

Aus dem

ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin GmbH

an der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Leiter: Prof. Dr. med. Andreas Plettenberg,
Dr. Albrecht Stoehr

**Therapieumstellungen bei antiretroviral vorbehandelten
HIV-infizierten Patienten mit Hilfe des
Expertenrat-Systems Radata
Analyse des Therapieverlaufes**

Dissertation

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

vorgelegt von

Thore Lorenzen

aus Hamburg

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 28.11.2012

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. Plettenberg

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. J. van Lunzen

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. R. Ganschow

Aus dieser Arbeit ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen

Lorenzen T, Walther I, Stoeckl A, Salzberger B, Plettenberg A; Radata Study Group. Effective treatment of patients in a deep salvage situation with "non-active HAART": experiences with the expert advice system RADATA. Infection 2009;37:528-33

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrome
AT	as-treated
bzw.	beziehungsweise
CCR5	Chemokinrezeptor 5
CD4	cluster of differentiation 4
CD8	cluster of differentiation 8
CMV	Zytomegalievirus
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Env	Hüllenprotein von HIV
et al.	et altera
Fas	Apoptose induzierender transmembranöser Proteinkomplex
ggf.	gegebenenfalls
gp120	Glycoprotein 120
gp41	Glykoprotein 41
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ITT	Intent-to-treat
MPS	mononukleären Phagozytensystems
NIH	National Institute of Health
nm	Nanometer
PBMC	periphere blood mononuclear cells
PCR	Polymerasekettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SIV	Simianes Immundefizienz-Virus
u.a.	unter anderem
Vpr	virales Protein von HIV zur Induktion von Apoptose
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	3
2. Einleitung.....	4
2.1. HIV-Infektion, Übertragung und natürlicher Verlauf	4
2.2. Übertragung.....	4
2.3. Replikation von HIV auf zellulärer Ebene	5
2.4. Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.....	7
2.5. AIDS.....	10
2.6. Behandlung der HIV-Infektion.....	12
2.6.1. Entry Inhibitoren (EI).....	12
2.6.2. Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)	13
2.6.3. Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)	13
2.6.4. Integrase Inhibitoren (II).....	13
2.6.5. Protease Inhibitoren (PI).....	14
2.7. Prinzipien antiretroviraler Kombinationstherapie der HIV-Infektion	15
2.8. Ziel der antiretroviralen Therapie	16
2.9. Resistenzentwicklung von HIV unter antiretroviraler Therapie	17
2.10. Therapieversagen unter antiretroviraler Behandlung	20
2.10.1. Gründe für Therapieversagen	21
2.11. Das Expertenratsystem Radata.....	22
3. Patienten und Methoden.....	26
3.1. Patientenrekrutierung und Datenerhebung	26
3.2. Patientenauswahl für die Auswertung.....	27
3.3. Laborergebnisse.....	28
3.4. Interpretation der HIV-Resistenzanalysen.....	28
3.5. AIDS-definierende Erkrankungen im Verlauf der Untersuchung	31
3.6. Wiederholte Therapieumstellungen	31
3.7. Datenmanagement.....	32
3.8. Statistische Analysen.....	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Patientenkollektiv	33
4.1.1. Geschlecht und Alter.....	33
4.1.2. Immunologische Situation der Patienten bei Einschluss gemessen an den CD4-Lymphozyten.....	34
4.1.3. Virologische Situation der Patienten bei Einschluss gemessen an der HI- Viruslast.....	36

4.1.4. Antiretrovirale Vorbehandlung der Patienten bei Einschluss	38
4.2. Empfindlichkeit gegenüber antiretroviralen Medikamenten	39
4.2.1. Empfindlichkeit gegenüber antiretroviralen Medikamenten bei Einschluss ..	39
4.2.2. Zur Verfügung stehende antiretrovirale Medikamente bei Einschluss	41
4.2.3. Empfindlichkeit gegenüber durch Experten empfohlene Substanzen	42
4.2.4. Empfindlichkeit gegenüber neu verordneten Substanzen	43
4.3. Subgruppenidentifizierung	44
4.3.1 Subgruppeneinteilung nach Anzahl vorhergehender Therapieregime	44
4.3.2. Virologische und immunologische Situation nach Anzahl vorheriger ART-Regime.....	45
4.3.3. Zahl potentiell aktiver Substanzen nach Anzahl vorheriger ART-Regime	46
4.3.4. Subgruppeneinteilung nach Anzahl aktiv getesteter Substanzen	48
4.4. Verlaufsbeobachtung der Patienten	49
4.4.1. Verlauf der HI-Viruslasten	49
4.4.2. Differenz der HI-Viruslasten im Vergleich zur Baseline	50
4.4.3. Verlauf der CD4-Helferzellen	53
4.4.4. Subgruppenanalyse zum Verlauf der Viruslasten und der CD4-Lymphozyten	56
4.4.4.1. Viruslastverlauf der Patienten nach Anzahl vorheriger ART-Regime ...	56
4.4.4.2. Verlauf der CD4-Lymphozyten nach Anzahl vorheriger ART-Regime ..	61
4.4.4.3. Viruslastverlauf nach Anzahl aktiv getesteter Substanzen	66
4.4.4.4. Verlauf der CD4-Lymphozyten nach Anzahl aktiv getesteter Substanzen	71
4.4.5. Auftreten AIDS-definierender klinischer Ereignisse	76
4.4.6. Therapieumstellungen im Verlauf der Nachbeobachtung	78
5. Diskussion.....	81
6. Zusammenfassung.....	91
7. Literatur.....	92
8. Danksagung.....	113
9. Lebenslauf.....	114
10. Eidesstattliche Versicherung.....	115

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Trotz steigender Zahl antiretroviraler Medikamente ist es bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und umfangreicher Vortherapie nicht immer möglich, eine Therapie mit mindestens zwei wirksamen Substanzen durchzuführen, wie dies von den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (DAIG 2010) empfohlen wird. Diese Patientengruppe stellt hohe Anforderungen an das Wissen und die klinische Erfahrung der HIV-Behandler. Eine Hilfe kann das internetbasierte Expertenratsystem Radata bieten, bei dem unabhängige Experten Empfehlungen zu individuellen Therapieumstellungen bei HIV-positiven Patienten geben.

Arbeitshypothese

Die Kombination von Resistenzanalysen und Expertenempfehlungen zur Verordnung antiretroviraler Medikamente bietet günstige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapieumstellung. Es gibt Patienten, bei denen es jedoch nicht möglich ist, eine antiretrovirale Kombinationstherapie entsprechend den Leitlinien mit mindestens zwei Medikamenten durchzuführen, die laut genotypischer Resistenzanalyse wirksam sind. Trotzdem können auch Therapieregime mit weniger als zwei antiviral wirksam getesteten Substanzen, die unter Nutzung von Expertenräten und Resistenzanalysen festgelegt werden, für Patienten von Nutzen sein.

Somit lautet die Fragestellung der Dissertation:

Welchen Einfluss haben antiretrovirale Therapieregime, die unter Verwendung des Expertenratsystems Radata festgelegt werden, auf den Verlauf der HIV-Viruslast und der CD4-Lymphozyten sowie auf das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen bei den Patienten mit multiplen antiretroviralen Vortherapien und somit laut Resistenzanalyse nur beschränkten Behandlungsoptionen.

2. Einleitung

2.1. HIV-Infektion, Übertragung und natürlicher Verlauf

Das erworbene Immunschwäche Syndrom (aquired immunodeficiency syndrome, AIDS) wurde erstmals 1981 als neues Krankheitsbild beschrieben (Gottlieb et al. 1981, Siegal et al. 1981). Hierbei wurden die klinischen Manifestationen von Pneumocystis carinii Pneumonien und chronischen Herpes simplex Ulcerationen bei homosexuellen Männern hervorgehoben. Zunächst wurde als Ursache ein bis dato nicht zu erklärender Immundefekt bei bisher gesunden jungen Männern gefunden. Im Jahr 1983 wurde dann ein Lentivirus aus der Familie der Retroviridae identifiziert, das eine deutliche Affinität zu humanen T-Lymphozyten hat und deshalb zunächst als HTLV-III bezeichnet wurde (Barre-Sinoussi et al. 1983, Cherman et al 1983). Später wurde dieses Virus aufgrund der dadurch verursachten Immunschwäche in humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) umbenannt. In späteren Untersuchungen wurde neben dem HIV-1 Virus, noch ein weiteres, nämlich HIV-2, identifiziert (Clavel et al 1986). Dieses Virus unterscheidet sich jedoch deutlich sowohl morphologisch als auch genetisch von HIV-1 und ist weltweit wahrscheinlich für weniger als 1% aller HIV-Infektionen verantwortlich.

2.2. Übertragung

Als häufigster Übertragungsweg von HIV wird die sexuelle Transmission angesehen. Hierbei kommt es zu Kontakt von genitalen oder intestinalen Schleimhäuten mit virushaltigen Körpersekreten oder -flüssigkeiten (Royce et al. 1997, Schacker et al 1996). Die in den Flüssigkeiten enthaltenen Viren haben dann ggf. die Möglichkeit die mechanischen Abwehrbarrieren der Haut oder Schleimhäute zu durchdringen und können nachfolgend Zellen des mononukleären Phagozytensystems infizieren. Auch die direkte Infektion von CD4-positiven Helferzellen bei unmittelbarem Kontakt mit Virusmaterial ist möglich. Ein Defekt von Schleimhäuten, z.B. aufgrund von

Geschlechtskrankheiten oder anderen entzündlichen Veränderungen der Haut oder Schleimhaut, begünstigt das Eindringen von Virus und damit eine Neuinfektion (Chan 2006, Dosekun und Fox 2010).

Weitere Wege zur Übertragung von HIV sind Nadelstichverletzungen im beruflichen oder privaten Umfeld und die gemeinsame Nutzung von Injektionsbestecken, z.B. bei Drogenabhängigen. Auch kann HIV durch Gabe von kontaminierten Blutprodukten übertragen werden (Berglund et al. 1988, Lackritz et al. 1995, Matz et al. 1998). Ein vor allem in Ländern ohne regelhaften Zugang zu antiretroviralen Medikamenten besonderer Übertragungsweg ist die perinatale, vertikale Transmission, d.h. die Übertragung der Viren unter der Geburt durch HIV-infizierte Mütter auf das Kind (Connor et al 1994, Jasseron et al. 2008).

Der Mechanismus einer HIV-Erstinfektion besteht in einem initialen Kontakt von Virus mit dendritischen Zellen, Makrophagen, Langerhans'schen Zellen oder einer direkten Infektion von CD4-positiven Helferzellen. All diese Zellenreihen exprimieren das CD4-Antigen auf ihrer Zelloberfläche und können somit von HIV erkannt werden. Durch diese Primärinfektion während der initialen Transmissionsphase kommt es zu einer Ausschüttung von spezifischen Zytokinen (Interleukin-1, Interleukin-2 u.a.), die wiederum zu einer Ansammlung von CD4-positiven Helferzellen und Makrophagen an der Eintrittsstelle führt und eine weitere Infektion dieser Zellen ermöglicht. Gleichzeitig kommt es zu einer durch dendritische Zellen und Zytokine vermittelten zytotoxischen Immunantwort durch CD8-positive Lymphozyten (Dalglish et al. 1984, Collins et al. 1998, Douek et al. 2002, Embretson et al. 1993).

