

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik II  
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

**Untersuchungen zum HIV-assoziierten Immun-Rekonstitutions-  
Inflammationssyndrom bei Tuberkulose**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Sophie Charlotte Shu-En Cabos

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Christoph Stephan
Korreferentin:	Prof. Dr. Denisa Bojkova
Tag der mündlichen Prüfung:	14.03.2022

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	6
1 Einleitung .....	10
1.1 HIV-Infektion .....	10
1.1.1 Erreger und Pathophysiologie.....	10
1.1.2 Epidemiologie und Infektionswege.....	10
1.1.3 Klassifikation.....	11
1.1.4 Diagnostik .....	12
1.1.5 Therapie.....	12
1.2 Tuberkulose .....	13
1.2.1 Erreger und Pathophysiologie.....	13
1.2.2 Epidemiologie und Infektionswege.....	14
1.2.3 Stadieneinteilung .....	14
1.2.4 Diagnostik .....	15
1.2.5 Therapie.....	16
1.3 HIV/Tuberkulose-Komorbidität .....	16
1.4 Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndrom .....	18
1.4.1 Allgemeines .....	18
1.4.2 Pathophysiologie.....	20
1.4.3 Epidemiologie .....	20
1.4.4 Diagnostik und Therapie .....	21
1.4.5 Stand der Forschung .....	22
1.5 Fragestellung .....	24
2 Material und Methodik.....	25
2.1 Aufbau der Studie .....	25
2.1.1 Patientenkollektiv .....	25
2.1.2 Studiengruppen.....	25
2.2 Datenerfassung.....	26
2.2.1 Parameter .....	27

2.2.2	Datenbanken.....	34
2.3	Studiengruppenzuordnung.....	36
2.3.1	IRIS-Definition.....	36
2.3.2	Fallbesprechung im Kolloquium .....	37
2.4	Datenaufbereitung.....	37
2.5	Statistik .....	40
3	Ergebnisse .....	41
3.1	Erfasste Patienten und Studiengruppenzuordnungen.....	41
3.2	IRIS-Manifestationen.....	42
3.3	Paradoxes IRIS.....	43
3.3.1	Soziodemographische Daten.....	43
3.3.2	Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten .....	44
3.3.3	Diagnosen.....	45
3.3.4	Medikation .....	46
3.3.5	Charakteristika der HIV-Infektion .....	47
3.3.6	Laborwerte .....	51
3.4	Demaskierendes IRIS .....	53
3.4.1	Soziodemographische Daten.....	54
3.4.2	Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten .....	54
3.4.3	Diagnosen.....	55
3.4.4	Medikation .....	56
3.4.5	Charakteristika der HIV-Infektion und Laborwerte .....	57
4	Diskussion.....	58
4.1	IRIS-Manifestationen.....	58
4.2	Paradoxes IRIS.....	59
4.2.1	Inzidenz .....	59
4.2.2	IRIS-Definition.....	59
4.2.3	Charakteristika und Risikofaktoren .....	60
4.3	Demaskierendes IRIS .....	64
4.3.1	Inzidenz .....	64

4.3.2	Charakteristika und Risikofaktoren .....	65
4.4	Beantwortung der Fragestellung und Ausblick in die Zukunft .....	66
5	Zusammenfassung.....	68
6	Summary.....	70
7	Literaturverzeichnis .....	72
8	Anhang.....	85
9	Eigene Veröffentlichungen .....	87
10	Lebenslauf .....	88
11	Danksagung .....	91
	Schriftliche Erklärung .....	92

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung von paradoxem IRIS .....	19
Abbildung 2: Schematische Darstellung von demaskierendem IRIS.....	19
Abbildung 3: Übersicht der Studienpopulation.....	41
Abbildung 4: HIV-1-Subtypen der ART-naiven Patienten.....	48
Abbildung 5: CD4-Lymphozytenzellzahl, absolut .....	49
Abbildung 6: CD4-Lymphozytenzellzahl, prozentual .....	49
Abbildung 7: CD8-Lymphozytenzellzahl, absolut .....	50
Abbildung 8: CD8-Lymphozytenzellzahl, prozentual .....	50
Abbildung 9: Logarithmierte HI-Viruslast .....	51
Abbildung 10: Paradoxe TB-IRIS-Definition der INSHI <sup>45</sup> .....	86

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (1993) <sup>10</sup> .....	12
Tabelle 2: Überblick vierer RCTs mit Vergleich eines frühen und späten ART-Beginns .....	23
Tabelle 3: Übersicht der Parameter - Charakteristika der HIV-Infektion.....	28
Tabelle 4: Übersicht der Parameter – Serologien.....	29
Tabelle 5: Übersicht der Parameter – Standardlaborwerte .....	32
Tabelle 6: Aufbereitete Diagnosen .....	38
Tabelle 7: IRIS-Manifestationen .....	42
Tabelle 8: Soziodemographische Daten der ART-naiven Gruppe.....	44
Tabelle 9: Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten der ART-naiven Gruppe .....	44
Tabelle 10: Tuberkulosediagnosen der ART-naiven Gruppe.....	45
Tabelle 11: Komorbiditäten der ART-naiven Gruppe.....	45
Tabelle 12: Tuberkulostatika der ART-naiven Gruppe .....	46
Tabelle 13: ART der ART-naiven Gruppe .....	47
Tabelle 14: CD4-Zellzahl und Viruslast zur Baseline der ART-naiven Gruppe.....	51
Tabelle 15: Standardlaborwerte; kategoriale Werte der ART-naiven Gruppe .....	52
Tabelle 16: Standardlaborwerte; numerische Werte der ART-naiven Gruppe .....	52

Tabelle 17: Serologien der ART-naiven Gruppe.....	53
Tabelle 18: Soziodemographische Daten der vorbehandelten Gruppe .....	54
Tabelle 19: Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten der vorbehandelten Gruppe .....	55
Tabelle 20: Tuberkulosediagnosen der vorbehandelten Gruppe.....	55
Tabelle 21: Komorbiditäten der vorbehandelten Gruppe.....	56
Tabelle 22: ART der vorbehandelten Gruppe.....	56
Tabelle 23: Standardlaborwerte; kategoriale Werte der vorbehandelten Gruppe..	57
Tabelle 24: Standardlaborwerte; numerische Werte der vorbehandelten Gruppe .	58
Tabelle 25: Abkürzungen des Laborinformationssystems .....	85
Tabelle 26: Tuberkulostatika der vorbehandelten Gruppe.....	85

## Abkürzungsverzeichnis

AFB .....	<i>Acid-fast bacilli</i>
AIDS .....	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
anti-HBc.....	Hepatitis-B-Core-Antigen-Antikörper
anti-HBs.....	Hepatitis B-Surface-Antigen-Antikörper
anti-HCV.....	Hepatitis C-Virus-Antikörper
AP .....	Alkalische Phosphatase
ART .....	Antiretrovirale Therapie
BAL .....	Bronchoalveoläre Lavage
BK/JC.....	Polyomavirus
BMI .....	<i>Body Mass Index</i>
CCR5 .....	<i>C-C chemokine receptor type 5</i>
CD4 .....	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CDC .....	<i>Centers for Disease Control</i>
CMIA .....	Chemilumineszenz-Mikroimmunoassay
CMV .....	Zytomegalievirus
CRF .....	<i>Circulating recombinant form</i>
CRP .....	C-reaktives Protein
CXCR4.....	<i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
DAIDS .....	<i>Division of AIDS</i>
EBV .....	Epstein-Barr-Virus
EDTA .....	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA.....	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMB .....	Ethambutol
Gäq .....	Genomäquivalente
GPT .....	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Hb	.....	Hämoglobin
HBs-Ag	.....	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HHV8	.....	Humanes Herpesvirus 8
HIV	.....	Humanes Immundefizienz-Virus
HIVE	.....	HIV-assoziierte Enzephalopathie
HLA	.....	Humane Leukozyten-Antigene
hpc	.....	<i>High prevalence countries</i>
HSV	.....	Herpes-simplex-Virus
ICD-10-GM	.....	.....
	..	<i>International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification</i>
ICU	.....	<i>Intensive Care Unit</i>
IFN $\gamma$	.....	Interferon $\gamma$
IgG	.....	Immunglobulin G
IGRA	.....	Interferon-Gamma-Release-Assay
IMC	.....	<i>Intermediate Care</i>
INH	.....	Isoniazid
INI	.....	Integrase-Inhibitor
INR	.....	<i>International Normalized Ratio</i>
INSHI	.....	<i>International Network for the Study of HIV-associated IRIS</i>
IQR	.....	Interquartilarbereich
IRIS	.....	Immun-Rekonstitutions-Inflammations-Syndrom
LAM	.....	Lipoarabinomannan
LAS	.....	Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
LDH	.....	Laktatdehydrogenase
LTBI	.....	Latente tuberkulöse Infektion
M.	.....	<i>Mycobacterium</i>
MDR	.....	<i>Multi-drug-resistant</i>
MOTT	.....	<i>Mycobacteria other than tuberculosis</i>
MSM	.....	Männer, die Sex mit Männern haben
NAT	.....	Nukleinsäureamplifikationstest
NNRTI	.....	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer
NON_P_IRIS	.....	.....
		Studiengruppe "Nicht mit einer ART-vorbehandelte Patienten und keine Entwicklung eines IRIS"
NON_U_IRIS	.....	.....
		Studiengruppe "Mit einer ART-vorbehandelte Patienten und keine Entwicklung eines IRIS"
NRTI	.....	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRTTI	.....	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Translokations-Inhibitor
NSAR	.....	Nichtsteroidale Antirheumatika
NtRTI	.....	Nukleotid-analoger Reverse Transkriptase-Inhibitor
P_IRIS	.....	.....
		Studiengruppe "Nicht mit einer ART-vorbehandelte Patienten und Entwicklung eines paradoxen IRIS"
PCP	.....	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie



PCR	.....	<i>Polymerase chain reaction</i>
PI	.....	Protease-Inhibitor
PZA	.....	Pyrazinamid
RCT	.....	<i>Randomized controlled trial</i>
RMP	.....	Rifampicin
sCD14	.....	<i>Soluble cluster of differentiation 14</i>
TB	.....	Tuberkulose
TH1	.....	Typ-1-T-Helferzellen
TNF	.....	Tumornekrosefaktor
U_IRIS	.....	
	Studiengruppe "Mit einer ART-vorbehandelte Patienten und Entwicklung eines demaskierendem IRIS"	
VZV	.....	Varizella-Zoster-Virus
WHO	.....	<i>World Health Organization</i>
ZNS	.....	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 HIV-Infektion

### 1.1.1 Erreger und Pathophysiologie

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) gehört der Gattung der Lentiviren aus der Familie der Retroviren an. Infektionen erfolgen weltweit hauptsächlich über den 1983 erstmalig beschriebenen Typ HIV-1, seltener über HIV-2.<sup>1,2</sup> Zudem sind Doppelinfektionen oder die Bildung von Rekombinanten aus mehreren Subtypen möglich.

Es handelt sich um ein lymphozytotropes und neurotropes Virus. Dabei befällt HIV Zellen, die das *cluster of differentiation 4* (CD4) - Oberflächenantigen exprimieren: T-Helfer-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, Langerhans-Zellen und einige Mikroglia. Essentiell für den Viruseintritt ist das Andocken und Interagieren des viralen Hüllproteins *gp120* an den CD4-Rezeptor und an Chemokinrezeptoren als Corezeptor.<sup>3</sup> Makrophagentrope HI-Viren nutzen dabei den beta-Chemokinrezeptor *C-C chemokine receptor type 5* (CCR5), T-lymphozytentrope Fusin/*C-X-C chemokine receptor type 4* (CXCR4).<sup>4,5</sup> Es kommt zur Virusfusion und zum *uncoating*, dem Freisetzen der viralen RNA ins Zytoplasma. Die viruseigene Reverse Transkriptase schreibt die RNA in provirale DNA um, die anschließend von dem Enzym Integrase in die Wirts-DNA eingebaut wird. Es kommt zur Translation viraler Präkursorproteine, von der HIV-Protease werden sie in ihre Endprodukte gespalten. Schließlich folgt das *budding*, die Ausknospung und somit weitere Ausbreitung neuer infektiöser Partikel aus der Zelle.

Im Laufe der Infektion führt die Zerstörung der CD4-T-Helferzellen zu einer Immundefizienz; es zeigt sich das klinische Bild von *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS); opportunistische Infektionen und Malignome sind die Folge.

### 1.1.2 Epidemiologie und Infektionswege

Ende 2020 lebten weltweit 37,7 Millionen Menschen mit HIV, davon etwa 2/3 in Subsahara-Afrika.<sup>6</sup> Es gab etwa 1,5 Millionen Neuinfektionen mit dem HI-Virus.<sup>6</sup>

In Deutschland lebten Ende 2019 etwa 90.700 HIV-Infizierte, davon waren 76.800 unter antiretroviraler Therapie (ART).<sup>7</sup> Von den etwa 2.600 HIV-Neuinfektionen stellten Männer mit 2.200 Fällen den Großteil dar.<sup>7</sup>

Die Übertragung von HIV erfolgt am häufigsten sexuell, in Deutschland hauptsächlich bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) (Stand Ende 2019: ~61,5 % der Neuinfektionen; Vergleich über heterosexuelle Kontakte: ~25 %).<sup>7</sup> Seltener kommt es zu parenteralen Übertragungen (intravenöser Drogenabusus: ~13,8 %).<sup>7</sup> Die vertikale Transmission (Mutter-Kind-Übertragung) macht in Deutschland hauptsächlich aufgrund von Präventionsmaßnahmen<sup>8</sup> wie Chemoprophylaxe, elektiver Sectio und ggf. Stillverzicht weniger als 0,4 % der Neuinfektionen aus.<sup>7</sup>

### 1.1.3 Klassifikation

Die hauptsächlich für die epidemiologische Überwachung gedachte *Centers for Disease Control* (CDC)-Klassifikation der HIV-Infektion wurde zuletzt 2014 aktualisiert und teilt die Infektion in die Stadien 0-3 sowie „unbekannt“ ein.<sup>9</sup> Im klinischen Alltag in Deutschland wird jedoch meist die CDC-Klassifikation von 1993 genutzt. Diese teilt anhand der CD4-T-Helferlymphozytenzellzahl (im Folgenden nur noch als „CD4-Zellen“/ „CD4-Zellzahl“ bezeichnet) in drei Stadien 1-3 und klinisch in A-C ein (s. Tabelle 1).<sup>10</sup>

Dabei gehört zu Stadium A auch eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS). Zu Stadium C gehören AIDS-definierende Erkrankungen, z. B. das Wasting-Syndrom, HIV-assoziierte Enzephalopathie (HIVE), Zerebrale Toxoplasmose, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PCP), Zytomegalievirus (CMV)-Retinitis und die Tuberkulose.<sup>10</sup> Nach Einteilung eines Patienten in die Kategorie C ist auch nach klinischer Besserung eine Rückstufung in eine niedrigere Kategorie nicht möglich.<sup>10</sup>

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (1993)<sup>10</sup>

Klinik/CD4-Zellen / $\mu$ l	Asymptomatisch/akute HIV-Krankheit oder LAS	Symptomatisch, nicht A oder C	AIDS-definierende Erkrankungen
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

#### 1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik einer HIV-Infektion erfolgt zweistufig über Such- und Bestätigungstest: Zunächst werden HIV-Antikörper oder das HIV-p24-Antigen per z. B. *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) nachgewiesen und die Infektion schließlich per Westernblot oder Nukleinsäureamplifikationstest (NAT) mittels *polymerase chain reaction* (PCR) bestätigt.<sup>11</sup> Zudem sollte vor Diagnosemitteilung aufgrund der Möglichkeit einer Probenverwechslung eine zweite, unabhängig von der ersten entnommenen Probe untersucht werden.<sup>11</sup>

Nach Diagnosestellung sind als Verlaufsparemeter und zur Einschätzung des Therapieerfolges die Bestimmung der Viruslast per PCR und der CD4-Zellzahl per Durchflusszytometrie durchzuführen.<sup>12</sup>

#### 1.1.5 Therapie

In der „START“-Studie 2015 zeigten sich bei einem sofortigen ART-Beginn bei Patienten mit CD4-Zellen > 500/ $\mu$ l signifikant weniger AIDS- und Nicht-AIDS-assoziierte-Ereignisse als in der Gruppe mit späterem ART-Beginn bei CD4-Zellzahl < 350/ $\mu$ l.<sup>13</sup> Demzufolge wird der Beginn einer ART unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen.<sup>14,15</sup>

Als ART werden Kombinationen von Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI), Nukleotid-analogen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI), Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NNRTI), mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Protease-Inhibitoren (PI), Entry-Inhibitoren und

Integrase-Inhibitoren (INI) genutzt. Der Vollständigkeit halber seien Fusionsinhibitoren, CCR5-Inhibitoren, Attachment-Inhibitoren, CD4-Rezeptor-Antikörper, CCR5-Antikörper, Kapsid-Inhibitoren oder nukleosidische Reverse-Transkriptase-Translokations-Inhibitoren (NRTTI) erwähnt. Zur Vermeidung von Resistenzentwicklung wird die Kombination von mindestens drei Medikamenten und zur Gewährleistung besserer Adhärenz wenn möglich als Fixkombination, empfohlen, während zunehmend INI-basierte duale Kombinationen Gegenstand zahlreicher Phase-III-Studien oder gar in internationalen Leitlinien empfohlen sind.<sup>14-</sup>  
<sup>16</sup> Gängige initiale Therapiekombinationen bestehen aus zwei NRTI und entweder einem NNRTI, einem INI oder einem geboosterten PI und werden je nach Resistenzlage, Komorbiditäten, bisheriger Medikation, auftretenden Nebenwirkungen und persönlichen Umständen (wie Kinderwunsch oder Schwangerschaft) angepasst.<sup>15</sup>

## 1.2 Tuberkulose

### 1.2.1 Erreger und Pathophysiologie

Die Tuberkulose (TB) wird durch den Mycobacterium tuberculosis-Komplex ausgelöst. Dazu gehören neben dem 1882 von Robert Koch entdeckten Mycobacterium (M.) tuberculosis als Haupterreger ebenfalls M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti, M. pinnipedii und M. bovis BCG. Es handelt sich um aerobe, unbewegliche, säurefeste Stäbchen. Aufgrund ihrer Wachsschicht in der Zellwand sind sie besonders widerstandsfähig gegenüber Noxen. Zudem haben sie eine sehr langsame Replikationsrate und können intrazellulär in Phagozyten persistieren.<sup>17</sup> Typisch bei immunkompetenten Patienten ist die Bildung von Granulomen und somit ein Versuch des Organismus, die Infektion örtlich zu begrenzen. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Tuberkulosebakterien mit dem Ziel einer Virulenzförderung selbst einen Einfluss auf die Induktion von Granulombildung haben, da die Granulome ihnen einen gewissen Schutz vor Medikamenten und demzufolge eine längere Persistenz im Körper ermöglichen.<sup>18,19</sup>

## 1.2.2 Epidemiologie und Infektionswege

Laut Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization [WHO]*) ist etwa  $\frac{1}{4}$  der Weltbevölkerung mit Tuberkulosebakterien infiziert.<sup>20</sup> Davon erkrankten etwa 5-10 % im Laufe ihres Lebens an einer aktiven TB.<sup>21</sup> 2019 erkrankten weltweit 10 Millionen Menschen an der TB, davon 44 % in Südostasien und 25 % in Afrika.<sup>20</sup> Multiresistente Tuberkulosen (sog. MDR-TB: *multi-drug-resistant TB*) stellen eine globale Herausforderung dar; 2019 gab es ca. 465.000 Neuinfektionen mit Rifampicin-resistenter Tuberkulose, v. a. in Indien, China und Russland.<sup>20</sup> Tuberkulose ist die weltweit am häufigsten zu Tode führende Infektionskrankheit.<sup>20</sup> In Deutschland wurden 2019 4.791 TB-Fälle gemeldet, somit lag eine Inzidenz von 5,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern vor.<sup>22</sup> 2,6 % der Erkrankungen gehörten zu den MDR-TB.<sup>22</sup> Es gab 129 Todesfälle aufgrund der TB.<sup>22</sup>

Die Übertragung erfolgt in der Regel aerogen, selten über den Verdauungsstrakt. Da der Mensch das Hauptreservoir von *M. tuberculosis* ist, geht die Ansteckung meist von Patienten mit offener Lungen-TB (d. h. Infektionsherd mit Anschluss zum Bronchialsystem) aus.<sup>23</sup>

## 1.2.3 Stadieneinteilung

Die Inkubationszeit beträgt 6-8 Wochen.<sup>23</sup> Meist können die Erreger vom Immunsystem soweit eingedämmt werden, dass sich bei Erstinfektion durch Sensibilisierung von T-Lymphozyten ein positiver indirekter Erregernachweis, aber keine Organmanifestation zeigt: eine sog. latente tuberkulöse Infektion (LTBI). Zeigt sich eine erste Organmanifestation, so liegt eine Primärtuberkulose vor. Radiologisch ist bei dieser typischerweise ein Primärkomplex (intrapulmonaler Herd und lokale Lymphknotenreaktion) nachzuweisen. Die Patienten können asymptomatisch sein oder über B-Symptomatik und Husten berichten. Der primäre TB-Herd kann streuen: bronchogen z. B. nach Einschmelzen des Herdes und folgender Kavernenbildung, oder hämatogen durch Bildung sog. *minimal lesions* (kleiner Organherde).

