abb. 11).

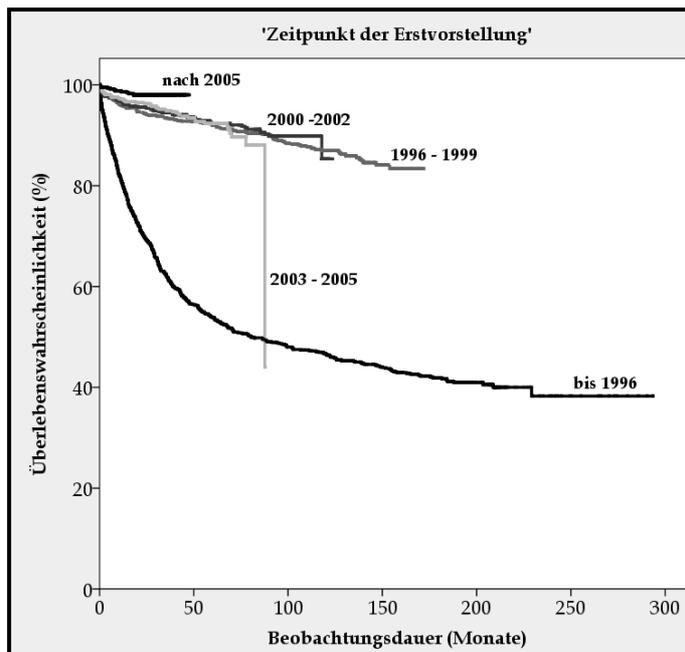


Abb. 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (Kaplan-Meier)  
**Log-Rank-Test:  $p < 0,001$**

'ART-vorbehandelte' Patienten hatten im Vergleich zu 'ART-naiven' Patienten eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (Abb. 12). Von den 924 'ART-vorbehandelten' Patienten verstarben 12,6% nach einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 182,0 Monaten (Standardfehler 3,5 Monate). In der 'ART-naiven' Gruppe verstarben 19,0% der 3.383 Patienten nach einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 209,4 Monaten (Standardfehler 3,5 Monate).

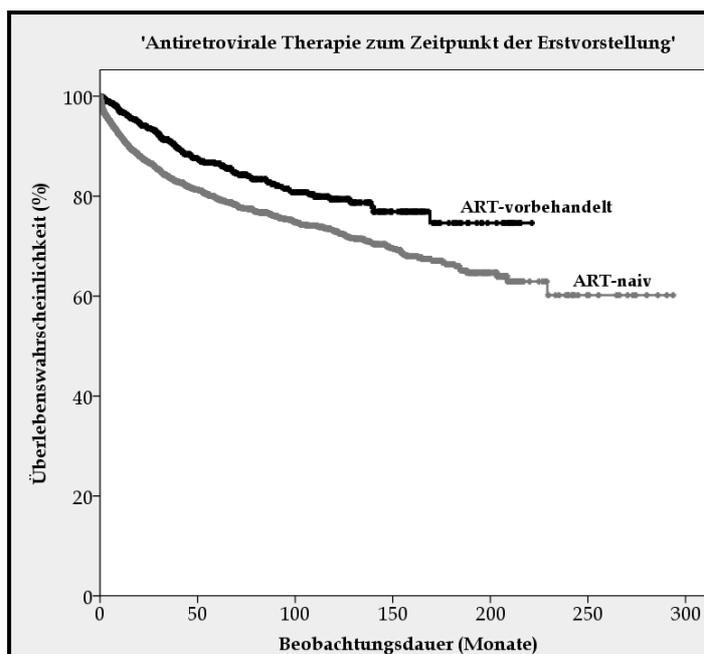


Abb. 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der ART-Gruppen (Kaplan-Meier)  
**Log-Rank-Test:  $p < 0,001$**

Männliche Patienten hatten die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit steigendem Lebensalter bei Erstvorstellung erhöhte sich, bei gleichzeitig sinkender Überlebenszeit, die Anzahl der Todesfälle. Für die kaukasische Patientengruppe zeigte sich die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit fortschreitendem Erkrankungsstadium bei Erstvorstellung nahm die Anzahl der Todesfälle zu. Patienten im CDC-Stadium C hatten im Vergleich zum Stadium B und A die geringste Wahrscheinlichkeit zu überleben. Weiterhin zeigte sich mit abnehmender CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung, entsprechend der CD4-Gruppeneinteilung, eine signifikante Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit.

### 3.6.2 Multivariate Analyse

Die simultane Prüfung mehrerer prognostischer Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durch das Cox-Proportional-Hazards-Modell ergab sowohl für das gesamte Patientenkollektiv (Tabelle 8) als auch für die 'ART-naive' Patientengruppe (Tabelle 9) lediglich für die Erstvorstellungs-Jahresgruppen, die CDC-Klassifikation sowie die Altersgruppe bei Erstvorstellung einen signifikanten Einfluss. Für die ART-Gruppen, das Geschlecht, die Ethnizität sowie die CD4-Gruppe bei Erstvorstellung hingegen zeigte sich im Gegensatz zur univariaten Analyse kein statistisch signifikanter unabhängiger prognostischer Einfluss.

*Tabelle 8: Ergebnisse des Cox-Proportional-Hazards-Modell für die Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs*

Gesamtes Patientenkollektiv	Wald	p-Wert	Odd-Ratio	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
<b>Erstvorstellungs-Jahresgruppe</b>	86,117	<0,001	0,496	0,428	0,575
<b>ART-Gruppe</b>	0,505	0,477	1,115	0,826	1,503
<b>Geschlecht</b>	1,067	0,302	1,278	0,803	2,033
<b>Alter</b>	11,732	0,001	1,436	1,168	1,767
<b>CDC-Klassifikation (A,B,C)</b>	66,612	<0,001	2,059	1,731	2,448
<b>Ethnizität</b>	3,118	0,77	0,570	0,305	1,064
<b>Risiko</b>	0,650	0,420	1,081	0,895	1,304
<b>CD4-Zellzahl-Gruppe bei Erstvorstellung (n/µl)</b>	0,374	0,541	1,007	0,985	1,029

*Tabelle 9: Ergebnisse des Cox-Proportional-Hazards-Modell für die Überlebenszeit der 'ART-naiven' Patientengruppe*

ART-naive Patientengruppe	Wald	p-Wert	Odd-Ratio	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
<b>Erstvorstellungs-Jahresgruppe</b>	72,295	<0,001	0,440	0,364	0,532
<b>Geschlecht</b>	0,836	0,360	1,284	0,752	2,193
<b>Alter</b>	7,305	0,007	1,392	1,095	1,769
<b>CDC-Klassifikation (A,B,C)</b>	45,158	<0,001	1,942	1,600	2,357
<b>Ethnizität</b>	1,864	0,172	0,592	0,279	1,256
<b>Risiko</b>	0,199	0,655	1,047	0,856	1,280
<b>CD4-Zellzahl-Gruppe bei Erstvorstellung (n/µl)</b>	0,000	0,996	1,000	0,975	1,025

### 3.7 Stationäre Aufnahmen

Zwischen 1993 und 2010 erfolgten 1.585 stationäre Aufnahmen mit einer medianen Aufenthaltsdauer von 8 Tagen (Min.-Max. 1 - 336 Tage). 752 Patienten wurden nach Erstvorstellung mindestens einmal stationär aufgenommen. Die Anzahl von stationären Aufnahmen eines Patienten betrug maximal 13. Mit einem Anteil von 32% erfolgte die Mehrzahl aller Aufnahmen aufgrund 'operativer/anderer' Indikationen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl stationärer Aufnahmen und Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe

Merkmal	Kategorie	Anzahl	Prozent
<b>stationäre Aufnahmen</b>	keine Aufnahme	3.555	82,50%
	stationärer Aufenthalt (mind. eine Aufnahme)	752	17,50%
	Gesamt	4.307	100,00%
<b>Anzahl stationärer Aufnahmen pro Patient</b>	1	752	17,50%
	2	328	40,70%
	3	183	11,50%
	4	113	7,10%
	5	72	4,50%
	6	46	2,90%
	7	29	1,80%
	8	23	1,50%
	9	17	1,10%
	10	9	0,60%
	11	6	0,40%
	12	5	0,30%
	13	2	0,10%
	Gesamt	1.585	100,00%
<b>Aufnahmegrund</b>	k. A.	169	10,70%
	Angaben	1.416	98,30%
	▪ HIV (Erkrankungen aus Kategorie B+C)	234	16,50%
	▪ potentiell mit HIV assoziierte Erkrankungen	266	18,80%
	▪ psychiatrische Indikation / Suchterkrankung	161	11,40%
	▪ kardio-vaskuläre Indikation	160	11,30%
	▪ operative/andere Indikation	508	35,90%
	▪ onkologische (außer AIDS-def.) Indikation	87	6,10%

### 3.8 Inzidenz stationärer Aufnahmen

Die Anzahl aller stationären Aufnahmen nach Erstvorstellung erhöhte sich zwischen 1993 und 2007 von 4,5 auf 156,4 Aufnahmen pro 1.000 PY und reduzierte sich in den folgenden zwei Jahren auf 47,3 Aufnahmen pro 1.000 PY (Abb. 13).

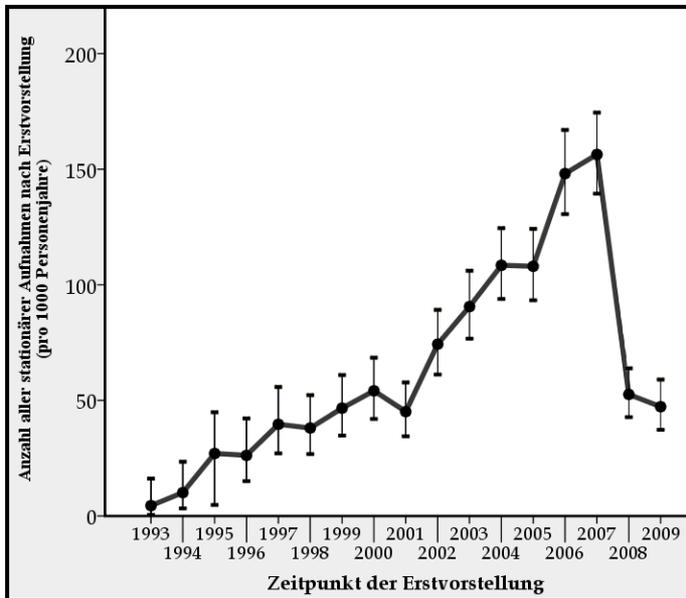


Abb. 13: Anzahl aller stationären Aufnahmen nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Die Anzahl der ersten stationären Aufnahmen nach Erstvorstellung nahm zwischen 1993 und 2004 kontinuierlich von 4,5 auf 64,2 Aufnahmen pro 1.000 PY zu und fiel dann bis 2009 auf 20,45 Aufnahmen pro 1.000 PY ab (Abb. 14).

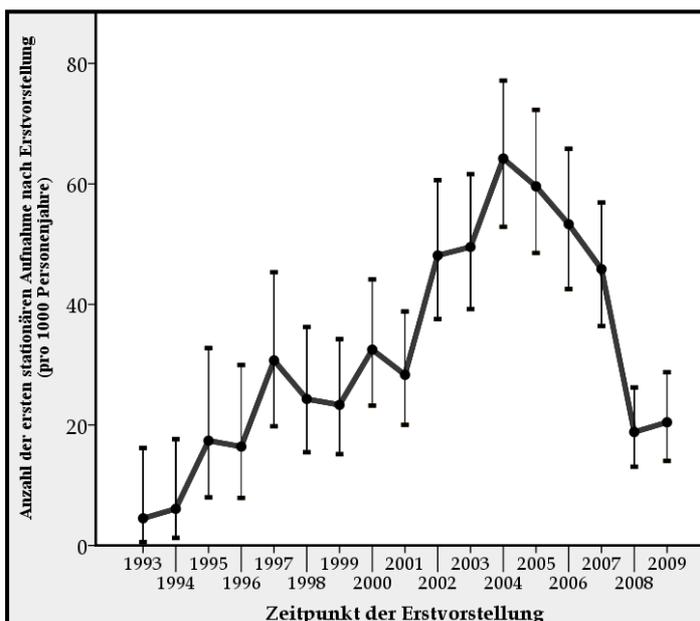


Abb. 14: Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Die Anzahl der zweiten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung erhöhte sich zwischen 1994 und 2007 von 2,0 auf 32,9 Aufnahmen pro 1.000 PY und reduzierte sich in den folgenden zwei Jahren auf 12,8 Aufnahmen pro 1.000 PY (Abb. 15).

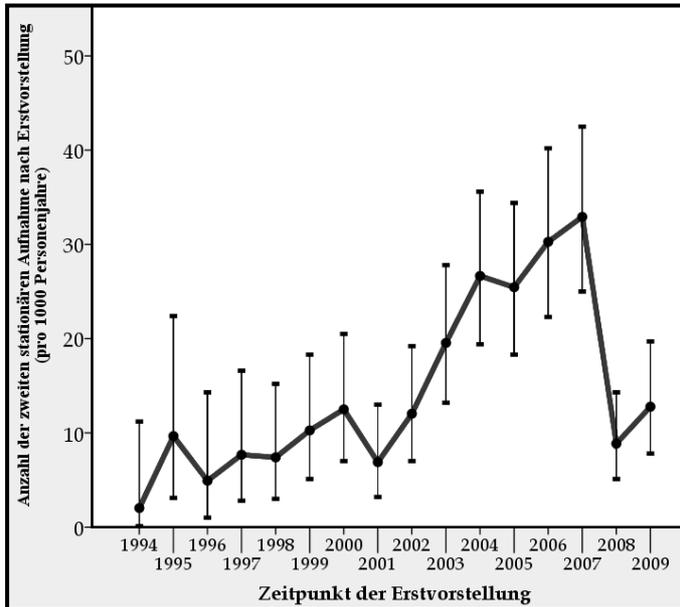


Abb. 15: Anzahl der zweiten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Die Anzahl der ersten HIV-assoziierten stationären Aufnahmen nach Erstvorstellung erhöhte sich zwischen 1994 und 2007 von 2,0 auf 14,7 Aufnahmen pro 1.000 PY und fiel danach auf zuletzt 5,8 Aufnahmen pro 1.000 PY ab (Abb. 16).

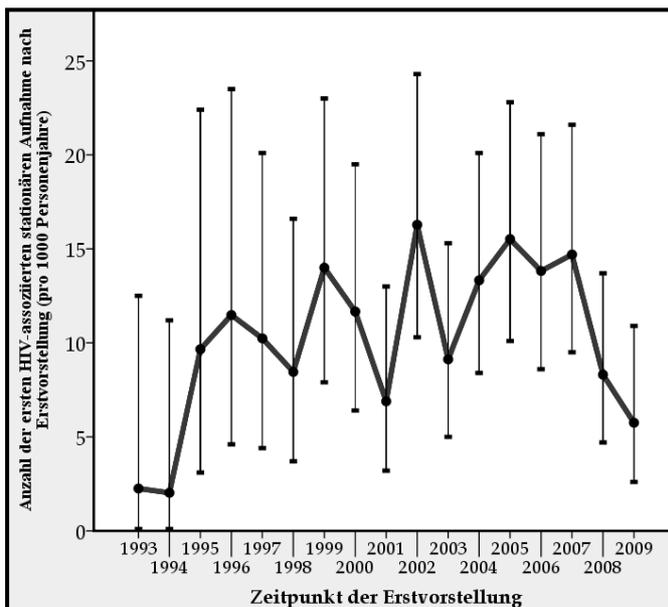


Abb. 16: Anzahl der ersten HIV-assoziierten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Die Anzahl der ersten nicht HIV-assoziierten stationären Aufnahmen nahm zwischen 1993 und 2006 kontinuierlich von 2,3 auf 39,5 Aufnahmen pro 1.000 PY zu und reduzierte sich bis 2009 auf 14,7 Aufnahmen pro 1.000 PY (Abb. 17).