2.3. Replikation von HIV auf zellulärer Ebene

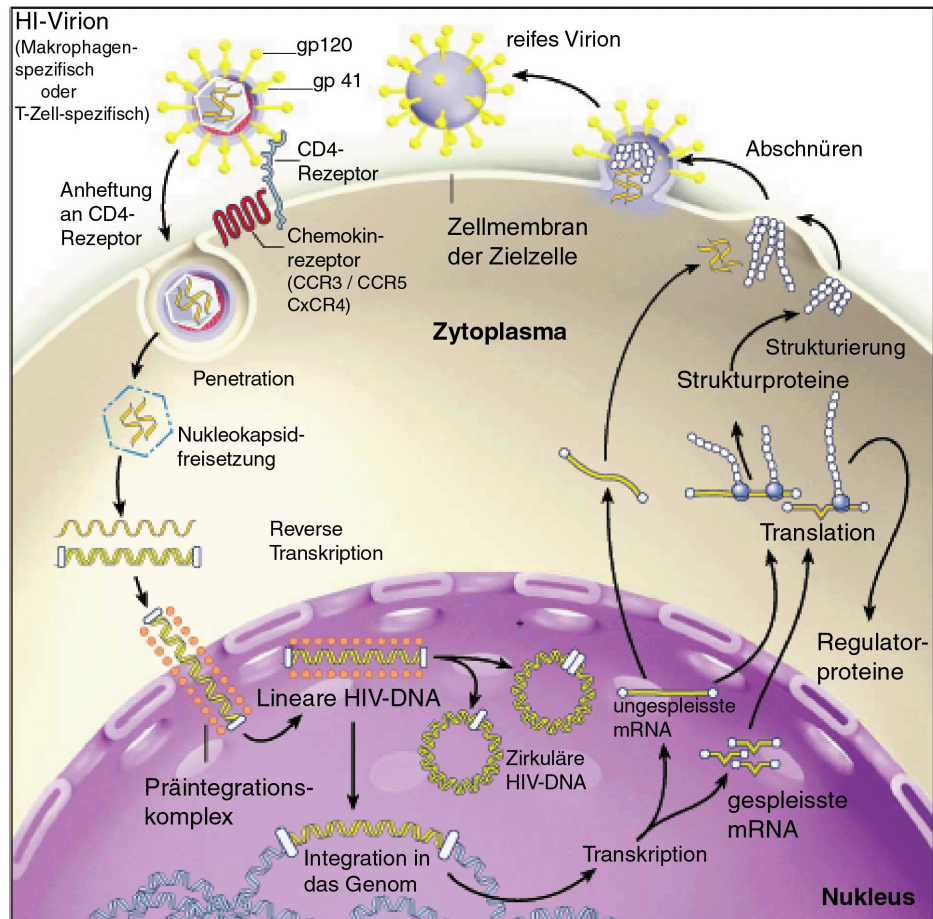
Ein HIV-Viruspartikel misst ca. 100nm im Durchmesser und ist von einer Lipoproteinhülle umgeben. In diese sind Glykoproteinkomplexe eingebunden, deren externer Anteil als Glykoprotein 120 (gp120) bezeichnet wird. Ein transmembranöser Anteil heißt Glykoprotein 41 (gp41).

Zur Infektion durch HIV bindet virales Glykoprotein 120 an den CD4-Rezeptor der Zelle. (Abb. 1) (Kwong et al. 1998)[20]. Abhängig vom sogenannten Zelltropismus des Virus benötigt dieser einen Korezeptor auf der Zelloberfläche. Dies können der Chemokinrezeptor 5 (CCR5), der auf Zellen des mononukleären Phagozytensystems (MPS), insbesondere periphere mononukleäre Blutzellen, Monozyten und Makrophagen, vorkommt, oder der Chemokinrezeptor CXCR4 (Fusin), der vorwiegend auf aktivierten PBMC — sogenannten T-tropen Zelllinien — vorkommt, sein (Deng et al 1996, Feng et al. 1996). Nach dem Andocken des gp120 an den CD4-Rezeptor (Attachement) und der zusätzlichen Bindung an den Korezeptor vollzieht das gp120 eine Konformationsänderung. Diese ermöglicht es gp41 in Kontakt mit der Zellmembran zu treten. Weiter erfährt auch das gp41 eine Konformationsänderung, die mit dem Sich-Zusammenziehen einer Feder vergleichbar ist. Als Folge dieses Prozesses verschmelzen Virus und Zellwand miteinander (Fusion) (Chan et al. 1997, Shu et al. 2000).

Im nächsten Schritt werden bei der Auflösung der Viruskapsel zwei RNA-Stränge und drei Enzyme in das Zellplasma sezerniert. Dies sind die Reverse Transkriptase (RT), die Integrase und die Protease. Die Reverse Transkriptase beginnt mit der Umschreibung der viralen RNA in eine Doppelstrang-DNA-Helix. Diese wird anschließend durch die Integrase in den Zellkern transportiert und in die zelleigene DNA integriert. Kommt es jetzt zu einer Zellaktivierung wird mittels der integrierten viralen Informationen, der sogenannten proviralen DNA, messenger RNA (m-RNA) produziert. Die m-RNA migriert in das Zytoplasma der Zelle, wo sie mit Hilfe der Protease im endoplasmatischen Retikulum translatiert wird (Haseltine und Wong-Staal 1988, Furtado et al. 1999). Die entstehenden viralen Proteine werden mit Hilfe der Protease modifiziert. Hierbei werden unter anderem Core-Proteine gebildet, die sich noch im Cytoplasma zu einem neuen Viruskapsid fügen. In dieses Kapsid werden zwei virale RNA Stränge und die Enzyme RT, Integrase und Protease eingeschlossen. Diese neue Einheit durchwandert die Zellmembran und erhält dabei eine Hülle aus Zellmembran-eigenen Proteinen (Budding) (Gelderblob et al. 1993). Im Anschluss reifen die neuen Viren noch einige Zeit im Interstitium (Maturing), bevor sie ihrerseits die

Zielzellen infizieren.

Abb. 1 Replikationszyklus von HIV (modifiziert nach Furtado et al. 1999)



2.4. Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Nach einer Transmission kommt es bei ca. 30-50 Prozent der Infizierten zumeist innerhalb der ersten vier Wochen zu einem sogenannten retroviralen Syndrom als Ausdruck einer ersten aktiven Auseinandersetzung des Körpers mit dem HI-Virus. Die klinische Symptomatik ist insgesamt unspezifisch und geht häufig mit allgemeinem Unwohlsein, Fieber, Diarrhö und Gewichtsverlust einher. Wie bei vielen Virusinfektionen kann es zum Auftreten eines makulopapulösen Exanthems kommen (Schacker et al. 1996, Rosenberg et al. 2000).

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik ist eine klinische Abgrenzung zu anderen akuten Viruserkrankungen (Masern, Röteln, Pfeiffersches Drüsenfieber) häufig nicht möglich. In dieser frühen Phase kann meist nur eine HIV-PCR den Verdacht auf eine HIV-Infektion bestätigen. Während der ersten Wochen der HIV-Infektion ist bei vielen Patienten ein passagerer Abfall der CD4-Lymphozyten zu beobachten. Dies geschieht hauptsächlich durch die direkte durch das HI-Virus induzierte Apoptose der CD4-Zellen: In der initialen Phase einer Infektion ist die Replikationsrate der HI-Viren meist extrem hoch; so können Werte von mehreren Millionen Viruspartikel pro Milliliter Serum gemessen werden. Dabei kann HIV infizierte Zellen direkt durch seine Hüllenproteine (Env) oder durch Caspaseaktivierung (Vpr) zerstören oder durch indirekte Effekte (z.B. das transmembranöse Fas-System) zwischen infizierten und nicht- infizierten Zellen Apoptose induzieren (Schindler et al. 2006). Ein weiterer Faktor in dieser Phase ist die gegen infizierte Zellen gerichtete direkt zytotoxische Wirkung der CD8-Lymphozyten. In der laborchemischen Lymphozytendifferenzierung zeigt sich dies neben dem schon angesprochenen Abfall der absoluten und des prozentualen Anteils der CD4-Lymphozyten in einer Zunahme der CD8-Suppressorzellen und somit einer pathologischen Verschiebung der CD4/CD8-Ratio.

Im weiteren Verlauf kommt es wahrscheinlich aufgrund der sinkenden Zahl aktivierter CD4-Lymphozyten zu einer ebenfalls sinkenden Anzahl reifer CD8-Lymphozyten und damit wiederum zu einer geringeren zytotoxischen Wirkung auf die CD4-Lymphozyten (Hadida et al. 1999, Shankar et al. 1999, Zajac et al. 1998). Hinzu kommt, dass das HIV-Virus selbst über verschiedene Mechanismen verfügt um die zytotoxische Wirkung der CD8-Zellen zu reduzieren bzw. die Interaktionen von CD4-Zellen mit Antigen-präsentierenden und CD8-positiven Zellen zu stören. Diese Escape-Strategien des Virus haben vermutlich auch einen gewichtigen Anteil an dem imperativ chronischen Verlauf einer HIV-Infektion, da eine Selbstlimitierung nicht erreicht wird (Kelleher et al. 2001) (Tab 1).