Die Postprimäre TB ist eine Organ-TB nach zurückliegender Erstinfektion. Meist handelt es sich dabei um eine endogene Reaktivierung, seltener um eine exogene Reinfektion. In 80 % der Fälle präsentiert sie sich als Lungen-TB, in 20 % extrapulmonal, z. B. in Knochen, im Urogenitaltrakt oder in der Haut. Jedes Organ kann betroffen sein, es zeigt sich demzufolge eine organspezifische Symptomatik.<sup>17</sup>

#### 1.2.4 Diagnostik

Umgebungs-/Reiseanamnese oder Risikofaktoren in der Eigenanamnese können einen Hinweis auf eine TB geben. Röntgenologisch können Infiltrate oder Kavernen dargestellt werden. Ein indirekter Erregernachweis durch Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) oder Tuberkulin-Hauttest kann ergänzend, aber nicht zur alleinigen Diagnosesicherung oder -ausschluss genutzt werden.<sup>24</sup> Dazu ist der direkte Erregernachweis obligat.<sup>24</sup> Zur Diagnosesicherung wird Material abhängig von dem Verdacht der Organmanifestation entnommen und untersucht. Dazu zählen bspw. an drei hintereinanderliegenden Tagen Sputum (ggf. inhalativ induziert), Urin, Magensaft, durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnenes Bronchialsekret, Biopsate, Liquor oder sonstige Punktate.<sup>24</sup>

Der mikroskopische Nachweis, z. B. mit Ziehl-Neelsen-Färbung, stellt eine schnelle, jedoch wenig sensitive Methode dar.<sup>24</sup> Zudem kann nur der Nachweis von säurefesten Stäbchen gestellt werden; eine Unterscheidung von nichttuberkulösen Mykobakterien (*Mycobacteria other than tuberculosis*: MOTT) ist nicht möglich.<sup>24</sup> Der Goldstandard bleibt eine Kultur mit Resistogramm (Dauer 6-12 Wochen).<sup>24</sup> Molekularbiologische Methoden wie NAT sind dagegen schnell, sensitiver als die Mikroskopie, können aber nach durchgemachter Infektion noch bis zu ein Jahr positiv ausfallen.<sup>25</sup> Sie sind besonders bei schwer zu gewinnenden Proben, die relativ keimarm und somit mikroskopisch oft negativ sind, zu empfehlen, z. B. Liquor.<sup>24</sup>

Nach Ausschluss einer aktiven TB (klinisch-symptomatisch, ggf. röntgenologisch) kann eine LTBI hingegen durch einen positiven Tuberkulin-Hauttest oder IGRA diagnostiziert werden.<sup>24,26</sup> Laut WHO wird ein flächendeckendes Screening der

Population auf LTBI nicht empfohlen, stattdessen sollten Risikogruppen, die besonders gefährdet sind, eine aktive TB zu entwickeln, auf eine LTBI getestet werden.<sup>26</sup> Hierzu gehören Kontaktpersonen eines TB-Indexfalles, HIV-Patienten, Patienten vor Beginn einer anti-Tumornekrose(TNF)- $\alpha$ -Therapie<sup>27,28</sup>, Dialyse-Patienten sowie Patienten mit einer Silikose.<sup>26</sup>

### 1.2.5 Therapie

Die in Deutschland empfohlene Standardtherapie der TB richtet sich nach den Leitlinien der WHO und beinhaltet zwei Monate die Gabe von Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB), gefolgt von vier Monaten INH und RMP.<sup>24,29</sup> Ein Wechsel der Tuberkulostatika und somit ein Zurückgreifen auf Medikamente der „Nicht-Standardtherapie“ (auch „Zweitrangmedikamente“ genannt) oder eine Verlängerung der Therapiedauer ist u. a. nach Eintreffen der Resistenztestungen nötig.<sup>30</sup> Eine Verlängerung auf 9 Monate ist ebenfalls bei hohem Rezidivrisiko zu empfehlen; Zeichen dafür sind eine noch positive Kultur 2 Monate nach Behandlungsbeginn oder eine Kaverne im erstmaligen Röntgenbild.<sup>31</sup> Während die WHO für HIV-Patienten an sich nicht zwingend eine längere Therapiedauer als für Nicht-HIV-Erkrankte vorsieht, ist diese bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf ihre ART (CD4-Zellen < 100/ $\mu$ l 6 Monate nach ART-Beginn) nötig.<sup>29,32</sup>

2016 stellte die WHO für die MDR-TB ein standardisiertes Therapieschema mit 7 Medikamenten vor, die über eine Dauer von 9-12 Monaten verabreicht werden sollen.<sup>33</sup> Zwingend für diese Behandlung ist jedoch eine vorliegende Sensibilität gegen alle der 7 Substanzen.<sup>33</sup> Da dies auf weniger als 8 % der europäischen MDR-TB-Patienten zutreffen würde, wird in Deutschland keine standardisierte MDR-TB-Therapie empfohlen.<sup>24,34</sup>

## 1.3 HIV/Tuberkulose-Komorbidity

Die TB ist eine häufige und sowohl epidemiologisch als auch klinisch relevante Komorbidity der HIV-Infektion. Bei ART-naiven HIV-Patienten gehört sie neben



Mundsoor, Herpes Zoster und bakterieller Pneumonie zu den am häufigsten auftretenden opportunistischen Infektionen.<sup>35</sup> Weltweit gehört die TB noch immer zu den führenden Todesursachen von HIV-Patienten.<sup>36</sup>

Laut WHO infizierten sich 2019 weltweit ca. 10 Millionen Menschen mit TB. Davon waren 8,2 % HIV-positiv.<sup>20</sup> Schätzungsweise 208.000 HIV-Patienten verstarben 2019 weltweit an Tuberkulose.<sup>20</sup> Die höchste Rate an HIV/TB-Koinfektionen findet sich in Afrika: In Teilen Afrikas betrug sie laut WHO 2019 bis zu 56 %.<sup>20</sup>

Konkrete Daten zur HIV/TB-Komorbidität in Deutschland liegen bei voneinander getrennten Meldewegen der jeweiligen Infektionen nicht vor, zudem wird aufgrund von Datenschutzgründen der HIV-Trägerstatus bei TB-Infektionen nicht mitübermittelt.<sup>37</sup> Mithilfe Gegenüberstellung von Daten aus der multizentrischen Kohortenstudie „ClinSurv HIV“<sup>38</sup>, von „Insight Health“ bereitgestellten ART-Verschreibungsdaten und aller gemeldeter kulturpositiver TB-Fälle lag die HIV-Prävalenz bei TB-Patienten in einem Zeitraum von 2002-2009 in Deutschland geschätzt bei 4,5 %.<sup>39</sup>

Das Risiko an einer Tuberkulose zu erkranken ist bei HIV-Infizierten wesentlich höher als im Rest der Bevölkerung (relatives Risiko von 19, WHO 2020).<sup>20</sup> Insgesamt ist HIV der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer TB und steht somit über anderen immunmindernden Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Malnutrition oder Alkoholabusus.<sup>17</sup>

Dieses Risiko besteht v. a. bei hoher Viruslast und ist somit abhängig vom Grad der vorliegenden Immundefizienz.<sup>40,41</sup> Eine ART trägt bei HIV-Infizierten zu einer Senkung des TB-Risikos bei, trotzdem bleibt das Risiko sowohl in Gebieten mit hoher als auch mit niedriger TB-Inzidenz insgesamt höher als bei Nicht-HIV-Infizierten.<sup>41,42</sup> Der Übergang einer latenten zu einer aktiven TB-Infektion ist ebenfalls häufiger: Eine klinische Studie von Sester et al. 2014 mit Daten von immunkompromittierten Patienten aus 11 europäischen Ländern mit niedriger TB-Inzidenz zeigte für HIV-Patienten verglichen mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Rheumatoider Arthritis und unter immunsuppressiver Therapie nach Organ- oder Stammzelltransplantationen ein höheres Risiko auf.<sup>43</sup>

Eine HIV/TB-Komorbidität kann zu diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen führen. „Klassische“ Symptome der TB, z. B. Husten und B-Symptomatik, können bei ausgeprägter Immundefizienz fehlen und der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum [*acid-fast bacilli (AFB) smear*] negativ ausfallen.<sup>44</sup> Auch radiologisch kann sich eine Lungen-TB bei HIV abhängig von der CD4-Zahl untypisch, d. h. mit weniger pathologischen Veränderungen im Röntgen-Thorax, z. B. ohne Kavernenbildung, darstellen.<sup>44</sup> Insgesamt führt eine HIV/TB-Komorbidität somit häufiger zu einer verspäteten Diagnosestellung und Therapiebeginn.<sup>45</sup>

In Deutschland zeigt sich bei  $\frac{1}{3}$  der Patienten mit HIV-Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Immundefizienz (klinisches AIDS oder CD4-Zellen  $< 200/\mu\text{l}$ ).<sup>46</sup> Sogenannte „*late presenter*“, d. h. HIV-Patienten, die sich erst spät im Laufe ihrer Infektion in ärztliche Behandlung begeben, präsentieren sich dabei oft mit einer oder mehrerer AIDS- Manifestationen, insbesondere mit einer TB.<sup>47</sup>

Neben Medikamenteninteraktionen mit der bei ihnen baldmöglichst zu beginnenden ART und einer schlechteren Adhärenz aufgrund der langen Therapiedauer und hohen Anzahl von Medikamenten stellt auch die Entwicklung eines Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS) eine Komplikation dar.

## 1.4 Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndrom

### 1.4.1 Allgemeines

Bei einem IRIS kommt es aufgrund der Rekonstitution des Immunsystems zu einem Neuauftreten oder einer Verschlechterung von inflammatorischem Geschehen.<sup>48</sup> Das IRIS ist auch bei Nicht-HIV-Patienten beschrieben, bspw. nach Beendigung von Immunsuppressiva bei Posttransplantationspatienten oder einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie.<sup>49,50</sup> In dieser Arbeit wird ausschließlich auf das HIV-assoziierte IRIS eingegangen, welches folglich nur als „IRIS“ bezeichnet wird.

Das IRIS steht im Zusammenhang mit dem Beginn einer ART<sup>48</sup> und kann sich auf zwei unterschiedliche Weisen präsentieren. Beim sogenannten *paradoxical/* paradoxen IRIS kommt es nach ART-Beginn zu einer plötzlichen, paradoxerweise

auffretenden klinischen Verschlechterung einer vorher bekannten, zum Teil auch parallel behandelten Infektion/eines Zustandes.<sup>48</sup> Eine andere Möglichkeit ist das Demaskieren einer vorher klinisch nicht auffälligen Infektion nach ART-Beginn („*unmasking*“/demaskierendes IRIS“).<sup>51</sup> Die aktive Infektion wird somit erst durch die Rekonstitution des Immunsystems klinisch apparent.<sup>51</sup> Die zeitlichen Zusammenhänge sind schematisch am Beispiel einer TB in Abb. 1 und 2 gezeigt. Ein IRIS tritt oft im Zusammenhang mit opportunistischen Infektionen, z. B. durch Mykobakterien, Kryptokokken und CMV auf, wie zahlreiche Übersichtsarbeiten zeigen,<sup>52,53</sup> und kann sich auch bei Malignomen, wie dem Kaposi-Sarkom,<sup>54</sup> präsentieren. Es ist jedoch nicht auf AIDS-definierende Erkrankungen beschränkt, so gibt es Beschreibungen von IRIS bei Autoimmunerkrankungen wie M. Basedow,<sup>55</sup> rheumatischen Erkrankungen,<sup>56</sup> Leishmaniosen<sup>57</sup> und sogar Lepra<sup>58</sup>.

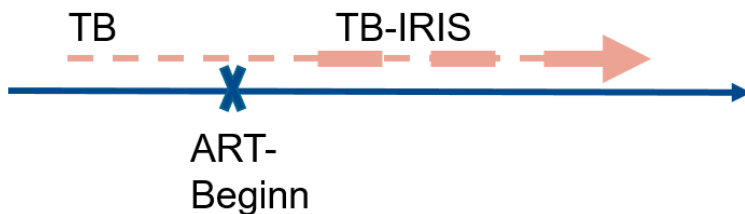


Abbildung 1: Schematische Darstellung von paradoxem IRIS

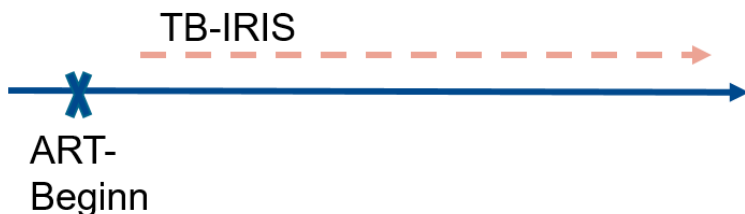


Abbildung 2: Schematische Darstellung von demaskierendem IRIS

Ein IRIS tritt i. d. R. wenige Tage bis 6 Monate nach ART-Beginn auf.<sup>53</sup> Während die klinische Präsentation je nach vorliegender Erkrankung unterschiedlich sein kann, zeigt sich zumeist ein akutes Einsetzen der Symptomatik und Zeichen erhöhter Inflammation.<sup>53</sup>

### 1.4.2 Pathophysiologie

An einem IRIS sind mehrere Prozesse sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunität beteiligt, wobei die genaue Pathogenese nicht vollständig geklärt ist.<sup>59</sup> Der CD4-Zellanstieg und somit eine stärkere, dysregulierte Typ-1-T-Helferzellen (TH1)-Immunantwort scheinen mit der Entwicklung eines TB-IRIS in Verbindung zu stehen.<sup>60</sup> Barber et al. gehen jedoch mehr auf das angeborene Immunsystem ein<sup>61</sup>: Durch die CD4-Defizienz kommt es zu einer fehlenden vollständigen Aktivierung von Zellen des angeborenen Immunsystems, bei der TB v. a. Makrophagen, sodass es im Laufe einer Infektion zu einer Antigenakkumulation kommen kann. Werden die CD4-Zellen schließlich durch eine ART restauriert, folgt eine Hyperaktivierung der Zellen des angeborenen Immunsystems.<sup>61</sup>

### 1.4.3 Epidemiologie

Die beschriebenen Inzidenzen zu IRIS schwanken stark, u. a. da unterschiedliche Definitionen dazu vorliegen.<sup>52</sup> In einer Meta-Analyse von 2010, die 54 Studien im Zeitraum 1998-2009 analysierte, wurde für Patienten, die eine ART beginnen, eine insgesamt IRIS-Inzidenz von 13 % ermittelt.<sup>52</sup> Das höchste Risiko, ein IRIS zu entwickeln, wurde bei Patienten mit CMV-Retinitis beobachtet, ein hohes Risiko bestand bei Kryptokokken-Meningitis und TB (IRIS-Inzidenz unter TB-Patienten: 15,7 %).<sup>52</sup> 4,5 % der IRIS-Patienten verstarben, bei den TB-IRIS-Patienten betrug die Mortalität 3,2 %.<sup>52</sup>

Eine neuere Meta-Analyse mit Studien von 1998-2014, darunter fünf randomisiert kontrollierte Studien (*randomized controlled trial*: RCT), beschreibt für paradoxes TB-IRIS eine Inzidenz von 18 %.<sup>62</sup> Dabei waren die Inzidenzen in europäischen Studien am höchsten.<sup>62</sup> Die TB-IRIS-assoziierte Mortalität zeigte sich mit 2 % abermals gering.<sup>62</sup> Bei Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) war die Mortalität in mehreren Studien jedoch höher.<sup>63,64</sup>

In einer ersten prospektiven IRIS-Studie in Deutschland (2010) betrug die Inzidenz 24,8 %.<sup>65</sup>

#### 1.4.4 Diagnostik und Therapie

Es gibt keinen spezifischen diagnostischen Tests für IRIS. Die Suche nach Biomarkern für IRIS ist Bestandteil der aktuellen Forschung, bisher bleibt die Diagnose eine hauptsächlich klinisch zu stellende.<sup>66</sup>

Folgendes ist bei paradoxem TB-IRIS laut der von der *International Network for the Study of HIV-associated IRIS* (INSHI) vorgeschlagenen Definition für Tuberkulose-assoziiertes IRIS zu beobachten<sup>51</sup>: Neu auftretende oder progrediente Lymphknotenschwellungen, Abszedierungen, radiologische Veränderungen der Tuberkulose, ZNS-Tuberkulose und Serositis. Neben neu aufgetretenem Fieber, können auch neue oder sich plötzlich verschlechternde respiratorische Symptome (z. B. Dyspnoe, Husten) und Bauchschmerzen mit gleichzeitiger Peritonitis, abdomineller Adenopathie, Spleno- und Hepatomegalie auf ein IRIS hinweisend sein.<sup>51</sup>

Die oben genannte Definition wurde v. a. für ressourcenschwache Regionen entwickelt und validiert.<sup>67</sup> In Deutschland wurden bisher keine einheitlichen Diagnosekriterien für TB-IRIS festgelegt.<sup>24</sup>

In der IRIS-Definition von French et al. (2004) sind zudem neben klinischen auch laborchemische/serologische Parameter (Abnahme des Plasma-HIV-RNA-Spiegels und Zunahme der CD4-Zellzahl) enthalten.<sup>68</sup> Ausführlich wird auf die o.g. Definition von French et al. in Kapitel 2.3.1 „IRIS-Definition“ eingegangen.

Bei Auftreten eines IRIS sollte die ART weitergeführt werden, einzige Ausnahmen sind schwerwiegende ZNS-IRIS-Fälle mit Bewusstseinsstrübung.<sup>69</sup> Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Corticosteroide können ebenfalls zum Einsatz kommen,<sup>53</sup> wobei bei viralen Formen des IRIS von Corticosteroiden eher abgeraten wird.<sup>69</sup> Für paradoxes TB-IRIS wurde die systemische Therapie mit Corticosteroiden nach einer erfolgreichen doppelverblindeten RCT von Meintjes et al.<sup>70</sup> in europäische und deutsch-österreichische Leitlinien aufgenommen.<sup>14,15</sup> Meintjes et al. mahnen jedoch davor, die Corticosteroide nur bei sicherer Diagnose eines paradoxem IRIS anzuwenden.<sup>70</sup> 2018 konnten Meintjes et al. schließlich in einer

weiteren RCT zeigen, dass die prophylaktische niedrigdosierte Prednisolongabe bei HIV/TB-Patienten, die eine ART beginnen, das paradoxe TB-IRIS-Risiko senkt.<sup>71</sup>

Für die Behandlung von demaskierendem TB-IRIS wird laut deutscher Tuberkuloseleitlinie lediglich der „zeitnahe Beginn der Tuberkulosetherapie“<sup>24</sup> empfohlen.

#### 1.4.5 Stand der Forschung

Namale et al. fassten die bisherigen Erkenntnisse zu paradoxem TB-IRIS in ihrer Meta-Analyse von 2015 zusammen<sup>62</sup>: In einem Großteil der Studien zeigten sich niedrige CD4-Zahlen und eine hohe Viruslast zur Baseline als wichtige Risikofaktoren für eine IRIS-Entwicklung. In drei Studien konnte ein Zusammenhang von niedrigen CD4-Zahlen und IRIS-Entwicklung jedoch nicht nachgewiesen werden.<sup>72-74</sup> Das Vorliegen einer extrapulmonalen oder disseminierten Tuberkulose war in mehreren Studien ebenfalls mit einem IRIS assoziiert.<sup>62</sup> Der Einfluss des Zeitpunkts des ART-Beginns wurde in zahlreichen Studien untersucht; einige zeigten keinen Zusammenhang<sup>75,76</sup>; viele, darunter vier RCTs (s. Tabelle 2), assoziierten ein kürzeres Intervall zwischen TB-Therapie- und ART-Beginn mit einem IRIS-Risiko. Die RCT „CARINEMO“ aus Mosambik zeigte keinen Zusammenhang, die Autoren selbst nennen das insgesamt nur relativ kurze Intervall von 4-6 Wochen, in der alle Patienten der Studie eine ART begannen, als möglichen Grund.<sup>77</sup>

Tabelle 2: Überblick vierer RCTs mit Vergleich eines frühen und späten ART-Beginns

Studie	Land	Zeitraum	„Frühe“ ART	„Späte“ ART	IRIS- Inzidenz „Früh“	IRIS- Inzidenz „Spät“
SAPiT <sup>78</sup>	Südafrika	2005- 2010	4 Wochen	2-3 Monate	19,5 %	7,5 %
CAMELIA <sup>79</sup>	Kambodscha	2006- 2009	2 Wochen	8 Wochen	35,7 %	15,6 %
STRIDE <sup>80</sup>	Multinational über 4 Kontinente	2006- 2009	2 Wochen	8-12 Wochen	10,4 %	4,7 %
TIME <sup>81</sup>	Thailand	2009- 2011	4 Wochen	12 Wochen	32,9 %	19,4 %

*In den Spalten „frühe“ und „späte“ ART werden die jeweiligen Zeitintervalle nach TB-Therapiebeginn aufgeführt. Die genannten Inzidenzen waren alle statistisch signifikant.*

In der Diskussion waren in den letzten Jahren außerdem immer wieder die Wahl der ART-Bestandteile, vor allem die Nutzung von INIs: Da mit der Nutzung von INIs in der Therapie eine schnellere Viruslastreduktion und teilweise ein schnellerer CD4-Zellanstieg beobachtet wurde, besteht somit aufgrund einer rascheren Immunrekonstitution die Hypothese eines höheren IRIS-Risikos.<sup>82,83</sup> So zeigte bspw. eine retrospektive Analyse aus Daten einer prospektiven niederländischen Beobachtungsstudie von 2009-2016 ein höheres IRIS-Risiko für HIV-Late Presenter mit INIs im Therapieregime.<sup>83</sup> Die afrikanische RCT „REALITY“ (2018) konnte für den INI Raltegravir trotz schnellerer Senkung der Viruslast allerdings kein erhöhtes IRIS-Risiko feststellen.<sup>84</sup> Auch zu Vitamin-D-Spiegeln und der Entwicklung eines IRIS gibt es bisher unterschiedliche Ergebnisse.<sup>85,86</sup> Genetische Polymorphismen

oder bestimmte Humane Leukozyten-Antigene (HLA)-Merkmale könnten ebenfalls eine Rolle für die Entwicklung eines IRIS spielen.<sup>87,88</sup>

Zudem korrelierten in einzelnen Studien weibliches Geschlecht und niedriger Body Mass Index (BMI),<sup>77</sup> afroamerikanische Herkunft (in einer US-amerikanischen Studie),<sup>72</sup> höhere C-reaktive Protein (CRP)- und niedrigere Hämoglobin (Hb)-Werte<sup>86</sup> mit einer paradoxen TB-IRIS-Entwicklung.