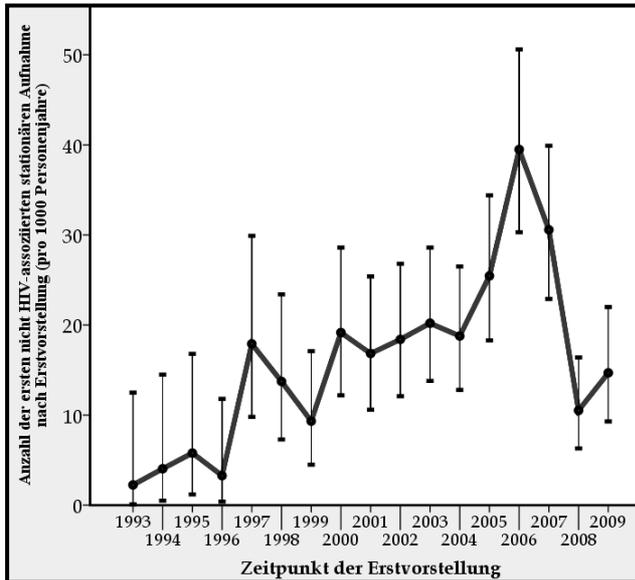


Abb. 17: Anzahl der ersten nicht HIV-assoziierten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Die Anzahl der ersten stationären Aufnahmen nach Erstvorstellung aus psychiatrischen, kardio-vaskulären und onkologischen Gründen blieben über den Beobachtungszeitraum trotz geringfügiger Schwankungen unverändert (Abb. 18 - 20).

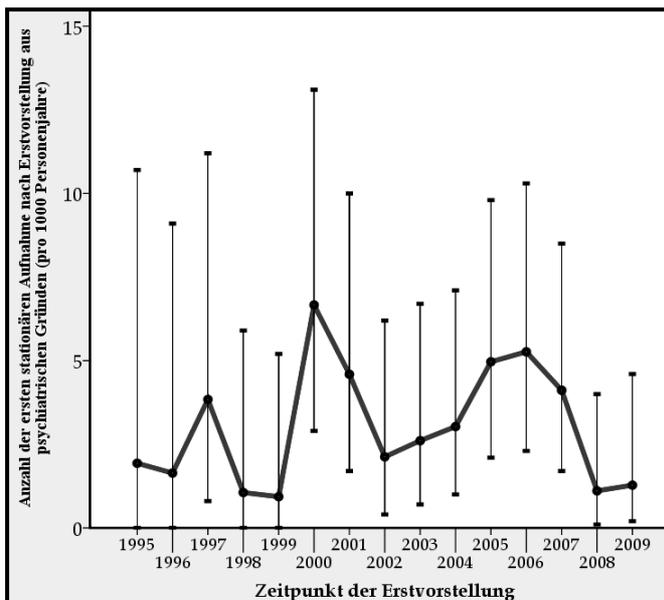


Abb. 18: Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus psychiatrischen Gründen pro 1.000 Personenjahre

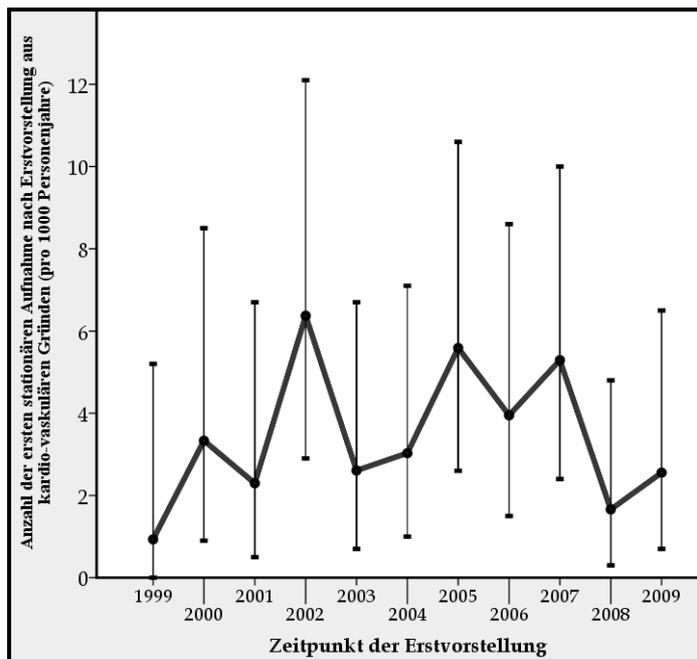


Abb. 19: Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus kardio-vaskulären Gründen pro 1.000 Personenjahre

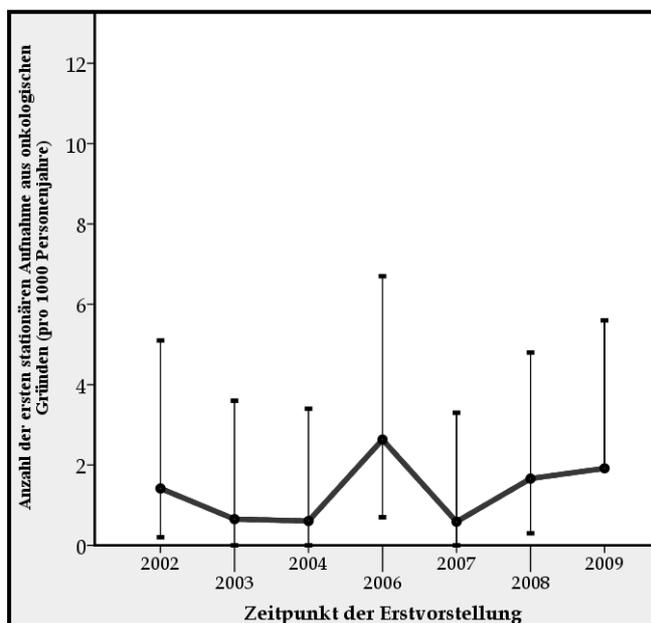


Abb. 20: Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus onkologischen Gründen pro 1.000 Personenjahre

Zwischen 1995 und 2006 nahm die Anzahl der ersten stationären Aufnahmen aus 'operativen/anderen' Gründen von 3,9 auf 27,6 Aufnahmen pro 1.000 PY zu und reduzierte sich in den folgenden drei Jahren auf 8,9 Aufnahmen pro 1.000 PY (Abb. 21).

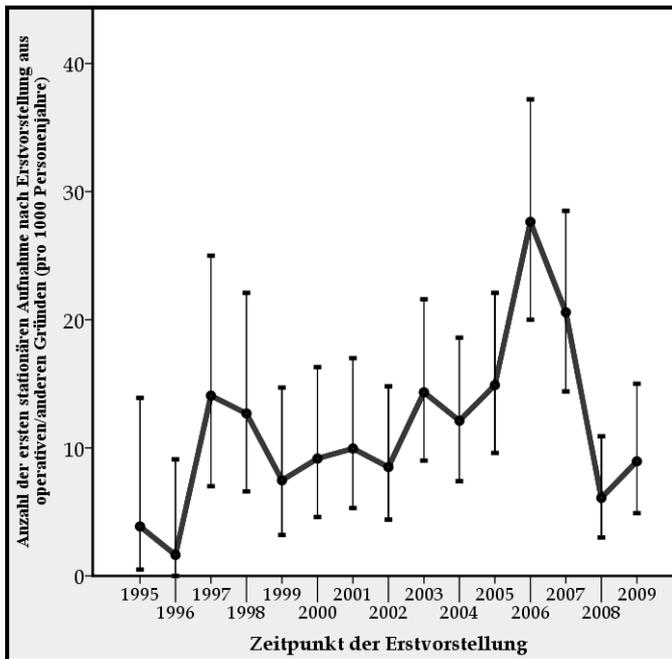


Abb. 21: Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus operativen/anderen Gründen pro 1.000 Personenjahre

Die Anzahl der stationären Aufnahmen aus unbekanntem Gründen erhöhte sich zwischen 2000 und 2004 von 1,7 auf 32,1 Aufnahmen pro 1.000 PY und fiel in den folgenden zwei Jahren auf 0,6 Aufnahmen pro 1.000 PY ab (Abb. 22).

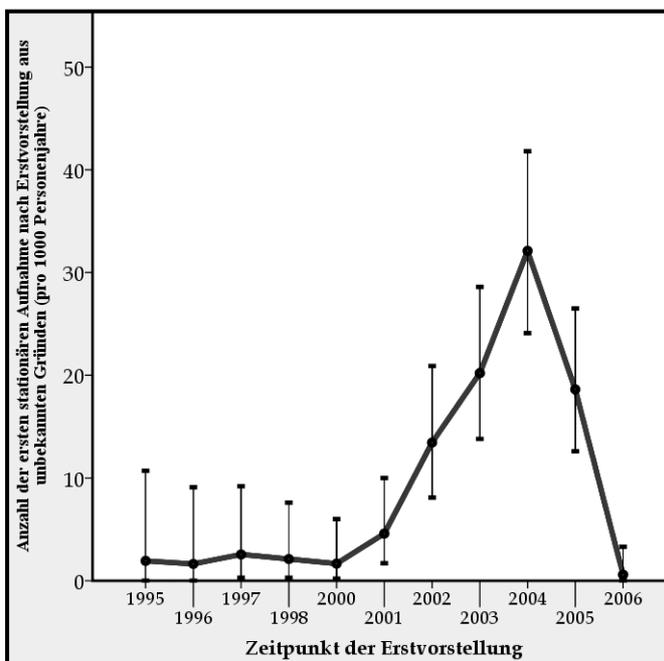


Abb. 22: Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus unbekanntem Gründen pro 1.000 Personenjahre

### 3.9 Rate stationärer Behandlungstage

Die Anzahl der stationären Behandlungstage bezogen auf 1.000 PY erhöhte sich zwischen 1993 und 2006 für alle stationären Aufnahmen unabhängig vom Aufnahmegrund kontinuierlich von 24,8 auf 2054,2 Tage pro 1.000 PY und reduzierte sich bis 2009 auf 481,1 Tage pro 1.000 PY (Abb.23).

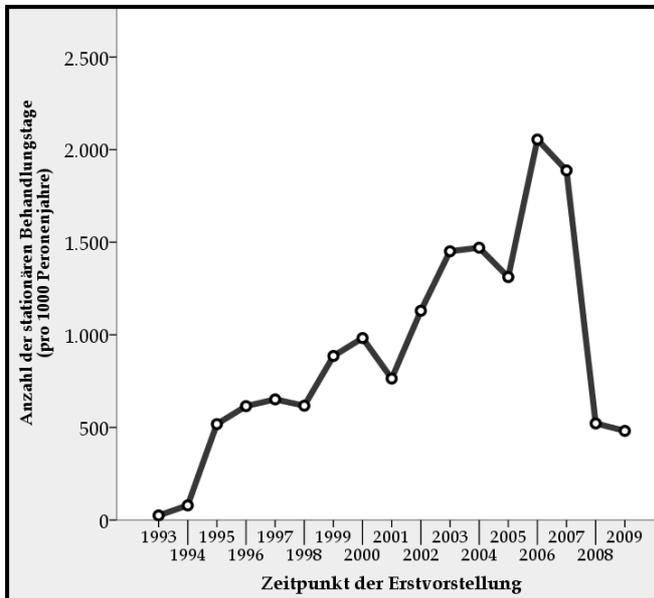


Abb. 23: Anzahl der stationären Behandlungstage nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Nach einer Zunahme der HIV-assoziierten stationären Behandlungstage zwischen 1993 bis 2007 von 438,0 Tage auf 3.300,6 Tage pro 1.000 PY zeigte sich im weiteren Verlauf eine Reduktion auf 1.081,7 Tage pro 1.000 PY (Abb. 24).

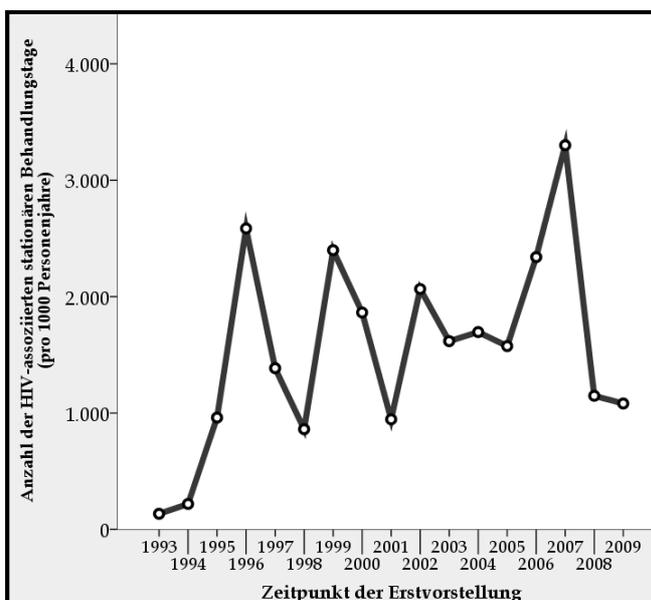


Abb. 24: Anzahl der HIV-assoziierten stationären Behandlungstage nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre

Zwischen 1993 und 2009 reduzierten sich die durchschnittlichen Behandlungstage pro Aufnahme für alle stationären Aufnahmen von 11,8 Tagen (Standardfehler 1,7 Tage) auf 8,8 Tage (Standardfehler 2,9 Tage) (Abb. 25). Die HIV-assoziierten Behandlungstage pro Aufnahme nahmen in dem Zeitraum von 1994 bis 2007 von 23,7 Tagen (Standardfehler 4,7 Tage) auf 11,3 Tage (Standardfehler 4,4 Tage) ab (Abb. 26).

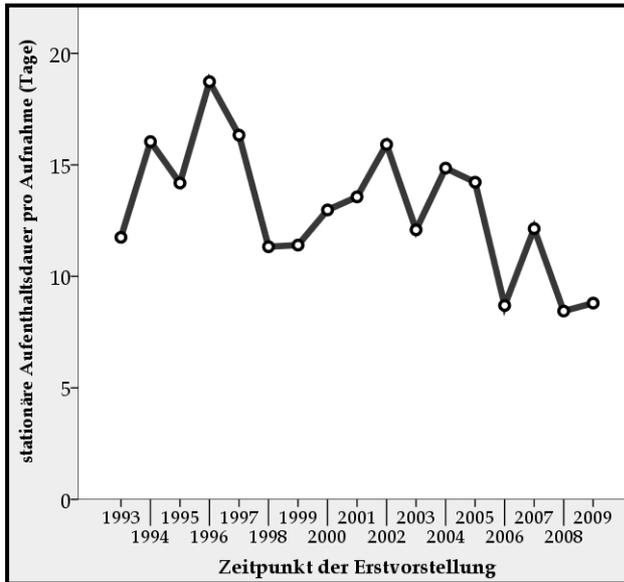


Abb. 25: Stationäre Aufenthaltsdauer pro Aufnahme (Tage)

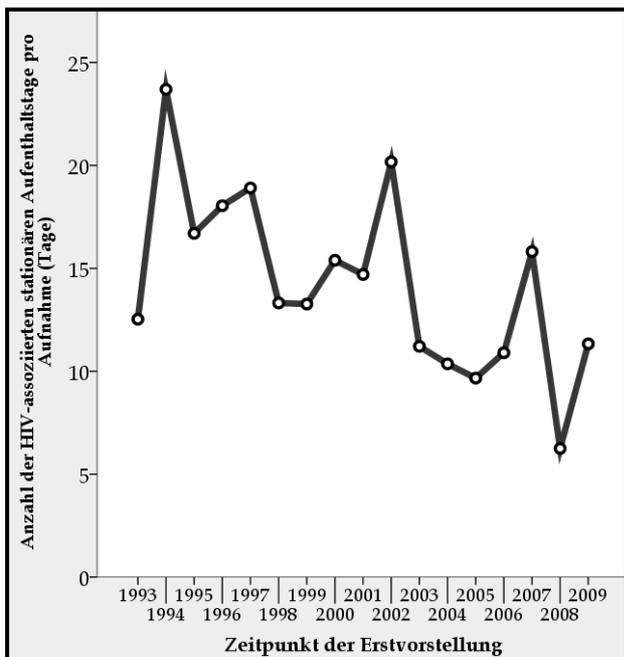


Abb. 26: Stationäre Aufenthaltsdauer pro HIV-assoziiertes Aufnahme (Tage)

### 3.10 Durchschnittliche stationäre Verweildauer in Deutschland

Zum Vergleich der Analyseergebnisse mit der Entwicklung der stationären Verweildauer in deutschen Krankenhäusern wurden Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes hinzugezogen (Gesundheitsberichtserstattung des Bundes 2011a). Danach reduzierte sich die durchschnittliche Aufenthaltsdauer für alle Diagnosen zwischen 1994 und 2009 in Deutschland von 12,3 auf 8,0 Tage (Abb. 27). Die Anzahl der durchschnittlichen stationären Aufenthaltstage aufgrund einer HIV-Infektion erhöhte sich zwischen 1994 und 1995 von 14,1 auf 17,3 Tage und nahm dann bis 2009 auf 12,7 Tage ab (Abb. 28).