Tab. 1 Ursachen der Depletion von immunkompetenten CD4⁺-Zellen in Patienten mit HIV-Infektion (nach: Ayyavoo et al. 1997, Cao et al. 1996, D'Souza u. Fauci 1999, Gandhi et al. 1998, Levy 1993, Stewart et al. 1997)

Direkte Ursachen der T-Helferzellendepletion unter HIV
HIV-Envelope vermittelte Zellapoptose HIV-induziertes Verbleiben im G2 Stadium und Apoptose Akkumulation nicht integrierter HIV-DNA in CD4 ⁺ -Zellen
Mittelbare Ursachen der T-Helferzellendepletion unter HIV
Zytolyse von CD4 ⁺ -Zellen durch HIV-spezifische CD8 ⁺ -Zellen oder NK-Zellen Autoimmunreaktionen humoraler oder zellulärer Genese Inkorporation von CD4 ⁺ -Zellen in Synzytien mit HIV-infizierten Nachbarzellen Triggering von Zellapoptose während der Zellaktivierung Cross Linking von CD4-gebundenem gp 120 Verstärkte HIV-Infektion von CD4 ⁺ -Zellen durch Interaktion mit infizierten APC

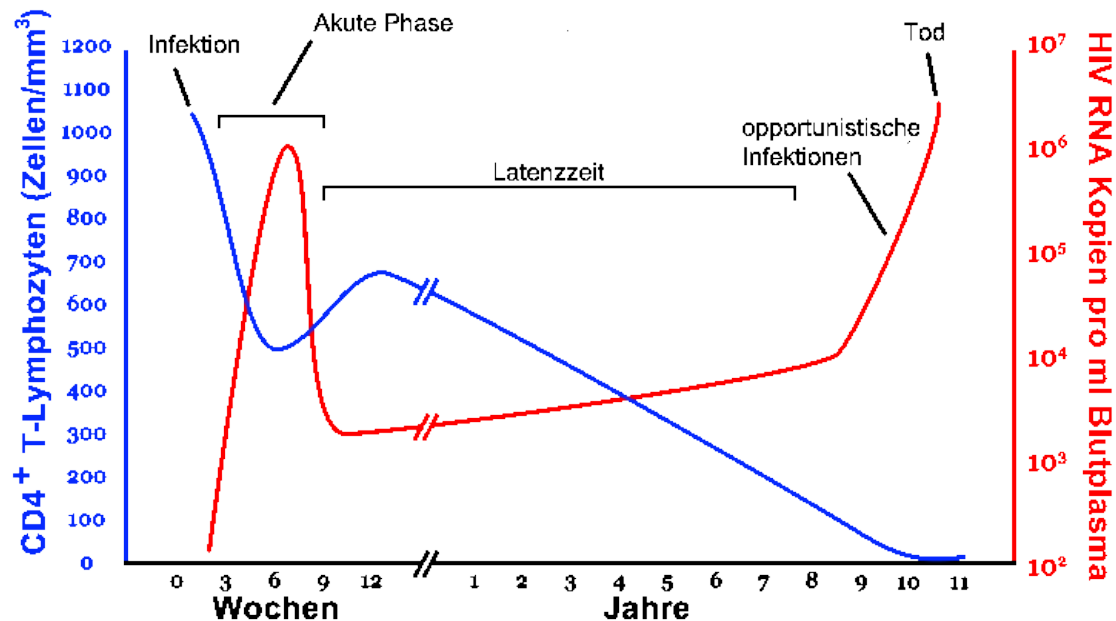
Diese Vorgänge laufen vorwiegend in mukosa-assoziierten lymphatischen Geweben, wie z.B. der Darmschleimhaut ab. So konnte gezeigt werden, dass in der Akutphase der HIV-Infektion – unter anderem auch am Beispiel der SIV-Infektion – bis zu 60% der CD4-positiven T-Zellen der intestinalen Lamina propria Virus-RNA enthalten (Mehandru et al. 2004, Matapallil et al. 2005, Li et al. 2005).

Im weiteren Verlauf der Infektion ist es dem Körper häufig möglich den Zellpool der mukosa-assoziierten CD4-Lymphozyten wieder herzustellen (Picker et al. 2004). Dafür verlagert sich die Virusreplikation in andere Teile des lymphatischen Systems. Gleichzeitig entwickelt sich eine spezifische Immunantwort, die die initial hohen Virusmengen im Blutplasma einzudämmen vermag. Dies führt oberflächlich gesehen zu einer Stabilisierung bzw. zu einem Anstieg im Blut gemessenen CD4-Lymphozyten; im lymphatischen Gewebe werden dennoch 10-100fach höhere Replikationsraten erreicht.

Dieser Abfall der Replikation im peripheren Blut und die scheinbare Erholung der CD4-Zellen markiert den Übergang in die chronische Phase der HIV-Infektion. Sie ist häufig mit einem über Jahre asymptomatischen klinischen Verlauf verbunden. Auf zellulärer Ebene handelt es sich aber um eine stete Neuinfektion bzw. einen Virustransfer in noch nicht virusbeladener Zellen und eine gesteigerte Apoptose von CD4- und CD8-Lymphozyten. Diese ständige Aktivierung von CD4-positiven Lymphozyten und die andauernde Viruspersistenz führen mit der Zeit zu einer Erschöpfung des CD4-positiven T-

Zell Reservoirs und mithin auch zu einer im peripheren Blut messbaren Abnahme der CD4-Lymphozyten (Abb. 2) (Loré et al. 2005, Derdeyn und Sylvestri 2005).

Abb. 2 Verlauf von Viruslast und CD4⁺-Lymphozyten während der HIV-Infektion



Der Zeitraum des Verlustes der CD4-positiven Lymphozyten und der verminderten T-Zellproduktion ungeachtet aller Kompensationsmechanismen durch das Immunsystem HIV-infizierter Personen endet per definitionem mit dem Auftreten der ersten AIDS-definierenden Erkrankung (Center for Disease Control 1992).

2.5. AIDS

Vom Vollbild AIDS wird bei Patienten mit einer HIV-Infektion gesprochen, wenn bei zumeist fortgeschrittener Immunsuppression AIDS-definierende Erkrankungen auftreten. Vor allem bei unbehandelten HIV-Patienten sind opportunistische Erkrankungen Kennzeichen des Spätstadiums und häufige Todesursache (Tab. 2). Darüber hinaus gibt es zusätzlich einen Katalog von

sogenannten HIV-assoziierten Erkrankungen, die zwar nicht das Vollbild AIDS ausmachen, aber zumindest einen deutlichen Hinweis auf einen Immundefekt darstellen (Tab. 3) (Hanson et al. 1995, Kovacs und Masur 2000).

Tab. 2: AIDS-definierende Erkrankungen

Infektionserkrankungen	Maligne Erkrankungen / Syndrome
Candidose von Ösophagus, Bronchien, Trachea oder Lungen CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) CMV-Retinitis (mit Visusverlust) Herpes simplex-Infektionen (mehr als 1 Monate bestehende chronische Ulzera oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal Isosporiasis, chronisch, intestinal, > ein Monat bestehend Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal Kryptokokkose, extrapulmonal Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > ein Monat bestehend Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal Pneumocystis-Pneumonie Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> zwei innerhalb eines Jahres) Progressive multifokale Leukenzephalopathie Salmonellen-Septikämie, rezidivierend Tuberkulose zerebrale Toxoplasmose	HIV-bedingte Enzephalopathie Kaposi-Sarkom Lymphom, Burkitt Lymphom, immunoblastisches Lymphom, primär zerebral Wasting-Syndrom Zervixkarzinom, invasiv

Tab. 3: HIV-assoziierte Erkrankungen

Infektionserkrankungen	Maligne Erkrankungen / Syndrome
Bazilläre Angiomatose	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen mit Tuben- oder Ovarialabszess	Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom	Periphere Neuropathie
Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe	
Listeriose	
Orale Haarleukoplakie (OHL)	
Oropharyngeale Candidose	
Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist	

2.6. Behandlung der HIV-Infektion

Um ein Auftreten HIV-assoziiierter oder AIDS-definierender Erkrankungen gar nicht erst zuzulassen, bzw. um den Verlust von Immunkompetenz zu verhindern behandelt man eine HIV-Infektion virustatisch. Die Ansatzpunkte der Medikamente ergeben sich aus dem Replikationszyklus von HIV. Es sind derzeit Medikamente aus 5 verschiedenen Klassen zur Hemmung der Virusreplikation zugelassen: Entry-Inhibitoren (EI), Hemmer der Reversen Transkriptase — sowohl nukleosidische, als auch nicht nukleosidische (NRTI und NNRTI), Integrase-Inhibitoren (II) und Protease-Inhibitoren (PI) (Tab. 4) (www.fda.gov 2012).

2.6.1. Entry Inhibitoren (EI)

Bevor das Virus in eine Zelle eindringen kann, muss es erfolgreich an dies andocken. Dies geschieht in mehreren Schritten und jeder dieser Schritte kann theoretisch medikamentös verhindert werden. Zugelassen sind zur Zeit der CCR5 Inhibitor Maraviroc und der Fusionsinhibitor Enfuvirtid.

Maraviroc verhindert durch eine allosterische Veränderung des CCR5-Rezeptors die für das Attachement notwendige Korezeptor-Bindung. Hierbei kommt es durch Anlagerung des Maraviroc zu einer räumlichen Konformationsänderung des transmembranen CCR5-Rezeptor-Proteins, was eine Bindung des gp120 an CCR5 verhindert. Die nachfolgenden Schritte des Attachements sind dann nicht mehr möglich (Bredeek und Harbour 2007, Lorenzen 2010).

Die Substanz Enfuvirtid ist vom Wirkmechanismus her ein Fusionsinhibitor. Sie lagert sich vor der Virus-Zell-Verschmelzung an das gp41 an und verhindert damit die erforderliche Konformationsänderung des Glykoproteins. Ohne diese Konformationsänderung kann sich das Virus nicht der Zellwand nähern und es erfolgt keine Fusion (Kliby et al. 1998).

2.6.2. Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)

In der Gruppe der Inhibitoren der Reversen Transkriptase gibt es zwei Wirkmechanismen. Zum einen den Ersatz der bei der Transkription der viralen RNA natürlicherweise einzubauenden Nukleoside. Hierbei werden die natürlich vorkommenden durch Nukleoside Adenosin, Cytidin, Guanosin, Thymidin, und Uridin gegen chemisch veränderte Nukleosid-, bzw. Nukleotid-Analoga ausgetauscht. Aufgrund des dabei auftretenden „Schreibfehlers“ kommt es im Nachhinein zum Bruch der Nukleinsäurekette und somit zum Abbruch der weiteren Transkription (Hoffmann 2010).

2.6.3. Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Eine weitere Möglichkeit der Hemmung der Reversen Transkriptase besteht in der Bindung Substanzen an das aktive Zentrum des Enzyms. Dies bewirkt eine Blockierung der katalytischen Aktivität und damit zu einer drastischen Verlangsamung der Polymerisation (Miller et al. 1997).

2.6.4. Integrase Inhibitoren (II)

Da nicht immer die gesamte Aktivität der Reversen Transkriptase gehemmt werden kann, erreichen doch einige transkribierte virale DNA-Teile das

Zytoplasma. Um den nächsten Schritt in der Virusreplikation gehen zu können, müssen diese sogenannten proviralen DNA-Stränge in die zelleigene DNA integriert werden. Diesen Vorgang können die Integrase-Inhibitoren hemmen. Da es sich bei der Integration um einen mehrschrittigen Vorgang handelt, können theoretisch auch alle diese Einzelschritte inhibiert werden. Die aktuell zugelassene Substanz Raltegravir hemmt den sogenannte Strangtransfer. Dieser Schritt bezeichnet das Andocken der vorbereiteten Virus DNA an die Wirts-DNA der Zelle. Ist dieser Schritt erfolgreich verlaufen, sind Virus- und Zell-DNA irreversibel mit einander verbunden (Lataillade und Kozal 2006, Nair 2002).

2.6.5. Protease Inhibitoren (PI)

Eine weitere Gruppe von Medikamenten besteht aus den Protease-Inhibitoren. Diese verhindern durch Bindung an die im Zellkern gebildeten langkettigen RNA-Stränge deren Zurechtschneiden zu passender Virus-RNA. Das HI-Virus benötigt für seine Funktionalität eine Reihe von Proteinen, die bei der Vermehrung zunächst in Form von Vorläufer-Proteinen synthetisiert werden. Erst aus den Bruchstücken dieses großen Proteins werden anschließend neue Viruspartikel zusammengesetzt. Wird die Funktion der HIV-Protease unterdrückt, so kann das Vorläuferprotein nicht oder nur an den falschen Stellen zertrennt werden und zur erfolgreichen Virusreproduktion fehlen die nötigen funktionellen Bauteile (Youle 2007).