Zum demaskierendem IRIS spezifisch liegen insgesamt weniger Studien vor. Ähnlich wie beim paradoxen IRIS wird als Risikofaktoren von niedrigerer CD4-Zellzahl, höherer Viruslast, höheren CRP- und niedrigeren Hb-Werten berichtet.<sup>89,90</sup>

Ohne standardisierte Kriterien bleibt die IRIS-Diagnosestellung allerdings schwierig und/oder das IRIS wird oft verkannt. Kompliziertere Krankheitsverläufe und eine höhere Morbidität sind die Folge für Patienten. Ohne spezifischen diagnostischen Test muss im klinischen Alltag weiterhin auf klinische Erfahrungen zurückgegriffen werden. Vor diesem Hintergrund ist die Suche nach Risikofaktoren für die Entwicklung eines IRIS von besonderer Wichtigkeit.

## 1.5 Fragestellung

Somit ist das Ziel dieser Dissertation, durch eine retrospektive Datenanalyse von HIV/TB-koinfizierten Patienten Einblicke in Inzidenz und Präsentation von TB-IRIS zu erhalten sowie Risikofaktoren und ggf. protektive Faktoren für die Entwicklung eines TB-IRIS zu identifizieren. Die Erkenntnisse aus dieser Dissertation sollen – eingebettet in den Stand der aktuellen Forschung – dazu beitragen, das HIV-assoziierte IRIS bei Tuberkulose besser zu verstehen, um es folglich besser verhindern, rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.



## 2 Material und Methodik

### 2.1 Aufbau der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, für die ein positives Votum der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Frankfurt vorliegt. Es wurden nur auf schon vorliegende Befunde zurückgegriffen und keine neu erhoben.

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum 01.01.2010 - 30.06.2016 mit einer HIV-Infektion und zur Behandlung einer aktiven Tuberkulose auf Station 68-2 der Infektiologie des Universitätsklinikums Frankfurts aufgenommen worden waren.

Dabei musste eine HIV-Infektion beweisend vorliegen oder im Laufe des stationären Aufenthaltes diagnostiziert worden sein. Tuberkuloseinfektionen jeglicher Organmanifestation wurden beachtet. Dabei musste es sich um eine aktive, behandlungspflichtige Erkrankung handeln.

Es wurden alle Krankheitsfälle der Patienten in dem angegebenen Zeitraum beachtet und durchgearbeitet, bei der die Hospitalisierung aufgrund der Behandlung der aktiven Tuberkulose erfolgt war.

#### 2.1.2 Studiengruppen

Unterschieden wurden die Patienten in folgende, später gegenseitig zu vergleichende Studiengruppen:

- Gruppe „NON\_P\_IRIS“: Nicht mit einer ART-vorbehandelte Patienten und keine Entwicklung eines IRIS
- Gruppe „P\_IRIS“: Nicht mit einer ART-vorbehandelte Patienten und Entwicklung eines paradoxem IRIS
- Gruppe „NON\_U\_IRIS“: Mit einer ART-vorbehandelte Patienten und keine Entwicklung eines IRIS

- Gruppe „U\_IRIS“: Mit einer ART-vorbehandelte Patienten und Entwicklung eines demaskierendem IRIS

Dabei sollte der Vergleich zwischen IRIS- und Nicht-IRIS-Patienten jeweils in der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Gruppe erfolgen.

Nicht mit einer ART-vorbehandelte Patienten und „ART-naiv“ werden im Folgendem synonym genutzt.

## 2.2 Datenerfassung

Die systematisch erhobenen Daten wurden in einer *Microsoft Excel 2016*-Tabelle erfasst. Über eine Abfrage im Patientenmanagementprogramm *ORBIS (Dedalus Health Care Systems Group, Bonn)* nach den *International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM)* -Diagnosecodes HIV (B20-B24) und Tuberkulose (A15-A19)<sup>91</sup> in dem angegebenen Zeitraum wurden zuerst alle zutreffenden Patientenfälle mit zugehörigen Namen und Geburtsdaten übertragen. Die Datensätze wurden pseudonymisiert, indem jedem Patienten eine fortlaufende Patientenidentifikationsnummer zugeordnet wurde. Mehrere Fälle eines Patienten wurden unter einer Nummer zusammengefasst. Namen, Geburtsdatum, Fallnummer und die zugehörige Patientenidentifikationsnummer waren in einer separaten Excel-Datei gespeichert.

Ausgeschlossen wurden Fälle, bei welcher die Hospitalisierung nicht primär zur Tuberkulosedagnostik/-therapie erfolgt war, bspw. eine Aufnahme einer Patientin aufgrund einer Appendizitis. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die oben genannten Diagnosecodes fälschlich bzw. aufgrund einer Vordiagnose der Tuberkulose in der Vergangenheit vergeben worden waren. Ein Patient sei noch gesondert zu nennen, dessen Behandlung aufgrund des Nachweises von säurefesten Stäbchen im Sputum zunächst unter der Diagnose „Tuberkulose“ behandelt worden war. Erst nach der Entlassung des Patienten revidierten vorliegende Mikrobiologiebefunde jedoch diese Diagnose und zeigten eine atypische Mykobakteriose, sodass auch dieser Patient für die Datenauswertung ausgeschlossen wurde.

Die Excel-Tabelle wurde im Laufe der Datenerhebung mehrmals um zu erfassende Parameter modifiziert, wobei sie teils erweitert, teils gekürzt wurde.

### 2.2.1 Parameter

Erfasst wurden u. a. soziodemographische Daten wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI und Herkunft. Bei der Herkunft wurde zwischen 0=„keine Herkunft aus einem Land mit hoher TB-Prävalenz“ und 1= „Herkunft aus einem Land mit hoher TB-Prävalenz“ unterschieden; sog. „*high prevalence countries*“ (hpc) aus Subsahara-Afrika und Südostasien<sup>92,93</sup>. Wurde ein Patient mehrmals aufgenommen, so wurden von den genannten Daten stets nur die der ersten Aufnahme übernommen.

Weiter wurde die Summe der Tage des Krankenhausaufenthaltes erfasst, bei mehreren Aufenthalten wurden die Tage aller Tuberkulose-assoziierten Krankenhausaufenthalte im angegebenen Zeitraum addiert. Auch wurde die Rehospitalisierungsrate vermerkt, dabei wurde zwischen 0= „keine Rehospitalisierung nach erster Aufnahme“ und 1= „Rehospitalisierung vorhanden“ unterschieden. Vermerkt wurde auch, ob ein Aufenthalt auf der Intensivstation (*Intensive Care Unit: ICU*) erfolgt war (0= „nein“, 1= „ja“).

Außerdem wurde erfasst, ob der Patient (nach den gegebenen Daten) noch am Leben („0“) oder verstorben („1“) war; bei Letzterem wurde zusätzlich das Todesdatum des Patienten vermerkt.

Weitere Parameter waren die gestellten Diagnosen; sowohl die der Tuberkulose als auch von evtl. vorhandenen Komorbiditäten. Dabei wurden die einzelnen ICD-10-GM-Diagnosecodes der Tuberkulosearten (A15.0 bis A19.8)<sup>91</sup> und von folgenden opportunistischen Infektionen in ihren jeweiligen Unterkategorien aufgelistet: Syphilis, Pneumonie, Candida-Ösophagitis, CMV-Retinitis, CMV-Manifestationen anderer Organe, HIVE, Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen, Histoplasmose, Kaposi-Sarkom, Kryptokokkose, Kryptosporidiose, Hodgkin-Lymphom, Infektionen durch sonstige Mykobakterien, Pneumozystose, Progressive multifokale

Leukenzephalopathie, Salmonelleninfektionen, Toxoplasmose und Wasting-Syndrom.

Mit 0= „Diagnose nicht gestellt“ und 1= „Diagnose gestellt“ wurden die Spalten für jeden Patienten ausgefüllt. Zur besseren Übersicht und jeweilige Diagnosecodes soll an dieser Stelle auf Kapitel 2.4 „Datenaufbereitung“ verwiesen werden.

Des Weiteren war es für den Verlauf der Erkrankung wichtig, HIV-Infektion charakterisierende Parameter in Tabelle 3 zu erfassen. Ebenfalls mit dem Verlauf zusammenhängend war die Erfassung der T-Lymphozyten nach jeweils 0, 4, 12, 24, 36 und 48 Wochen. Hierzu zählten CD4- und CD8- Zellanzahlen pro µl sowie CD4%- und CD8%-Werte.

Als Nullpunkt galt sowohl bei der HI-Viruslast als auch bei den T-Lymphozyten der ART-Beginn.

Tabelle 3: Übersicht der Parameter - Charakteristika der HIV-Infektion

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>Bedeutung</b>
ED	HIV-Erstdiagnose; 0= „nein“, 1= „ja“ Eine Erstdiagnose lag vor, wenn entweder eine Erstvorstellung nach positivem HIV-Test erfolgt war oder HIV auf Station erstmalig positiv getestet wurde
SUBTYPE	Subtyp des HI-Virus
RESIST <ul style="list-style-type: none"> <li>• PI</li> <li>• NNRTI</li> <li>• NRTI</li> <li>• OTHERS</li> </ul>	Nachgewiesene Resistenzen des HI-Virus gegen PI, NNRTI, NRTI und sonstige ART-Substanzen; 0= „nein“, 1= „ja“
HIV_BLOOD [Gäq/ml] <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> </ul>	HI-Viruslast im EDTA-Plasma in Genomäquivalenten pro ml (Gäq/ml)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4</li> <li>• 12</li> <li>• 24</li> <li>• 36</li> <li>• 48</li> </ul>	<p>nach 0, 4, 12, 24, 36, 48 Wochen, gemessen mit RNA-PCR</p> <p>Dabei verwendeter Test HIV: <i>Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan (CAP CTM) HIV-1, Version 2.0</i></p> <p>Nachweisgrenze: 20 Gäq/ml</p>
---	--

Zudem wurden die über den Krankenhausaufenthalt gegebenen Medikamente der ART und der tuberkulostatischen Therapie mit Name, Dosierung, Datum des Beginns und ggf. des Absetzens vermerkt. Die Tage zwischen Beginn beider Therapien wurde mithilfe einer Excel-Formel ausgerechnet, dabei galt Folgendes:

- Werte > 0: Tuberkulosetherapiebeginn liegt vor ART-Beginn,
- Werte < 0: ART-Beginn liegt vor Tuberkulosetherapiebeginn.

Ebenfalls den Krankenhausaufenthalt betreffend waren eine Steroidgabe vor ART-Beginn und (wenn zutreffend) zur IRIS-Behandlung. Dabei wurde zwischen 0= „keine Steroidgabe“ und 1= „Steroidgabe“ unterschieden; zusätzliche Spalten zur Angabe des Substanznamens waren vorhanden.

Weitere Parameter waren die in Tabelle 4 aufgelisteten serologischen Untersuchungen in unterschiedlichen Probenmaterialien. Dabei galt 0= „negativ“ und 1= „positiv“, wenn nicht anders angegeben. Falls vorhanden, wurden die Serologien im Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes übernommen, sonst wurden auch Werte frühestens vier Wochen vor Aufnahme oder spätestens vier Wochen nach Entlassung beachtet.

Tabelle 4: Übersicht der Parameter – Serologien

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>Bedeutung</b>
HBS-AG [IE/ml]	Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBs-Ag)-Nachweis im Serum mittels Chemilumineszenz-Mikroimmunoassay (CMIA)

anti-HBc [S/CO]	Hepatitis-B-Core-Antigen-Antikörper (anti-HBc)-Nachweis im Serum mittels CMIA
anti-HBs [mIE/ml]	Hepatitis B-Surface-Antigen-Antikörper (anti-HBs)-Nachweis im Serum mittels CMIA
anti-HCV [Idx.]	Hepatitis C-Virus-Antikörper (anti-HCV)-Nachweis im Serum mittels CMIA
CMV_BLOOD [Gäq/ml]	CMV-DNA-Nachweis im Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Plasma mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
HHV8_BLOOD [Gäq/ml]	Humanes Herpesvirus 8 (HHV8) -DNA-Nachweis im EDTA-Plasma mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
EBV_BLOOD [Gäq/ml]	Epstein-Barr-Virus (EBV)-DNA-Nachweis im EDTA-Plasma mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
VZV_BLOOD [Gäq/ml]	Varizella-Zoster-Virus (VZV)-DNA-Nachweis im EDTA-Plasma mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
PARVOB19_BLOOD [Gäq/ml]	Parvovirus B19-DNA-Nachweis im EDTA-Plasma mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
JC_LIQUOR [Gäq/ml]	Polyomavirus (BK/JC) -DNA-Nachweis im Liquor mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500 Gäq/ml

CMV_LIQUOR [Gäq/ml]	CMV-DNA-Nachweis im Liquor mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 200-500 Gäq/ml
EBV_LIQUOR [Gäq/ml]	EBV-DNA-Nachweis im Liquor mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 200-500 Gäq/ml
VZV_LIQUOR [Gäq/ml]	VZV-DNA-Nachweis im Liquor mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 200-500 Gäq/ml
HSV_LIQUOR [Gäq/ml]	HSV-DNA-Nachweis im Liquor mittels PCR
HIV_KM [Gäq/ml]	HIV-RNA-Nachweis im Knochenmark mittels PCR, Nachweisgrenze 20 Gäq/ml
CMV_KM [Gäq/ml]	CMV-DNA-Nachweis im Knochenmark mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
EBV_KM [Gäq/ml]	EBV-DNA-Nachweis im Knochenmark mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
HHV8_KM [Gäq/ml]	HHV8-DNA-Nachweis im Knochenmark mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
PARVOB19_KM [Gäq/ml]	Parvovirus B19-DNA-Nachweis im Knochenmark mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 500-1000 Gäq/ml
CMV_BAL [CT-Wert]	CMV-Nachweis in der BAL mittels PCR, Nachweisgrenze ca. 200-500 Gäq/ml

IGRA [IE/ml]	Quantitatives Ergebnis des $\gamma$ -Interferon-Tests mit dem Testverfahren <i>QuantiFERON-TB Gold</i>
IGRA_bin	Qualitatives Ergebnis $\gamma$ -Interferon-Tests mit dem Testverfahren <i>QuantiFERON-TB Gold</i> 0=negativ, d. h. Wert $\leq 0,35$ IU/ml 1=positiv, d. h. Wert $\geq 0,35$ IU/ml
CRYP_AG	Nachweis Cryptococcus neoformans-Antigen im Blut mit Latex-Agglutinationstest (Referenzbereich <1:2)

Die in Tabelle 5 aufgelisteten Standardlaborwerte wurden vom Tag der Aufnahme bzw. wenn jene fehlten, vom Tag am nächsten an der Aufnahme, erfasst. Dabei wurden sowohl die quantitativen Werte als auch unterschiedlich je nach Wert Abweichungen von der Norm übertragen („*decreased*“ = vermindert, Abweichung unter der Norm; „*increased*“ = erhöht, Abweichung über der Norm). Die Referenzwerte für Männer (♂) und Frauen (♀) stammen angepasst an die jeweiligen genutzten Methoden aus dem universitätsklinikeninternen Labor.

Tabelle 5: Übersicht der Parameter – Standardlaborwerte

Parameter [Einheit]	Bedeutung
LEU [/nl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• dec</li> <li>• inc</li> </ul>	Leukozytenzahl pro nl im Blut; zusätzliche <i>decreased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\leq 3,92$ /nl (♂) bzw. $\leq 3,96$ /nl (♀), sonst „0“ Zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 9,81$ /nl (♂) bzw. $\geq 10,41$ /nl (♀), sonst „0“



HGB [g/dl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• dec</li> </ul>	Hämoglobinkonzentration in g/dl im Blut; zusätzliche <i>decreased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\leq 13,5$ g/dl ( $\text{♂}$ ) bzw. $\leq 11,6$ g/dl ( $\text{♀}$ ), sonst „0“
PLT [/nl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• dec</li> </ul>	Thrombozyten pro nl im Blut; zusätzliche <i>decreased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\leq 146$ /nl ( $\text{♂}$ ) bzw. $\leq 176$ /nl ( $\text{♀}$ ), sonst „0“
CRP [mg/dl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	CRP-Wert in mg/dl im Blut; zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 0,5$ mg/dl, sonst „0“
CREA [mg/dl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	Serumkreatinin in mg/dl; zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 1,2$ mg/dl ( $\text{♂}$ ) bzw. $\geq 0,9$ mg/dl ( $\text{♀}$ ), sonst „0“
GPT [U/l] <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) in U/l im Blut; zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 50$ U/l ( $\text{♂}$ ) bzw. $\geq 35$ U/l ( $\text{♀}$ ), sonst „0“
AP [U/l] <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	Alkalische Phosphatase (AP) in U/l im Blut; zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 130$ U/l ( $\text{♂}$ ) bzw. $\geq 105$ U/l ( $\text{♀}$ ), sonst „0“
LDH [U/l] <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	Laktatdehydrogenase (LDH) in U/l im Blut; zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 248$ U/l ( $\text{♂}$ ) bzw. $\geq 247$ U/l ( $\text{♀}$ ), sonst „0“
INR <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	<i>International Normalized Ratio</i> (INR); zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit

	Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 1,5$ , sonst „0“
IGG [mg/dl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• inc</li> </ul>	Immunglobulin G(IgG)-Konzentration im Serum; zusätzliche <i>increased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\geq 1600$ mg/dl, sonst „0“
TP [g/dl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• dec</li> </ul>	Gesamteiweißkonzentration in g/dl im Serum; zusätzliche <i>decreased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\leq 6,4$ g/dl, sonst „0“
QUOT_IGG/TP	IgG-Anteil an der Gesamteiweißkonzentration $IgG\left[\frac{mg}{dl}\right]/TP\left[\frac{g}{dl}\right] \times 1000$
ALB [g/dl] <ul style="list-style-type: none"> <li>• dec</li> </ul>	Serumalbuminkonzentration in g/dl; zusätzliche <i>decreased</i> -Spalte mit Angabe von „1“, wenn Wert $\leq 3,5$ g/dl, sonst „0“
QUOT_IGG/ALB	IgG-Anteil am Gesamtalbumin $IgG\left[\frac{mg}{dl}\right]/ALB\left[\frac{g}{dl}\right] \times 1000$

### 2.2.2 Datenbanken

Daten wurden aus dem Patientenmanagementprogramm *ORBIS* des Universitätsklinikums Frankfurt, der Datenbank *epidem* und dem internen digitalen Virologiearchiv des Universitätsklinikums Frankfurt extrahiert. Sowohl für *ORBIS* als auch für *epidem* war das vorherige Erstellen eines Zuganges nötig.