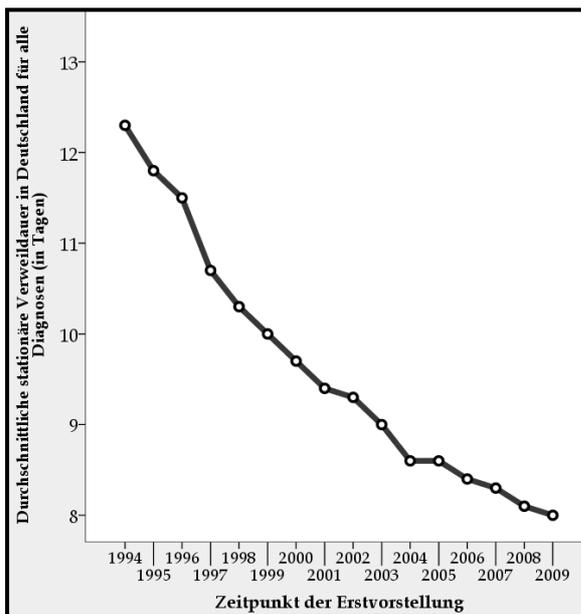


Abb. 27: Durchschnittliche stationäre Verweildauer in Deutschland für alle Diagnosen (Tage)

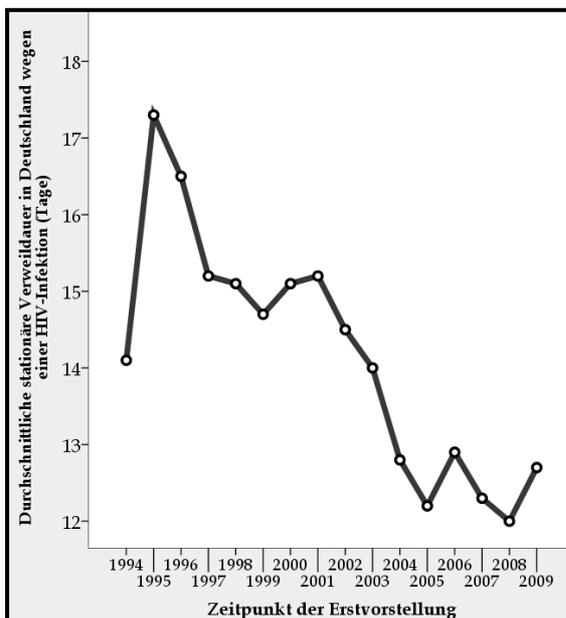


Abb. 28: Durchschnittliche stationäre Verweildauer in Deutschland aufgrund einer HIV-Infektion (Tage)

### 3.11 Vergleich der Erstvorstellungs-Jahresgruppen

Um die Entwicklung epidemiologischer Faktoren und klinischer Charakteristika des Patientenkollektivs über den Beobachtungszeitraum untersuchen und vergleichen zu können, wurden anhand der zuvor festgelegten Erstvorstellungs-Jahresintervalle Gruppenvergleiche durchgeführt.

#### 3.11.1 Epidemiologische Parameter

Männer bildeten mit über 84% in allen Erstvorstellungs-Jahresgruppen den größten Patientenanteil (Abb. 29). Seit 1996 nahm das mediane Alter bei Erstvorstellung signifikant von 36,2 Jahren (Min.-Max. 16,8 - 90,4 Jahre) auf 38,2 Jahre (Min.-Max. 5,63 - 79,0 Jahre) zu (Abb. 30). In allen Analyseintervallen waren Patienten mit kaukasischer Abstammung trotz eines sinkenden Anteils von 83% auf 41% am häufigsten vertreten. Die mediane Beobachtungszeit reduzierte sich signifikant von 37,6 Monaten (Min.-Max. 0,03 - 293,6 Monate) im Zeitraum vor 1996 auf 19,73 Monate (Min.-Max. 0,03 - 47,6 Monate) nach 2005 (Kruskal-Wallis-Test  $p < 0,001$ ). Über den gesamten Beobachtungszeitraum stellte sich die Mehrzahl aller Patienten mit homo- oder bisexuellen Kontakten als Hauptrisikofaktor vor (71%-79%). Seit 2000 reduzierte sich der Anteil der Patienten mit intravenösem Drogengebrauch als Hauptrisikofaktor von 13,7% bis auf 3,4%. Demgegenüber nahm die Anzahl der Patienten, die als Hauptrisikofaktor heterosexuelle Kontakte angaben, von 4,8% auf 9,6% und der Anteil der Patienten, die aus Hochendemiegebieten stammten von 1,9% auf 6,5% zu. Vor 1996 lagen bei jeweils 3% der Patienten eine Hämophilie oder Bluttransfusionen als Hauptrisikofaktor vor. Diese Risikofaktoren reduzierten sich in den folgenden Jahresgruppen auf zuletzt unter 0,3% (Abb. 31).

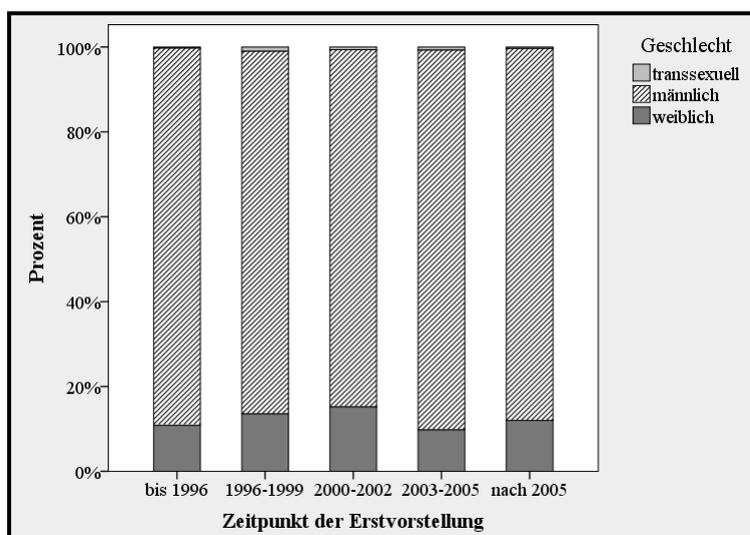


Abb. 29: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p=0,014$**

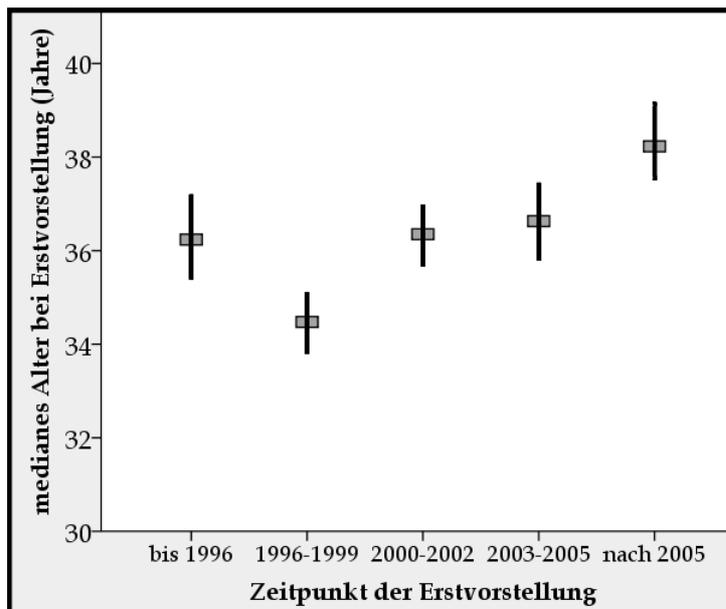


Abb. 30: Medianes Alter bei Erstvorstellung (Jahre)  
(Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p < 0,001$**

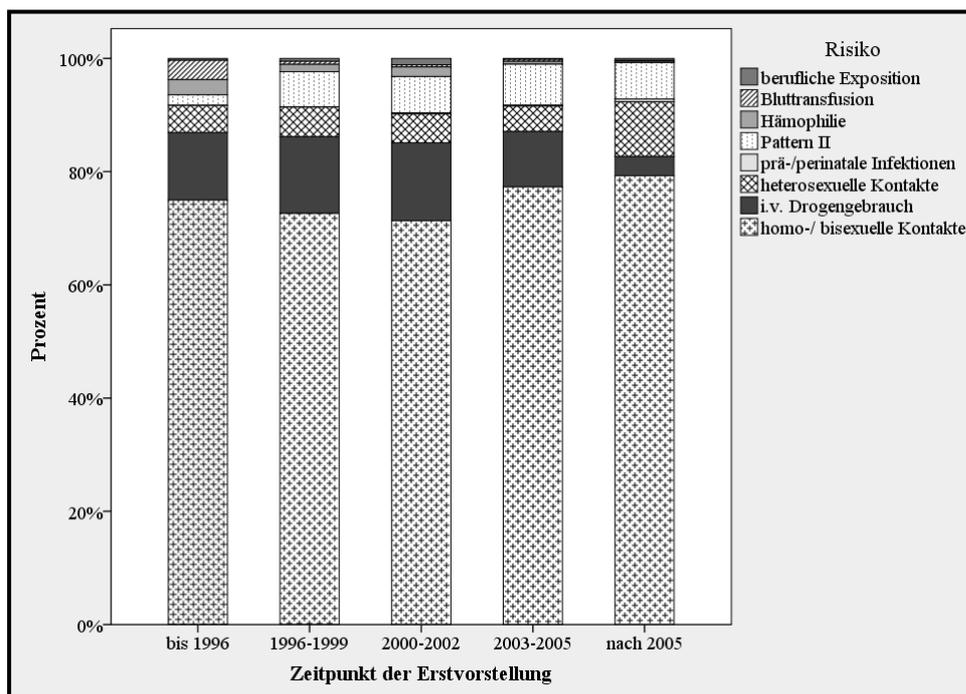


Abb. 31: Häufigkeitsverteilung des Hauptinfektionsrisikos innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)  
(fehlende Angaben ausgeschlossen)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$**

### 3.11.2 Klinische Parameter

Der Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ein CDC-Stadium A vorlag, nahm seit Beginn der Analyse signifikant von 22,1% auf 61,9% zu (Abb. 32). Gleichzeitig erhöhte sich die Anzahl der 'ART-vorbehandelten' Patienten signifikant von 10,3% auf 27,3% (Abb. 33). Bei 'ART-naiven' Patienten reduzierte sich die mediane Zeit von der Erstvorstellung bis zum Beginn einer ART signifikant von 15,03 Monaten (Min.-Max. 0,0 - 204,4 Monate) auf 3,1 Monate (Min.-Max. 0,0 - 44,0 Monate) (Abb. 34). Über den gesamten Beobachtungszeitraum nahm der Anteil der Verstorbenen pro Erstvorstellungs-Jahresgruppe signifikant von 49,2% auf 1,5% (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ) ab. Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt erhöhte sich im gesamten Patientenkollektiv signifikant von 42 Jahren (Min.-Max. 23 - 92 Jahre) auf 49 Jahre (Min.-Max. 40 - 72 Jahre) (Abb. 35) und innerhalb der 'ART-naiven' Patientengruppe von 42 Jahren (Min.-Max. 23 - 92 Jahre) auf 48 Jahre (Min.-Max. 40 - 72 Jahre) (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,062$ ).

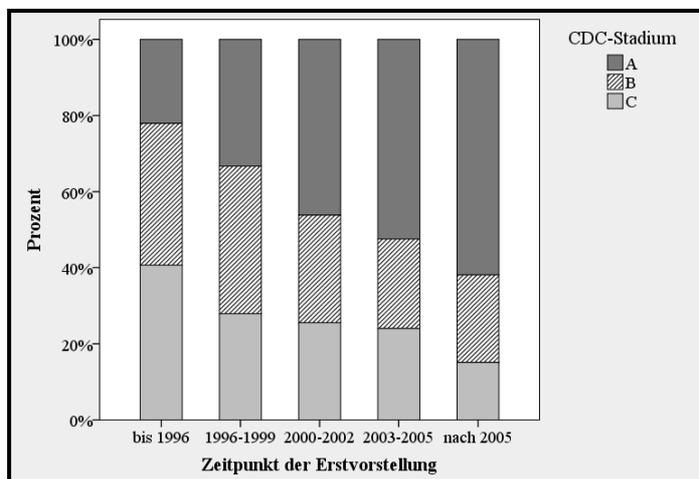


Abb. 32: Häufigkeitsverteilung der CDC-Stadien innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%) (fehlende Angaben ausgeschlossen)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$**

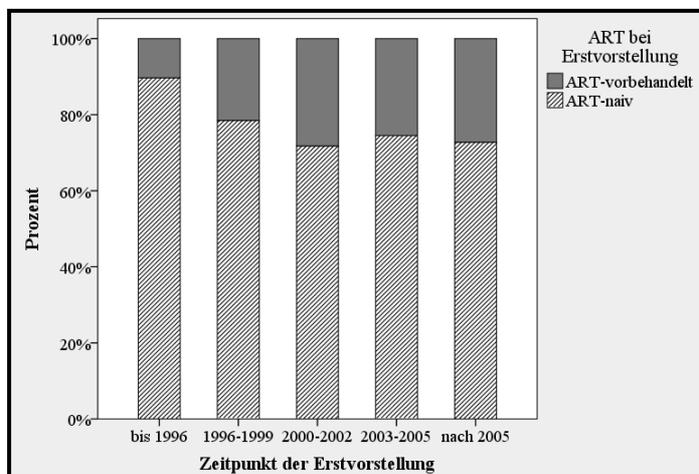


Abb. 33: Anteil der ART-Gruppen innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$**