Tabelle 4: aktuell zugelassenen antiretrovirale Substanzen

NRTI	NNRTI	PI	II	EI
Zidovudin (AZT)	Efavirenz (EFV)	Saquinavir (SQV)	Raltegravir (RAL)	Maraviroc (MVC)
Lamivudin (3TC)	Nevirapin (NVP)	Nelfinavir (NFV)		Enfuvirtide (ENF)
Abacavir (ABC)	Etravirin (ETR)	Lopinavir (LPV)		
Didanosin (DDI)	Rilpivirin (RPV)	Ritonavir (RTV)		
Zalcitabin (DDC)		Fosamprenavir (FPV)		
Emtricitabin (FTC)		Atazanavir (ATV)		
Tenofovir (TDF)		Tipranavir (TPV)		
Stavudin (d4T)		Darunavir (DRV)		

2.7. Prinzipien antiretroviraler Kombinationstherapie der HIV-Infektion

Eine leitliniengerechte Therapie der HIV-Infektion besteht derzeit aus der Kombination mehrerer antiretroviraler Medikamente verschiedener Substanzklassen. Üblicherweise kombiniert man drei, seltener mehr Substanzen. Eine bewährte Strategie hierbei ist der Einsatz von zwei NRTI unter Zugabe eines NNRTI, eines Protease- oder eines Integrase-Inhibitors. (Mbuagbaw et al 2010, MacArthur et al. 2006, Yazdanpanah et al. 2004). Protease-Inhibitoren werden dabei überwiegend in Kombination mit einer subtherapeutischen Dosis des Protease-Inhibitors Ritonavir gegeben. Diese sogenannte Boosterung sorgt für einen verzögerten Abbau des eigentlich antiretroviral wirkenden PI. Hierdurch kann die eingesetzte Substanzdosis verringert werden, was potentiell eine geringere Nebenwirkungsrate nach sich zieht. Außerdem kann die Halbwertszeit der PI durch den gehemmten Abbau verlängert werden und sie Wirksubstanzen können entgegen ihrer eigentlichen Pharmakokinetik zweimal täglich, statt dreimal täglich oder einmal täglich statt zweimal täglich verabreicht werden (van Heeswijk et al. 2001, Young et al. 2002).

Klassische Medikamentenkombinationen bestehen z.B. aus den beiden Nukleosid-Analoga Tenofovir plus Emtricitabin (TDV+FTC) und dem NNRTI Efavirenz (EFV); oder aus der Kombination von Lamivudin (3TC) plus Abacavir (ABC) gemeinsam mit dem Proteasehemmer Atazanavir plus Ritonavir. Theoretisch gibt es kaum Limitationen in den Kombinationsmöglichkeiten der Medikamente. Es müssen aber mögliche konkurrierende Wirkprinzipien berücksichtigt werden: So ist eine gleichzeitige Gabe von Zidovudin und Stavudin nicht sinnvoll und kontraindiziert, da bei Substanzen Thymidinanaloga sind und es bei gleichzeitiger Gabe zu einem konkurrierenden Effekt an der Reversen Transkriptase kommt (Havlir et al. 2000). Ebenfalls sollten substanzspezifische Wechselwirkungen berücksichtigt werden, die möglicherweise zu einem vermehrten Auftreten bestimmter Nebenwirkungen führen können: Stavudin und Didanosin können beide periphere Neuropathien auslösen. In Kombination kann sich dieser Effekt addieren (Cherry et al. 2006). Außerdem ist auf mögliche Wechselwirkungen einzelner antiretroviraler

Substanzen untereinander zu achten: So verringert Tipranavir die gesamte verfügbare Menge an eingenommener Substanz (area under the curve (AUC)) von Etravirin um bis zu 76%. Somit wären adäquate Wirkspiegel dieses NNRTI in vorbeschriebener Kombination praktisch nicht zu erreichen (Hughes et al. 2009).

Neben dem Einsatz der klassischen Medikamente aus den Gruppen NRTI, NNRTI und PI hat sich durch die neueren Substanzen der anderen Gruppen (EI und II) eine Erweiterung der Kombinationsmöglichkeiten ergeben. Der zuerst zugelassene Vertreter dieser Klassen, das Enfuvirtid, wurde 2003 für den Einsatz in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten bei vorbehandelten Patienten zugelassen. Hieraus ergab sich auch zunächst sein hauptsächliches Einsatzgebiet, nämlich die additive Gabe zu einer klassischen Medikamentenkombination bei vorbestehenden Resistenzen (Rockstroh und Mauss 2004, Harris und Montaner 2004). In der Folge wurden 2008 Maraviroc und Raltegravir auch zunächst für den Einsatz bei vorbehandelten Patienten mit nachgewiesenen Resistenzen zugelassen (Lorenzen et al. 2007, Croxtall und Keam 2009). Erst 2009 erfolgte aufgrund weiterführender Studien eine Zulassung des Raltegravir auch für therapie-naive Patienten. Für Maraviroc besteht diese Zulassung nur für die Vereinigten Staaten von Amerika, in Europa ist es weiterhin nur für vorbehandelte Patienten zugelassen (www.accessdata.fda.gov 2012, www.ema.europa.eu 2012).

Mit der Entwicklung und Einführung der neuen antiretroviralen Substanzen ist es jüngst zu einer Diskussion um dessen Einsatz auch in frühen Therapielinien gekommen (Young et al. 2010, Sierra-Madero et al. 2010). Die aktuell gültigen Deutsch-Österreichischen und Europäischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion beinhalten hierzu noch keine Empfehlungen.

2.8. Ziel der antiretroviralen Therapie

Patienten, die nach den geltenden Leitlinien eine Indikation zur Behandlung ihrer HIV-Infektion haben, werden primär mit dem Ziel therapiert, dass die Medikamente zu einer deutlichen Reduktion der Virusbelastung des Organismus führen (Gulick 2000, Gulick et al. 1997, Havlir und Richman 1996). Dies wird

anhand der HIV-Viruslast im Blutplasma gemessen. Erklärtes Ziel ist es, die Plasmaviruslast unter die Nachweisgrenze der zur Verfügung stehenden HIV-PCR Methode zu senken. Diese liegt in Deutschland je nach eingesetzter Labormethodik aktuell etwas zwischen 16 und 50 Viruskopien pro Milliliter Blut (Powderly et al. 1999). Bei entsprechend gesenkter Viruslast kommt es im Allgemeinen zu einer Erholung des Immunsystems mit einer Zunahme der CD4-positiven Zellen und einer Normalisierung der Verteilung von CD4- sowie CD8-positiven Zellen im Blut und im Lymphsystem (Bucy et al. 1999, Pakker et al. 1998, Zhang et al. 1998, Zhang et al. 1999). Eine Verbesserung der immunologischen Kompetenz führt dann nachfolgend zu einer Verminderung der Morbidität und Mortalität (Pallela et al. 2003).

Ungeachtet inzwischen vielfältiger therapeutischer Optionen wird eine anhaltende Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze der jeweiligen PCR-Methode nicht immer erreicht. Gründe hierfür können suboptimale Wirkspiegel der antiretroviralen Medikamente sein, sei es aus pharmakologischen Gründen wie gastro-intestinalen Resorptionsstörungen, Wirkspiegel-beeinflussende Wechselwirkungen oder mangelnde Compliance des Patienten (Flexner 1998, Nieuwkerk et al. 2001). Als Folge subtherapeutischer Medikamentenspiegel kann es zu einer Replikation von Virus unter Anwesenheit der eingesetzten Substanzen kommen. Dies kann zu Mutationen der viralen Gensequenzen führen, was dann eine Medikamentenresistenz bedingen kann.

2.9. Resistenzentwicklung von HIV unter antiretroviraler Therapie

Im Rahmen einer unbehandelten HIV-Infektion kommt es täglich zu einer Produktion von bis zu 10^{10} Viruskopien (Feinberg und McLean 1997, Perelson et al. 1996). Aufgrund einer sehr hohen Fehlerrate bei der reversen Transkription und hierbei fehlender Korrekturmechanismen kommt es regelmäßig auch ohne pharmakologischen Selektionsdruck zu ständig neuen Virusvarianten, die so genannten Quasispezies bilden. Aufgrund der hohen Turn-over-rate produktiver infizierter Zellen (140-300 Generationen pro Jahr) kann sich eine große genetische Vielfalt zirkulierender oder latent vorliegender

Viren bilden. Schätzungen gehen von einem Anteil von 10-15% differenter viraler Sequenzen in infizierten Individuen aus. Diese können auch unabhängig von vorher ausgeübtem pharmakologischen Selektionsdruck teilweise bereits ein vermindertes Ansprechen auf antiretrovirale Substanzen zeigen (Coffin 1995, Havlir 1996).

Unter medikamentösem Selektionsdruck kann es bei einer persistierenden Virusreplikation zu für das Virus zielgerichteten Mutationen kommen, die auf DNA-Ebene zu spezifischen Mutationen führt.

NRTIs sind im eigentlichen Sinne Prodrugs und werden erst nach Phosphorylierung als Triphosphate wirksam. Phosphorylierte NRTIs werden kompetitiv zu den natürlichen Nukleotid-Triphosphaten in die provirale DNA eingebaut.

Zwei biochemische Resistenzmechanismen können hier unterschieden werden: Die sterische Inhibition wird durch Mutationen vermittelt, die es dem RT-Enzym ermöglichen, strukturelle Unterschiede zwischen NRTIs und natürlichen Nukleotiden zu erkennen. Der Einbau von NRTIs wird dann verhindert. Dies ist zum Beispiel der Fall für die so Mutationen M184V, Q151M, L74V und K65R (Naeger et al. 2001, Clavel und Hance 2004).

Eine zweite Möglichkeit besteht darin, die bereits eingebauten NRTIs aus der proviralen DNA wieder heraus zu lösen. Dies ist der Fall bei den Thymidinanaloga-Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q (Meyer et al. 2000). Diese Phosphorylyse hat Kreuzresistenzen zur Folge, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Einen reziprok positiven Effekt auf diese Entfernung der NRTIs hat die Mutation K65R bei vorliegenden Thymidin-assoziierten Mutationen. Sie verhindert, bzw. reduziert die Exzision von AZT und führt hierüber zu einer verbesserten Empfindlichkeit gegenüber dieser Substanz (White et al. 2005).

Bei den NNRTI führen spezifische Mutationen (z.B. K103N, Y181C) zu einer verminderten Affinität des eingesetzten NNRTI gegenüber dem Anlagerungspunkt des Medikamentes an die Reverse Transkriptase und führen so zu einem Wirkverlust der Substanz.