Der Großteil der übertragenen Daten stammte aus *ORBIS*. In der Patientensuche in *ORBIS* wurden die Fallnummern eingegeben, somit konnte auf die jeweiligen Patientendaten und -befunde des Krankenhausaufenthaltes zugegriffen werden. Die Daten der stationären Aufnahme und Entlassung sowie das Geschlecht konnten

direkt übernommen werden. Arztbriefe aus der Infektiologie, bei hausinternen Verlegungen auch der *Intermediate Care* (IMC) Station und der Intensivstation wurden durchgelesen und gaben Aufschluss über den Krankheitsverlauf, gestellte Diagnosen, Vorerkrankungen und eine etwaig im stationären Aufenthalt erstmalig diagnostizierte HIV-Infektion. Laborwerte wurden aus dem mit *ORBIS* assoziiertem Laboranforderungsprogramm *LAURIS* (*Nexus swisslab*, Berlin) übernommen. Dabei stammten die Ergebnisse aus dem Zentrallabor und aus Laboren der Hämatologie, Mikrobiologie und Virologie. Die Fieberkurve über die gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes lieferte weitere Informationen über die genaue antiretrovirale und tuberkulostatische Therapie sowie mögliche Therapiewechsel. Außerdem trugen die Visitenberichte und der Temperaturverlauf weiter zur Einschätzung des klinischen Verlaufes und der eventuellen Entwicklung eines IRIS bei. Teilweise wurde zudem das digitale Archiv genutzt, in dem u. a. eingescannte Dokumente wie ältere Arztbriefe aus anderen Krankenhäusern, Laborbefunde aus Praxen und die Fieberkurve der IMC und Intensivstation zu finden waren.

Mithilfe von *epidem* konnten fehlende Daten ergänzt werden. *Epidem* ist eine mehrere Einrichtungen übergreifende Datenbank, in die sowohl Ärzte des HIV-Centers des Universitätsklinikums Frankfurt als auch weitere Ärzte von Praxen in Frankfurt und Umgebung, die HIV-Erkrankte betreuen, epidemiologische Daten ihrer Patienten eintragen und je nach Art des Zugangs einsehen können. Bei den fehlenden Daten handelte es sich v. a. um HI-Viruslast-, CD4-, CD4%-, CD8- und CD8%- Werte aus externen Praxen. Zudem lieferte die Patientensuche in *epidem* auch weitere Informationen zu Beginn, Wechsel und/oder Pausen der ART sowie zu deren beinhaltenden Wirkstoffen.

Befunde aus der Virologie vor November 2011 waren in *ORBIS* als sogenannte „Altviro“-Werte vermerkt und nicht zugänglich. Eine Nachfrage in der Virologie ergab, dass diese Werte digital nicht in *ORBIS* übermittelt worden waren. Deshalb erfolgte anschließend eine Datenrecherche über das interne Laborinformationssystem der Virologie (*Nexus swisslab*). Da die „Altviro“-Werte in *ORBIS* datiert waren, wurden die entsprechenden Daten für jeden betroffenen Patienten notiert, die Patienten im

Archiv gesucht und die zutreffenden Befunde in die Tabelle übertragen. Dabei waren die einzelnen Parameter im Archiv teilweise anders benannt bzw. codiert als über *ORBIS*. Es handelte sich um aus bestimmten Zahlen und/oder Buchstaben zusammengesetzte Begriffe. Zusätzlich war das Material, aus dem die Probe entnommen war, genannt (z. B. Serum, EDTA-Blut, Knochenmark, Liquor, respiratorisches Material). Die zum Verständnis wichtigen Abkürzungen sind im Anhang als Tabelle 26 zu finden.

## 2.3 Studiengruppenzuordnung

Anhand des Krankheitsverlaufes konnte unter Berücksichtigung der HI-Viruslast und/oder der CD4-Zellzahl festgelegt werden, ob ein IRIS vorlag. Unterschieden wurde dabei zwischen einem paradoxem und einem desmaskierendem IRIS.

### 2.3.1 IRIS-Definition

Es gibt keine einheitlich standardisierten diagnostischen IRIS-Kriterien, stattdessen mehrere von unterschiedlichen Experten vorgeschlagene Definitionen.<sup>52</sup> In dieser Arbeit wurde zur IRIS-Einordnung die Definition von French et al.<sup>68</sup> (2004) genutzt. Nach French liegt ein IRIS vor, wenn entweder beide Hauptkriterien („*major criteria*“) oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien („*minor criteria*“) zutreffen<sup>68</sup>:

Hauptkriterien:

- Atypische Präsentation opportunistischer Infektionen oder Tumoren bei Patienten als Reaktion auf die ART
- Abnahme des Plasma-HIV-RNA-Spiegels um  $>1\log_{10}$  Kopien/ml

Nebenkriterien:

- Zunahme der CD4-Zellzahl im Blut nach ART
- Zunahme einer Immunantwort, die spezifisch für den relevanten Krankheitserreger ist, z. B. tuberkulinabhängige Spättypsensitivität
- Spontane Besserung der Symptomatik durch Fortführen der ART, ohne zusätzliche spezifische antimikrobielle Therapie oder Tumorchemotherapie

Atypisch kann sich die Infektion als überschießende inflammatorische Reaktion mit z. B. neu auftretendem Fieber, schmerzhaften Läsionen, Bildung von Granulomen, Suppuration, Nekrosen oder perivaskulären Lymphozyteninfiltraten zeigen.<sup>68</sup> Andere Ursachen sollten dabei ausgeschlossen werden.<sup>68</sup> Als auffällig gesehen und als atypisch gezählt werden auch eine plötzliche klinische Verschlechterung und/oder eine Progredienz von Läsionen nach ART-Gabe bei einem anfänglich gutem Ansprechen auf die antiinfektiöse Therapie.<sup>68</sup> Auch hier müssen sonstige Ursachen wie Medikamentennebenwirkungen, Komorbiditäten und ein Therapieversagen ausgeschlossen werden.<sup>68</sup>

### 2.3.2 Fallbesprechung im Kolloquium

Fälle, die nach der Definition nicht eindeutig einzuordnen waren, wurden gesammelt und anschließend in einer Konferenz zusammen mit den Betreuern vorgestellt und besprochen. Als schwierig einzuschätzen hatte sich oft herausgestellt, ob der klinischen Verschlechterung ein IRIS oder eine andere Komorbidität zugrunde lag. Zusammen konnten die Fälle schließlich den passenden Studiengruppen zugeordnet werden.

## 2.4 Datenaufbereitung

Um die statistische Auswertung zu ermöglichen bzw. zu vereinfachen, folgte eine Datenaufbereitung. Dabei wurden einige Parameter zusammengefasst und/oder gekürzt, um sie später zwischen den Gruppen besser vergleichen zu können.

Diagnosen, die keine Patienten des Kollektivs betrafen, wurden gelöscht, andere zur besseren Übersicht zusammengefasst. Die schließlich mit in die Auswertung gehenden Diagnosen sind mit den dazugehörigen oder -geordneten ICD10-GM-Diagnosecodes<sup>91</sup> in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Aufbereitete Diagnosen

Diagnose	Erklärung mit ICD-10-GM <sup>91</sup>
TB_LUNG	<p>Lungentuberkulose, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert; A15.0 bis A15.3</p> <p>Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert; A16.0</p> <p>Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung; A.16.2</p>
TB_LN_THORAX	Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert; A15.4
TB_LYMP_PERI_URO	Tuberkulose peripherer Lymphknoten; A.18.2 Tuberkulose des Urogenitalsystems; A18.1
TB_RESP_OTHER	<p>Primäre Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert; A15.7</p> <p>Nicht näher bezeichnete Tuberkulose der Atmungsorgane ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung; A16.9</p>
TB_PLEUR-	Tuberkulöse Pleuritis ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung; A16.5
TB_MENING	Tuberkulöse Meningitis; A17.0
TB_INTEST	Intestinale Tuberkulose, d. h. Tuberkulose des Darmes, des Peritoneums und der Mesenteriallymphknoten; A18.3

TB_MILIAR	Miliartuberkulose; A19.-
TB_OTHER	Tuberkulose sonstiger näher bezeichneter Organe; A18.8
SYPH	Syphilis; A51.1 bis A53.9
PNEUMONIA	Pneumonie; J12.- bis J18.-
CAND_OES	Candida-Ösophagitis; B37.81
CMV_RET	CMV-Retinitis; B25.88 („Sonstige Zytomegalie“)
CMV_OTHER_NORETINITIS	Sonstige CMV-Ausprägungen ohne Retinitis; B25.88 („Sonstige Zytomegalie“)
HIV_ENZ	HIV-Enzephalitis; B22 („Sonstige näher bezeichnete Krankheiten infolge HIV-Krankheit“)
LYM_NHL_DG	Non-Hodgkin-Lymphom der diffus großzelligen Art; C83.3
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie; B59
TOXO_BRAIN	Meningoenzephalitis durch Toxoplasmen; B58.2
WASTING	Wasting-Syndrom; B22 („Sonstige näher bezeichnete Krankheiten infolge HIV-Krankheit“)

Separat wurden außerdem die extrathorakalen TB-Manifestationen zusammengezählt.

Um einen Vergleich untereinander zu ermöglichen, wurden für die tuberkulostatische Therapie jeweils Spalten für die gegebenen Medikamente INH, RMP, EMB, PZA, Streptomycin, Amikacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Rifabutin, Linezolid, Protionamid und Terizidon erstellt. Für die ART wurde ähnlich vorgegangen, wobei hier lediglich eine Einteilung in Substanzgruppen erfolgte: PI, NNRTI, NRTI, INI und Sonstige. Mit 0= „nicht erhalten“ und 1= „erhalten“ wurden die Spalten jeweils ausgefüllt.

Da die Auswertung in den Studiengruppen getrennt von den anderen zwei Gruppen ablaufen sollte, wurden die Datensätze nach Gruppe geordnet. Außerdem wurden die Parameter in der Tabelle umgeordnet, sodass alle kategorialen und numerischen

Variablen voneinander getrennt waren. Zur Vorbereitung auf die Auswertung wurden bei den kategorialen Parametern die jeweiligen Häufigkeiten im Sinne einer Vierfeldertafel summiert.

## 2.5 Statistik

Die Parameter wurden hinsichtlich eines Auftretens oder eines Ausbleibens eines IRIS ausgewertet. Die Variablen der Gruppe „NON\_P\_IRIS“ wurde mit denen von „P\_IRIS“ verglichen, dasselbe galt in leicht abgewandelter Form, d. h. mit insgesamt weniger Parametern, den Gruppen „NON\_U\_IRIS“ und „U\_IRIS“. Dabei wurde die statistische Software *BiAS. für Windows, Version 11.0* genutzt.

Für kategoriale, d. h. binär vorliegende Parameter, wurde zur Beurteilung von Vorliegen von Risikofaktoren für ein IRIS Odds-Ratio und Relatives Risiko mit den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet. Insgesamt lag eine kleine Studiengröße vor, und da die erwarteten Häufigkeiten zu klein für den Chi<sup>2</sup>-Vierfeldertest waren (Voraussetzung: erwartete Häufigkeiten sollten  $\geq 5$ , beobachtete  $\neq 0$ )<sup>94</sup>, wurde für die statistische Testung auf den Exakten Fisher-Test zurückgegriffen. Die Berechnung des zweiseitigen exakten Fisher- $p$ -Wertes in *BiAS.* beruht auf der Summierung der vorliegenden Tafelwahrscheinlichkeiten  $p_0$  mit den berechneten theoretischen Einzelwahrscheinlichkeiten  $p_i$  aller möglichen Tafelwahrscheinlichkeiten, die kleiner sind als  $p_0$ .<sup>95</sup>

Bei Häufigkeiten von 0 wurde das Odds-Ratio in *BiAS.* automatisch per Kontinuitätskorrektur berechnet.

Für die numerischen Variablen wurden Median und als Maß für die Streuung die 1. und 3. Quartile berechnet. Weiter wurden sie mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test ausgewertet. Anders als bei dem t-Test gibt es hier weniger Voraussetzungen; so müssen die Stichproben nicht gleich groß sein und es muss nicht zwingend eine Gauß-Verteilung vorliegen.<sup>94</sup>

Das festgelegte Signifikanzniveau  $\alpha$  lag bei 0,05. Mithilfe der statistischen Tests wurden die jeweiligen  $p$ -Werte ausgerechnet und mit  $\alpha$  verglichen. Bei einem  $p$ -Wert



$< \alpha$  wurde die Nullhypothese („Keine Unterschiede zwischen IRIS- und NON-IRIS-Gruppe“) verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant erachtet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Erfasste Patienten und Studiengruppenzuordnungen

Insgesamt gingen die Daten von 52 Patienten mit in die Endauswertung ein. Davon waren 37 Patienten ART-naiv und 15 mit einer ART vorbehandelt. Von den 37 Patienten entwickelten 11 Patienten (29,7 %) ein paradoxes IRIS (Studiengruppe „P\_IRIS“), während die restlichen 26 (70,3 %) der Gruppe „NON\_P\_IRIS“ zugeordnet wurden.

Von den 15 vorbehandelten Patienten entwickelten 7 (46,7 %) ein desmaskierendes IRIS („U\_IRIS“) und 8 (53,3 %) keines („NON\_U\_IRIS“). Eine Übersicht bietet Abbildung 3.

Insgesamt wurden im Kolloquium neun Fälle besprochen, von denen schließlich acht als IRIS eingeordnet wurden (drei paradoxe und fünf demaskierende IRIS-Fälle).

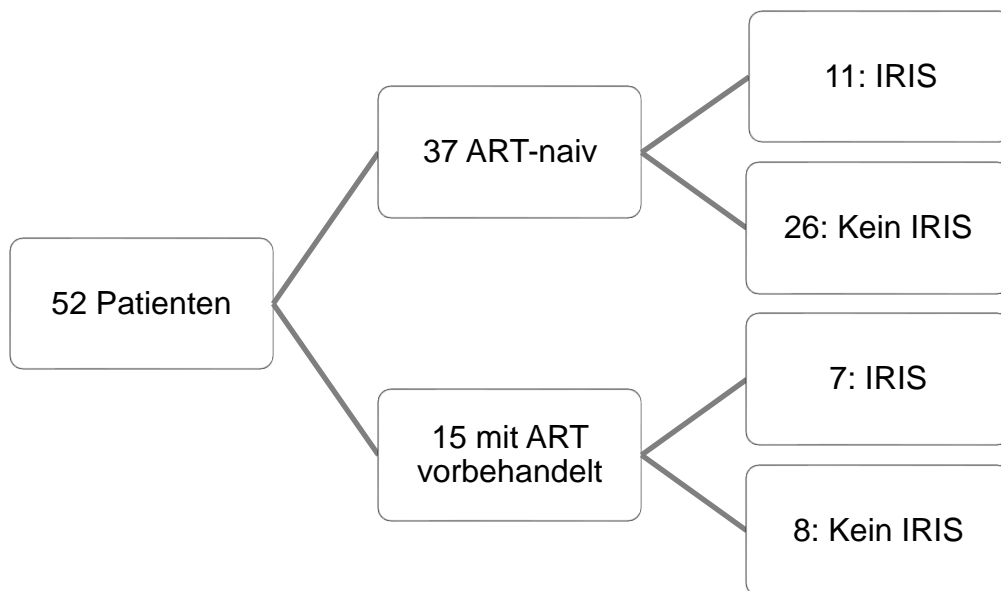


Abbildung 3: Übersicht der Studienpopulation

### 3.2 IRIS-Manifestationen

Bei lediglich drei Patienten war die Diagnose IRIS (D89.3) für den Krankenhausaufenthalt codiert, wobei bei insgesamt zehn Patienten mindestens der Verdacht oder das Auftreten eines IRIS in Arztbriefen und/oder Visiteneinträgen schriftlich vermerkt war. Die Symptome und Zeichen, mit denen sich das IRIS bei den Patienten der Studiengruppe präsentierte, sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: IRIS-Manifestationen

<b>Symptome</b> Neu aufgetreten und/oder progredient	<b>n</b> <b>(paradoxes)</b>	<b>n</b> <b>(desmaskierendes)</b>	<b>n</b> <b>(Summe)</b>
Fieber	7	3	10
Lymphadenopathie	4	1	5
Respiratorische Beschwerden	1	4	5
Abdominelle Beschwerden	4	0	4
Sepsis und/oder septischer Schock	3	1	4
ZNS-Symptome	1	1	2

Hauptsächlich manifestierte sich das paradoxe IRIS nach einer anfänglichen klinischen Besserung des Patienten als ein Neuauftreten von Fieber und/oder einem Anstieg von Infektparametern. Zudem traten mit dem jeweiligen Manifestationsort der Tuberkulose zusammenhängende Symptomverschlechterungen auf; diese lieferten einen Hinweis auf die Progredienz der Erkrankung. Die Lymphadenopathie war cervikal ( $n = 1$ ), thorakal ( $n = 3$ ), abdominell ( $n = 5$ ) und/oder retroperitoneal ( $n = 1$ ) lokalisiert. Bei einem Patienten kam es zu einer spontanen Ruptur der eingeschmolzenen Lymphknotenpakete. Die abdominelle Lymphadenopathie war bei allen Patienten mit abdominellen Beschwerden, wie Schmerzen oder Übelkeit, assoziiert. Bei insgesamt zwei Patienten war *M. tuberculosis* in der Blutkultur im Rahmen einer Landouzy-Sepsis nachweisbar, bei den restlichen Patienten blieb die Fokussuche bei Sepsis ereignislos. ZNS-Symptome zeigten sich als IRIS-

Manifestation bei Patienten mit einer ZNS-Tuberkulose/tuberkulösen Meningitis einmal als starke Cephalgien und einmal als Vigilanzminderung.

Ausschlaggebend für die Einordnung als IRIS war die klinische Symptomatik des Patienten, die Bildgebung bot dabei einen unterstützenden Charakter. So zeigten z. B. Sonographien, Röntgen- oder CT-Bilder Lymphadenopathien im Thorax und Abdomen/Retroperitoneum, die durch die einfache klinische Untersuchung nicht zu erfassen waren. Verlaufskontrollen objektivierten bildmorphologisch die Größenprogredienz der Befunde und halfen bei klinischer Verschlechterung dabei, Differentialdiagnosen wie bspw. Pneumonien oder eine PCP auszuschließen.

### 3.3 Paradoxes IRIS

Die Ergebnisse der Auswertung der Gruppen „P\_IRIS“ und „NON\_P\_IRIS“ sind im Folgenden hauptsächlich in Tabellen dargestellt. Bei kategorialen Parametern werden die jeweiligen absoluten und in Klammern gesetzten prozentualen Häufigkeiten getrennt nach IRIS- und Nicht-IRIS-Gruppe angegeben, bei numerischen Parametern Median und Interquartilarbereich (IQR).

Zudem werden die Ergebnisse der Signifikanztestungen als zweiseitiger  $p$ -Wert gezeigt, bei kategorialen Variablen zusätzlich das Odds-Ratio. Die Ergebnisse sind auf die dritte Nachkommastelle gerundet. Statistisch signifikante  $p$ -Werte werden im Folgenden besonders **hervorgehoben**.

#### 3.3.1 Soziodemographische Daten

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Auswertung der soziodemographischen Daten (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Soziodemographische Daten der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
Männliches Geschlecht	8 (72,7 %)	16 (61,5 %)	1,667	0,711
Alter [Jahre] (IQR)	39 (35,1-42,8)	40 (35,2-48)	-	0,460
Gewicht [kg] (IQR)	60,5 (57,6-66)	56 (52,7-68,4)	-	0,542
Größe [cm] (IQR)	172 (165-178)	174 (165,5-175,5)	-	0,813
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (IQR)	22,1 (18,2-22,3)	19,9 (18,4-22,8)	-	0,866
Hpc-Herkunft	9 (81,8 %)	21 (80,8 %)	1,071	1

### 3.3.2 Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten

Der Krankenhausaufenthalt war in der IRIS-Gruppe signifikant länger als in der NON-IRIS-Gruppe (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
Tage Krankenhausaufenthalt (IQR)	57 (52-83)	17,5 (10,75-33)		< 0,001
ICU-Aufenthalt	2 (18,2 %)	1 (3,8 %)	5,556	0,205
Tod	0 (0 %)	1 (3,8 %)	0,684	1

Die Rehospitalisierungsrate betrug in der IRIS-Gruppe 63,6 % und in der NON-IRIS-Gruppe 15,4 % (Odds-Ratio: 9,63; p-Wert= **0,006**).

### 3.3.3 Diagnosen

Wie in Tabelle 10 aufgezeigt wurde die Diagnose einer Lungen-TB am häufigsten vergeben (81,8 % der IRIS-, 61,5 % der NON-IRIS-Gruppe). Eine extrathorakale TB-Manifestation war zudem signifikant mit der Entwicklung eines IRIS assoziiert ( $p = 0,025$ ). Bei den Komorbiditäten zeigte sich keine IRIS-Korrelation (s. Tabelle 11).