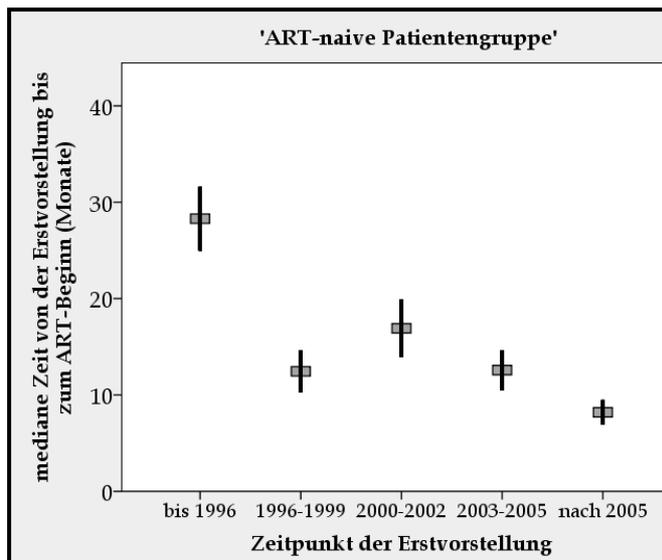


Abb. 34: Mediane Zeit (Monate) von der Erstvorstellung bis zum ART-Beginn in Abhängigkeit des Erstvorstellungszeitpunktes innerhalb der 'ART-naiven' Patientengruppe (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kuskal-Wallis-Test:  $p < 0,001$**

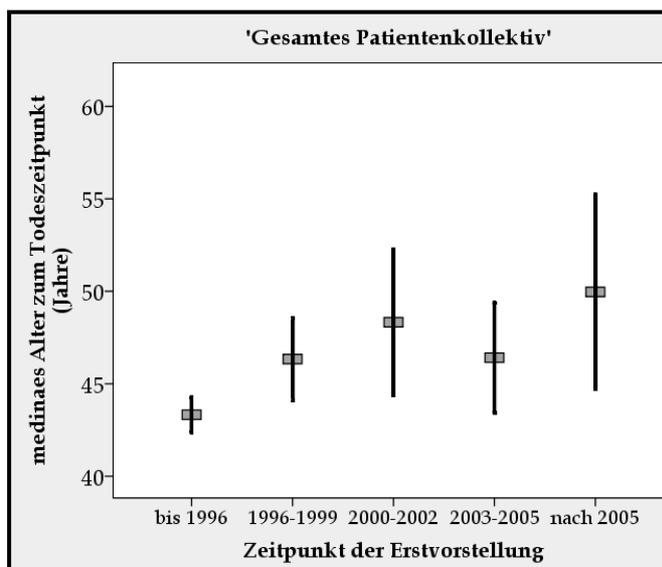


Abb. 35: Medianes Alter (Jahre) zum Todeszeitpunkt in Abhängigkeit der Erstvorstellungs-Jahresgruppen im gesamten Patientenkollektiv (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,001$**

### 3.11.3 Laborparameter

Über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöhte sich die mediane CD4-Zahl bei Erstvorstellung im gesamten Patientenkollektiv signifikant von 262/ $\mu\text{l}$  (Min.-Max. 0 - 1.660/ $\mu\text{l}$ ) auf 406/ $\mu\text{l}$  (Min.-Max. 5 - 1.773/ $\mu\text{l}$ ) und in der 'ART-naiven' Patientengruppe signifikant von 300/ $\mu\text{l}$  (Min.-Max. 0 - 1.660/ $\mu\text{l}$ ) auf 389/ $\mu\text{l}$  (Min.-Max. 5 - 1.773/ $\mu\text{l}$ ) (Abb. 36 und 37). Dementsprechend nahm in beiden

Gruppen sowohl der Anteil der Patienten mit Werten von unter 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l als auch der Patientenanteil mit Werten von insgesamt unter 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l bei Erstvorstellung ab (Abb. 38 und 39). Die mediane logarithmierte Viruslast bei Erstvorstellung zeigte sowohl im gesamten Patientenkollektiv (Abb. 40) als auch innerhalb der 'ART-naiven' Patientengruppe (Abb. 41) eine geringe, nicht signifikante Reduktion.

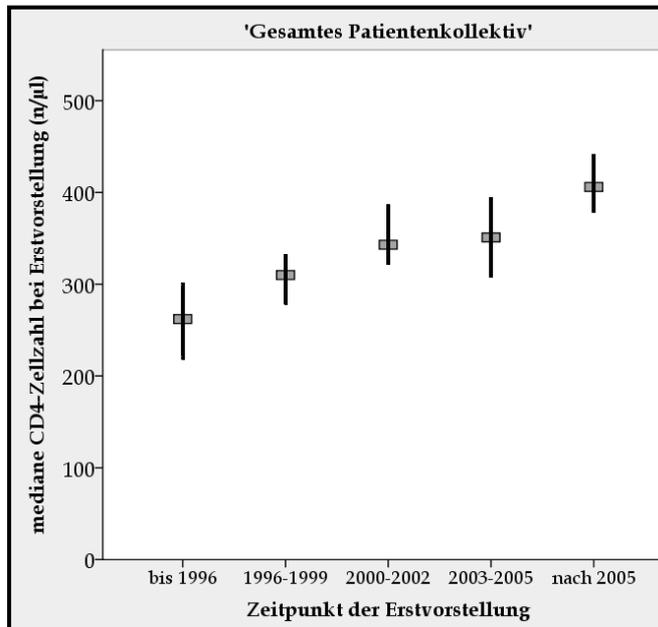


Abb. 36 Mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung im gesamten Patientenkollektiv (n/ $\mu$ l) (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p < 0,001$**

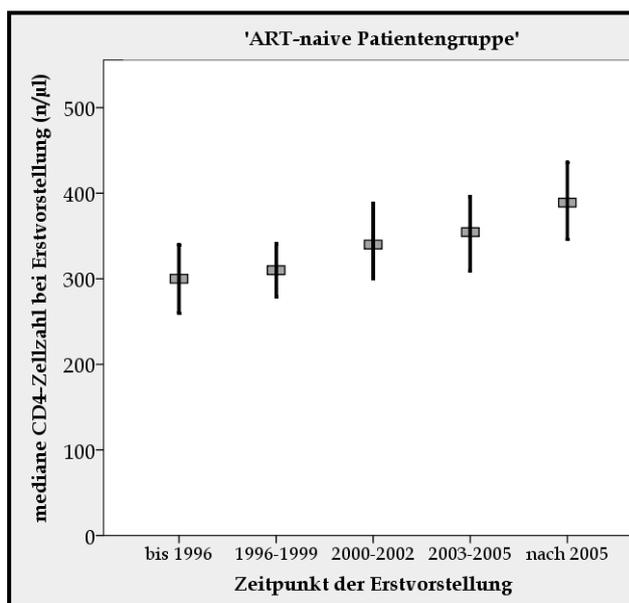


Abb. 37: Mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung der 'ART-naiven' Patientengruppe (n/ $\mu$ l) (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,002$**

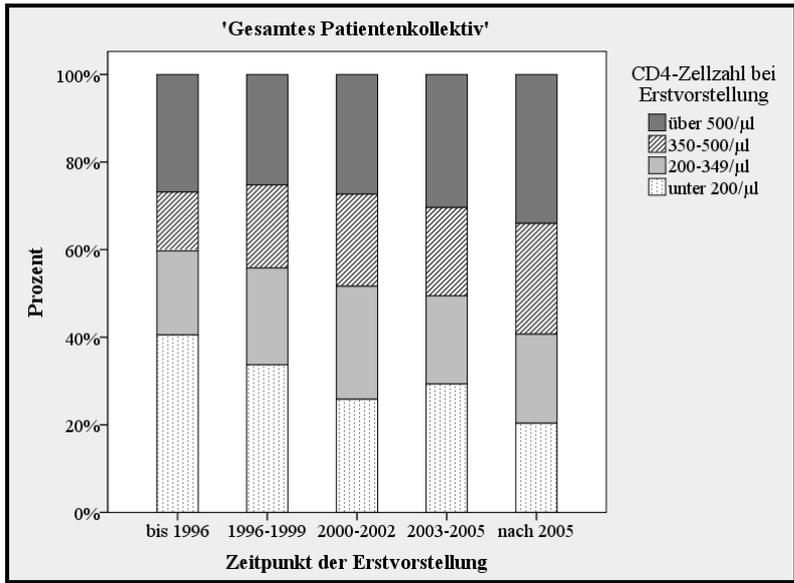


Abb. 38: Häufigkeitsverteilung der CD4-Gruppen bei Erstvorstellung zwischen den Erstvorstellungs-Jahresgruppen im gesamten Patientenkollektiv (%) (fehlende Angaben ausgeschlossen)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$**

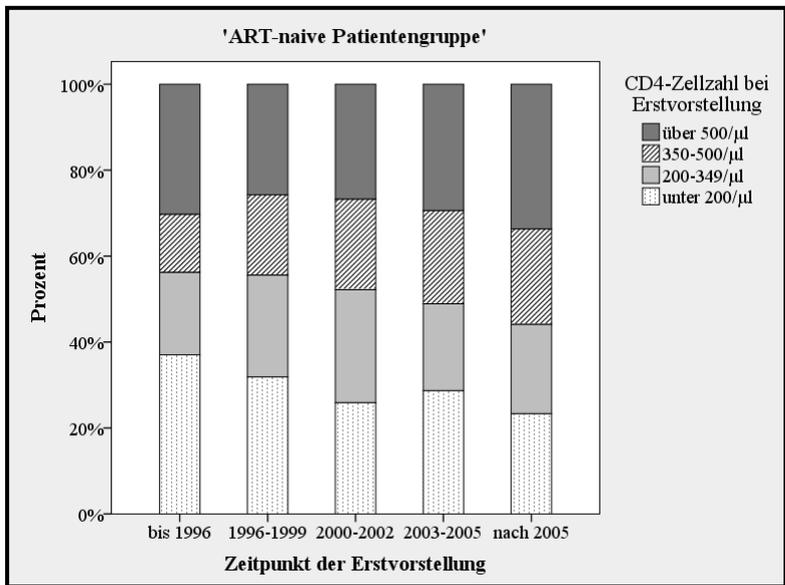


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung der CD4-Gruppen bei Erstvorstellung zwischen den Erstvorstellungs-Jahresgruppen bei 'ART-naiven' Patienten (%) (fehlende Angaben ausgeschlossen)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$**

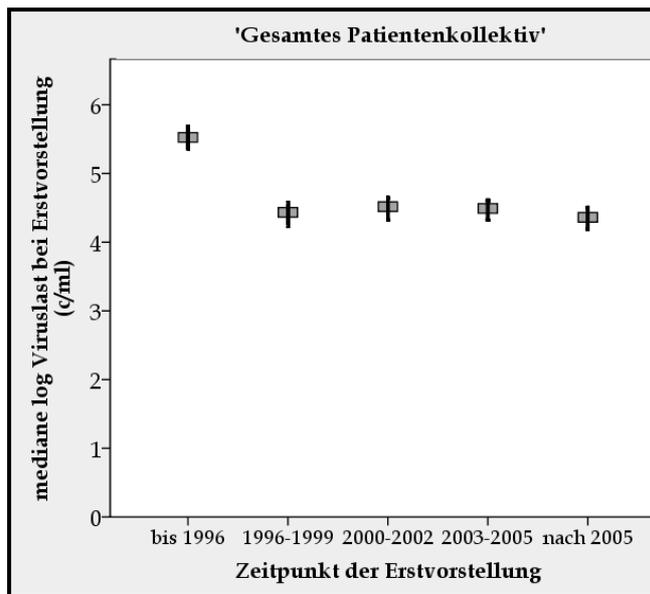


Abb. 40: Mediane logarithmierte Viruslast bei Erstvorstellung im gesamten Patientenkollektiv (c/ml) (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,105$**

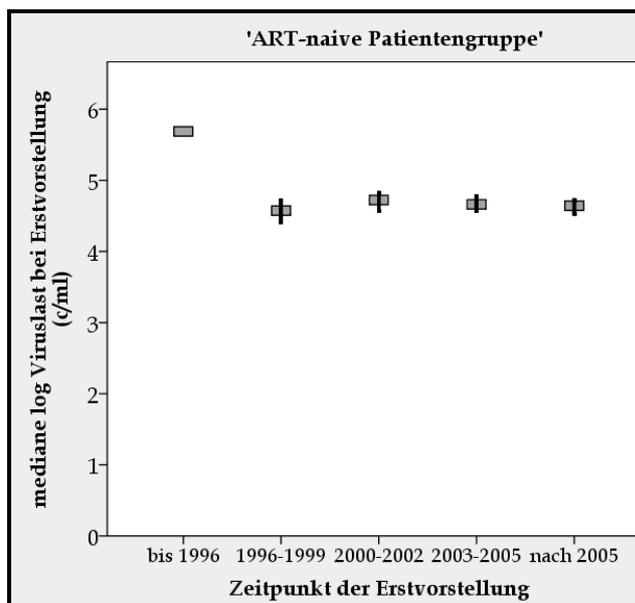


Abb. 41: Mediane logarithmierte Viruslast bei Erstvorstellung von 'ART-naïven' Patienten (c/ml) (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,099$**

Die mediane CD4-Zellzahl bei stationärer Aufnahme reduzierte sich insbesondere in dem Zeitraum von 2000 bis 2005 signifikant von 442/ $\mu$ l (Min. 3 - 1627/ $\mu$ l) auf 262/ $\mu$ l (Min.-Max. 0 - 1620/ $\mu$ l) (Abb. 42). Dementsprechend nahm der Anteil der Patienten mit Werten über 500 CD4-Zellen/ $\mu$ l bei stationärer Aufnahme von 38,3% auf 25,0% signifikant ab (Abb. 43). Die mediane logarithmierte Viruslast bei stationärer Aufnahme erhöhte sich im Verlauf signifikant von 1,69 c/ml (Min.-Max. 1,69 - 6,30 c/ml) auf 3,28 c/ml (Min.-Max. 1,69 - 6,04 c/ml) (Kruskal-Wallis-Test:  $p<0,001$ ).

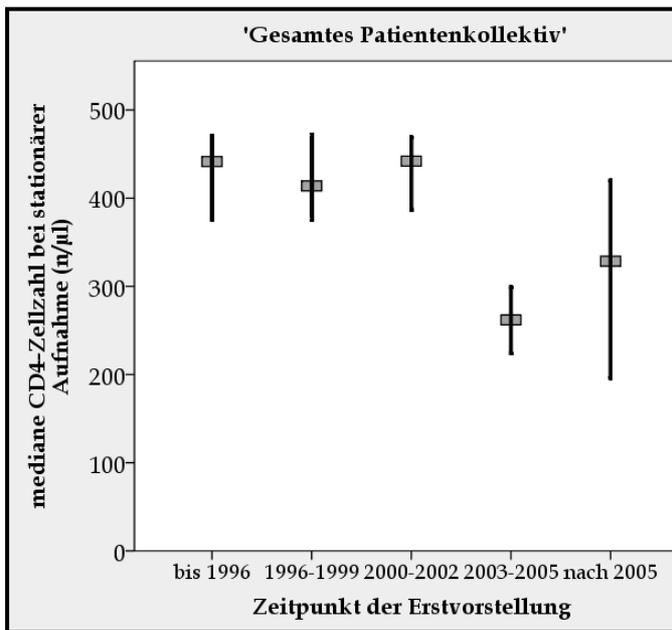


Abb. 42: Mediane CD4-Zellzahl bei stationärer Aufnahme im gesamten Patientenkollektiv (n/µl) (Median mit 95%-Konfidenzintervall)  
**Kruskal-Wallis-Test:  $p < 0,001$**

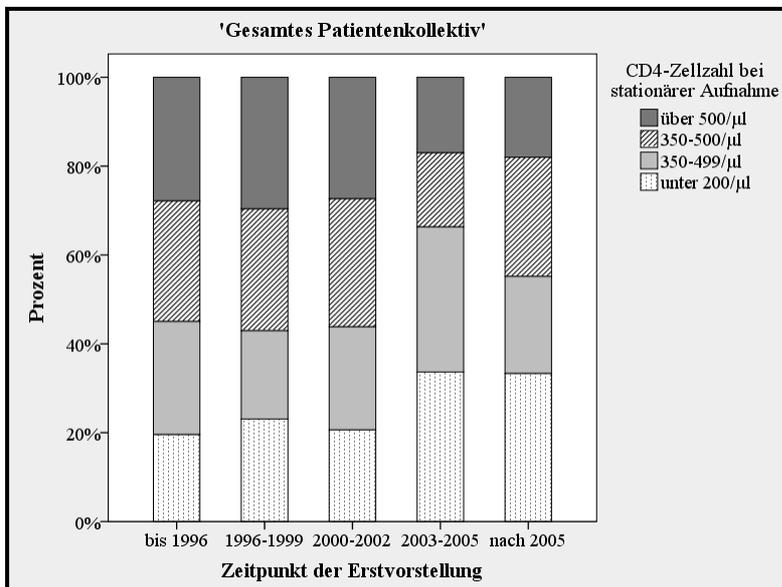


Abb. 43: Häufigkeitsverteilung der CD4-Gruppen bei stationärer Aufnahme innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen im gesamten Patientenkollektiv (%) (fehlende Angaben ausgeschlossen)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$**

### 3.11.4 Stationäre Aufnahmen

Der Anteil der Patienten, die nach Erstvorstellung mindestens einmal stationär aufgenommen wurden, erhöhte sich bis 2005 kontinuierlich von 13,0% auf 28,7% und fiel danach auf 6,6% ab (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ). Die mediane Aufenthaltsdauer pro Aufnahme reduzierte sich im Verlauf der Beobachtung von 9 Tagen (Min.-Max. 1 - 100 Tage) auf 7 Tage (Min.-Max. 1 - 42 Tage) (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,431$ ). Die Mehrzahl aller stationären Aufnahmen erfolgte unabhängig vom Zeitpunkt der Erstvorstellung aufgrund 'operativer/anderer' Indikationen. Aufnahmen, die im direkten oder potentiellen Zusammenhang mit einer HIV-Infektion standen sowie Aufnahmen infolge nicht AIDS-definierender onkologischer Erkrankungen erhöhten sich über den gesamten Beobachtungszeitraum. Seit 2002 reduzierte sich der Anteil stationärer Aufnahmen aufgrund kardio-vaskulärer Erkrankungen. Der Anteil von Aufnahmen infolge psychiatrischer oder Suchterkrankungen erhöhte sich bis 2005 und nahm in den folgenden Jahren ab (Tabelle 11).