Bei den PI assoziierten Mutationen unterscheidet man Haupt- und

Nebenmutationen. Die Hauptmutationen führen zu einer verminderten Bindungsfähigkeit der Medikamente im aktiven Zentrum der Protease und somit zu einer unveränderten, oder nur leicht abgeschwächten Aktivität der Protease. Die Nebenmutationen setzen nicht direkt im aktiven Zentrum des Enzyms an, sondern an Nebenpunkten. Sie führen somit nicht direkt zu Resistenzen, sondern können bei gleichzeitigem Auftreten von Hauptmutationen zu einer Verstärkung der Resistenz führen (Nijhus et al. 1999, Johnson et al. 2010). Bei den Integrase-Inhibitoren verläuft die Resistenzentwicklung ähnlich wie bei den PI. Da für die Integration der proviralen DNA aber mehrere Schritte nötig sind, kann es an jedem dieser Ansatzpunkte für spezifische Medikamente zu Mutationen kommen. Das Raltegravir hemmt den Strangtransfer und eine mögliche Resistenz entsteht durch Mutationen, die im katalytischen Zentrum der Integrase akkumulieren und so zu einem Wirkverlust führen (Fransen et al. 2009, Witmer et al. 2009).

Für die zugelassenen Entry-Inhibitoren gibt es abhängig von ihren spezifischen Wirkmechanismus unterschiedliche Resistenz-Mechanismen: Enfuvirtid verhindert über eine Anlagerung an die HR1-Domäne des gp41 des Virus eine Konformationsänderung des Glykoproteins und somit die Fusion. Eine einzelne Mutation im HR1-Gen kann die Wirksamkeit von Enfuvirtid bereits deutlich einschränken.

Bei dem CCR5-Inhibitor Maraviroc sind die Möglichkeiten zur Ausbildung von Resistenzen sehr viel komplexer als für die anderen Wirkstoffgruppen: Zum einen kann sich der Virus so mutieren, dass er den üblicherweise benutzten CCR5-Korezeptor nicht mehr benötigt, sondern statt dessen den ebenfalls auf der Zelloberfläche lokalisierten CXCR4-Korezeptor für das Attachement benutzt. Damit wäre dann Maraviroc als Substanz, das die Bindung an den CCR5-Rezeptor hemmt unwirksam. Gleiches geschieht auch, wenn sich trotz Hemmung der CCR5-tropen Viren eine bestehende Quasispezies durchsetzt, die CXCR4-trop ist. Aber es gibt auch noch andere Mechanismen, die eine Resistenz gegen Maraviroc forcieren können. Da die Substanz direkt mit dem humanen CCR5-Rezeptor interagiert, kann das virale Korrelat, das gp120 oder gp41 verändert werden. Studien haben gezeigt, dass eine Änderung des V3

loop von gp120 typischer zu einer Resistenz führt, aber es wurde auch von Mutationen in anderen Regionen des gp120 und des gp41 berichtet. Dies ist in der ausgeprägten Variabilität des Env-Gens begründet. Erschwerend kommt hierbei hinzu, dass der Einsatz eines CCR5-Inhibitors nicht immer zwingend zu den gleichen Mutationen führt (Trkola et al. 2002, Marozsan et al. 2005, Baba et al. 2007, Westby et al. 2007, Ogert et al. 2008). Ein weiterer Punkt, der einen Wirkverlust des Maraviroc nach sich ziehen kann, ist die Möglichkeit des Virus sich trotz eines Substanz-besetzten Rezeptors dessen für das Attachement zu bedienen. Sei es durch kompetitives Verdrängen des Medikamentes oder durch eine Utilisation des CCR5-Rezeptors bei besetzter Bindungsstelle (Nolan et al. 2009, Tilton et al. 2010). Schlussendlich sind die einzelnen Mechanismen hier nicht vollständig verstanden.

2.10. Therapieversagen unter antiretroviraler Behandlung

Das primäre Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die Lebensverlängerung, im Idealfall mit einem nahezu normalen Lebenshorizont (Carpenter et al. 2000, Hill und Pozniak 2010). Dies kann nach heutigem Erkenntnisstand nur erreicht werden, wenn die HIV-Replikation langfristig supprimiert wird. Ziel der antiretroviralen Medikation ist somit die langfristige Senkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze der eingesetzten PCR-Methode. Kommt es unter einer potentiell wirksamen Therapie zu einem Wiederanstieg der Viruslast, liegt vermutlich ein Therapieversagen vor. Bei steigender Viruslast unter fortgesetzter antiretroviraler Therapie ist eine Resistenzbildung bei virologischen Therapieversagen zu vermuten (Deeks et al. 2001, Ramratnam et al. 2000, Zhang et al. 1999).

Ein virologisches Therapieversagen impliziert mehrere mögliche Folgen für die Therapie und für den Patienten: So entsteht durch mögliche Resistenzen ein Defizit an weiterhin einzusetzenden antiretroviralen Substanzen, was zukünftige Therapieoptionen reduziert. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass es bei fortgesetzter Virusreplikation erneut zu einer Beeinträchtigung der Immunfunktionen kommt, sofern sich diese unter der Therapie bereits erholt hatten. Dies wiederum stellt eine Gefährdung des Patienten durch die

Möglichkeit des Auftretens HIV-assoziiierter oder AIDS-definierender Erkrankungen dar. Auch die unter einer funktionierenden Therapie verbesserte Funktion der zellvermittelten Erregerabwehr ist gefährdet (Rosenberg 1997).

2.10.1. Gründe für Therapieversagen

Die Gründe für ein Therapieversagen können vielfältig sein. Hierbei spielt die Compliance des Patienten eine wichtige Rolle, also die Therapietreue mit der sich der Patient an die Vorgaben zur Einnahme seiner Medikamente hält. Untersuchungen haben gezeigt, dass zur Aufrechterhaltung eines dauerhaften virologischen Erfolges eine Compliance von mehr als 90% notwendig ist. Mit abnehmender Therapietreue kommt es zu einer steigenden Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens (Paterson et al. 2000, Wohl et al. 2003). Die Gründe für das Nichteinhalten des vorgesehenen Therapieplans sind vielfältig und bestehen u.a. in dem Vergessen der Tabletteneinnahme, akuten Erkrankungen, die eine Medikamenteneinnahme verhinderten, eine persönliche Überforderung der Patienten mit teils komplexen Therapieschemata oder auch einem Zweifel an dem Nutzen der eingenommenen Therapie (Friedland und Williams 1999, Haubrich et al. 1999, Mehta et al 1997). Zumindest die Komplexität der einzunehmenden Therapieregime hat sich für die Patienten in den letzten Jahren mit der Verfügbarkeit immer mehr Kombinationspräparate und einer Galenik, die häufig eine einmal tägliche Einnahme der Medikamente ermöglicht, etwas reduziert.

Eine weitere Erklärung für das Entstehen eines Therapieversagens stellen subtherapeutische Medikamentenspiegel dar. Diese können Folge mangelnder Therapietreue der Patienten sein, die ihre Medikamente nicht regelmäßig einnehmen. Hierdurch sinkt der Wirkstoffspiegel unter die erforderliche antiviral inhibitorische Mindestkonzentration ab. Es kann aber auch zu erniedrigten Spiegel in Folge von gastrointestinale Erkrankungen mit Resorptionsstörungen der Medikamente kommen. Ebenso sind Interaktionen von Medikamenten untereinander oder Wechselwirkungen mit Nahrungs- und Nahrungsergänzungsmitteln beschrieben (Angel et al. 2001, Gatti et al. 1999). Messungen von Spiegel antiretroviraler Medikamente sind möglich und

werden von verschiedenen Autoren als wesentlicher Bestandteil der HIV-Therapie gewertet, wenn auch internationale Qualitätsstandards kaum etabliert sind (Aamoutse et al. 2002, Baede-van-Diejk et al. 2001, Merry 2001, Moyer et al. 1999). In einigen klinischen Studien zumindest konnte ein signifikanter Vorteil für eine zusätzliche Durchführung einer Medikamentenspiegelbestimmung neben einer Resistenzanalyse gezeigt werden (Durant et al. 2000).

Somit kann ein einfaches Model für ein virologisches Therapieversagen abgeleitet werden: Die Substanzspiegel sind aufgrund mangelnder Compliance oder anderer Gründe erniedrigt, die suboptimale Wirkstoffkonzentration ermöglicht eine Virusreplikation unter substanzgesteuertem Selektionsdruck, es kommt zur Bildung von substanzspezifischen Resistenzen und die Viruslast steigt weiter an. Um diesen Circulus vitiosus zu durchbrechen, benötigt man eine Umstellung der antiretroviralen Therapie auf noch wirksame Substanzen.

2.11. Das Expertenratsystem Radata

Aufgrund der Komplexität des Krankheitsgeschehens bei der HIV-Infektion und der damit verbundenen Faktoren die es zu berücksichtigen gilt, ist eine erfolgreich Umstellung einer antiretroviralen Therapie sehr anspruchsvoll und kann im klinischen Alltag häufig nur realisiert werden, wenn man in diesem Fachgebiet spezialisiert ist oder wenn man auf spezialisierte Unterstützung zurückgreifen kann.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass antiretrovirale Therapieumstellungen dann besonders erfolgreich sind, wenn sie auf dem kombinierten Einsatz von Expertenräten, genotypischen Resistenzanalyse (RA) und therapeutischem Drugmonitoring (TDM) (Panidou et al. 2004, Tural et al. 2002, Vray et al. 2003). Diese Ergebnisse haben dazu geführt, dass das Internet-basierte Expertenratsystem Radata aufgebaut wurde, mit dem dieses Setting für den klinischen Alltag zur Verfügung gestellt wird.

Radata bietet die Möglichkeit patientenindividuelle Daten bestehend aus demografischen und anamnestischen Angaben, einer HIV-spezifischen Anamnese, den Ergebnissen durchgeführter HIV-Resistenzanalysen und

therapeutischer Drugmonitorings und Angaben zur Compliance durch den Patienten in einer Online-Datenbank zu dokumentieren und bei Bedarf eine Therapieempfehlung zur Umstellung der antiretroviralen Therapie des Patienten durch ausgewiesene Experten in der Behandlung der HIV-Infektion zu erhalten. Dieses Expertenratsystem besteht seit 2002 und wurde in der Folge mehrfach den geänderten Anforderungen angepasst. Radata ist ein auf einer relationalen Datenbank beruhendes Online-Dokumentationssystem, das auch nach Rekrutierung eines Patienten eine fortlaufende Dokumentation zulässt. Im Verlauf der Dokumentation kann bei wiederholt auftretendem Therapieversagen nach Eingabe der erforderlichen Daten eine erneute Expertenempfehlung angefordert werden (Paech et al. 2002).

Das Dokumentationssystem hat den Charakter einer Patientenkohorte und ist hierfür durch die zuständigen Datenschutzgremien der Stadt Hamburg und die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg begutachtet worden. Die Patienten werden vor Rekrutierung in das System entsprechend den Datenschutzbestimmungen und den Bestimmungen zur Good Clinical Practice aufgeklärt und geben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an Radata. Dieses Einverständnis kann von den Patienten jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

Aktuell sind für das Radata-System 101 Behandlungszentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz registriert. Die geografische Verteilung der Behandlungszentren ist in Abbildung 4 dargestellt.