Tabelle 10: Tuberkulosediagnosen der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
TB_LUNG	9 (81,8 %)	16 (61,5 %)	2,813	0,279
TB_LN_TH	1 (9,1 %)	0	7,571	0,297
TB_RESP	1 (9,1 %)	3 (11,5 %)	0,767	1
TB_PLEUR	0	0		
TB_LN_PE_URO	3 (27,3 %)	1 (3,8 %)	9,375	0,070
TB_MEN	2 (18,2 %)	0	13,947	0,083
TB_INT	1 (9,1 %)	2 (7,7 %)	1,2	1
TB_MIL	1 (9,1 %)	4 (15,4 %)	0,55	1
TB_OTH	1 (9,1 %)	2 (7,7 %)	1,2	1
TB_EXTRA	8 (72,7 %)	7 (26,9 %)	7,238	<b>0,025</b>

Tabelle 11: Komorbiditäten der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
SYPH	1 (9,1 %)	1 (3,8 %)	2,5	0,512
PNEU	1 (9,1 %)	2 (7,7 %)	1,2	1
CAND_OES	0	2 (7,7 %)	0,426	1
CMV_RET	1 (9,1 %)	0	7,571	0,297
CMV_OTH	1 (9,1 %)	0	7,571	0,297
HIV_ENZ	0	0		
LYMNHLDG	0	0		
PCP	1 (9,1 %)	0	7,571	0,297

TOXO_CNS	1 (9,1 %)	0	7,571	0,297
WASTING	0	0		

### 3.3.4 Medikation

Die Auswertung der gegebenen Tuberkulostatika ergab die in Tabelle 12 aufgelisteten Ergebnisse:

Tabelle 12: Tuberkulostatika der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
INH	11 (100 %)	24 (92,3 %)	2,347	1
RMP	11 (100 %)	25 (96,2 %)	1,353	1
EMB	11 (100 %)	25 (96,2 %)	1,353	1
PZA	11 (100 %)	25 (96,2 %)	1,353	1
Streptomycin	3 (27,3 %)	9 (34,6 %)	0,708	1
Amikacin	6 (54,5 %)	7 (26,9 %)	3,257	0,143
Levofloxacin	5 (45,5 %)	7 (26,9 %)	2,262	0,443
Moxifloxacin	4 (36,4 %)	0	31,8	<b>0,005</b>
Rifabutin	4 (36,4 %)	3 (11,5 %)	4,381	0,163
Linezolid	2 (18,2 %)	1 (3,8 %)	5,556	0,205
Protioniamid	1 (9,1 %)	1 (3,8 %)	2,5	0,512
Terizidon	1 (9,1 %)	0	7,571	0,297

Als *Backbone* („Rückgrat“) der ART wurde bis auf bei einem Patienten NRTIs genutzt. Die dritte Substanz der kombinierten ART wurde hauptsächlich aus folgenden in Tabelle 13 aufgelisteten Substanzen ausgewählt:

Tabelle 13: ART der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
NNRTI	5 (45,5 %)	12 (46,2 %)	1,354	1
PI	0	2 (7,7 %)	0,495	1
INI	4 (36,4 %)	4 (15,4 %)	4,2	0,165

Sonstige Bestandteile der ART waren NRTIs und CCR5-Antagonisten.

Für den Abstand zwischen TB-Therapie- und ART-Beginn gab es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied („P\_IRIS“ 11 Tage vs. „NON\_P\_IRIS“ 9 Tage,  $p = 0,612$ ).

Ein Patient wurde vor ART-Beginn mit Corticosteroiden behandelt, entwickelte dann im Verlauf dennoch ein IRIS.

Insgesamt fünf (45,5 %) der 11 Patienten wurden im Rahmen ihres paradoxen IRIS mit Corticosteroiden behandelt.

### 3.3.5 Charakteristika der HIV-Infektion

Von den insgesamt 37 nicht vorbehandelten Patienten erhielten 22 (59,46 %) im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes ihre Erstdiagnose der HIV-Infektion. Davon entwickelten 8 ein IRIS und 14 keines ( $p = 0,466$ ).

Eine Recherche der HIV-1-Subtypen der Studiengruppen zeigte, dass sie zum Großteil nicht bestimmt worden waren (s. Abb. 4). Von den gegebenen Daten war der Subtyp B vorherrschend. Zudem lagen zwei zirkulierende rekombinante Formen (*circulating recombinant forms: CRF*) vor.

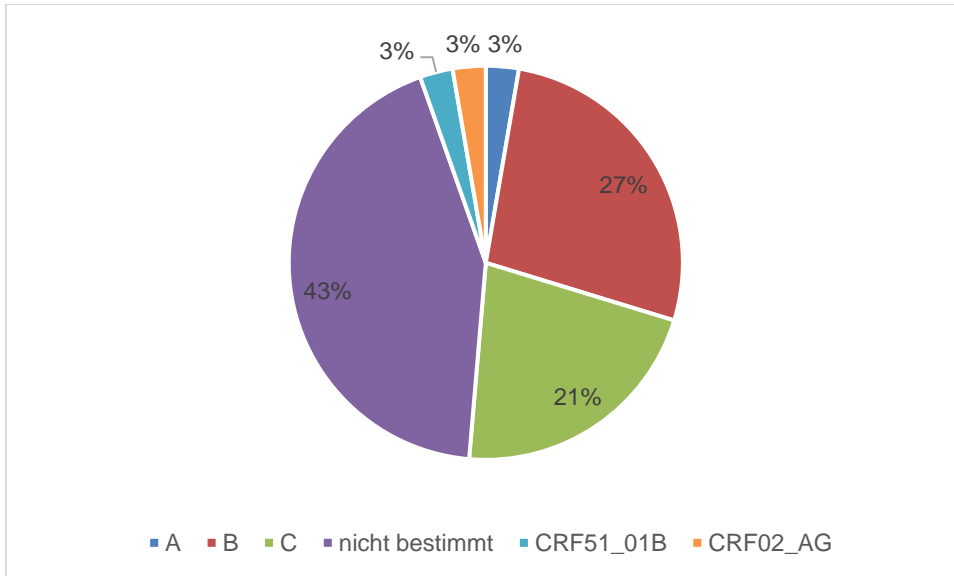


Abbildung 4: HIV-1-Subtypen der ART-naiven Patienten

Folgende Boxplots (vgl. Abb. 5-9) dienen zur Veranschaulichung der CD4- und CD8-Lymphozytenzellzahlen (absolut und prozentual) sowie der logarithmierten Viruslast nach Beginn der ART, getrennt nach IRIS- und NICHT-IRIS-Gruppe. Als Ergebnisse der Signifikanztestungen sind die jeweiligen zweiseitigen  $p$ -Werte angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen bestanden für die absoluten CD4-Zellzahlen sowohl zur Baseline als auch vier Wochen nach Beginn der ART, für die absoluten CD8-Zellzahlen nach vier und 24 Wochen sowie für die logarithmierte HI-Viruslast zur Baseline.



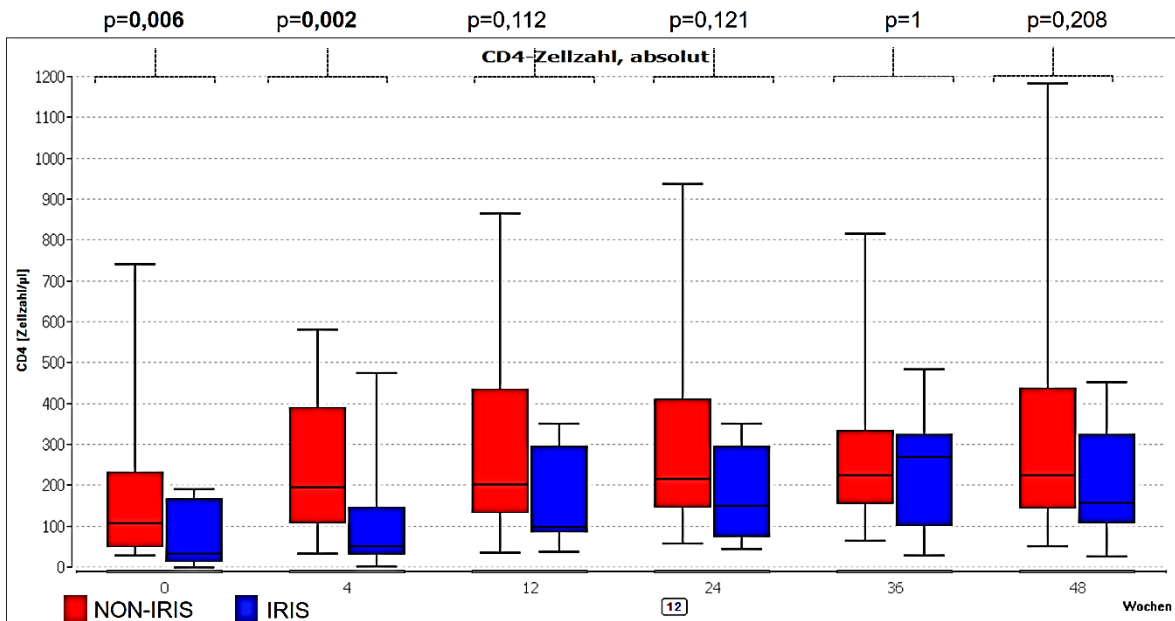


Abbildung 5: CD4-Lymphozytenzellzahl, absolut

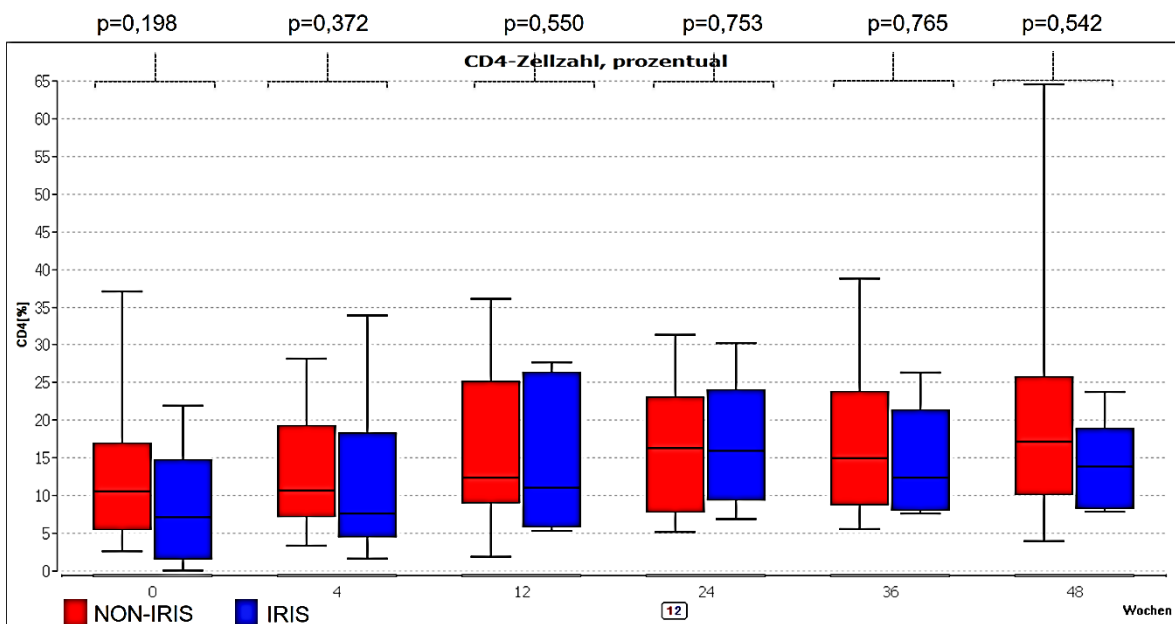


Abbildung 6: CD4-Lymphozytenzellzahl, prozentual

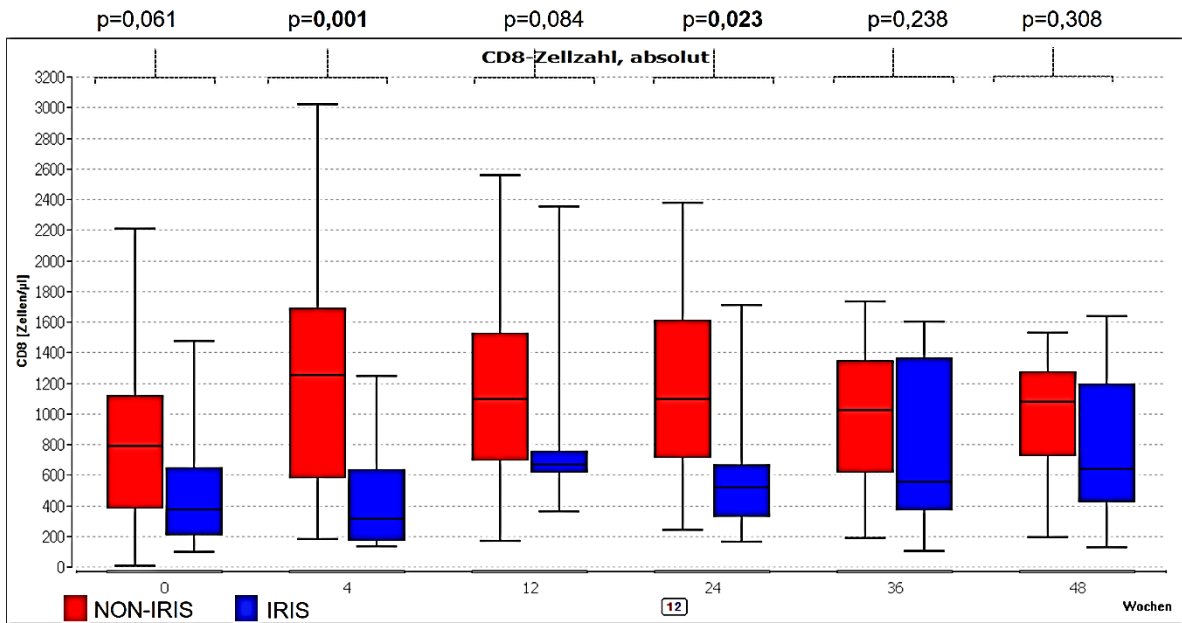


Abbildung 7: CD8-Lymphozytenzellzahl, absolut

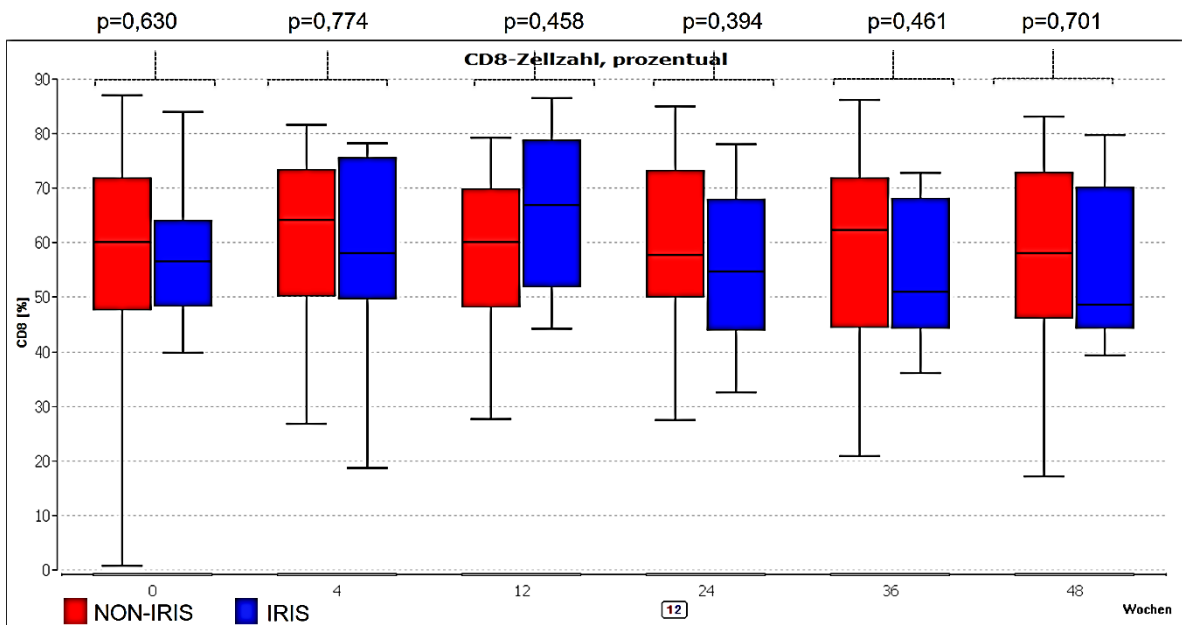


Abbildung 8: CD8-Lymphozytenzellzahl, prozentual

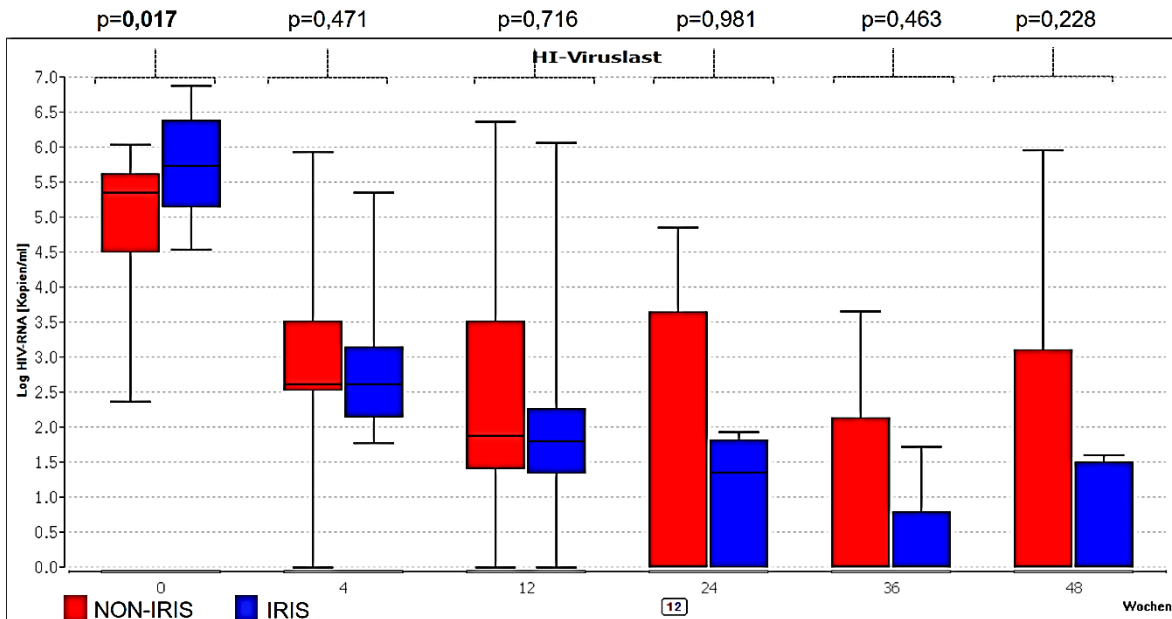


Abbildung 9: Logarithmierte HI-Viruslast

Zur besseren Quantifizierung des IRIS-Risikos wurden noch zusätzliche Berechnungen zur Baseline durchgeführt (s. Tab. 14).

Tabelle 14: CD4-Zellzahl und Viruslast zur Baseline der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n = 11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
CD4<50	6 (54,5 %)	5 (19,2 %)	5,040	<b>0,042</b>
CD4<100	8 (72,7 %)	13 (50,0 %)	2,667	0,285
H_0_ >6	10 (90,9 %)	15 (57,7 %)	7,333	0,051

Summierung der Häufigkeiten von Patienten mit CD4-Zellzahl < 50 / $\mu$ l, CD4-Zellzahl < 100 / $\mu$ l und logarithmierte Viruslast < 6 mit anschließendem statistischem Vergleich zwischen IRIS und NON-IRIS-Gruppe

### 3.3.6 Laborwerte

Bei Auswertung der kategorialen Laborwerte zeigte sich keine statistische Signifikanz, während die Auswertung der nominalen Werte eine erhöhte LDH und ein erniedrigtes Albumin im Serum in der IRIS-Gruppe aufzeigte (vgl. Tab. 16-17).