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen  
Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$

Aufnahmegrund	bis 1996		1996-1999		2000-2002		2003-2005		nach 2005	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
k. A.	14	3,8%	24	5,3%	48	16,0%	83	22,7%	0	,0%
Angaben	359	96,2%	426	94,7%	252	84,0%	283	77,3%	96	100,0%
▪ HIV (alle Erkrankungen aus Kategorie B+C)	46	12,8%	77	18,1%	45	17,9%	46	16,3%	20	20,8%
▪ potentiell mit HIV-assoz. Erkrankungen	74	20,6%	82	19,2%	40	15,9%	47	16,6%	23	24,0%
▪ psychiatrisch, Suchterkrankungen	32	8,9%	55	12,9%	30	11,9%	43	15,2%	1	1,0%
▪ kardio-vaskulär	48	13,4%	52	12,2%	35	13,9%	19	6,7%	6	6,3%
▪ operative / andere	135	37,6%	140	32,9%	87	34,5%	112	39,6%	34	35,4%
▪ onkologisch (außer AIDS-definierende)	24	6,7%	20	4,7%	15	6,0%	16	5,7%	12	12,5%

### 3.12 Vergleich der ART-Gruppen

Zum Vergleich der 'ART-vorbehandelten' Patienten und der 'ART-naiven' Patienten bezüglich epidemiologischer und klinischer Parameter wurden der Chi-Quadrat-Test sowie der nicht parametrische Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

#### 3.12.1 Epidemiologische Parameter

In beiden Gruppen bildeten Männer mit über 84% den größten Patientenanteil (Abb. 44). Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 'ART-vorbehandelten' Patienten 38 Jahre (Min.-Max. 12 - 80 Jahre) und bei 'ART-naiven' Patienten 36 Jahre (Min.-Max. 5 - 90 Jahre) (Kruskal-Wallis-Test:  $p < 0,001$ ). Dementsprechend waren von den 'ART-naiven' 63,7% und von den 'ART-vorbehandelten' Patienten 53,2% zwischen 20 und 39 Jahren alt (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ). Bezüglich der Ethnizität (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,609$ ) und dem Hauptinfektionsrisikofaktor (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,111$ ) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

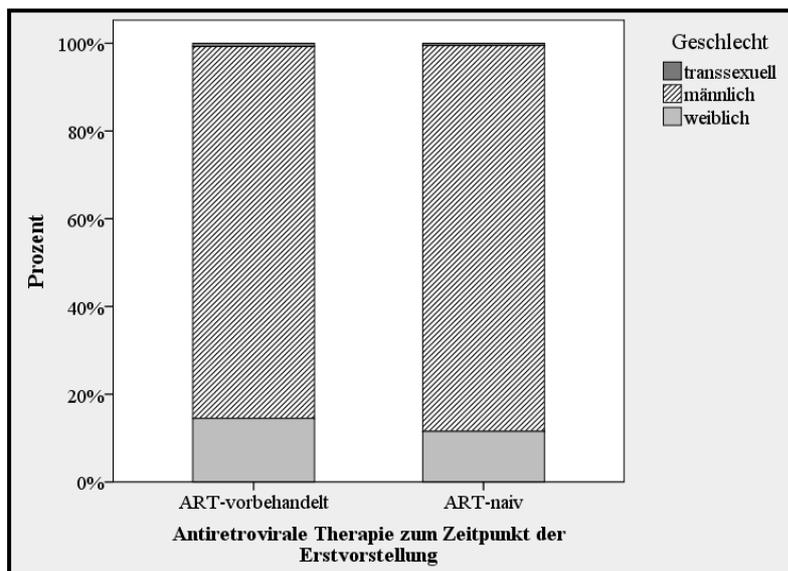


Abb. 44: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter innerhalb der ART-Gruppen (%)  
**Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,34$**

### 3.12.2 Klinische Parameter

Mit fortschreitendem Erkrankungsstadium bei Erstvorstellung erhöhte sich der Anteil der 'ART-vorbehandelten' Patienten signifikant. Von den 3281 Patienten, bei denen bei Erstvorstellung eine CDC-Klassifikation vorlag, erhielten im Stadium A 15,6%, im Stadium B 29,1% und im Stadium C 36,5% der Patienten bereits vor Erstvorstellung eine ART (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ). Die mediane Beobachtungszeit betrug bei 'ART-vorbehandelten' Patienten 42,5 Monate (Min.-Max. 0,03 - 221,3 Monate) und bei 'ART-naiven' Patienten 38,5 Monate (Min.-Max. 0,03 - 293,6 Monate) (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,006$ ). Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben 19,0% der 'ART-naiven' und 12,6% der 'ART-vorbehandelten' Patienten (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$ ).

### 3.12.3 Laborparameter

Zwischen den ART-Gruppen zeigte sich für die mediane CD4-Zellzahl und die CD4-Gruppen sowohl bei Erstvorstellung als auch bei stationärer Aufnahme kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei Erstvorstellung hatten 'ART-vorbehandelte' Patienten eine signifikant niedrigere mittlere logarithmierte Viruslast als 'ART-naive' Patienten (Tabelle 12). Bei stationärer Aufnahme zeigte sich für die Viruslastgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 13).

*Tabelle 12: CD4-Zellzahl (n/µl) und logarithmierte Viruslast (c/ml) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme innerhalb der ART-Gruppen*

Messwert	ART-vorbehandelt			ART-naiv			Kruskal-Wallis-Test
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	p-Wert
CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung (n/µl)	343	0,00	1.677	334	0,00	1.773	0,845
log Viruslast bei Erstvorstellung (c/ml)	2,04	1,69	6,56	4,64	1,69	8,38	<0,001
CD4-Zellzahl bei stat. Aufnahme (n/µl)	399	0,00	1.419	377	0,00	1.627	0,505
log Viruslast bei stat. Aufnahme (c/ml)	1,69	1,69	6,52	1,69	1,69	6,41	0,065

**Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Viruslast-Gruppen (c/ml) bei stationärer Aufnahme innerhalb der ART-Gruppen**  
**Chi-Quadrat-Test: p=0,002**

Merkmal	Kategorie	ART-vorbehandelt		ART-naiv	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Viruslast-Gruppe bei stat. Aufnahme (c/ml)	k. A.	860	71,5%	3205	81,7%
	Angaben	343	28,5%	719	18,3%
	▪ unter 100c/ml	202	58,9%	386	53,7%
	▪ 100 - 999c/ml	40	11,7%	48	6,7%
	▪ 1.000 - 9.999c/ml	23	6,7%	63	8,8%
	▪ über 10.000c/ml	78	22,7%	222	30,9%

### 3.12.4 Stationäre Aufnahmen

Mindestens eine stationäre Aufnahme erfolgte bei 16,7% der 'ART-naiven' Patienten und bei 21,5% der 'ART-vorbehandelten' Patienten (Chi-Quadrat-Test: p=0,001). Die mediane stationäre Aufenthaltsdauer pro Aufnahme betrug bei 'ART-vorbehandelten' Patienten 9 Tage (Min.-Max. 1 - 268 Tage) und bei 'ART-naiven' Patienten 8 Tage (Min.-Max. 1 - 336 Tage) (Kruskal-Wallis-Test: p=0,855). In beiden Gruppen erfolgte die Mehrzahl aller stationären Aufnahmen aufgrund von 'operativen/anderen' Erkrankungen. 'ART-naive' Patienten wurden häufiger infolge von HIV-assoziierten Erkrankungen, 'ART-vorbehandelte' Patienten hingegen häufiger aufgrund von psychiatrischen, kardio-vaskulären und onkologischen Erkrankungen stationär aufgenommen (Tabelle 14).

**Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe innerhalb der ART-Gruppen**  
**Chi-Quadrat-Test: p=0,002**

Aufnahmegrund	ART-vorbehandelt		ART-naiv	
	Anzahl	%	Anzahl	%
k. A.	38	7,9%	131	11,8%
Angaben	440	92,1%	976	88,2%
▪ HIV (alle Erkrankungen aus Kategorie B+C)	67	15,2%	167	17,1%
▪ potentiell mit HIV-assoz. Erkrankungen	66	15,0%	200	20,5%
▪ psychiatrisch, Suchterkrankungen	60	13,6%	101	10,3%
▪ kardio-vaskulär	58	13,2%	102	10,5%
▪ operative / andere	150	34,1%	358	36,7%
▪ onkologisch (außer AIDS-definierende)	39	8,9%	48	4,9%

## 4 DISKUSSION

Bei der Analyse von Kohortendaten sind potenziell verzerrende Effekte („Bias“) zu berücksichtigen. Zur Überprüfung der Repräsentativität der Stichprobe und zur Überprüfung der Plausibilität der Ergebnisse wurden daher soweit wie möglich externe Daten herangezogen. So verglichen wir die Verteilung der Hauptrisikofaktoren für die HIV-Infektion mit den Angaben des Melderegisters des Robert Koch-Instituts (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011d). Dabei zeigt sich eine gute Übereinstimmung. Der Anteil der Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion bei Erstvorstellung (unter 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l) war im letzten Zeitraum der Analyse mit 20,3% jedoch deutlich niedriger als in den aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts (Robert Koch-Institut 2009). Dies dürfte eine frühere Diagnosestellung in der Patientenpopulation des Infektionsmedizinischen Centrums Hamburg (ICH) widerspiegeln. So war über die Beobachtungsintervalle hinweg ein eindeutiger Trend zur Erstvorstellung in weniger fortgeschrittenen immunologischen und klinischen Stadien zu erkennen. Seit Beginn des Analyseintervalls erhöhte sich sowohl der Anteil der Patienten, bei denen das CDC-Stadium A vorlag, als auch die mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung. Gleichzeitig reduzierte sich der Anteil der Patienten mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion bei Erstvorstellung (unter 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l) und der Anteil der Patienten, die nach der aktuellen Definition der EACS als "late presenter" (European AIDS Clinical Society 2011) zu bezeichnen sind, da sie sich für die Einleitung einer leitliniengemäßen Therapie, gemessen an der CD4-Zellzahl (unter 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l), zu spät vorstellen (Deutsch-Österreichische AIDS Gesellschaft 2010).

Die Plasmavirämie bei Erstvorstellung unterschied sich weder bei den ART-Vorbehandelten noch bei den Unbehandelten zwischen den verschiedenen Erstvorstellungsintervallen. Dies ist gut vereinbar mit dem natürlichen Verlauf der HIV-Infektion, in dem bei vielen Patienten die Plasmavirämie nach Erreichen eines stabilen Werts nach Serokonversion über viele Jahre der Progression nicht entscheidend ansteigt (C. Hoffmann et al. 2010a), bzw. mit dem Effekt der antiretroviralen Therapie.

Die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 führte infolge sinkender Morbidität und Mortalität zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit von HIV-infizierten Patienten (ART-CC 2008; R. S. Hogg et al. 1999; A. Mocroft et al. 2002; A. Mocroft et al. 2000; F. J. Palella et al. 2004; F. J. Palella et al. 1998; Rodriguez BV et al. 2002; V. D. Teja et al. 2007; The EuroSIDA study group et al. 2004). Die Daten dieser Analyse bestätigen die dramatische Reduktion der Mortalität in den verschiedenen Erstvorstellungsintervallen sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch in der 'ART-naiven' Patientengruppe. Diese Verbesserung ist bereits in einer Phase zu beobachten in der dauerhaft wirksame, hochaktive antiretrovirale

Therapien noch nicht zur Verfügung standen. Neben einer positiven Wirkung auch suboptimaler Therapien spielen dabei wahrscheinlich antiinfektiöse Prophylaxen und der Erfahrungszuwachs bei der Behandlung opportunistischer Erkrankungen eine Rolle. Dennoch verringert sich in dieser Analyse die Mortalität erneut deutlich nach Einführung moderner kombinierter Therapien, die prinzipiell seit 1996 zur Verfügung stehen (Deutsche AIDS-Hilfe 1996; M. Vogel et al. 2010). Erst 1998 jedoch wurde mit der Zulassung von Efavirenz (S. Staszewski et al. 1999) der heutige therapeutische Standard aus zwei Nukleosidanaloga in Kombination mit einem NNRTI oder einem Protease Inhibitor etabliert. Im Zeitraum nach 1998 kam es in dieser Analyse zu keiner weiteren deutlichen Reduktion der Mortalität. Es stellte sich daher die Frage, ob die fehlende weitere Verbesserung der Mortalität auf einer Angleichung an die Sterblichkeit der Allgemeinbevölkerung beruht. Es zeigte sich jedoch nach 1998 eine persistierend erhöhte Mortalität gegenüber der Gesamtpopulation der Bundesrepublik Deutschland (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011e; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011f). Die Gesamtmortalität in der Durchschnittsbevölkerung sank über das untersuchte Zeitintervall hinweg. Um dafür zu korrigieren verglichen wir die Mortalität der ICH-Kohorte mit der Durchschnittsbevölkerung in den betreffenden Altersgruppen. Hierbei zeigt sich sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch in der 'ART-naiven' Patientengruppe, mit Ausnahme der sehr jungen Patienten (unter 25 Jahre), in allen Altersgruppen weiterhin eine deutlich höhere Mortalität nach Erstvorstellung als in der Durchschnittsbevölkerung. In unserer Untersuchung kam es in der kleinen Gruppe von Patienten über 74 Jahre zu einer so geringen Anzahl von Ereignissen (N=10), dass eine aussagekräftige statistische Analyse nicht möglich ist.