Bis zum Stichtag 31.12.2010 waren 809 Patienten in Radata rekrutiert. Für diese 809 Patienten wurden 984 Resistenzanalysen und 783 Messungen von Medikamentenspiegeln eingegeben. Für 744 Patienten wurden Expertenräte zur Umstellung der antiretroviralen Therapie erteilt. Bei 728 Patienten wurde eine Therapieumstellung nach erteilten Expertenräten dokumentiert. Für diese 728 Patienten wurden 3227 Follow-up Dokumentationen mit kumulativ 917 Beobachtungsjahren in der Datenbank dokumentiert.

Aufgrund der Vielzahl der rekrutierten Patienten ist es möglich aus dem Datensatz Analysen zu generieren, die spezielle Fragestellungen beantworten können. Die hier vorgelegte Untersuchung wurde mit Hilfe dieses Systems und

der damit dokumentierten Daten durchgeführt.

Abbildung 3: Schematische Übersicht über das Ratada-System

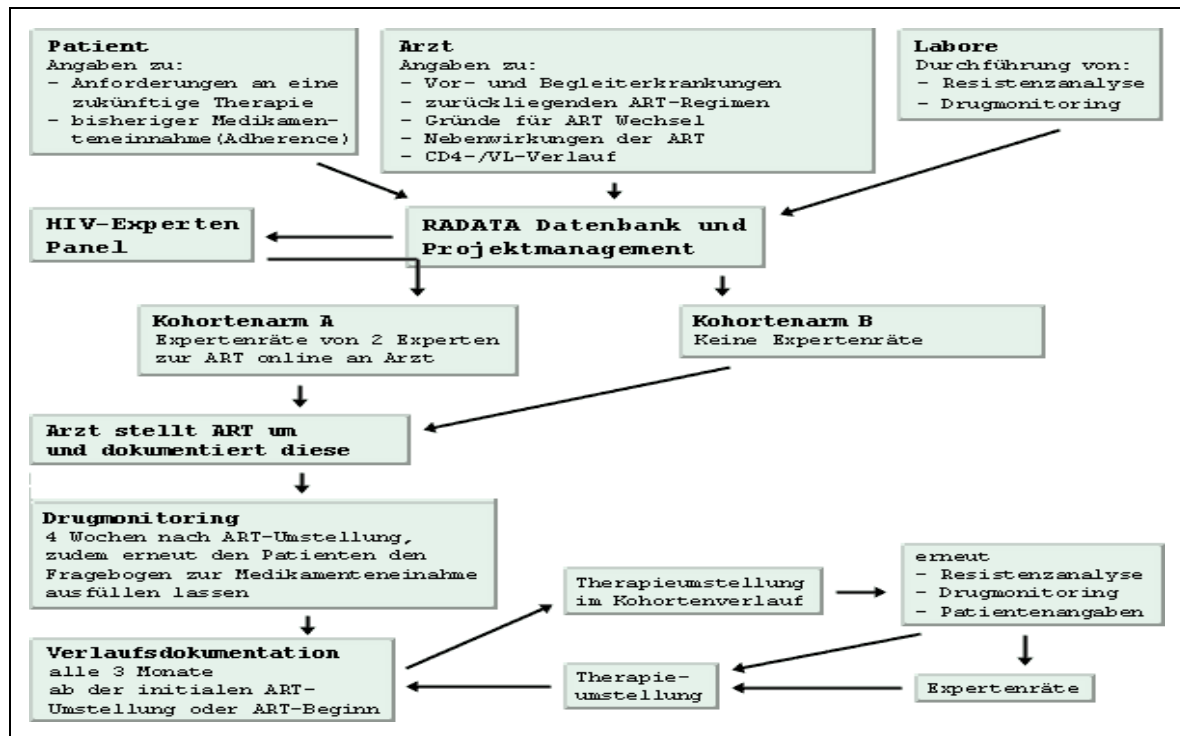


Abbildung 4: Geografische Verteilung der an Radata beteiligten Zentren



Legende

	1 Zentrum
	2 Zentren
	3 Zentren
	≥ 4 Zentren

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenrekrutierung und Datenerhebung

Patienten werden entsprechend den Vorgaben des Radata-Systems rekrutiert (siehe vorheriger Abschnitt). Hierfür dokumentiert der behandelnde Arzt die Anamnese des Patienten mit Angaben zu demografischen Daten wie Geburtsjahr, Größe und Gewicht, Angaben zur Erstdiagnose der HIV-Infektion und zum Transmissionsweg. Weiter werden das aktuelle CDC-Stadium und gegebenenfalls die HIV-assoziierten oder AIDS-definierenden Erkrankungen mit Datum der Erstmanifestation erfragt. Daten zu relevanten Begleiterkrankungen und zu -medikationen werden ebenso erhoben, wie Angaben zu aktuellen Laborparametern, die eine Einschätzung zum Zustand der Erythropoese, der Leber- und Nierensituation und des Cholesterin-Stoffwechsels erlauben. Diese Daten werden nicht in numerischen Werten dargestellt, sondern anhand der WHO-Klassifikation der *Common Toxicity Criteria (CTC)* mit von der Norm abweichenden Werten in WHO-Graden 0 – 3 erfasst (Tab 5) (NIH 2010).

In einem weiteren Schritt gibt der Behandler die ihm bekannten antiretroviralen Therapieregime des Patienten ein, die dieser vor Rekrutierung in Radata bereits erhalten hat. Weiter werden alle bekannten Laborwerte zu CD4-Lymphozyten und HI-Viruslast dokumentiert.

In dem nachfolgenden Schritt gibt der Behandler an, ob eine Resistenzanalyse und ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen bzw. eingegeben werden soll. Außerdem händigt der Arzt seinem Patienten einen Fragebogen zur Medikamenteneinnahme aus, die dieser ausfüllen und direkt an die Projektkoordination senden soll.

Im nächsten Schritt geben die beteiligten Labore die Ergebnisse der Resistenzanalyse und des Drugmonitoring via Internet in die dafür vorgesehenen Dokumentationsmasken ein. Die Angaben des Patienten zur Medikamenteneinnahme wird – sobald der Erhebungsbogen bei der Projektkoordination eingetroffen ist – durch diese in das System eingegeben. Die vorliegenden Daten werden dann zwei Experten zur Begutachtung

freigeschaltet. Diese geben ihre Empfehlungen via Internet in das Online-System ein. Die Expertenräte werden dann dem behandelnden Arzt zugänglich gemacht, der drauf basierend die Therapie umstellen kann und dieses im System dokumentiert. Das System sieht vor, dass der Arzt nachfolgend die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen in Dreimonatsintervallen dokumentiert.

Tab. 5 Bewertung von Laborwerten nach Common Toxicity Criteria (CTC)

WHO-Toxizitätsgrad	Laborwert	Laborwert im Verhältnis zu Normalwerten
0	normal	0 - 1.0 x *
1	erhöht	1.25 x - 2.5 x *
2	erhöht	2.5x - 5x *
3	erhöht	> 5x *
* x Vielfaches der oberen Normalwerte		

3.2. Patientenauswahl für die Auswertung

Aus der vorhandenen Radata Datenbank wurden die Daten von Patienten für die Untersuchung verwendet, die zum Zeitpunkt der Anforderung einer Expertenempfehlung mindestens mit drei vorangegangenen antiretroviralen Therapieregimen behandelt wurden. Hierbei sollten die Patienten mit Medikamenten aus mindestens drei therapeutischen Klassen – NRTI, NNRTI und PI – behandelt worden sein. Weitere Voraussetzung war, dass bei den Patienten zum Zeitpunkt der Expertenrat-Erteilung eine HIV-1 Viruslast im Blut nachweisbar war. Darüber hinaus musste für jeden Patienten für einen Zeitpunkt vor dem Expertenrat mindestens einer HIV-Resistenzanalyse dokumentiert sein. Lagen mehrere Analysen für einen Patienten vor, wurde nur die letzte vor Erteilung des Expertenrates zur Auswertung herangezogen. Bezüglich der Anzahl der CD4-positiven Lymphozyten und der Höhe der HI-Viruslast gab es keinerlei Restriktionen, einzig die oben erwähnte Nachweisbarkeit der Viruslast musste gegeben sein.

In die Auswertung wurden nur die Daten von Patienten einbezogen, für die mindestens eine HIV-Viruslast und / oder ein Wert der CD4-positiven Lymphozyten nach Therapieumstellung dokumentiert war. Die Follow-up Zeitpunkte lagen alle drei Monate ab erfolgter Umstellung der antiretroviralen Therapie.

3.3. Laborergebnisse

Die Bestimmung der HIV-1 Viruslasten und die Messungen der CD4-positiven Zellen erfolgten in den von den teilnehmenden Zentren beauftragten lokalen Laboren nach Standardmethoden. Die Resistenzanalysen wurden ebenfalls von den beteiligten Zentren in Auftrag gegeben. Hierbei bestand die Besonderheit, dass die untersuchenden Labore die Ergebnisse der Analyse, d.h. die ermittelten Mutationen und / oder die viralen Gensequenzen und die Interpretationen der Ergebnisse direkt unter Umgehung der beauftragenden Behandlungszentren in das Radata Datenbanksystem eingeben konnten.

3.4. Interpretation der HIV-Resistenzanalysen

Für die Interpretation von genotypischen HIV-Resistenzanalysen stehen derzeit mehrere Interpretationsmodelle zur Verfügung. Diese basieren auf der quantitativen Bewertung einzelner gefundener Genmutationen nach einem Punktesystem bezogen auf die Relevanz eines Suszeptibilitätsverlustes der untersuchten Viruspopulation gegenüber einem Medikament. Zur abschließenden Bewertung der Resistenzsituation gegenüber einer antiretroviralen Substanz erfolgt eine Addition der Punkte. Diese errechneten Punktwerte sind in den unterschiedlichen Resistenzanalyse-Systemen unterschiedlichen Resistenzinterpretationen zugeordnet.

Für die in dieser Untersuchung durchgeführten Resistenzanalysen wurde als einheitliches Interpretationssystem die *Stanford University HIV Drug Resistance Database* mit dem Interpretationsprogramm *HIVdb program* verwendet, das im Internet unter <http://hivdb.stanford.edu/> aufgerufen werden kann. Um eine homogene Bewertung aller verfügbaren Resistenzanalysen zu gewährleisten, wurde unabhängig von dem Datum der Durchführung der

Resistenzanalyse das Interpretationsprogramm in der Version vom Januar 2009 eingesetzt.