Tabelle 15: Standardlaborwerte; kategoriale Werte der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
LEU_dec	3 (27,3 %)	4 (15,4 %)	2,062	0,403
LEU_inc	1 (9,1 %)	3 (11,5 %)	0,767	1
HGB_dec	9 (81,8 %)	17 (65,4 %)	2,382	0,445
PLT_dec	5 (45,5 %)	8 (30,8 %)	1,875	0,465
CRP_inc	11 (100 %)	19 (73,1 %)	8,846	0,08
CREA_inc	4 (36,4 %)	6 (23,1 %)	1,905	0,442
GPT_inc	5 (54,5 %)	6 (23,1 %)	4	0,122
AP_inc	7 (63,6 %)	11 (42,3 %)	2,386	0,295
LDH_inc	9 (81,8 %)	14 (53,8 %)	3,857	0,15
INR_inc	1 (9,1 %)	1 (3,8 %)	2,5	0,512
IGG_inc	5 (45,5 %)	15 (57,7 %)	1,333	1
TP_dec	2 (18,2 %)	1 (3,8 %)	6,571	0,174
ALB_dec	8 (72,7 %)	13 (50 %)	4	0,142

Tabelle 16: Standardlaborwerte; numerische Werte der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	p-Wert
LEU [/nl] (IQR)	4,91 (3,09-7,04)	5,565 (4,525-6,825)	0,658
HGB [g/dl] (IQR)	8,9 (7,5-10,6)	10,35 (8,3-12,7)	0,170
PLT [/nl] (IQR)	221 (152-348)	243,5 (150,25-333,75)	0,781
CRP [mg/dl] (IQR)	7,11 (4,53-16,3)	4,225 (0,485-7,79)	0,075
CREA [mg/dl] (IQR)	0,78 (0,53-1,08)	0,735 (0,643-0,895)	0,806
GPT [U/l] (IQR)	38 (25-81)	29 (13,5-34)	0,07
AP [U/l] (IQR)	120 (72-246)	83,5 (55,25-147,5)	0,124
LDH [U/l] (IQR)	353 (259-447)	249 (223-322)	<b>0,026</b>
INR (IQR)	1,18 (1,07-1,35)	1,09 (1,018-1,195)	0,132
IgG [mg/dl] (IQR)	2153,5 (1595-2861,25)	2795 (1880-3856)	0,274
TP [g/dl] (IQR)	7,4 (6,55-8)	8,3 (7,425-8,85)	0,072

ALB [g/dl] (IQR)	3,05 (2,23-3,25)	3,45 (3,05-3,98)	<b>0,034</b>
IGG/TP (IQR)	0,259 (0,222-0,387)	0,337 (0,237-0,433)	0,555
IGG/ALB (IQR)	0,634 (0,529-0,825)	1,023 (0,456-1,474)	0,366

Tabelle 17: Serologien der ART-naiven Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=11)	NON-IRIS (n=26)	Odds-Ratio	p-Wert
IGRA_bin	4 (36,4 %)	12 (46,2 %)	0,6	0,694
IGRA (IQR)	0,72 (0,09-5,285)	1,135 (0,005-5,595)		0,908
CRYP_BL	0	1 (3,8 %)	0,5238	1
HBs-Ag positiv	1 (9,1 %)	2 (7,7 %)	1,05	1
anti-HBc positiv	5 (45,5 %)	14 (53,8 %)	0,536	0,475
anti-HBs positiv	3 (27,3 %)	6 (23,1 %)	1,071	1
HCV-IgG Nachweis	0	2 (7,7 %)	0,374	1
CMV-Nachweis im Blut	2 (18,2 %)	2 (7,7 %)	1,889	0,611
HHV8-Nachweis im Blut	1 (9,1 %)	0	5	0,393
EBV-Nachweis im Blut	2 (18,2 %)	1 (3,8 %)	2,333	1
CMV-Nachweis in der BAL	3 (27,3 %)	1 (3,8 %)	2	1

Von folgenden Viren gab es in der Studiengruppe keine positiven Nachweise: VZV und Parvovirus B19 im Blut, JC-Virus, CMV, EBV, VZV und HSV im Liquor, HHV8 und Parvovirus B19 im Knochenmark.

### 3.4 Demaskierendes IRIS

Die Ergebnisse der Auswertung der Gruppen „U\_IRIS“ und „NON\_U\_IRIS“ sind im Folgenden hauptsächlich in Tabellen dargestellt. Bei kategorialen Parametern werden die jeweiligen absoluten und in Klammern gesetzten prozentualen

Häufigkeiten getrennt nach IRIS- und Nicht-IRIS-Gruppe angegeben, bei numerischen Parametern Median und Interquartilarbereich (IQR).

Zudem werden die Ergebnisse der Signifikanztestungen als zweiseitiger  $p$ -Wert gezeigt, bei kategorialen Variablen zusätzlich das Odds-Ratio. Die Ergebnisse sind auf die dritte Nachkommastelle gerundet. Statistisch signifikante  $p$ -Werte werden im Folgenden besonders **hervorgehoben**.

### 3.4.1 Soziodemographische Daten

Die Auswertung der soziodemographischen Daten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IRIS- und NON-IRIS-Gruppe (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Soziodemographische Daten der vorbehandelten Gruppe

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>IRIS (n=7)</b>	<b>NON-IRIS (n=8)</b>	<b>Odds-Ratio</b>	<b><math>p</math>-Wert</b>
Männliches Geschlecht	4 (57,14 %)	5 (62,5 %)	0,8	1
Alter [Jahre] (IQR)	40 (38,2-47)	43 (36,3-54,9)		0,779
Gewicht [kg] (IQR)	60,8 (50,1-73,7)	54,3 (51,5-77,7)		0,852
Größe [cm] (IQR)	174 (162-180)	172 (164,3-175,5)		0,755
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (IQR)	20,3 (16,6-24,8)	19,3 (18-25,9)		0,662
Hpc-Herkunft	3 (42,9 %)	3 (37,5 %)	1,667	1

### 3.4.2 Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten

Der Krankenhausaufenthalt war in der IRIS-Gruppe signifikant länger (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Krankenhausaufenthaltassoziierte Daten der vorbehandelten Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=7)	NON-IRIS (n=8)	Odds-Ratio	p-Wert
Tage Krankenhausaufenthalt (IQR)	71 (35-126)	23 (16-40)		<b>0,04</b>
ICU-Aufenthalt	2 (28,6 %)	1 (12,5 %)	2,8	0,569
Tod	0 (0 %)	2 (25 %)	0	0,491

Die Rehospitalisierungsrate betrug in der IRIS-Gruppe 28,6 % und in der NON-IRIS-Gruppe 12,5% (Odds-Ratio: 2,8; p-Wert: 0,569).

### 3.4.3 Diagnosen

Es lagen in Tabelle 20-21 aufgelistete folgende TB-Diagnosen und Nebendiagnosen vor:

Tabelle 20: Tuberkulosediagnosen der vorbehandelten Gruppe

Parameter [Einheit]	IRIS (n=7)	NON-IRIS (n=8)	Odds-Ratio	p-Wert
TB_LUNG	5 (71,43 %)	7 (87,5 %)	0,357	0,569
TB_LN_TH	0	0		
TB_RESP	1 (14,29 %)	0	3,923	0,467
TB_PLEUR	1 (14,29 %)	0	3,923	0,467
TB_LN_PE_URO	1 (14,29 %)	0	3,923	0,467
TB_MEN	1 (14,29 %)	0	3,923	0,467
TB_INT	0	0		
TB_MIL	1 (14,29 %)	0	3,923	0,467
TB_OTH	0	1 (12,5 %)	0,333	1
TB_EXTRA	2 (28,57 %)	1 (12,5 %)	2,8	0,569

Tabelle 21: Komorbiditäten der vorbehandelten Gruppe

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>IRIS (n=7)</b>	<b>NON-IRIS (n=8)</b>	<b>Odds-Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
PNEU	2 (28,6 %)	1 (12,5 %)	2,8	0,569
CMV_RET	2 (28,6 %)	0	7,727	0,2
CMV_OTH	2 (28,6 %)	0	7,727	0,2
HIV_ENZ	1 (14,3 %)	0	3,923	0,467
LYMNHLDG	1 (14,3 %)	0	3,923	0,467
PCP	2 (28,6 %)	0	7,727	0,2
WASTING	1 (14,3 %)	0	3,923	0,467

Folgende Komorbiditäten lagen in den gegebenen Studiengruppen nicht vor: Syphilis, Candida-Ösophagitis und Zerebrale Toxoplasmose.

#### 3.4.4 Medikation

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der Wahl der dritten ART-Substanz (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: ART der vorbehandelten Gruppe

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>IRIS (n=7)</b>	<b>NON-IRIS (n=8)</b>	<b>Odds-Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
NNRTI	2 (28,57 %)	3 (37,5 %)	0,667	1
PI	1 (14,29 %)	2 (25 %)	0,5	1
INI	4 (57,14 %)	3 (37,5 %)	2,222	0,619

3 (42,9 %) von 7 Patienten mit demaskierendem IRIS wurden mit Corticosteroiden behandelt. Ein Patient bekam eine präventive Corticosteroidtherapie vor ART-Beginn, entwickelte jedoch dennoch ein IRIS.

Da die TB-Therapie zeitlich nach IRIS-Präsentation lag, stellte sie in der vorbehandelten Gruppe keinen möglichen auszuwertenden Risikofaktor dar. Zur



Übersicht der Häufigkeiten der Gabe verschiedener Tuberkulostatika in dieser Gruppe s. Tabelle 25 im Anhang.

### 3.4.5 Charakteristika der HIV-Infektion und Laborwerte

Zu den CD4-, CD8- und Viruslastwerten lagen aufgrund von länger zurückliegenden ART-Beginnen einiger Patienten nicht ausreichend Daten zur Analyse vor.

Die Auswertung der Standardlaborwerte ergab keine Hinweise auf Charakteristika des TB-IRIS (s. Tabelle 23-24).

Laborchemisch zeigte sich zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes bei allen Patienten mit demaskierendem IRIS und bei vier Patienten aus der „NON\_U\_IRIS“-Gruppe ein über die Norm erhöhter CRP-Wert, allerdings nicht signifikant ( $p$ -Wert = 0,077). Auch bei den übrigen kategorialen Standardlaborwerten (Parameter über/unter der Norm) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Zur Veranschaulichung der jeweiligen Mediane der absoluten Laborzahlenwerte s. Tabelle 24.

Tabelle 23: Standardlaborwerte; kategoriale Werte der vorbehandelten Gruppe

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>IRIS (n=7)</b>	<b>NON-IRIS (n=8)</b>	<b>Odds-Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
LEU_dec	1 (14,29 %)	0	1,167	0,467
LEU_inc	1 (14,29 %)	1 (12,5 %)	1,167	1
HGB_dec	3 (42,86 %)	4 (50 %)	0,75	1
PLT_dec	2 (28,57 %)	1 (12,5 %)	2,8	0,569
CRP_inc	7 (100 %)	4 (50 %)	15	0,077
CREA_inc	2 (28,57 %)	1 (12,5 %)	2,8	0,569
GPT_inc	1 (14,29 %)	4 (50 %)	0,167	0,282
AP_inc	3 (42,86 %)	3 (37,5 %)	1,25	1
LDH_inc	2 (28,57 %)	2 (25 %)	1,2	1
INR_inc	0	0		
IGG_inc	3 (42,86 %)	2 (25 %)	2,25	1

TP_dec	0	0		
ALB_dec	4 (57,14 %)	2 (25 %)	4	0,315

Tabelle 24: Standardlaborwerte; numerische Werte der vorbehandelten Gruppe

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>IRIS (n=7)</b>	<b>NON-IRIS (n=8)</b>	<b>p-Wert</b>
LEU [n/l] (IQR)	6,13 (4,85-6,5)	6,11 (5,37-7,53)	0,613
HGB [g/dl] (IQR)	11,8 (8,9-12,4)	10,95 (10,1-13,7)	0,779
PLT [n/l] (IQR)	360 (155-415)	316 (221,5-412)	0,867
CRP [mg/dl] (IQR)	4,77 (2,53-7,18)	2,44 (0,41-6,91)	0,336
CREA [mg/dl] (IQR)	0,82 (0,7-1,14)	0,72 (0,66-0,86)	0,336
GPT [U/l] (IQR)	18 (13-35)	31 (16,5-107,25)	0,281
AP [U/l] (IQR)	97 (61-108)	103,5 (65-146)	0,694
LDH [U/l] (IQR)	191 (174-653)	182 (163,25-239,75)	0,536
INR (IQR)	1,07 (0,99-1,12)	1,16 (1,04-1,23)	0,121
IgG [mg/dl] (IQR)	1930 (993-2305,5)	1495 (1139-1926,5)	0,841
TP [g/dl] (IQR)	7 (6,6-7,4)	7,35 (6,93-7,88)	0,613
ALB [g/dl] (IQR)	3,3 (2,8-3,9)	4 (3,5-4,18)	0,121
IGG/TP (IQR)	0,286 (0,135-0,302)	0,194 (0,165-0,253)	0,548
IGG/ALB (IQR)	0,606 (0,259-0,663)	0,474 (0,299-0,52)	0,548

## 4 Diskussion

### 4.1 IRIS-Manifestationen

Am häufigsten zeigte sich ein TB-IRIS, unabhängig der Entität, in unserer Frankfurter Kohorte mit Fieber, am zweithäufigsten als Lymphadenopathie oder mit respiratorischen Beschwerden. Dies entspricht den allgemeinen TB-IRIS-Beschreibungen in der aktuellen Literatur; in der Meta-Analyse von Namale et al.

präsentierte sich ein paradoxes TB-IRIS am häufigsten durch pulmonale Symptome oder Lymphadenopathien, danach folgt die Beschreibung von Fieber.<sup>62</sup>

## 4.2 Paradoxes IRIS

### 4.2.1 Inzidenz

Die Inzidenz von paradoxem TB-IRIS ist in unserer Studie mit 29,7 % höher als die von Namale et al.<sup>62</sup> errechnete von 18 %. Dabei könnte das Setting der Studie einen Einfluss darauf gehabt haben. Wir schlossen in unsere Studie nur Patienten ein, die mind. einmal aufgrund der TB-Behandlung stationär aufgenommen worden waren. Möglicherweise hatten nationale Hygienestandards, die in Deutschland bei Patienten mit offener TB eine stationäre Aufnahme vorsehen, einen Einfluss hierauf. HIV/TB-Patienten, die ausschließlich ambulant betreut wurden, wurden von uns nicht erfasst. In Namales Meta-Analyse hingegen gingen viele (v. a. afrikanische und asiatische) Studien mit z. T. ambulanten Patienten mit ein.

Betrachtet man jedoch nur die europäischen Studien, die Bestandteil der Meta-Analyse sind, so zeigt sich eine ähnliche Inzidenz von 33 %.<sup>62</sup> Namale nennt weiter gefasste IRIS-Definitionen in den europäischen Studien als möglichen Grund, so wird in keine der Studien die relativ strenge INSHI-Definition<sup>51</sup> genutzt, die anders als sonst veröffentlichte IRIS-Definitionen eine zeitliche Bedingung enthält (Auftreten des IRIS innerhalb von 3 Monaten nach ART-Beginn, s. Abbildung 10 im Anhang).<sup>62</sup> Schwierig zum Inzidenzvergleich an sich ist die Nutzung von sich (in manchen Fällen nur minimal) unterscheidenden IRIS-Definitionen.

In einer französischen prospektiven Studie, die dieselbe IRIS-Definition von French et al.<sup>68</sup> nutzte wie wir, war die IRIS-Inzidenz bei einer kleineren Studiengröße von 19 Patienten mit 37 % erheblich höher.<sup>60</sup> Insgesamt ist die Inzidenz in unserer Arbeit also gut in die bisher publizierten Daten einzuordnen.

### 4.2.2 IRIS-Definition

Unsere Wahl der Definition von French<sup>68</sup> erfolgte, da diese Dissertation Teil eines größeren Projektes zur Untersuchung von IRIS im Rahmen unterschiedlicher

opportunistischer Infektionen in der Infektiologie des Universitätsklinikums Frankfurt ist. Damit ein Vergleich der unterschiedlichen IRIS-Arten untereinander besser möglich ist, war eine allgemein auf alle infektiösen Arten von IRIS anwendbare Definition somit einer spezifisch nur für TB-IRIS entwickelten<sup>51</sup> vorzuziehen.

Obwohl wir uns von Anfang an auf eine IRIS-Definition festlegten, ist die Vergabe einer IRIS-Diagnose teilweise sehr subjektiv. Ob eine Infektion „atypisch“ auftritt, kann unterschiedlich bewertet werden. Um diesem entgegenzuwirken und in unserer Arbeit mehr Objektivität zu schaffen, besprachen wir unklare Fälle, sowohl von möglichen paradoxen als auch demaskierenden IRIS-Fällen, im Kolloquium.

#### 4.2.3 Charakteristika und Risikofaktoren

In unserer Studie ließ sich keine Assoziation von paradoxem IRIS und dem weiblichen Geschlecht feststellen. Auch sonst gab es keinen statistischen Zusammenhang mit sonstigen soziodemographischen Daten, wie Alter, BMI oder Hpc-Herkunft. Da das weibliche Geschlecht, BMI und die Ethnie bisher nur in einzelnen Studien<sup>72,77</sup> mit einer Korrelation zur IRIS-Entwicklung auftraten, sind weitere Studien zur Untersuchung dessen nötig.

Unsere Arbeit spiegelt die in mehreren Studien<sup>62</sup> erwähnte erhöhte Morbidität wider. Die Rehospitalisierungsrate und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war bei unseren IRIS-Patienten signifikant höher/länger, was hinweisend auf einen insgesamt komplizierteren Krankheitsverlauf ist. Konkret aufgetretene Komplikationen oder nötige Interventionen, z. B. Drainagenanlagen oder Punktionen, wurden in unserer Studie allerdings nicht erfasst, hier ist sie limitiert. Nichtsdestotrotz zeigen unsere Ergebnisse die Bedeutung eines IRIS für das Gesundheitssystem; es handelt sich um eine ernstzunehmende Komplikation, die durch längere Liegedauer auch soziale und ökonomische Folgen mit sich bringen könnte.

Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Mortalitätsunterschiede und es traten keine IRIS-assoziierten Tode auf. Dies entspricht dem bisherigem Wissensstand, die TB-IRIS-Mortalität sei allgemein gering.<sup>62</sup>

Die Beobachtung, dass Patienten mit extrathorakaler TB-Manifestation häufiger ein IRIS entwickeln,<sup>62</sup> konnten wir ebenfalls bestätigen. Als Konsequenz sollten diese Patienten mit höherem IRIS-Risiko klinisch besonders engmaschig kontrolliert werden. Auch regelmäßige Laborkontrollen mit CD4-Zellzahl und Viruslast wären hilfreich, um auf die Immunrekonstitution nach ART aufmerksam zu machen.

Der Zeitabstand zwischen TB-Therapie- und ART-Beginn hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf die Entwicklung eines IRIS. Erklären könnte man dies mit dem allgemein eher frühen ART-Beginn unserer Patienten. Im Schnitt begannen sie ihre ART früher („P\_IRIS“ 11 Tage vs. „NON\_P\_IRIS“ 9 Tage) als die „frühen“ Gruppen der in der Einleitung schon genannten RCTs (mind. 14 Tage<sup>79,80</sup>). Zudem verglichen wir sehr ähnliche Zeitabstände, der ART-Beginn der IRIS-Gruppe lag sogar um einige Tage später als die der NON-IRIS-Gruppe, sodass es unserer retrospektiven Studie nicht möglich ist, zum Zeitpunkt des optimalen ART-Beginns eine konkret empfehlende Aussage zu treffen.

Es zeigte sich in unseren Ergebnissen kein Anhalt dafür, dass die Wahl der ART oder der TB-Therapie einen Einfluss auf eine IRIS-Entwicklung hat. Über die statistische Korrelation der Moxifloxacin-Gabe mit der Entwicklung eines IRIS ( $p=0,005$ ) ist zu mutmaßen, dass bei TB-IRIS u. a. aufgrund des differentialdiagnostisch auftretenden *Drug Fever* oder der Interpretation der klinischen Verschlechterung als Nebenwirkung möglicherweise von der Standardtherapie abgewichen und häufiger auf Zweitrangmittel zurückgegriffen werden musste.

Für INIs speziell zeigte sich kein Zusammenhang mit einer IRIS-Entwicklung. Unsere Studiengröße war für diese Untersuchung allerdings auch sehr klein, es wurden lediglich 8 Patienten mit INIs behandelt, wovon die Hälfte ein IRIS entwickelte. Allgemein wären hier prospektive, am besten doppelverblindete Studien mit großer Fallzahl zielführender. Die auch in der Einleitung genannte 2019 veröffentlichte retrospektiv mit Daten aus einer prospektiven Studie ausgewertete holländische Studie zeigte für Raltegravir häufiger die Entwicklung eines IRIS als in einem INI-freien ART-Regime.<sup>83</sup> Insgesamt lag in der INI-Gruppe jedoch keine

höhere Mortalität oder häufigere Hospitalisierungen vor, sodass Wijting et al. per se nicht von deren Nutzung abraten.<sup>83</sup> Sie selbst sprechen außerdem von einem möglichen „channeling bias“, einer Art Selektionsbias, da kränkere Patienten in der nicht-randomisierten Studie häufiger in die INI-Gruppe eingeteilt wurden, und verweisen darüber hinaus auf die Ergebnisse aus der RCT „REALITY“<sup>84</sup>, die für Raltegravir kein höheres IRIS-Risiko zeigen.<sup>83</sup> Abzuwarten sind ebenfalls noch die Ergebnisse der zurzeit (Stand: September 2021) laufenden europäischen RCT „LAPTOP“ (Late Presenter Treatment Optimisation Study), die ein PI- mit einem INI-Regime vergleicht.<sup>96</sup>

Zur Untersuchung der Prävention von IRIS gibt es bisher zwei große doppelverblindete RCTs. Die „CADIRIS“-Studie (durchgeführt in Mexiko und Südafrika 2009-2012) konnte keinen protektiven Effekt des CCR5-Inhibitors Maraviroc nachweisen.<sup>97</sup> Die „PredART“-Studie (durchgeführt in Südafrika 2013-2016) zeigte dagegen bei Patienten mit CD4-Zellen < 100 / $\mu$ l durch eine vierwöchige Prednisongabe ein geringeres paradoxes TB-IRIS-Risiko.<sup>71</sup>

Bei uns wurde nur ein geringer Anteil von Patienten mit CCR5-Inhibitoren behandelt, sodass wir keine statistische Analyse dazu durchführten.