Bei den während der Beobachtung verstorbenen Patienten erhöhte sich das mediane Alter signifikant von 42 auf 49 Jahre, was ebenfalls die deutlich verbesserten Überlebensraten und Überlebenszeiten widerspiegeln dürfte. Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt und seine Zunahme entsprechen fast exakt den Zahlen des Robert Koch-Instituts und sprechen damit für eine Repräsentativität dieser Stichprobe. So hat sich zwischen 1989 und 2009 das durchschnittliche Sterbealter infolge einer HIV-Infektion in Deutschland von 41 auf 49 Jahre erhöht (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011b; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011c).

Als prognostische Einflussfaktoren der Mortalität zeigten sich in der Analyse der Zeitpunkt der Erstvorstellung, die vorherige antiretrovirale Therapie, das Geschlecht, die Altersgruppe, das CDC-Stadium, die ethnische Zugehörigkeit, das Hauptinfektionsrisiko und die CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung. Für die Viruslast bei Erstvorstellung fanden wir in der univariaten Analyse keine prognostische Wertigkeit. Die Tatsache, dass die Plasmavirämie vor Therapieeinleitung ihre prognostische Bedeutung unter einer antiretroviralen Therapie weitgehend zu verlieren scheint,

steht im Kontrast zur klaren prognostischen Bedeutung der Plasmavirämie bei unbehandelten Patienten (J. W. Mellors et al. 2007; J. W. Mellors et al. 1997; T. R. Sterling et al. 2001). Nach Einbringung in ein multivariates Modell blieben der Zeitpunkt der Erstvorstellung, die klinische Symptomatik nach der CDC-Klassifikation und erwartungsgemäß das Alter bei Erstvorstellung prognostisch bedeutsam. Dies galt auch, wenn die Gruppe der vorbehandelten Patienten aus der Analyse ausgeschlossen wurde. Die Tatsache, dass die CD4-Zellzahl im Gegensatz zu zahlreichen Studienergebnissen (ART-CC 2010; M. M. Kitahata et al. 2009; D. M. Moore et al. 2006) in der multivariaten Analyse nicht prognostisch wirksam war, könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich nicht um die CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn, sondern bei Erstvorstellung handelt, die – abhängig vom Zeitpunkt der Therapieeinleitung – höher liegen konnte als die CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn. Diese Tatsache erfordert eine vorsichtige Interpretation dieses Teilergebnisses.

Zeitgleich mit der Einführung und Verbreitung von HAART zeigte sich in mehreren anderen Studien eine Zunahme der nicht HIV-assoziierten Todesfälle (N. F. Crum et al. 2006; A. L. French et al. 2009; F. J. Palella et al. 2004; Rodriguez BV et al. 2002; G. R. Sansone et al. 2000; H. Valdez et al. 2001). Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung war in dieser Analyse keine valide Erfassung der Todesursache möglich. Da jedoch Kohortenanalysen ähnliche Trends für HIV-assoziierte wie nicht HIV-assoziierte Todesursachen (C. Smit et al. 2008) zeigen, erscheint die Gesamtmortalität als geeigneter Parameter.

Die moderne antiretrovirale Kombinationstherapie führte infolge eines verbesserten klinischen Status von HIV-Infizierten zu einer deutlichen Reduktion des stationären Versorgungsbedarfs. Sowohl Anzahl der stationären Aufnahmen, als auch die Aufenthaltstage pro Jahr haben seit 1996 kontinuierlich abgenommen (K. Buchacz et al. 2008; J. A. Fleishman et al. 2003; J. A. Fleishman et al. 2001; F. J. Hellinger 2007; A. Mocroft et al. 2004; T. H. R. Network 2002; S. Paul et al. 1999; B. R. Yehia et al. 2010). Des Weiteren zeigen die Ergebnisse mehrerer Studien eine Reduktion der Aufnahmen aufgrund opportunistischer Erkrankungen sowie eine Zunahme der Einweisungen, die aus nicht HIV/AIDS-assoziierten Indikationen erfolgten (M. E. Betz et al. 2005; N. F. Crum-Cianflone et al. 2010; K. Falster et al. 2010; K. A. Gebo et al. 2005; F. J. Palella et al. 2004; S. Paul et al. 1999).

Nach einer anfänglichen Zunahme war in unserem Patientenkollektiv ebenfalls seit 2004 eine deutliche Reduktion des stationären Versorgungsbedarfs HIV-infizierter Patienten nachweisbar. Dies trifft zeitlich zusammen mit der Etablierung eines neuen Entgeltsystems für stationäre Behandlungen in deutschen Krankenhäusern, das die Krankenhäuser zu einer restriktiveren Indikationsstellung zur stationären Aufnahme zwingt. Mit dem Ziel einer verbesserten stationären Versorgungseffizienz erfolgt die Vergütung dabei nicht mehr nach tagesgleichen Pflegesätzen,

sondern unabhängig von der stationären Verweildauer und dem Versorgungsaufwand nach einer diagnosebezogenen Fallpauschale (Diagnose Related Groups = DRG) (P. Buhr et al. 2006; J. Flintrop 2006; S. Klinke et al. 2008; B. Sens et al. 2010). Der Unterschied zu anderen Analysen, in denen eine eher kontinuierliche Abnahme des stationären Behandlungsbedarfs gesehen wurde, könnte wesentlich auf dem veränderten Umfeld bezüglich der Bereitschaft zur stationären Einweisung bzw. Aufnahme beruhen.

In dieser Analyse betrachteten wir zum ersten die Häufigkeit stationärer Aufnahmen, zum zweiten die stationären Behandlungstage als Maß der Ressourcennutzung und zum dritten die durchschnittliche Krankenhausverweildauer pro Aufnahme. Im Gegensatz zu anderen Autoren (K. Buchacz et al. 2008; J. A. Fleishman et al. 2003; J. A. Fleishman et al. 2001; F. J. Hellinger 2007; A. Mocroft et al. 2004; T. H. R. Network 2002; S. Paul et al. 1999; B. R. Yehia et al. 2010) zeigt sich in unserer Analyse unabhängig von der Indikation bis 2006 keine Reduktion, sondern eine Zunahme der Aufnahmefrequenz. In den folgenden Jahren sank diese dann deutlich, was den weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstatus und den früheren Therapiebeginn sowie andere Aspekte der verbesserten ambulanten Behandelbarkeit widerspiegeln dürfte. Während die Aufnahmen aus allen Gründen bis 2006 deutlich anstiegen, galt dies nicht für HIV-bezogene Aufnahmen, die seit 1996 ein konstant hohes Niveau aufwiesen und erst nach 2008 deutlich sanken. Insgesamt ergibt sich das Bild einer Verschiebung der Aufnahmegründe hin zu nicht HIV-assoziierten Indikationen und eines deutlich weniger veränderten stationären Aufnahmebedarfs wegen HIV-bezogener Indikationen. Das Gesamtbild unterscheidet sich nicht, wenn die Aufenthaltstage anstelle der Aufnahmefrequenzen analysiert werden. Bezüglich der mittleren stationären Verweildauer war über den gesamten Zeitraum ein Abfall zu verzeichnen. Dies galt in Deutschland im gleichen Zeitraum ebenfalls. Wir verglichen daher die mittlere stationäre Verweildauer am Ende des Beobachtungsintervalls mit der mittleren stationären Verweildauer von HIV-Infizierten Patienten in Deutschland und fanden eine sehr gute Übereinstimmung, die ebenfalls für die Repräsentativität dieser Stichprobe spricht: Im Jahr 2009 betrug die mittlere stationäre Verweildauer für HIV-assoziierte Aufnahmen in der ICH-Kohorte 11,3 Tage und in Deutschland 12,7 Tage (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011a).

Die Analyse zeigt weiterhin, dass stationäre Aufnahmen in einem zunehmend immunologisch fortgeschrittenen Stadium erfolgten, was die verbesserten ambulanten Versorgungsmöglichkeiten, den ärztlichen Erfahrungszuwachs, restriktivere Indikationsstellung zur stationären Aufnahme sowie verringerte stationäre Versorgungskapazitäten widerspiegeln dürfte. So haben sich bei weiterhin sinkender Anzahl von Krankenhäusern, Krankenhausbetten und Belegungstagen seit 2005 die Fallzahlen und die Bettenauslastung in deutschen Krankenhäusern deutlich erhöht (Deutsche Krankenhaus Gesellschaft 2011).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum erfolgte die Mehrzahl aller stationären Aufnahmen in Folge von nicht HIV-assoziierten Indikationen. 'ART-naive' Patienten hatten erwartungsgemäß einen deutlich höheren stationären Versorgungsbedarf aufgrund HIV-assoziiierter Erkrankungen. 'ART-vorbehandelte' Patienten wurden hingegen häufiger aus kardiovaskulärer, psychiatrischer oder onkologischer Indikation aufgenommen und hatten aufgrund einer erhöhten Anzahl von Aufnahmen pro Person insgesamt einen erhöhten stationären Versorgungsbedarf.

Diese Ergebnisse entsprechen der Erkenntnis, dass Patienten, die eine hochaktive antiretrovirale Therapie erhalten, ein vermindertes Risiko für AIDS-definierende Erkrankungen aufweisen und daraus eine Abnahme der HIV-assoziierten Aufnahmen resultiert. Gleichzeitig konnte seit 1996 durch mehrere Studien bei HIV-Infizierten eine Zunahme des stationären Versorgungsbedarfs aufgrund nicht HIV-assoziiierter Erkrankungen belegt werden (M. E. Betz et al. 2005; K. Buchacz et al. 2008; N. F. Crum-Cianflone et al. 2010; K. Falster et al. 2010; J. A. Fleishman et al. 2003; K. A. Gebo et al. 2005; F. J. Palella et al. 2004; S. Paul et al. 1999). Grund hierfür könnten Nebenwirkungen der Medikation sowie das durchschnittlich erhöhte Lebensalter und damit assoziierte Begleiterkrankungen der Patienten sein.

Zeitgleich mit der Einführung und stetigen Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie hat sich über den gesamten Beobachtungszeitraum der Anteil der 'ART-vorbehandelten' Patienten von 10,3% auf 27,3% erhöht. Aufgrund teilweise lückenhafter anamnestischer Angaben konnte dabei keine zuverlässige Aussage über die einzelnen Substanzen oder über die Zeitdauer der Vortherapie gemacht werden. Im Verlauf der Beobachtung wurde bei 62,5% aller zuvor unbehandelten Patienten mit einer ART begonnen. Die vermehrte Bereitschaft zum früheren Therapiebeginn spiegelt sich in einer deutlich sinkenden Zeitdauer zwischen Erstvorstellung und Therapieeinleitung wider. Sowohl für die stationäre Verweildauer als auch für die CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ART-Gruppen. Lediglich die Viruslast bei stationärer Aufnahme war innerhalb der vorbehandelten Patientengruppe erwartungsgemäß niedriger.

Da eine zuverlässige Datenerhebung erst ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung gewährleistet war, wurden alle stationären Aufenthalte vor Erstvorstellung nicht erfasst. Insofern besteht ein gewisser „lead in bias“, der jedoch die Analyse nicht entscheidend beeinflussen dürfte, da Beobachtungszeiten außerhalb der Behandlung im ICH Hamburg generell nicht berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurden Aufnahmen, die vor Ablauf von 24 Stunden endeten sowie Aufenthalte in Rehabilitations- und Hospizeinrichtungen ausgeschlossen. Die Analyse erfasst daher Krankenhausvorstellungen im Rahmen von Notfallbehandlungen nur dann, wenn sie zu mehr als 24-stündigen stationären Aufenthalten führten.

Die Analyse bestätigt insgesamt die dramatische Reduktion von Mortalität und Morbidität HIV-positiver Patienten bereits vor Einführung der HAART. Sie zeigt aber auch, dass die Mortalität trotz wahrscheinlich nur noch gering optimierbarer Therapiebedingungen noch nicht der der Allgemeinbevölkerung entspricht. Es sind daher weitere Anstrengungen zur Verbesserung des ärztlichen Managements von Patienten mit HIV-Infektion erforderlich, die möglicherweise andere therapeutische Modalitäten einschließen können.

Die Ergebnisse lassen erkennen, dass der Bedarf von stationären Aufnahmen aus HIV-bezogenen Indikationen eher stabil bleiben wird, während Aufnahmen mit HIV, aber nicht wegen HIV voraussichtlich zunehmen werden. Die Abnahme der Häufigkeit stationärer Aufnahmen und die Verschiebung hin zu nicht HIV-bezogenen Aufnahmeindikationen dürften unter anderem auf dem Effekt der antiretroviralen Therapie beruhen. Es ist jedoch auch ein erheblicher Einfluss der geänderten Krankenhausfinanzierung anzunehmen, da die Zahlen erst nach 2004 deutlich sinken. Es darf daher gefolgert werden, dass auch in nächster Zukunft ein nicht abnehmender Bedarf an spezialisierten stationären Behandlungsmöglichkeiten für HIV-Infizierte bestehen wird. Gleichzeitig zeigt sich die Bedeutung ambulanter Schwerpunkteinrichtungen für die frühere Diagnosestellung und Therapieeinleitung, die die derzeit einzige verfügbare Option für die weitere Möglichkeit der Verbesserung der individuellen Prognose darstellt.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Für den Zeitraum von 1984 bis 2010 wurden die Daten von insgesamt 4.307 HIV-positiven Patienten des Infektionsmedizinischen Centrums Hamburg (ICH) analysiert. Ziel der Arbeit war es, die Veränderung der Mortalität - auch im Vergleich zur Gesamtpopulation der Bundesrepublik Deutschland - zu beschreiben und prognostische Prädiktoren unter antiretroviraler Therapie zu analysieren. Des Weiteren sollte der stationäre Versorgungsbedarf unter Berücksichtigung der Aufnahmegründe beschrieben werden. Die Gesamtmortalität der ICH-Kohorte reduzierte sich vor der Zulassung erster antiretroviraler Substanzen und antiinfektiöser Prophylaxen dramatisch in den frühen Analyseintervallen sowie nach der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). In dem Zeitraum nach 1998 kam es zu keiner weiteren deutlichen Abnahme der Mortalität. Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung war die Mortalität in diesem Zeitraum, mit Ausnahme der sehr jungen Patienten, jedoch immer noch erhöht. Das mediane Alter der Verstorbenen erhöhte sich während der Beobachtung signifikant um sieben Jahre und entspricht damit fast exakt den Zahlen des Robert Koch-Instituts. Als prognostische Einflussfaktoren für die Mortalität zeigten sich in der univariaten Analyse der Zeitpunkt der Erstvorstellung, die CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung, das Alter, das Geschlecht, das CDC-Stadium, die ethnische Zugehörigkeit und das Hauptinfektionsrisiko, nicht jedoch die Viruslast bei Erstvorstellung. In der multivariaten Analyse blieben lediglich der Erstvorstellungszeitpunkt, das CDC-Stadium und das Alter bei Erstvorstellung prognostisch bedeutsam. Der stationäre Versorgungsbedarf reduzierte sich seit 2004 deutlich, zeitgleich mit der verpflichtenden Einführung der DRG's. Im Verlauf der Analyseintervalle erfolgten die stationären Aufnahmen in einem zunehmend immunologisch fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Insgesamt zeigte sich eine Verschiebung der Aufnahmegründe hin zu nicht HIV-assoziierten Erkrankungen. 'ART-vorbehandelte' Patienten hatten insbesondere aufgrund kardiovaskulärer, psychiatrischer und onkologischer Erkrankungen einen erhöhten stationären Versorgungsbedarf. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer nahm entsprechend den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich ab. Sowohl der Anteil der 'ART-naiven' Patienten als auch die Zeitdauer bis zum ART-Beginn reduzierte sich über die Analyseintervalle, was die Bereitschaft zu einem früheren Therapiebeginn widerspiegeln dürfte.