Das Stanford Algorithmus System bewertet, wie bereits oben erwähnt, einzelne Mutationen nach einem vorher festgelegten Punktwert. Daraus ergeben sich für die bekannten Mutationen in den einzelnen Virusgenabschnitten Score-Tabellen, die auf der Webseite des Interpretationssystems einsehbar sind (hivdb.stanford.edu/pages/drugSummaries.html). Nach Addition der Punkte für die einzelnen Mutationen ergibt sich eine Punktsumme, die zu einer Schätzung der phenotypischen Resistenz des Virus gegenüber den antiretroviralen Medikamenten führt. Hierbei werden im Stanford-System die folgenden Suszeptibilitätseinschätzungen zu Grunde gelegt: 0 bis 9 Punkte: sensitiv, keine verminderte Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp; 10 bis 14 Punkte: potentielle low-level Resistenz, das Virus ist vermutlich voll sensitiv, aber es bestehen Mutationen, die eine vorübergehende Exposition mit der untersuchten Medikamentenklasse anzeigen; 15 bis 29 Punkte: low-level Resistenz, Virusisolate dieses Typs haben eine reduzierte in-vitro Medikamenten-Sensitivität und/oder Patienten mit diesem Virus können ein schlechteres virologisches Ansprechen auf eine Therapie haben, verglichen mit einer Therapie gegen Wildtyp-Virus. 30 bis 59 Punkte: intermediäre Resistenz, bei diesem Genotyp besteht ein höherer Grad der Resistenz als bei low-level Resistenz, aber ein niedriger als bei einer high-level Resistenz; ≥ 60 Punkte: Dieser Genotyp zeigt in-vitro die höchsten Raten von Medikamentenresistenz und/oder Patienten mit diesen Isolaten haben im Allgemeinen nur ein sehr geringes oder kein virologisches Ansprechen auf die Behandlung (Tab. 6) (hivdb.stanford.edu/pages/asi/releaseNotes: 3.5 ARV Resistance Estimates).

Tabelle 6: Übersicht über die in der Stanford Datenbank definierten Resistenzlevels (Quelle:<http://hivdb.stanford.edu/pages/asi/releaseNotes>: 3.5 ARV Resistance Estimates)

Level 1, sensitiv	Isolate dieses Typs haben keine verminderte Suszeptibilität gegen Medikament gezeigt	0 – 9 Punkte
Level 2, potentiell geringe Resistenz	Isolate dieses Typs haben Mutationen, die alleine noch keine Resistenz verursachen aber eine mögliche vorherige Selektionierung des Medikamentes andeuten	10 – 14 Punkte
Level 3, leichtgradige Resistenz	Isolate dieses Typs haben eine reduzierte in vitro Suszeptibilität gegen das Medikament und/oder Patienten mit Viren dieses Genotypes können ein suboptimales Ansprechen auf Therapie haben	15 – 29 Punkte
Level 4, mittelgradige Resistenz	Dieser Genotyp bietet einen Grad an Medikamentenresistenz der grösser als leichtgradige Resistenz aber kleiner als hochgradige Resistenz ist	30 – 59 Punkte
Level 5, hochgradige Resistenz	Dieser Genotyp ist vergleichbar mit Isolaten, die die höchste in vitro Resistenz aufweisen und/oder Patienten mit Viren dieses Genotypes haben im allgemeinen einen schlechtes oder kein Ansprechen auf Therapie	≥ 60 Punkte

Aufgrund der zwar in der Theorie klaren, für die Praxis aber doch zu unscharfen Definition der Grenzen, bei denen ein Medikament nicht mehr mit der Aussicht auf virologischen Erfolg eingesetzt werden kann, wurde für diese Arbeit eine Definition gewählt, bei der man die Suszeptibilität des Virus gegenüber einem Medikament noch klar annehmen kann: Punktwerte unter 15 in der Stanford Analyse (s.o.) gelten hierbei als sensitiv. Zeigte ein Virus eine höhere Punktzahl bezüglich eines Medikamentes, wurde hierfür eine Resistenz angenommen, die klinisch nicht mehr zu einem vollständigen virologischen Ansprechen führte.

3.5. AIDS-definierende Erkrankungen im Verlauf der Untersuchung

Im Rahmen von Radata sollten routinemäßig Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden. Hierbei wurden, wie oben erwähnt, Laborparameter und klinisch relevante Ereignisse dokumentiert. Hierzu gehörten auch HIV-assoziierte und AIDS-definierende Erkrankungen, die im Verlauf neu auftraten. Für diese Arbeit wurden die AIDS-definierenden Erkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv erfasst und deskriptiv analysiert.

3.6. Wiederholte Therapieumstellungen

Da es sich bei dem Radata-System um eine Kohorte mit fortlaufender Dokumentation handelt, besteht auch die Möglichkeit im Verlauf weitere Therapieumstellungen zu initiieren bzw. zu dokumentieren. Hierfür kann der Behandler einen erneuten Zyklus mit Anforderung einer Resistenzanalyse, ggf. eines Drugmonitorings und einer Complianceerhebung des Patienten beginnen. Dabei steht ihm auch die Anforderung einer erneuten Expertenempfehlung zur Verfügung. In diesem Fall soll der Behandler die Therapieumstellung genauso dokumentieren, wie er dies bei der Erstrekutierung des Patienten gemacht hat. Ist dem Behandler keine Möglichkeit zur Initiierung eines kompletten neuen Zyklus gegeben oder meint er keine erneute Expertenempfehlung zu benötigen, so besteht darüber hinaus die Möglichkeit im Rahmen der regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen anzugeben, ob und wenn ja wie die antiretrovirale Therapie des Patienten seit der letzten Dateneingabe geändert wurde. Sowohl der erneute komplette Expertenrat-Zyklus, als auch die über das Follow-up

dokumentierten Therapieänderungen wurden für die Auswertung der Daten berücksichtigt.

3.7. Datenmanagement

Die Radata-Systemdatenbank, die über online auszufüllende Datenmasken von den Teilnehmern benutzt wird, basiert auf der Open-Source Software-Lösung MySQL in der Version 4.1.15 (www.mysql.de, 2010).

Das Radata-System wurde von Beginn an in enger Absprache mit der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg und dem Hamburger Datenschutzbeauftragten entwickelt und programmiert. Es entspricht den Auflagen der lokalen Behörden ebenso wie der Deklaration von Helsinki zur guten klinischen Praxis in Studien (World Medical Association 1964, Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2004).

3.8. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Baseline-Daten erfolgte deskriptiv. Primäre Endpunkte für Analyse waren die Veränderung der HIV-Viruslast und der CD4-positiven Lymphozyten im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.

Zur vertiefenden Analyse wurden die Patienten in Subgruppen bezüglich der vorangegangenen antiretroviralen Therapieregime und der Anzahl der als aktiv bewerteten Medikamente in der neu verordneten Medikamentenkombination eingeteilt. Weiter gab es eine Stratifizierung hinsichtlich der Ausgangsviruslast und der initialen CD4-positiven Lymphozyten. Zur Korrelierung der Ergebnisse der Untergruppen wurde ein lineares Regressionsmodell benutzt.

Alle Auswertungen wurden soweit möglich sowohl als *As-treated* Analyse, als auch als *Intent-to-treat* Analyse ausgeführt. Bei den *Intent-to-treat* Berechnungen wurden die letzten zur Verfügung stehenden Werte auch in zeitlich späteren Auswertungen weitergetragen, soweit keine neuen Werte vorlagen (Modus: *last observation carried forward*; *LOCF*).

Über diese statistisch-rechnerische Auswertung hinaus wurden die Therapieanbrüche bzw. erneuten Änderungen der antiretroviralen Medikation erfasst und deskriptiv analysiert.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

4.1.1. Geschlecht und Alter

Entsprechend den zuvor beschriebenen Einschlusskriterien wurden 181 Patienten aus dem Radata-System identifiziert und in diese Untersuchung integriert. Hierbei handelte es sich um 147 (81,2 %) männliche und 34 (18,8 %) weibliche Patienten.

Das mittlere Alter aller Patienten bei Einschluss in Radata betrug 42,79 Jahre (Median 41,92 Jahre; Range 11,75 – 72,0 Jahre; Standardabweichung 10,34). Bei den weiblichen Patienten betrug das mittlere Alter 35,26 Jahre (Median 35,67 Jahre; Range 11,75 – 56,58 Jahre; Standardabweichung 8,78). Die männlichen Patienten waren im Mittel 44,53 Jahre alt (Median 43,17 Jahre, Range 19,42 – 72,0 Jahre, Standardabweichung 9,89). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Übersicht über Geschlechts- und Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten (n=181)

Alter (Jahre)	Gesamt (n = 181)	Männlich (n = 147; 81,2%)	Weiblich (n = 34, 18,8%)
Mittelwert	42,79	44,53	35,26
Median	41,92	43,17	35,67
Minimum	11,75	19,42	11,75
Maximum	72,0	72,0	56,68
Standardabweichung	10,34	9,89	8,78

4.1.2. Immunologische Situation der Patienten bei Einschluss gemessen an den CD4-Lymphozyten

Bei den Patienten, die in dem Radata-System für diese Untersuchung identifiziert wurden, gab es keine Beschränkungen bezüglich der immunologischen Kompetenz, repräsentiert durch die CD4-positiven Lymphozyten. Daher befanden sich sowohl Patienten mit niedrigen als auch hohen CD4-Zellzahlen in der Auswertung. Die mittlere Zahl der CD4-Lymphozyten betrug für alle 181 Patienten 298c/µl (Median 309c/µl, Range 5 – 910 c/µl; Standardabweichung 200).

Für die 147 männlichen Patienten betrug die mittlere Zahl der CD4-Lymphozyten 309c/µl (Median 298c/µl, Range 8 - 910 c/µl; Standardabweichung 203). Bei den weiblichen Patientinnen lagen die mittleren CD4-Helferzellen bei 307c/µl (Median 305c/µl, Range 5 - 813 c/µl; Standardabweichung 187). Eine Signifikanz bezüglich Geschlecht und CD4-Lymphozyten ließ sich aus diesen Zahlen nicht ableiten (Tabelle 8).

Tabelle 8: Baseline CD4-Lymphozyten der Patienten (n=181)

CD4-Lymphozyten (c/µl)	Gesamt (n = 181)	Männlich (n = 147)	Weiblich (n = 34)
Mittelwert	298	309	307
Median	309	298	305
Minimum	5	8	5
Maximum	910	910	813
Standardabweichung	200	203	187

Wie in der obigen Tabelle dargestellt unterscheidet sich die immunologische Verteilung der Patienten hinsichtlich Geschlecht nicht. Im Gesamtkollektiv bestanden aber durchaus Unterschiede hinsichtlich der immunologischen Kompetenz. Die Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten in verschiedene Gruppen hinsichtlich der Anzahl der absoluten CD4-Lymphozyten.

Tabelle 9: Verteilung der CD4-Lymphozyten der Patienten (n=181)

n = 181	absolut	Prozentual
CD4 > 500 c/μl	33	18,2
CD4 350 c/μl – 500 c/μl	44	24,3
CD4 200 c/μl – 350 c/μl	38	21,0
CD4 100 c/μl – 200 c/μl	36	19,9
CD4 50 c/μl – 100 c/μl	11	6,1
CD4 < 50 c/μl	19	10,5

4.1.3. Virologische Situation der Patienten bei Einschluss gemessen an der HI-Viruslast

Ein Auswahlkriterium zum Einschluss in diese Untersuchungen war eine messbare Viruslast als Ausdruck eines virologischen Versagens.