Wir vermerkten zwar, wenn eine präventive Steroidgabe erfolgt war (einmal in der P\_IRIS-Gruppe), insgesamt war unser retrospektives Studiendesign allerdings nicht dazu ausgelegt, IRIS-Prävention zu erforschen. Angesichts der Aufnahme der Empfehlung der präventiven Steroidgabe in die europäischen HIV-Leitlinien<sup>14</sup> erst nach unserem Erfassungszeitraum (2010-2016), waren zudem nicht viele Steroidgaben zu erwarten.

Genauso wie in anderen Studien<sup>62</sup> zeigte sich bei uns ebenfalls ein Zusammenhang von niedriger CD4-Zahl und hoher Viruslast zur Baseline mit der IRIS-Entwicklung. Vor allem Patienten mit CD4-Zellzahl < 50 / $\mu$ l schienen dabei ein erhöhtes Risiko zu haben ( $p=0,042$ ). Dies zeigen auch die Ergebnisse aus den RCTs „CAMELIA“, „SAPiT“ und „STRIDE“.<sup>78-80</sup> Trotz eines höheren IRIS-Risikos führt ein früherer ART-Beginn zwei Wochen nach Anbehandlung der TB aber zu einem insgesamt besseren Gesamtüberleben und -outcome.<sup>98</sup> Deshalb empfiehlt die WHO bei

Patienten mit ausgeprägter Immundefizienz (CD4-Zellen < 50 / $\mu$ l) einen ART-Beginn innerhalb von zwei Wochen nach TB-Therapiebeginn.<sup>29</sup> Eine Ausnahme stellt die tuberkulöse Meningitis dar, hier ist es ratsam, den ART-Beginn um einige Wochen zu verzögern, da eine RCT keinen Überlebensvorteil bei früher ART nachweisen konnte.<sup>99</sup> Stattdessen traten in der „frühen“ (innerhalb von 7 Tagen nach TB-Anbehandlung) verglichen mit der „späten“ (2 Monate nach TB-Anbehandlung) Gruppe mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Grad 4 (nach *Division of AIDS [DAIDS<sup>100</sup>]*) auf.<sup>99</sup>

Gerade vor diesen Empfehlungen muss klinisches Personal in den Wochen nach ART-Beginn v. a. bei stark immundefizienten TB-Patienten besonders aufmerksam sein und zur weiteren Risikominimierung bestenfalls eine Steroidtherapie mit der ART beginnen.

Die absoluten CD8-Zellzahlen zeigten sich bei der P\_IRIS-Gruppe sowohl nach 4 als auch nach 24 Wochen signifikant niedriger als bei der NON\_P\_IRIS-Gruppe. CD8-Zellen werden nach HIV-Infektion aktiviert und expandieren zum Bekämpfen der Infektion stark. Unter einer ART sinken die Gesamtzahlen leicht, bleiben aber dennoch höher als bei Nicht-Infizierten.<sup>101</sup> Bei Patienten mit niedriger CD8-Zellzahl zur Baseline können sie nach ART-Beginn auch ansteigen.<sup>101</sup> Unsere Ergebnisse sind schwierig zu deuten; an sich zeigt sich bei den Patienten aus der P\_IRIS-Gruppe ein niedrigerer (jedoch nicht statistisch signifikanter,  $p=0,061$ ) CD8-Wert zur Baseline. Nach 4 Wochen sinkt er im Mittel gering, um dann nach 12 Wochen wieder anzusteigen. Die signifikant niedrigeren Werte nach 4 Wochen könnten für die IRIS-Gruppe ein besseres Ansprechen auf die ART und somit eine schnellere Immunrekonstitution bedeuten. Eine schnelle Immunrekonstitution, meist jedoch gemessen an dem Anstieg der CD4-Zahl oder dem Abfall der Viruslast, korrelierte in einigen Studien mit der Entwicklung eines IRIS.<sup>73,102</sup> In einer der genannten Studien zeigte sich jedoch kein Unterschied der CD8-Zellen zwischen IRIS- und Nicht-IRIS-Gruppe (in der anderen Studie nicht untersucht).<sup>73,102</sup>

Eine Stärke unserer Studie war die große Anzahl an Parametern, die in die Analyse eingingen. Wir untersuchten sowohl Parameter, die in vorherigen Studien schon

einmal mit einem IRIS assoziiert waren, z. B. Hb- und CRP-Wert,<sup>86</sup> als auch sonstige Blutwerte, die bei Patientenaufnahme standardmäßig abgenommen wurden. So ergab unsere Analyse der numerischen Laborwerte einen signifikant höheren LDH- und niedrigeren Albuminwert in der P\_IRIS-Gruppe. Obwohl die Hb-Werte insgesamt niedrig waren, zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen. Der CRP-Wert war in der P\_IRIS-Gruppe höher, jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant ( $p=0,075$ ).

Eine große Limitation unserer Studie stellt allerdings ihr retrospektiver Charakter dar. Wir konnten nur mit bereits erfassten Daten arbeiten, davon war auch unsere Auswahl an Parametern abhängig. Von vielen, v. a. den Serologien, lagen nur begrenzt Daten vor, was insgesamt zu niedrigeren Fallzahlen in der Analyse führte. Einige spezifische, nicht routinemäßig abgenommene Werte, wie der Vitamin D-Spiegel, der z. B. laut einer prospektiven Studie von Musselwhite et al. mit der Entwicklung eines IRIS zusammenhängt,<sup>86</sup> konnten wir nicht untersuchen. Weitere prospektive Studien sind in jedem Falle nötig.

## 4.3 Demaskierendes IRIS

### 4.3.1 Inzidenz

7 von 15 Patienten entwickelten in unserer Studie ein demaskierendes IRIS, somit liegt die Inzidenz von demaskierendem IRIS in unserer Studie mit 46,7 % bedeutend höher als in der sonstigen Literatur. Valin et al.<sup>89</sup> beschrieben in einer französischen retrospektiven Studie beispielsweise eine Inzidenz von 23 % (11 von 47 Patienten), während sie in einer südafrikanischen prospektiven Studie von Haddow et al.<sup>90</sup> nur bei etwa 5 % (25 von 498 Patienten) lag. Einen Einfluss auf die hohe Inzidenz spielt in noch größeren Ausmaß als bei unserer paradoxen IRIS-Untersuchung der Fakt, dass nur stationäre Patienten eingeschlossen wurden. In gewisser Weise liegt somit aufgrund unseres Studiendesigns ein Selektionsbias vor, da man bei der Indikation zur stationären Behandlung insgesamt von kränkeren Patienten ausgehen kann. Unsere Studienpopulation ist somit nicht allgemein für HIV-Patienten nach ART-Beginn repräsentativ, sondern nur für solche, die im weiteren Verlauf aufgrund einer



opportunistischen Infektion hospitalisiert werden müssen. Dieser Selektionsbias könnte durch ein anderes Studiendesign umgangen werden, beispielsweise wie durch Haddow et al.<sup>90</sup> mit einer prospektiven Beobachtung von einer großen Fallzahl HIV-Patienten nach ART-Beginn.

#### 4.3.2 Charakteristika und Risikofaktoren

In unserer Studie zeigte sich bei Patienten, die ein demaskierendes IRIS entwickelten, ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt (71 vs. 23 Tage,  $p=0,04$ ), die Rehospitalisierungsrate lag im Schnitt ebenfalls höher, jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,57$ ). Sonst konnten wir keine statistisch signifikanten Korrelationen finden; afrikanische Herkunft,<sup>89</sup> erhöhtes CRP, erniedrigtes Hb und ein niedriges Gewicht<sup>90</sup> stellten sich nicht als mögliche Risikofaktoren heraus.

Trotzdem ist unsere Inzidenz sehr hoch und allgemein sind die Ergebnisse aus der demaskierenden IRIS-Analyse aufgrund unseres Studiendesigns sehr kritisch zu bewerten. Insgesamt lag uns eine sehr kleine Studienpopulation mit lediglich 15 vorbehandelten Patienten vor. Zudem stellte der retrospektive Charakter mehr noch als bei der paradoxen IRIS-Auswertung eine Limitation dar. Da die ART schon vor dem Krankenhausaufenthalt, zu dem uns die jeweiligen Daten vorlagen, begonnen wurde, fehlten uns oft Informationen aus erster Hand. Die ART wurde bei einem Teil der Patienten in externen Praxen eingeleitet, die *epidem*-Datenbank konnte uns in einigen Fällen weiterhelfen, allerdings nicht in allen, und/oder war in der Datendokumentation lückenhaft. Wichtige Informationen zum Datum der ART-Initiation und den jeweiligen ART-Substanzen konnten bei einigen Patienten lediglich aus den Anamnesen der einzelnen Krankenhausaufenthalte mit teilweise sehr grobgefassten Aussagen v. a. zum Zeitpunkt erhoben werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese dokumentierten Aussagen fehleranfällig sind, ist höher als in den elektronischen Patientenakten (mit Dokumentation des Ansetzens und schließlich auch der Ausgabe der Medikation an den Patienten).<sup>103</sup>

Patienten, die ihre ART in externen Praxen begonnen hatten, wurden in den meisten Fällen auch in diesen weiterbetreut. Somit fehlten uns für viele Patienten ebenfalls

die CD4-, CD8- und Viruslastwerte, sodass keine statistische Analyse dieser für die Entwicklung eines IRIS sehr wichtiger Werte<sup>89</sup> erfolgen konnte. Demzufolge kann mit unseren Ergebnissen keine Aussage zum Zusammenhang des Grades der Immundefizienz mit der demaskierenden TB-IRIS-Entwicklung getroffen werden. Anders war es bei der Gruppe der ART-naiven Patienten, die erst im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes erstmals anbehandelt und nachfolgend meist im angegliederten HIV-Center weiterbetreut wurden.

Insgesamt war dieses Studiendesign rückblickend nicht gut geeignet, um Charakteristika und v.a. Risikofaktoren eines demaskierenden IRIS zu untersuchen. Besser wäre das Einschließen von mehr Patienten, z. B. durch eine multizentrische, im optimalen Falle prospektive Studie, gewesen. Ein solches Design ist einer aufwendigeren Studie vorenthalten.

#### 4.4 Beantwortung der Fragestellung und Ausblick in die Zukunft

Zusammenfassend konnten wir beobachten, dass ein TB-IRIS zu längeren Krankenhausaufenthalten und häufigeren Hospitalisierungen führt. Außerdem können wir aus unseren Ergebnissen schlussfolgern, dass ART-naive Patienten mit niedriger CD4-Zahl <50 / $\mu$ l, hoher Viruslast und/oder extrathorakaler TB nach ART-Beginn besonders engmaschig klinisch kontrolliert werden sollten. Bei ihnen ist eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Entwicklung eines IRIS wichtig.

Zusammen mit auffälligen Laborwerten könnten diese Parameter genutzt werden, um das Risiko für TB-IRIS besser einzuschätzen. Möglich wäre die Entwicklung eines Risiko-Scores, der neben laborchemischen auch klinische Parameter, wie das Vorliegen der extrathorakalen TB, beinhaltet. Niedriges Vitamin D und erhöhtes CRP, löslicher (*soluble*) *Cluster of Differentiation 14* (sCD14) und Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) wurden bereits in einer Studie als mögliche prädiktive Biomarker für die Entwicklung eines TB-IRIS identifiziert.<sup>86</sup>

Zudem gibt es einzelne Studien, die eine Korrelation der Menge an Lipoarabinomannan (LAM) im Urin mit einem TB-IRIS zeigen.<sup>104,105</sup> LAM ist ein

Bestandteil der Zellwand von *M. tuberculosis* und ein Urin-LAM-Schnelltest zur TB-Diagnostik wird zurzeit diskutiert.<sup>106</sup>

Weitere Studien sind zur Bestätigung dieser möglichen Biomarker, zur Entwicklung und schließlich auch Validierung eines Scores nötig.

Ebenfalls wird Forschung zur IRIS-Pathogenese weiterhin dringend benötigt. Ein besseres Verständnis der Immunpathogenese von IRIS könnte im Verlauf auch zu gezielteren Therapieoptionen führen.

Darüber hinaus bleibt interessant, ob die erfolgreichen Ergebnisse der „PredART“-Studie<sup>71</sup> auch für Patienten mit höheren CD4-Werten zu erzielen sind. Zudem wäre auch weitere Präventionsforschung in Kombination mit der Risikoeinschätzung wünschenswert.

Bis dahin muss klinisches Personal darauf geschult werden, insbesondere bei plötzlich aggravierter Symptomatik ein IRIS frühzeitig in Betracht zu ziehen. Die Diagnose eines IRIS ist angesichts der Vielfalt von Differentialdiagnosen, wie Medikamentennebenwirkungen, -interaktionen, *Drug Fever*, das Vorliegen von Resistenzen oder Komorbiditäten, wie bspw. Superinfektionen, nicht einfach. Wichtig bleibt es nach wie vor, den gesamten Patienten im Blick zu behalten und sich auf bisherige Kenntnisse der evidenzbasierten Medizin zu stützen.

## 5 Zusammenfassung

HIV- und Tuberkulose (TB)-koinfizierte Patienten können nach Beginn einer antiretroviralen Therapie (ART) als Komplikation ein Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) entwickeln. Dabei kommt es zu einem Neuauftreten oder einer Verschlechterung von klinischen Symptomen oder radiologischen Befunden im Zusammenhang mit der TB. Präsentieren kann sich ein IRIS entweder als eine plötzliche Verschlechterung der Infektion nach ART-Beginn („*paradoxical*//paradoxes IRIS“) oder durch ein Demaskieren einer vorher klinisch inapparenten und unbehandelten Infektion („*unmasking*/demaskierendes IRIS“). Aufgrund nicht einheitlich definierter Diagnosekriterien kann die Diagnosestellung im klinischen Alltag eine Herausforderung darstellen.

Ziel dieser Dissertation war es deshalb, klinische Charakteristika, Risikofaktoren und ggf. protektive Faktoren für die Entwicklung eines IRIS bei TB zu identifizieren. Diese Ergebnisse sollten zu besserem Verständnis und Vorhersagen von IRIS im Zusammenhang mit TB beitragen.

Dazu wurden retrospektiv Daten von 52 Patienten, die im Zeitraum 01.01.2010 - 30.06.2016 mit einer HIV-Infektion und zur Behandlung einer aktiven Tuberkulose stationär in der Infektiologie des Uniklinikums Frankfurts aufgenommen wurden, pseudonymisiert erfasst. Es wurden u. a. Arztbriefe, Laborbefunde, Fieberkurven und Visitenberichte aus dem Patientenmanagementprogramm „ORBIS“, der Datenbank „epidem“ und des Laborinformationsprogramms „Nexus swisslab“ des Uniklinikums Frankfurt genutzt. Zu den Parametern gehörten neben patientenspezifischen Daten wie Alter und Geschlecht unter anderem auch Routinelaborparameter, Serologien, Art der TB, genaue ART und TB-Therapien und Laborparameter, die zur Beurteilung einer Entwicklung der Immunrekonstitution und der virologischen Suppression hinweisend sind. Dazu zählen insbesondere HI-Viruslastwerte, CD4- und CD8-Zellzahlen für einen Zeitraum von 48 Wochen ab ART-Beginn.

Zur Untersuchung der unterschiedlichen IRIS-Arten wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: bereits mit einer ART vorbehandelte Patienten, bei denen somit

die Entwicklung eines demaskierendem IRIS möglich war, und ART-naive Patienten, die theoretisch ein paradoxes IRIS entwickeln konnten. Durch Beurteilung des Krankheitsverlaufes und unter spezieller Berücksichtigung der HI-Viruslast im Verlaufe der ART wurde nach der IRIS-Definition von French et al. (2004) festgelegt, ob ein IRIS vorlag. Bei unklaren Fällen erfolgte eine gemeinsame Besprechung und definitive Einteilung im kliniksinternen Kolloquium. Schließlich wurde die statistische Auswertung mithilfe des Statistikprogramms „bias“ durchgeführt und dabei jeweils die „IRIS“ mit der „Nicht-IRIS“-Gruppe verglichen. Angewandt wurden der Exakte Fisher-Test für kategoriale und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für numerische Variablen.

Die paradoxe IRIS-Inzidenz betrug 29,7 %, die demaskierende IRIS-Inzidenz 46,7 %. Am häufigsten präsentierte sich das IRIS in der Frankfurter Kohorte mit Fieber, am zweithäufigsten als Lymphadenopathie oder mit respiratorischen Beschwerden. Für sowohl Patienten mit paradoxem als auch demaskierendem IRIS zeigte sich ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt als für Patienten, die kein IRIS entwickelten. Sonst wurden für das demaskierende IRIS keine weiteren statistisch signifikanten Parameter gefunden, u. a. aufgrund Limitationen wie der sehr kleinen Studienpopulation (15 Patienten).

Patienten mit paradoxem IRIS hatten zudem eine signifikant höhere Rehospitalisierungsrate (63,3 % vs. 15,4 %;  $p= 0,006$ ), was die klinische Relevanz aufzeigt. Außerdem korrelierten extrathorakale TB-Manifestationen ( $p= 0,025$ ), niedrige CD4+-Lymphozyten-Zellzahl ( $p= 0,006$ ) und hohe Viruslast ( $p= 0,017$ ) vor ART-Beginn mit einer paradoxen TB-IRIS-Entwicklung. Diese Patienten sollten folglich nach ART-Beginn besonders engmaschig klinisch kontrolliert werden, da bei ihnen ein IRIS wahrscheinlicher ist. Ebenfalls statistisch signifikant zeigte sich erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) und erniedrigtes Albumin im Serum. In Kombination mit den davorgenannten Parametern könnten die Werte dabei behilflich sein, das individuelle paradoxe IRIS-Risiko bei Tuberkulose einzuschätzen. ART-Bestandteile oder Zeit zwischen dem Beginn der TB-Therapie und ART hatten in der Studie keinen Einfluss.

## 6 Summary

Patients coinfecting with HIV and tuberculosis (TB) are at risk of developing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) after initiation of antiretroviral therapy (ART). An IRIS is either characterized by the onset or worsening of clinical or radiologic features of an infection after ART initiation (“paradoxical IRIS”) or an unmasking of a prior undiagnosed and untreated, clinical inapparent infection (“unmasking IRIS”). Diagnosis can be challenging in clinical setting due to non-standardized consensus diagnostic criteria. Therefore, the objective of this dissertation was to identify clinical characteristics and risk or protective factors for TB-IRIS development. Results from this study should aid in better understanding and predicting TB- associated IRIS.

Charts were extracted retrospectively of 52 pseudonymized patients, who were treated for HIV and active TB from 01/01/2010 – 30/06/2016 in the department of Infectious Diseases of the University Hospital Frankfurt. Medical charts consisted of hospital discharge papers, laboratory findings, temperature charts and ward round notes, recorded in hospital databases “ORBIS”, “epidem” and “Nexus swisslab”. Demographic and clinical characteristics, routine laboratory, ART and tuberculostatic therapy findings, serologies, type of TB, and immunological and virological response for a 48-week interval (viral load, CD4- and CD8-count) were extracted.

Prior to analysis, patients were divided into two groups: ART-naïve and non-ART-naïve TB patients. The former group having thus been at risk of developing paradoxical IRIS, while the latter could have developed unmasking IRIS.

The course of disease including HIV viral load were evaluated and patients were classified according to IRIS case definition by French et al. (2004) into those developing IRIS and not. Unclassifiable cases were presented to and ultimately assessed by mentors. The statistical program “bias” was used for comparing results between study groups with or without IRIS. Fisher’s exact test was applied for categorical and Mann-Whitney U test for numerical variables.

Incidence of paradoxical TB-IRIS was 29.7 %, of unmasking TB-IRIS 46.7 %. The most common clinical feature of IRIS in our Frankfurt cohort was fever, followed by lymphadenopathy and respiratory complaints. Hospital stay was significantly longer for patients developing paradoxical or unmasking IRIS compared to those without IRIS. For unmasking IRIS patients, there were no further significant differences. However, the small sample size (15 non-ART-naïve patients) should be taken into consideration.

Patients with paradoxical IRIS had a significantly higher re-admittance rate to hospital (63.3 % vs. 15.4 %;  $p= 0.006$ ), underscoring the clinical relevance of paradoxical TB-IRIS. Furthermore, associations of paradoxical IRIS and extra-pulmonary TB ( $p= 0.025$ ), low CD4-count ( $p= 0.006$ ), and high viral load ( $p= 0.017$ ) at baseline were found. These patients at risk should be monitored closely after ART initiation. Elevated lactate dehydrogenase activity (LDH) and lower serum albumin level was associated with paradoxical IRIS development as well.