Die Analyse bestätigt die dramatische Reduktion der Mortalität HIV-positiver Patienten bereits vor Einführung der HAART. Sie zeigt aber auch, dass die Mortalität weiterhin gegenüber der der Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass der Bedarf von stationären Aufnahmen aus HIV-bezogenen Aufnahmen eher stabil bleiben wird, während Aufnahmen mit HIV, aber nicht wegen HIV zunehmen werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. ART-CC (2008) **Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies** *The Lancet* 372: 293 - 299.
2. ART-CC (2010) **Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies** *Clin Infect Dis* 50: (10): 1387-1396.
3. Barre-Sinoussi, F.;Chermann, J.;Rey, F.;Nugeyre, M.;Chamaret, S.;Gruest, J.;Dauguet, C.;Axler-Blin, C.;Vezinet-Brun, F.;Rouzioux, C.;Rozenbaum, W. and Montagnier, L. (1983) **Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)** *Science* 220: (4599): 868-871.
4. Betz, M. E.;Gebo, K. A.;Barber, E.;Sklar, P.;Fleishman, J. A.;Reilly, E. D.;Mathews, W. C. and Network, f. t. H. R. (2005) **Patterns of Diagnoses in Hospital Admissions in a Multistate Cohort of HIV-Positive Adults in 2001** *Med Care* 43: (9): III-3-III-14.
5. Brun-Vezinet, F.;Rouzioux, C.;Montagnier, L.;Chamaret, S.;Gruest, J.;Barre-Sinoussi, F.;Geroldi, D.;Chermann, J.;McCormick, J.;Mitchell, S. and et, a. (1984) **Prevalence of antibodies to lymphadenopathy-associated retrovirus in African patients with AIDS** *Science* 226: (4673): 453-456.
6. Buchacz, K.;Baker, R. K.;Moorman, A. C.;Richardson, J. T.;Wood, K. C.;Holmberg, S. D.;Brooks, J. T. and Investigators, a. t. H. O. S. (2008) **Rates of hospitalizations and associated diagnoses in a large multisite cohort of HIV patients in the United States, 1994-2005** *AIDS* 22: (11): 1345-1354.
7. Buhr, P. and Klinke, S. (2006) **Qualitative Folgen der DRG-Einführung für Arbeitsbedingungen und Versorgung im Krankenhaus unter Bedingungen fortgesetzter Budgetierung** *Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB)*: (9-10): 103.
8. Cameron, D. W.;Heath-Chiozzi, M.;Danner, S.;Cohen, C.;Kravcik, S.;Maurath, C.;Sun, E.;Henry, D.;Rode, R.;Potthoff, A. and Leonard, J. (1998) **Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease** *The Lancet* 351: (9102): 543-549.
9. CASE, K. (1986) **Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus** *Ann Intern Med* 105: (1): 133.
10. CDC (1981a) **Kaposi`s Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among Homosexual Men - New York City and California** *Morb mortal Wkly Rep* 30: 305-308.
11. CDC (1981b) **Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles** *Morb mortal Wkly Rep* 30: 250-252.
12. CDC (1982) **Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - United States** *Morb mortal Wkly Rep* 31: (37): 507-508,513-514.
13. CDC (1989) **Guidelines for Prophylaxis Against Pnemocystis carinii Pneumonia for persons infected with Human Immunodeficiency Virus** *Morb mortal Wkly Rep* 38: 1-9.

14. CDC (1993) **Recommendations on Prophylaxis and Therapy for disseminated Mycobacterium avium Complex for Adults and Adolescents infected with human immunodeficiency virus** *Morb mortal Wkly Rep* 42: 14-20.
15. Collier, A. C.;Coombs, R. W.;Fischl, M. A.;Skolnik, P. R.;Northfelt, D.;Boutin, P.;Hooper, C. J.;Kaplan, L. D.;Volberding, P. A.;Davis, L. G.;Henrard, D. R.;Weller, S. and Corey, L. (1993) **Combination Therapy with Zidovudine and Didanosine Compared with Zidovudine Alone in HIV-1 Infection** *Ann Intern Med* 119: (8): 786-793.
16. Crum-Cianflone, N. F.;Grandits, G.;Echols, S.;Ganesan, A.;Landrum, M.;Weintrob, A.;Barthel, R.;Agan, B. and Program, t. I. D. C. R. (2010) **Trends and Causes of Hospitalizations Among HIV-Infected Persons During the Late HAART Era: What Is the Impact of CD4 Counts and HAART Use?** *J Acquir Immune Defic Syndr* 54: (3): 248-257.
17. 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. and Consortium, o. B. o. t. T. A. C. (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: (2): 194-200.
18. DELTA (1996) **A randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals** *The Lancet* 348: 283-291.
19. Deutsch-Österreichische AIDS Gesellschaft (2010) **Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion Stand 2010** (*Online im Internet*) URL: [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien\\_28-05-2010\\_V\\_late.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf) (Stand 04.06.2011, 13:25).
20. Deutsche AIDS-Hilfe (1996) **Therapien bei AIDS XI. Internationale AIDS-Konferenz** 1-14.
21. Deutsche Krankenhaus Gesellschaft (2011) **Eckdaten Krankenhausstatistik 2008/2009** URL: [http://www.dkgev.de/media/file/9068.Foliensatz\\_Krankenhausstatistik\\_20110216.pdf](http://www.dkgev.de/media/file/9068.Foliensatz_Krankenhausstatistik_20110216.pdf) (Stand 04.06.2011, 15:35).
22. European AIDS Clinical Society (2011) **Guidelines for the Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe** (*Online im Internet*) URL: [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/1\\_treatment\\_of\\_hiv\\_infected\\_adults.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/1_treatment_of_hiv_infected_adults.pdf) (Stand 25.08.2011, 20:12).
23. Falster, K.;Wand, H.;Donovan, B.;Anderson, J.;Nolan, D.;Watson, K.;Watson, J.;Law, M. G. and Database, o. b. o. t. A. H. O. (2010) **Hospitalizations in a cohort of HIV patients in Australia, 1999-2007** *AIDS* 24: (9): 1329-1339.
24. FDA (2009a) **HIV/AIDS Historical Time Line 1981-1990** (*Online im Internet*) URL: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm151074.htm#1982> (Stand 15.07.2011, 16:55).
25. FDA (2009b) **HIV/AIDS Historical Time Line 1995-1999** (*Online im Internet*) URL: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm151079.htm> (Stand 15.07.2011, 16:45).
26. 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.;Jackson, G. G.;Durack, D. T. and King, D. (1987) **The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex** *N Engl J Med* 317: (4): 185-191.

27. Fleishman, J. A. and Hellinger, F. H. (2003) **Recent Trends in HIV-Related Inpatient Admissions 1996-2000: A 7-State Study** *J Acquir Immune Defic Syndr* 34: (1): 102-110.
28. Fleishman, J. A. and Hellinger, F. J. (2001) **Trends in HIV-Related Inpatient Admissions From 1993 to 1997: A Seven-State Study** *J Acquir Immune Defic Syndr* 28: (1): 73-80.
29. Flintrop, J. (2006) **Die ökonomische Logik wird zum Maß der Dinge** *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 103: (Heft 46 ): 3083-3085.
30. French, A. L.;Gawel, S. H.;Hershow, R.;Benning, L.;Hessol, N. A.;Levine, A. M.;Anastos, K.;Augenbraun, M. and Cohen, M. H. (2009) **Trends in Mortality and Causes of Death Among Women With HIV in the United States: A 10-Year Study** *J Acquir Immune Defic Syndr* 51: (4): 399-406.
31. Gebo, K. A.;Fleishman, J. A. and Moore, R. D. (2005) **Hospitalizations for Metabolic Conditions, Opportunistic Infections, and Injection Drug Use Among HIV Patients: Trends Between 1996 and 2000 in 12 States** *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: (5): 609-616.
32. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011a) **Diagnosedaten der Krankenhäuser für Deutschland ab 1994 (Fälle/Sterbefälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer)** (*Online im Internet*) URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=3546548&nummer=565&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=94746866](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=3546548&nummer=565&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=94746866) (Stand 15.08.2011, 10:16): (Datenquelle: Krankenhausstatistik des statistisches Bundesamt).
33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011b) **Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (1980-1997)** (*Online im Internet*) URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=10194018&nummer=4&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=32628524](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=10194018&nummer=4&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=32628524) (Stand 17.07.2011, 12:35): (Datenquelle: Krankenhausstatistik des statistisches Bundesamt).
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011c) **Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998)** (*Online im Internet*) URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=10194018&nummer=222&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=89336431](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=10194018&nummer=222&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=89336431) (Stand 17.07.2011, 12:58): (Datenquelle: Krankenhausstatistik des statistisches Bundesamt).
35. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011d) **HIV-positiv gemeldete Laborfälle (Anzahl und je 100.000 Einwohner)** (*Online im Internet*) URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=92655869&nummer=415&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=698](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=92655869&nummer=415&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=698) (Stand 29.08.2011, 10:30): (Datenquelle: Robert Koch-Institut, statistisches Bundesamt).
36. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011e) **Sterbefälle je 100.000 Einwohner (1980-1997). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-9** (*Online im Internet*) URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=3546548&nummer=2&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=54216580](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=3546548&nummer=2&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=54216580) (Stand 15.08.2011, 11:20): ((Datenquelle: Krankenhausstatistik des statistisches Bundesamt).
37. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011f) **Sterbefälle je 100.000 Einwohner (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10** (*Online im Internet*) URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&)

p\_aid=3546548&nummer=5&p\_sprache=D&p\_indsp=-&p\_aid=70490988 (Stand 15.08.2011, 13:05): ((Datenquelle: statistisches Bundesamt).

38. Gottlieb, M. S.;Schroff, R.;Schanker, H. M.;Weisman, J. D.;Fan, P. T.;Wolf, R. A. and Saxon, A. (1981) **Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men** *N Engl J Med* 305: (24): 1425-1431.
39. Hamilton, J. D.;Hartigan, P. M.;Simberkoff, M. S.;Day, P. L.;Diamond, G. R.;Dickinson, G. M.;Drusano, G. L.;Egorin, M. J.;George, W. L.;Gordin, F. M.;Hawkes, C. A.;Jensen, P. C.;Klimas, N. G.;Labriola, A. M.;Lahart, C. J.;O'Brien, W. A.;Oster, C. N.;Weinhold, K. J.;Wray, N. P. and Zolla-Pazner, S. B. (1992) **A Controlled Trial of Early versus Late Treatment with Zidovudine in Symptomatic Human Immunodeficiency Virus Infection** *N Engl J Med* 326: (7): 437-443.
40. Hammer, S. M.;Katzenstein, D. A.;Hughes, M. D.;Gundacker, H.;Schooley, R. T.;Haubrich, R. H.;Henry, W. K.;Lederman, M. M.;Phair, J. P.;Niu, M.;Hirsch, M. S. and Merigan, T. C. (1996) **A Trial Comparing Nucleoside Monotherapy with Combination Therapy in HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts from 200 to 500 per Cubic Millimeter** *N Engl J Med* 335: (15): 1081-1090.
41. Hellinger, F. J. (2007) **The Changing Pattern of Hospital Care for Persons Living With HIV: 2000 Through 2004** *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: (2): 239-246.
42. Herold, G. and Mitarbeiter (2010) **Innere Medizin 6. ergänzte Auflage** (Köln): 861.
43. Hoffmann, C. and Rockstroh, J. K. (2010a) **HIV 2010 (Die akute HIV-1-Infektion)** Medizin Fokus Verlag: (Hamburg): 53.
44. Hoffmann, C. and Rockstroh, J. K. (2010b) **HIV 2010 (Antiretrovirale Therapie)** Medizin Fokus Verlag (Hamburg): 62.
45. Hogg, R. S.;Yip, B.;Kully, C. K. J.;Craib, K. J.;O'Shaughnessy, M. V.;Schechter, M. T. and Montaner, J. S. (1999) **Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens** *Canadian Medical Association* 160: (5): 659-665.
46. Hymes, K.;Greene, J.;Marcus, A.;William, D.;Cheung, T.;Prose, N.;Ballard, H. and Laubenstein, L. (1981) **KAPOSI'S SARCOMA IN HOMOSEXUAL MEN? A REPORT OF EIGHT CASES** *The Lancet* 318: (8247): 598-600.
47. JavaStat (2011) **Exact Binomial and Poisson Confidence Intervals** (Online im Internet) URL: <http://statpages.org/confint.html> (Stand 24.08.2011, 16:22) (Software system and computing environment for interactive statistics).
48. Kitahata, M. M.;Gange, S. J.;Abraham, A. G.;Merriman, B.;Saag, M. S.;Justice, A. C.;Hogg, R. S.;Deeks, S. G.;Eron, J. J.;Brooks, J. T.;Rourke, S. B.;Gill, M. J.;Bosch, R. J.;Martin, J. N.;Klein, M. B.;Jacobson, L. P.;Rodriguez, B.;Sterling, T. R.;Kirk, G. D.;Napravnik, S.;Rachlis, A. R.;Calzavara, L. M.;Horberg, M. A.;Silverberg, M. J.;Gebo, K. A.;Goedert, J. J.;Benson, C. A.;Collier, A. C.;Van Rompaey, S. E.;Crane, H. M.;McKaig, R. G.;Lau, B.;Freeman, A. M. and Moore, R. D. (2009) **Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival** *New England Journal of Medicine* 360: (18): 1815-1826.
49. Klinke, S. and Müller, R. (2008) **Auswirkung der DRGs auf die Arbeitsbedingungen, das berufliche Selbstverständnis und die Versorgungsqualität aus Sicht hessischer Krankenhausärzte** *Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB)* 7-10.

50. Levy, J. A.;Hoffman, A. D.;Kramer, S. M.;Landis, J. A.;Shimabukuro, J. M. and Oshiro, L. S. (1984) **Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS** *Science* 225: (4664): 840-842.
51. Masur, H.;Michelis, M. A.;Greene, J. B.;Onorato, I.;Vande Stouwe, R. A.;Holzman, R. S.;Wormser, G.;Brettman, L.;Lange, M.;Murray, H. W. and Cunningham-Rundles, S. (1981) **An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia** *N Engl J Med* 305: (24): 1431-1438.
52. Mellors, J. W.;Margolick, J. B.;Phair, J. P.;Rinaldo, C. R.;Detels, R.;Jacobson, L. P. and Muñoz, A. (2007) **Prognostic Value of HIV-1 RNA, CD4 Cell Count, and CD4 Cell Count Slope for Progression to AIDS and Death in Untreated HIV-1 Infection** *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 297: (21): 2349-2350.
53. Mellors, J. W.;Munoz, A.;Giorgi, J. V.;Margolick, J. B.;Tassoni, C. J.;Gupta, P.;Kingsley, L. A.;Todd, J. A.;Saah, A. J.;Detels, R.;Phair, J. P. and Rinaldo Jr., C. R. (1997) **Plasma Viral Load and CD4+ Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection** *Annals of Internal Medicine* 126: (12): 946-954.
54. Mocroft, A.;Brettle, R.;Kirk, O.;Blaxhult, A.;Parkin, J. M.;Antunes, F.;Francioli, P.;d'Arminio Monforte, A.;Fox, Z.;Lundgren, J. D. and group, f. t. E. s. (2002) **Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study** *AIDS* 16: (12): 1663-1671.
55. Mocroft, A.;D'Arminio Monforte, A.;Kirk, O.;Johnson, M. A.;Friis-Moller, N.;Banhegyi, D.;Blaxhult, A.;Mulcahy, F.;Gatell, J. M.;Lundgren, J. D. and for the Euro, S. s. g. (2004) **Changes in hospital admissions across Europe: 1995–2003. Results from the EuroSIDA study** *HIV Medicine* 5: (6): 437-447.
56. Mocroft, A.;Katlama, C.;Johnson, A. M.;Pradier, C.;Antunes, F.;Mulcahy, F.;Chiesi, A.;Phillips, A. N.;Kirk, O. and Lundgren, J. D. (2000) **AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study** *The Lancet* 356: (9226): 291-296.
57. Moore, D. M.;Hogg, R. S.;Yip, B.;Craib, K.;Wood, E. and Montaner, J. S. (2006) **CD4 percentage is an independent predictor of survival in patients starting antiretroviral therapy with absolute CD4 cell counts between 200 and 350 cells/microL** *HIV Medicine* 7: (6): 383-388.
58. Network, T. H. R. (2002) **Hospital and Outpatient Health Services Utilization Among HIV-Infected Patients in Care in 1999** *J Acquir Immune Defic Syndr* 30: (1): 21-26.
59. Palella, F.;Delaney, K.;Moorman, A.;Loveless, M.;Fuhrer, J.;Satten, G.;Aschman, D. and Holmberg, S. (1998) **Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection** *N Engl J Med* 338: 853 - 860.
60. Palella, F. J.;Baker, R. K.;Moorman, A. C.;Chmiel, J. S.;Wood, K. C.;Holmberg, S. D. and Investigators, t. H. (2004) **Mortality and Morbidity in the HAART ERA: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study** 11 thConference on Retrovirus and Opportunistic Infections (San Francisco) Abstract no. 872.
61. Palella, F. J.;Delaney, K. M.;Moorman, A. C.;Loveless, M. O.;Fuhrer, J.;Satten, G. A.;Aschman, D. J. and Holmberg, S. D. (1998) **Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection** *N Engl J Med* 338: (13): 853-860.