In combination with the parameters detailed above, these findings may help to assess the individual paradoxical TB-IRIS risk. Choice of ART components and time between tuberculostatic therapy and ART did not influence IRIS development in our analysis.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-871. doi:10.1126/science.6189183.
2. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-346. doi:10.1126/science.2425430.
3. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*. 1984;312(5996):763-767. doi:10.1038/312763a0.
4. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A Dual-Tropic Primary HIV-1 Isolate That Uses Fusin and the  $\beta$ -Chemokine Receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as Fusion Cofactors. *Cell*. 1996;85(7):1149-1158. doi:10.1016/S0092-8674(00)81314-8.
5. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272(5263):872-877. doi:10.1126/science.272.5263.872.
6. UNAIDS. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf). Accessed August 21, 2021.
7. RKI. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung, Stand Ende 2019. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile). Accessed August 21, 2021.
8. Gengelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn S, et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen



Schwerpunktzentren 1999 - 2003. *Geburtsh Frauenheilk.* 2005;65(11):1058-1063. doi:10.1055/s-2005-872993.

9. CDC. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(RR-03):1-10.

10. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-17):1-19.

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Accessed February 8, 2020.

11. Rabenau HF, Bannert N, Berger A, et al. Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Updated 2015.

12. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber - HIV-Infektion/AIDS. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HIV\\_AIDS.html#doc2374480bodyText9](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html#doc2374480bodyText9). Updated November 22, 2018. Accessed February 11, 2020.

13. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816.

14. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines v10.0 November 2019. 2019. Accessed February 11, 2020.

15. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 8. 2019. Accessed February 11, 2020.

16. Parienti J-J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):484-488. doi:10.1086/596482.

17. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *The Lancet.* 2011;378(9785):57-72. doi:10.1016/S0140-6736(10)62173-3.

18. Davis JM, Ramakrishnan L. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. *Cell*. 2009;136(1):37-49. doi:10.1016/j.cell.2008.11.014.
19. Rubin EJ. The granuloma in tuberculosis--friend or foe? *N Engl J Med*. 2009;360(23):2471-2473. doi:10.1056/NEJMcibr0902539.
20. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report 2020. 2020. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2019.pdf?__blob=publicationFile). Accessed August 21, 2021.
21. Young DB, Gideon HP, Wilkinson RJ. Eliminating latent tuberculosis. *Trends in Microbiology*. 2009;17(5):183-188. doi:10.1016/j.tim.2009.02.005.
22. Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2019. 2020. Accessed August 21, 2021.
23. Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber - Tuberkulose. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Tuberkulose.html#doc2374486bodyText2](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#doc2374486bodyText2). Updated February 21, 2013. Accessed February 12, 2020.
24. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al. S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie*. 2017;71(6):325-397. doi:10.1055/s-0043-105954.
25. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56(2):103-111. doi:10.1111/j.1574-695X.2009.00555.x.
26. *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva: World Health Organization; 2015. Accessed August 22, 2021.
27. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Neutralizing Agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-1104. doi:10.1056/NEJMoa011110.
28. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in

- rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(6):503-509. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.011.
29. World Health Organisation. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
30. Yew WW, Lange C, Leung CC. Treatment of tuberculosis: update 2010. *Eur Respir J*. 2011;37(2):441-462. doi:10.1183/09031936.00033010.
31. Jo K-W, Yoo J-W, Hong Y, et al. Risk factors for 1-year relapse of pulmonary tuberculosis treated with a 6-month daily regimen. *Respir Med*. 2014;108(4):654-659. doi:10.1016/j.rmed.2014.01.010.
32. Karo B, Krause G, Hollo V, et al. Impact of HIV infection on treatment outcome of tuberculosis in Europe. *AIDS*. 2016;30(7):1089-1098. doi:10.1097/QAD.0000000000001016.
33. World Health Organisation. *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
34. Lange C, Duarte R, Fréchet-Jachym M, et al. Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(8):1029-1031. doi:10.1164/rccm.201606-1097LE.
35. Low A, Gavriilidis G, Larke N, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1595-1603. doi:10.1093/cid/ciw125.
36. UNAIDS. AIDS data, HIV data, Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. Accessed February 9, 2020.
37. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 11/2013. Accessed February 5, 2020.
38. Bätzing-Feigenbaum J, Kollan C, Kühne A, Matysiak-Klose D, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O. Cohort profile: the German ClinSurv HIV project--a multicentre open clinical cohort study supplementing national

- HIV surveillance. *HIV Med.* 2011;12(5):269-278. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00879.x.
39. Fiebig L, Kollan C, Hauer B, et al. HIV-prevalence in tuberculosis patients in Germany, 2002-2009: an estimation based on HIV and tuberculosis surveillance data. *PLoS One.* 2012;7(11):e49111. doi:10.1371/journal.pone.0049111.
40. Lange C, van Leth F, Sester M. Viral Load and Risk of Tuberculosis in HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;71(2):e51-3. doi:10.1097/QAI.0000000000000834.
41. Lawn SD, Bekker L-G, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control. *AIDS.* 2005;19(11):1113-1124. doi:10.1097/01.aids.0000176211.08581.5a.
42. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker L-G, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One.* 2012;7(3):e34156. doi:10.1371/journal.pone.0034156.
43. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1168-1176. doi:10.1164/rccm.201405-0967OC.
44. Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(10):1295-1302.
45. Dierberg KL, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med.* 2013;34(2):217-228. doi:10.1016/j.ccm.2013.02.003.
46. Robert Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends, Ende 2018. Accessed February 4, 2020.

47. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med.* 2011;12(1):61-64. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x.
48. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(3):213-227. doi:10.1097/00005792-200205000-00005.
49. Sun H-Y, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2011;53(2):168-176. doi:10.1093/cid/cir276.
50. Sueki H, Mizukawa Y, Aoyama Y. Immune reconstitution inflammatory syndrome in non-HIV immunosuppressed patients. *J Dermatol.* 2018;45(1):3-9. doi:10.1111/1346-8138.14074.
51. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Case definitions for use in resource-limited settings. *The Lancet Infectious Diseases.* 2008;8(8):516-523. doi:10.1016/S1473-3099(08)70184-1.
52. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010;10(4):251-261. doi:10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
53. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl).* 2015;7:49-64. doi:10.2147/HIV.S42328.
54. Bower M, Nelson M, Young AM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5224-5228. doi:10.1200/JCO.2005.14.597.
55. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, Gajjala J, Zahra SM. Graves' Disease as a Manifestation of Immune Reconstitution in HIV-Infected Individuals after

- Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:743597. doi:10.1155/2011/743597.
56. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(3):166-174. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.03.007.
57. Badaró R, Gonçalves LO, Gois LL, Maia ZPG, Benson C, Grassi MFR. Leishmaniasis as a Manifestation of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients: A Literature Review. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2015;14(5):402-407. doi:10.1177/2325957414555225.
58. Couppié P, Abel S, Voinchet H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol.* 2004;140(8):997-1000. doi:10.1001/archderm.140.8.997.
59. Lai RPJ, Nakiwala JK, Meintjes G, Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol.* 2013;43(8):1995-2002. doi:10.1002/eji.201343632.
60. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS.* 2006;20(2):F1-7. doi:10.1097/01.aids.0000202648.18526.bf.
61. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(2):150-156. doi:10.1038/nrmicro2712.
62. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015;10(6):1077-1099. doi:10.2217/fmb.15.9.
63. PEPPER DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory

- syndrome: a case series. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e96-107.  
doi:10.1086/598988.
64. Agarwal U, Kumar A, Behera D, French MA, Price P. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation. *AIDS Res Ther*. 2012;9(1):17. doi:10.1186/1742-6405-9-17.
65. Wahlers K, Grüner B, Willmann M, et al., eds. *Immunereconstitution inflammatory syndrome in a prospective German cohort*. [German Medical Science GMS Publishing House]; 2010.
66. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(6):512-521. doi:10.1097/COH.0000000000000502.
67. Haddow LJ, Moosa M-YS, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(1):103-108. doi:10.1097/QAD.0b013e32832ec1f4.
68. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615-1627.  
doi:10.1097/01.aids.0000131375.21070.06.
69. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(3):238-250.  
doi:10.1007/s11904-012-0129-5.
70. Meintjes G, Wilkinson RJ, MORRONI C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381-2390.  
doi:10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.
71. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1915-1925. doi:10.1056/NEJMoa1800762.

72. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(12):1282-1289.
73. Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162(1):97-99. doi:10.1001/archinte.162.1.97.
74. Tansuphasawadikul S, Saito W, Kim J, et al. Outcomes in HIV-infected patients on antiretroviral therapy with tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007;38(6):1053-1060.
75. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(5):1574-1576. doi:10.1097/00126334-200412150-00007.
76. Worodria W, Massinga-Loembe M, Mayanja-Kizza H, et al. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-infected patients starting ART. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:758350. doi:10.1155/2011/758350.
77. Bonnet M, Baudin E, Jani IV, et al. Incidence of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Impact on Patient Outcome. *PLoS One.* 2013;8(12). doi:10.1371/journal.pone.0084585.
78. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):313-324. doi:10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00004.
79. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS.* 2013;27(16):2577-2586. doi:10.1097/01.aids.0000432456.14099.c7.



80. Kendall MA, Nyirenda M, Wu X, et al. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in A5221 STRIDE: Timing, Severity and Implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(4):423-428. doi:10.1097/QAI.0000000000000030.
81. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):377-383. doi:10.1097/QAI.0b013e31825b5e06.
82. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77-85. doi:10.1097/QAI.0b013e31828ace69.
83. Wijting IEA, Wit, Ferdinand W N M, Rokx C, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100210. doi:10.1016/j.eclinm.2019.11.003.
84. Kityo C, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002706. doi:10.1371/journal.pmed.1002706.
85. Conesa-Botella A, Meintjes G, Coussens AK, et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):1004-1011. doi:10.1093/cid/cis577.
86. Musselwhite LW, Andrade BB, Ellenberg SS, et al. Vitamin D, D-dimer, Interferon gamma, and sCD14 Levels are Independently Associated with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Prospective, International Study. *EBioMedicine*. 2016;4:115-123. doi:10.1016/j.ebiom.2016.01.016.
87. Affandi JS, Kumar M, Agarwal U, Singh S, Price P. The search for a genetic factor associating with immune restoration disease in HIV patients co-infected

- with *Mycobacterium tuberculosis*. *Dis Markers*. 2013;34(6):445-449.  
doi:10.3233/DMA-130991.
88. Sá NBR de, Ribeiro-Alves M, da Silva TP, et al. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):59. doi:10.1186/s12879-020-4786-5.
89. Valin N, Pacanowski J, Denoëud L, et al. Risk factors for 'unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome' presentation of tuberculosis following combination antiretroviral therapy initiation in HIV-infected patients. *AIDS*. 2010;24(10):1519-1525. doi:10.1097/qad.0b013e3283396007.
90. Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(11):e40623. doi:10.1371/journal.pone.0040623.
91. DIMDI. ICD-10-GM Version 2017 Systematisches Verzeichnis. Accessed February 26, 2018.
92. Raviglione MC. Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA*. 1995;273(3):220. doi:10.1001/jama.1995.03520270054031.
93. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*. 1999;282(7):677-686.
94. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5., überarb. Auflage. Berlin: Springer; 2010. Springer-Lehrbuch.  
<http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10400302>. Accessed March 6, 2018.
95. Agresti A. A Survey of Exact Inference for Contingency Tables. *Statist Sci*. 1992;7(1):131-177. doi:10.1214/ss/1177011462.

96. The Late Presenter Treatment Optimisation Study.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03696160>. Updated August 28, 2019. Accessed February 20, 2020.
97. Sierra-Madero JG, Ellenberg SS, Rassool MS, et al. Effect of the CCR5 antagonist maraviroc on the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV (CADIRIS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet HIV*. 2014;1(2):e60-e67. doi:10.1016/S2352-3018(14)70027-X.
98. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):32-39. doi:10.7326/M14-2979.
99. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374-1383. doi:10.1093/cid/cir230.
100. DAIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Accessed February 25, 2020.
101. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1726-1734. doi:10.1093/infdis/jiu669.
102. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1709-1712. doi:10.1086/425742.
103. Redelmeier DA, Tu JV, Schull MJ, Ferris LE, Hux JE. Problems for clinical judgement: 2. Obtaining a reliable past medical history. *CMAJ*. 2001;164(6):809-813.
104. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker L-G, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral

therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009;23(14):1875-1880. doi:10.1097/qad.0b013e32832e05c8.

105. Conesa-Botella A, Loembé MM, Manabe YC, et al. Urinary lipoarabinomannan as predictor for the tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;58(5):463-468. doi:10.1097/QAI.0b013e31823801de.

106. Bulterys MA, Wagner B, Redard-Jacot M, et al. Point-Of-Care Urine LAM Tests for Tuberculosis Diagnosis: A Status Update. *J Clin Med*. 2019;9(1). doi:10.3390/jcm9010111.

## 8 Anhang

Tabelle 25: Abkürzungen des Laborinformationssystems

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
70	PCR
20	Antigen
1	IgG-Antikörper
Q oder QS	Quantitativ
H	HIV
HB	Hepatitis-B-Virus
HC	Hepatitis-C-Virus
PL	Polyomavirus
R	Angegebener Wert muss mit 1000 multipliziert werden
Beispiele:	
H70Q oder H70QS	Quantitative HIV-PCR
HB20	HBs-Ag

Tabelle 26: Tuberkulostatika der vorbehandelten Gruppe

<b>Parameter [Einheit]</b>	<b>IRIS (n=7)</b>	<b>NON-IRIS (n=8)</b>
INH	7 (100 %)	7 (87,5 %)
RMP	6 (85,71 %)	7 (87,5 %)
EMB	7 (100 %)	8 (100 %)
PZA	7 (100 %)	8 (100 %)
Streptomycin	3 (42,86 %)	1 (12,5 %)
Amikacin	2 (28,57 %)	4 (50 %)
Levofloxacin	1 (14,29 %)	6 (75 %)
Moxifloxacin	1 (14,29 %)	0
Rifabutin	0	3 (37,5 %)

Linezolid	0	1 (12,5 %)
Protionamid	0	1 (12,5 %)
Terizidon	0	0

<p><b>A: Voraussetzungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TB-Diagnosestellung nach WHO-Kriterien vor ART-Beginn</li> <li>• Verbesserung der Symptomatik nach TB-Therapie-Beginn</li> </ul>
<p><b>B: Klinische Kriterien</b></p> <p>Auftreten der IRIS-Manifestation innerhalb von 3 Monaten nach ART-Beginn/Wechsel</p> <p>Zutreffen von mindestens einem Haupt- oder zwei Nebenkriterien:</p> <p><b>Hauptkriterien: Neu auftretende oder progrediente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie oder Abszedierung</li> <li>• Radiologische Veränderungen der TB</li> <li>• ZNS-TB</li> <li>• Serositis</li> </ul> <p><b>Nebenkriterien: Neu auftretende oder progrediente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unspezifische Symptome, z. B. B-Symptomatik</li> <li>• Respiratorische Symptome, z. B. Husten, Dyspnoe</li> <li>• Abdominelle Symptome, einhergehend mit Peritonitis, Hepato-, Splenomegalie oder abdomineller Lymphadenopathie</li> </ul>
<p><b>C: Kinische Verschlechterung nicht aufgrund von</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberkulostatika-Resistenzen</li> <li>• Schlechte Adhärenz</li> <li>• Komorbiditäten</li> <li>• Medikamentennebenwirkungen</li> </ul>

Abbildung 10: Paradoxe TB-IRIS-Definition der INSHI<sup>45</sup>

## 9 Eigene Veröffentlichungen

### Abstract:

Cabos C, Kann G, Stephan C. Risk Factors for IRIS in HIV-TB Coinfected Patients after ART Initiation. Abstract 40. In: Abstractbook zum 14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT 2018, 20.-23. Juni 2018, Köln): 158. 2018

### Poster:

Cabos C, Kann G, De Leuw P, Schuettfort G, Haberl AE, Owasil J, Kuepper-Tetzel CP, Wetzstein N, Wieters I, Kessel J, Bickel M, Khaykin P, Wolf T, Stephan C. Risk Factors for IRIS in HIV-TB Coinfected Patients after ART Initiation. Poster 40. Poster presented at: 14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, June 20-23, 2018; Köln

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name, Vornamen Cabos, Sophie Charlotte Shu-En

Anschrift

██████████

██████ Braunschweig

Kontakt

Handy: ██████████

Email: charlotte@cabos.asia

Geburtsdatum und –ort

██

Nationalität

Deutsch

### Beruflicher Weg

---

Seit April 2020

Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Klinikum Braunschweig

### Berufliche Fortbildung

---

Mai 2021

European Paediatric Advanced Life Support (EPALS)

April 2021

Grund- und Kenntniskurs Strahlenschutz

### Ausbildungsweg

---

Okt. 2013 – Nov. 2019

Studium an der Goethe-Universität Frankfurt

Studienfach: Humanmedizin

Wahlterial Pädiatrie am Universitätsklinikum

Frankfurt

2. Und 3. Tertial im Krankenhaus

Sachsenhausen, Frankfurt

Approbation November 2019

Seit Okt. 2016

Doktorandin in der Infektiologie/HIV-Center, Universitätsklinikum Frankfurt

Teilnahme am „Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin“ Juni 2018 in Köln mit dem Poster „*Risk Factors for IRIS in HIV-TB Coinfected Patients after ART Initiation*“



2013 – 2015	Erhalt des Deutschlandstipendiums
2001 – 2013	Deutsche Europäische Schule Singapur (GESS); Abschluss Deutsche Internationale Abiturprüfung
2010 – 2013	Allgemeines Leistungsstipendium der GESS
<b>Praktika</b>	
April – Mai 2018	4 Wochen, Famulatur in der Neonatologie/NICU, National Cheng Kung University Hospital Tainan, Taiwan
Februar 2018	2 Wochen, Famulatur in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Frankfurt
Januar – Februar 2018	1 Monat, Famulatur in der Internistischen Notfallambulanz, Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt
Juli – August 2017	1 Monat, Famulatur in Hausarztpraxis Dr. Diestel & Depenbrock, Erzhausen
Februar 2017	1 Monat, Famulatur in der Allgemeinpädiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Frankreich
August 2016	3 Wochen, Famulatur in der Inneren Medizin/Infektiologie, Changi General Hospital, Singapur
Juli 2016	2 Wochen, Famulatur in der Diabetologie, Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt
Juli – September 2014 und 2013	3 Monate Krankenpflegepraktika in der Inneren Medizin, Krankenhaus Sachsenhausen und Schmerztherapie, Hospital zum Heiligen Geist, Frankfurt
Juli 2012	3 Wochen, Mukoviszidosestation, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin
März 2011	2 Wochen, Sozialpraktikum in Velichiyani, Indien

## **Nebenerwerbstätigkeiten**

---

2016 – 2018	Privater Klavierunterricht für Kinder, Obertshausen
2015 – 2018	Aushilfe in Kinderarztpraxis Dres. Adam, Weitbrecht, Rosenbohm, Frankfurt

## **Soziales Engagement**

---

2017 – 2018	Mitarbeit in der lokalen Austauschgruppe der Bundesvertretung der Medizinstudierenden Deutschlands
2016 – 2018	Mitarbeit in der „Studentischen Poliklinik“ Frankfurt
2014 – 2016	Mitarbeit in der studentischen Gruppe „Aufklärung gegen Tabak“
2014 – 2019	Veröffentlichungen in „Johnny“, Literaturmagazin der Goethe-Universität, Teilnahme an Lesungen
2010 – 2011	Aushilfe in einer Musik- und Tanzgruppe geistig behinderter Kinder und Jugendlicher, Singapur

## **Kenntnisse/Fähigkeiten**

---

Sprachen	<ul style="list-style-type: none"><li>- Deutsch als Muttersprache</li><li>- Chinesisch als zweite Muttersprache in gesprochener Form</li><li>- Englisch verhandlungssicher</li><li>- Gute französische Kenntnisse</li></ul>
----------	---

## **Auslandsaufenthalte**

---

August 2000 – Juni 2013	Republik Singapur
-------------------------	-------------------

## **Hobbys/Interessen**

---

Literatur, Theater, Kreatives Schreiben, Klavier

Braunschweig, den 25. September 2021

## 11 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand hauptsächlich neben den letzten klinischen Semestern meines Medizinstudiums an der Goethe-Universität Frankfurt. An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an alle Personen aussprechen, die mich in dieser Zeit zur Anfertigung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christoph Stephan, herzlich für die Möglichkeit danken, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Bei Herrn Dr. Gerrit Kann möchte ich mich für die interessante Themenstellung, die Betreuung und Unterstützung insbesondere bei der Auswertung bedanken.

Frau Prof. Dr. Annemarie Berger danke ich für die Hilfe beim Zugriff auf das Virologiearchiv.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, ohne deren stetige Unterstützung von Anfang an, mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Auch meinen Brüdern und meinem Freund danke ich für ununterbrochene Unterstützung und Zuspruch.

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Untersuchungen zum HIV-assoziierten Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndrom bei Tuberkulose

in dem Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Christoph Stephan mit Unterstützung durch Dr. Gerrit Kann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Cabos C, Kann G, Stephan C. Risk Factors for IRIS in HIV-TB Coinfected Patients after ART Initiation. Abstract 40. In: Abstractbook zum 14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT 2018, 20.-23. Juni 2018, Köln): 158. 2018

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)