62. Paul, S.;Gilbert, H. M.;Ziecheck, W.;Jacobs, J. and Sepkowitz, K. A. (1999) **The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection** *AIDS* 13: (3): 415-418.
63. Popovic, M.;Sarngadharan, M.;Read, E. and Gallo, R. (1984) **Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS** *Science* 224: (4648): 497-500.
64. Ragni, M.;Amato, D.;LoFaro, M.;DeGruttola, V.;Van Der Horst, C.;Eyster, M.;Kessler, C.;Gjerset, G.;Ho, M. and Parenti, D. (1995) **Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection.** *AIDS Clinical Trial Groups Blood* 85: (9): 2337-2346.
65. Robert Koch-Institut (2009) **Epidemiologisches Bulletin Nr. 48:** 491-492.
66. Robert Koch-Institut (2010) **HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten (Online im Internet) URL:** [http://www.rki.de/cln\\_178/nn\\_195960/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten\\_\\_und\\_\\_Berichte/EckdatenDeutschland,templated=raw,property=publicationFile.pdf/EckdatenDeutschland.pdf](http://www.rki.de/cln_178/nn_195960/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten__und__Berichte/EckdatenDeutschland,templated=raw,property=publicationFile.pdf/EckdatenDeutschland.pdf) (Stand 04.06.2011, 12:35).
67. Robert Koch-Institut (2011a) **Epidemiologisches Bulletin Nr. 21:** 179-198.
68. Robert Koch-Institut (2011b) **Gemeldete HIV-Neudiagnosen in Deutschland (Online im Internet) URL:** <http://www3.rki.de/SurvStat>, (Stand 15.07.2011, 22:15).
69. Rodriguez BV;Valdez H;Salata H and al., e. (2002) **Changes in causes of death in a cohort of HIV-infected individuals: analysis of the last 6 years** 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (Seattle) Abstract no. 755-W.
70. Sansone, G. R. and Frengley, J. D. (2000) **Impact of HAART on causes of death of persons with late-stage AIDS** *J Urban Health* 77: (2): 166-175.
71. Sens, B.;Wenzlaff, P.;Pommer, G. and von der Hardt, H. (2010) **Die Qualität hat nicht gelitten** *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 107: (Heft 1-2): 25-27.
72. Siegal, F. P.;Lopez, C.;Hammer, G. S.;Brown, A. E.;Kornfeld, S. J.;Gold, J.;Hassett, J.;Hirschman, S. Z.;Cunningham-Rundles, C.;Adelsberg, B. R.;Parham, D. M.;Siegal, M.;Cunningham-Rundles, S. and Armstrong, D. (1981) **Severe Acquired Immunodeficiency in Male Homosexuals, Manifested by Chronic Perianal Ulcerative Herpes Simplex Lesions** *N Engl J Med* 305: (24): 1439-1444.
73. Smit, C.;van den Berg, C.;Geskus, R.;Berkhout, B.;Coutinho, R. and Prins, M. (2008) **Risk of Hepatitis-Related Mortality Increased Among Hepatitis C Virus/HIV-Coinfected Drug Users Compared With Drug Users Infected Only With Hepatitis C Virus: A 20-Year Prospective Study** *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 47: (2): 221-225  
210.1097/QAI.1090b1013e31815d31812f31859.
74. Staszewski, S.;Loveday, C.;Picazo, J. J.;Dellamonica, P.;Skinhøj, P.;Johnson, M. A.;Danner, S. A.;Harrigan, P. R.;Hill, A. M.;Verity, L. and McDade, H. (1996) **Safety and Efficacy of Lamivudine-Zidovudine Combination Therapy in Zidovudine-Experienced Patients** *JAMA* 276: (2): 111-117.
75. Staszewski, S.;Morales-Ramirez, J.;Tashima, K. T.;Rachlis, A.;Skiest, D.;Stanford, J.;Stryker, R.;Johnson, P.;Labriola, D. F.;Farina, D.;Manion, D. J. and Ruiz, N. M. (1999) **Efavirenz plus Zidovudine and Lamivudine, Efavirenz plus Indinavir, and Indinavir plus Zidovudine and**

**Lamivudine in the Treatment of HIV-1 Infection in Adults** *New England Journal of Medicine* 341: (25): 1865-1873.

76. Sterling, T. R.;Vlahov, D.;Astemborski, J.;Hoover, D. R.;Margolick, J. B. and Quinn, T. C. (2001) **Initial Plasma HIV-1 RNA Levels and Progression to AIDS in Women and Men** *New England Journal of Medicine* 344: (10): 720-725.
77. Teja, V. D.;Sudha, T. and Lakshmi, V. (2007) **Causes and pattern of mortality in HIV-infected, hospitalized patients in a tertiary care hospital: A fourteen year study** *Indian Journal of Medical Sciences* 61: (10): 555-561.
78. The EuroSIDA study group;Mocroft, A.;Ledergerber, B.;Katlama, C.;Kirk, O.;Reiss, P.;Monforte, A. d. A.;Knysz, B.;Dietrich, M.;Phillips, A. N. and Lundgren, J. D. (2004) **Decline in the AIDS and Death Rates in the EuroSIDA Study: An Observational Study** *Infectious Diseases in Clinical Practice* 12: (2): 138-139.
79. Valdez, H.;Chowdhry, T. K.;Asaad, R.;Woolley, I. J.;Davis, T.;Davidson, R.;Beinker, N.;Gripshover, B. M.;Salata, R. A.;McComsey, G.;Weissman, S. B. and Lederman, M. M. (2001) **Changing Spectrum of Mortality Due to Human Immunodeficiency Virus: Analysis of 260 Deaths during 1995–1999** *Clin Infect Dis* 32: (10): 1487-1493.
80. Vogel, M.;Schwarze-Zander, C.;Wasmuth, J.-C.;Spengler, U.;Sauerbruch, T. and Rockstroh, J. K. (2010) **Therapie der HIV-Infektion** *Deutsches Ärzteblatt* 107: (Heft 28-29): 507-515.
81. Volberding, P. A.;Lagakos, S. W.;Grimes, J. M.;Stein, D. S.;Rooney, J.;Meng, T.-C.;Fischl, M. A.;Collier, A. C.;Phair, J. P.;Hirsch, M. S.;Hardy, W. D.;Balfour, H. H. and Reichman, R. C. (1995) **A Comparison of Immediate with Deferred Zidovudine Therapy for Asymptomatic HIV-Infected Adults with CD4 Cell Counts of 500 or More per Cubic Millimeter** *N Engl J Med* 333: (7): 401-407.
82. Walensky, R.;Paltiel, A. D.;Losina, E.;Mercincavage, L.;Schackmann, B.;Sax, P.;Weinstein, M. and Freedberg, K. (2006) **The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States** *J Infect Dis* 194: 11-19.
83. Yehia, B. R.;Fleishman, J. A.;Hicks, P. L.;Ridore, M.;Moore, R. D.;Gebo, K. A. and Network, f. t. H. R. (2010) **Inpatient Health Services Utilization Among HIV-Infected Adult Patients in Care 2002-2007** *J Acquir Immune Defic Syndr* 53: (3): 397-404.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	AIDS-Associated Retrovirus
assoz.	assoziiert
AZT	Azidothymidin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
c/ml	Kopien pro Milliliter
DDC	Zalcitabin
DDI	Didanosin
DRG	Diagnosis related groups
EACS	European AIDS Clinical Society
EFV	Efavirenz
FAD	U.S. Food and Drug Administration
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
HTLV III	Human T-Lymphotropic Virus Typ III
ICH	Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg
i.v.	intravenös
k. A.	keine Angaben
LAV	Lymphadenopathy-Associated Virus
MAC	Mycobacterium-Avium-Complex
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
Pattern II	Patienten aus Hochendemiegebieten
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
PI	Protease Inhibitor
PY	Person Years
RKI	Robert Koch-Institut
WHO	World Health Organization
ZVD	Zidovudin

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Zeitliche Entwicklung der antiretroviralen Therapie	3
Abb. 2:	Prozentuale Verteilung der CD4-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme	12
Abb. 3:	Prozentuale Verteilung der Viruslast-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme	12
Abb. 4:	Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Personenjahre im gesamten Patientenkollektiv	13
Abb. 5:	Anzahl der Todesfälle pro 100.000 Personenjahre bei 'ART-naiven' Patienten	13
Abb. 6:	Anzahl der Todesfälle in Deutschland pro 100.000 Personenjahre	14
Abb. 7:	Vergleich der Mortalität des gesamten Patientenkollektivs mit der Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009	15
Abb. 8:	Vergleich der Mortalität 'ART-naiver' Patienten mit der Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009	15
Abb. 9:	Vergleich der Mortalität männlicher Patienten mit der männlichen Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009	16
Abb. 10:	Vergleich der Mortalität 'ART-naiver' Männer mit der männlichen Allgemeinbevölkerung für den Zeitraum von 1998 bis 2009	16
Abb. 11:	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der Erstvorstellung-Jahresgruppen (Kaplan-Meier)	18
Abb. 12:	Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der ART-Gruppen (Kaplan-Meier)	18
Abb. 13:	Anzahl aller stationären Aufnahmen nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	22
Abb. 14:	Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	22
Abb. 15:	Anzahl der zweiten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	23
Abb. 16:	Anzahl der ersten HIV-assoziierten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	23
Abb. 17:	Anzahl der ersten nicht HIV-assoziierten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	24
Abb. 18:	Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus psychiatrischen Gründen pro 1.000 Personenjahre	24
Abb. 19:	Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus kardio-vaskulären Gründen pro 1.000 Personenjahre	25
Abb. 20:	Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus onkologischen Gründen pro 1.000 Personenjahre	25
Abb. 21:	Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus operativen/anderen Gründen pro 1.000 Personenjahre	26
Abb. 22:	Anzahl der ersten stationären Aufnahme nach Erstvorstellung aus unbekanntem Gründen pro 1.000 Personenjahre	26

Abb. 23: Anzahl der stationären Aufenthaltstage nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	27
Abb. 24: Anzahl der HIV-assoziierten stationären Aufenthaltstage nach Erstvorstellung pro 1.000 Personenjahre	27
Abb. 25: Stationäre Aufenthaltsdauer pro Aufnahme (Tage)	28
Abb. 26: Stationäre Aufenthaltsdauer pro HIV-assoziiertes Aufnahme (Tage)	28
Abb. 27: Durchschnittliche stationäre Verweildauer in Deutschland für alle Diagnosen (Tage)	29
Abb. 28: Durchschnittliche stationäre Verweildauer in Deutschland aufgrund einer HIV-Infektion (Tage)	29
Abb. 29: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)	30
Abb. 30: Medianes Alter bei Erstvorstellung (Jahre)	31
Abb. 31: Häufigkeitsverteilung des Infektionsrisikos innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)	31
Abb. 32: Häufigkeitsverteilung der CDC-Stadien innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)	32
Abb. 33: Anteil der ART-Gruppen innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen (%)	32
Abb. 34: Mediane Zeit von der Erstvorstellung bis zum ART-Beginn in Abhängigkeit des Erstvorstellungszeitpunktes innerhalb der 'ART-naiven' Patientengruppe (Monate)	33
Abb. 35: Medianes Alter zum Zeitpunkt des Todes in Abhängigkeit der Erstvorstellungs-Jahresgruppen im gesamten Patientenkollektiv (Jahre)	33
Abb. 36: Mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung des gesamten Patientenkollektivs (n/μl)	34
Abb. 37: Mediane CD4-Zellzahl bei Erstvorstellung der 'ART-naiven' Patientengruppe (n/μl)	34
Abb. 38: Häufigkeitsverteilung der CD4-Gruppen bei Erstvorstellung zwischen den Erstvorstellungs-Jahresgruppen im gesamten Patientenkollektiv (%)	35
Abb. 39: Häufigkeitsverteilung der CD4-Gruppen bei Erstvorstellung zwischen den Erstvorstellungs-Jahresgruppen bei 'ART-naiven' Patienten (%)	35
Abb. 40: Mediane logarithmierte Viruslast bei Erstvorstellung im gesamten Patientenkollektiv (c/ml)	36
Abb. 41: Mediane logarithmierte Viruslast bei Erstvorstellung von 'ART-naiven' Patienten (c/ml)	36
Abb. 42: Mediane CD4-Zellzahl bei stationärer Aufnahme im gesamten Patientenkollektiv (n/μl)	37
Abb. 43: Häufigkeitsverteilung der CD4-Gruppen bei stationärer Aufnahme innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen im gesamten Patientenkollektiv(%)	37
Abb. 44: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter innerhalb der ART-Gruppen (%)	39

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Einteilung der Erstvorstellungs-Jahresgruppen	5
Tabelle 2:	Einteilung epidemiologischer Parameter	6
Tabelle 3:	Einteilung der CD4-Zellzahl (n/ $\mu$ l) und der Viruslast (c/ml)	7
Tabelle 4:	Einteilung der stationären Aufnahmegründe	8
Tabelle 5:	Epidemiologische Charakteristika des Patientenkollektivs	10
Tabelle 6:	Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs	11
Tabelle 7:	Ergebnisse des Log-Rank-Tests für die Überlebenszeit	17
Tabelle 8:	Ergebnisse des Cox-Proportional-Hazards-Modell für die Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs	20
Tabelle 9:	Ergebnisse des Cox-Proportional-Hazards-Modell für die Überlebenszeit der 'ART-naiven' Patientengruppe	20
Tabelle 10:	Anzahl stationärer Aufnahmen und Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe	21
Tabelle 11:	Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe innerhalb der Erstvorstellungs-Jahresgruppen	38
Tabelle 12:	CD4-Zellzahl (n/ $\mu$ l) und logarithmierte Viruslast (c/ml) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und bei stationärer Aufnahme innerhalb der ART-Gruppen	40
Tabelle 13:	Häufigkeitsverteilung der Viruslast-Gruppen (c/ml) bei stationärer Aufnahme innerhalb der ART-Gruppen	41
Tabelle 14:	Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegründe innerhalb der ART-Gruppen	41

## **DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink für die Überlassung des interessanten Themas. Ohne seine fachliche Unterstützung und sein fortwährendes Engagement wäre die Fertigstellung der Dissertation nicht möglich gewesen.

Die statistische Auswertung war geprägt durch die geduldige Hilfe von Frau Susanne Sehner am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Mein abschließender Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem Weg bedingungslos unterstützt und ermutigt haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....