Die mittlere Viruslast betrug 90.907 Kopien/ml Serum (Median 8000 Kopien/ml, Range 75 – 3.480.000 Kopien/ml; Standardabweichung 304.953).

Für die 147 männlichen Patienten betrug die mittlere Viruslast 93.121 (Median 8300 Kopien/ml, Range 75 – 3.480.000 Kopien/ml; Standardabweichung 323.318). Bei den weiblichen Patientinnen lag die mittlere Viruslast bei 81.337 (Median 3950 Kopien/ml, Range 155 – 980.000 Kopien/ml; Standardabweichung 207.356). Eine Signifikanz bezüglich Geschlecht und HI-Viruslast ließ sich aus diesen Zahlen nicht ableiten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Baseline Viruslasten der Patienten (n=181)

HI-Viruslast (Kopien/ml)	Gesamt (n = 181)	Männlich (n = 147)	Weiblich (n = 34)
Mittelwert	90.907	93.121	81.337
Median	8000	8300	3950
Minimum	75	75	155
Maximum	3.480.000	3.480.000	980.000
Standardabweichung	304.953	323.318	207.356

Entsprechend den CD4-Lymphozyten zeigt die Tabelle 11 die gruppenweise Verteilung der Patienten nach Höhe der Viruslast. Hierbei ist ersichtlich, dass die Verteilung der Ausgangsviruslasten sich über die gesamte Bandbreite von unter 100 Kopien pro Milliliter Serum bis hin zu mehreren Millionen Kopien erstreckte. Es hatten etwa gleich viele Patienten eine niedrige Viruslast mit weniger als 1000 Kopie/ml (n=32) wie eine hohe Viruslast mit mehr als 100.000 Kopien/ml (n=33).

Tab 11: Verteilung der Patienten nach Höhe der initialen HI-Viruslast

n = 181	absolut	prozentual
VL Nachweisgrenze – 100 Kopien/ml	4	2,2
VL > 100 Kopien/ml– 1.000 Kopien/ml	28	15,5
VL > 1.000 Kopien/ml – 10.000 Kopien/ml	67	37,0
VL > 10.000 Kopien/ml – 100.000 Kopien/ml	49	27,1
VL > 100.000 Kopien/ml	33	18,2

4.1.4. Antiretrovirale Vorbehandlung der Patienten bei Einschluss

Ein Einschlusskriterium für die vorliegende Untersuchung war eine antiretrovirale Vorbehandlung der Patienten mit mindestens drei unterschiedlichen Therapieregimen. Damit wurde sichergestellt, dass das untersuchte Patientenklientel mindestens in der vierten Therapielinie war und sich nach internationalem Konsens in einer Salvage-Situation bezüglich der zur Verfügung stehenden Optionen befand.

Als Ergebnis der Datenauswertung zeigte sich, dass die 181 Patienten des Gesamtkollektivs im Mittel 7,3 vorhergehende ART-Regime vor Einschluss in die Auswertung erhalten hatten (Median 7; Range 3 – 23; Standardabweichung 3,48).

Die 147 Männer waren im Mittel mit 7,4 ART-Regimen vorththerapiert (Median 7; Range 3 – 23; Standardabweichung 3,58). Die 34 Frauen hatten vor Einschluss 6,7 Vorregime im Mittel (Median 6; Range 3 – 14; Standardabweichung 2,94).

Tabelle 12: Anzahl Vorththerapien der Patienten (n=181)

Vorththerapien (n)	Gesamt (n = 181)	Männlich (n = 147)	Weiblich (n = 34)
Mittelwert	7,3	7,4	6,7
Median	7	7	6
Minimum	3	3	3
Maximum	23	23	14
Standardabweichung	3,48	3,58	2,94

4.2. Empfindlichkeit gegenüber antiretroviralen Medikamenten

Da die Patienten für die vorliegende Untersuchung vorbehandelt waren und ein weiteres Einschlusskriterium eine nachweisbare HI-Viruslast war (siehe Tab.10), war davon auszugehen, dass sich unter einem medikamentösen Selektionsdruck diverse Resistenzmutationen gebildet hatten, die die Viren gegen die aktuellen und ggf. auch gegen früher eingenommene antiretrovirale Medikamente resistent machten. Für die eingeschlossenen Patienten wurde untersucht, gegen wie viele der theoretisch zur Verfügung stehenden antiretroviralen Medikamente, der zuletzt eingesetzten, der von den Experten im Expertenrat empfohlenen und der tatsächlich nach Umstellung eingesetzten Substanzen eine Empfindlichkeit (Suszeptibilität) des jeweiligen Virus bestand.

4.2.1. Empfindlichkeit gegenüber antiretroviralen Medikamenten bei Einschluss

Für das Gesamtkollektiv der Patienten ergab sich auf Basis der letzten vor Einschluss in das Radata-System durchgeführten HIV-Resistenzanalyse, dass im Mittel 0,61 Substanzen der bestehenden ART als wirksam gegen das jeweils gefundene Virus eingestuft wurden (Median 0; Range 0 – 5; Standardabw. 1,16). Für Substanzen aus der Gruppe der NRTI bestand eine Empfindlichkeit für im Mittel 0,33 Substanzen (Median 0; Range 0 – 3; Standardabweichung 0,68); in der Gruppe der NNRTI wurden im Mittel 0,02 Substanzen als wirksam eingestuft (Median 0; Range 0 – 1; Standardabw. 0,15); für die Proteasehemmer galten im Mittel 0,27 Substanzen als virustatisch wirksam (Median 0; Range 0 – 2; Standardabw. 0,61). Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten bezogen auf die Anzahl der jeweiligen Medikamente.

Tabelle 13: Anzahl wirksamer Substanzen der bei Einschluss verordneten ART-Regime bei den Patienten (n=181)

Aktive Substanzen	Alle ART-Subst. der Gruppen NRTI, NNRTI, PI	NRTI	NNRTI	PI
Mittel	0,61	0,33	0,02	0,27
Median	0	0	0	0
	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)
0	132	143	177	149
1	16	18	4	16
2	12	19	0	16
3	14	1	0	0
≥ 3	21	0	0	0
≥ 5	0	0	0	0
≥ 10	0	0	0	0

4.2.2. Zur Verfügung stehende antiretrovirale Medikamente bei Einschluss

Wie im obigen Abschnitt dargestellt wurden bei den Patienten im Mittel weniger als eine aktive Substanz im letzten ART Regime vor Umstellung eingesetzt.

Dies resultierte zum einen daraus, dass sich eine Sensitivität des Virus gegenüber mehreren Substanzen einer Klasse zeigte, aber nur eine Substanz aus der jeweiligen Klasse verordnet wurde, wie es dem Therapieprinzip einer divergenten antiretroviralen Therapie entspricht; zum anderen wurden aufgrund von Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder anderen patientenbezogenen Gründen nicht alle zur Verfügung stehenden Substanzen eingesetzt.

Insgesamt wären bei den untersuchten Patienten im Median 1 Substanzen einsetzbar gewesen (Mittelwert 5,34; Range 0 – 13; Standardabweichung 6,65).

Tabelle 14 zeigt einen Überblick über die Gruppeneinteilung:

Tabelle 14: Anzahl theoretisch wirksamer Substanzen unter Ausschluss patientenbezogener* Faktoren (n=181)

Aktive Substanzen	Alle ART-Subst. der Gruppen NRTI, NNRTI, PI	NRTI	NNRTI	PI
Mittel	5,34	1,74	0,75	2,84
Median	1	0	0	0
	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)
0	88	117	134	113
1	5	7	3	4
2	6	13	0	5
3	10	10	44	2
>3	2	44	0	0
>5	22	0	0	59
>10	48	0	0	0

*patientenbezogene Faktoren: bestehende Begleiterkrankungen, Toxizitäten die den Einsatz einer Substanz verhindern; bekannte Aversion oder Unverträglichkeiten seitens des Patienten bezüglich einer Substanz. Andere therapielimitierende Faktoren wie Complianceprobleme, die den Einsatz bestimmter Substanzen unmöglich machen.

4.2.3. Empfindlichkeit gegenüber durch Experten empfohlene Substanzen

Im Rahmen von Radata erteilen ausgewählte Experten eine Therapieempfehlung auf Basis der anamnestischen Daten des Patienten und den vorliegenden Resultaten der Resistenzanalysen. Hierbei hatten die Experten für die untersuchten Patienten theoretisch die in der Tabelle 14 aufgelistete Anzahl von virologisch aktiven Substanzen zur Verfügung. Aufgrund der anamnestischen Daten oder Vortherapien relativierte sich diese Anzahl jedoch.

So empfahlen die Experten im Median 0 aktive Substanzen (Mittelwert 0,87; Range 0 – 4; Standardabweichung 1,19). Die tabellarische Übersicht für die insgesamt empfohlenen aktiven Substanzen und für die einzelnen Gruppen der NRTI, NNRTI und PI erfolgt in Tabelle 15.

Tabelle 15: Anzahl wirksamer Substanzen in den Expertenräten (n=362)

Aktive Substanzen	Alle ART-Subst. der Gruppen NRTI, NNRTI, PI	NRTI	NNRTI	PI
Mittel	0,87	0,48	0,04	0,35
Median	0	0	0	0
	Expertenräte (n=)	Expertenräte (n=)	Expertenräte (n=)	Expertenräte (n=)
0	214	260	346	256
1	46	36	16	87
2	42	61	0	19
3	55	4	0	0
>3	5	1	0	0

4.2.4. Empfindlichkeit gegenüber neu verordneten Substanzen

Entsprechend den vorher beschriebenen Ausgangsbedingungen setzten die Behandler bei den eingeschlossenen Patienten in der neu verordneten antiretroviralen Therapie insgesamt 0 aktive Substanzen im Median ein (Mittelwert 1,02, Range 0 – 5; Standardabweichung 1,55). Von den NRTI wurden im Median 0 aktive Substanzen verordnet (Mittelwert 0,49; Range 0 – 3; Standardabweichung 0,86), aus der Gruppe der NNRTI waren im Median 0 Substanzen aktiv (Mittel 0,04, Range 0 – 1; Standardabweichung 0,19) und von den PI kamen im Median ebenfalls 0 aktive Substanzen zum Einsatz (Mittelwert 0,49; Range 0 – 3; Standardabweichung 0,89). Die detaillierte Übersicht hierzu ist in Tabelle 16 einzusehen.

Tabelle 16: Anzahl wirksamer Substanzen in den Verordnungen (n=181)

Aktive Substanzen	Alle ART-Subst. der Gruppen NRTI, NNRTI, PI	NRTI	NNRTI	PI
Mittel	1,02	0,49	0,04	0,49
Median	0	0	0	0
	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)
0	119	133	174	135
1	8	12	7	9
2	12	32	0	31
3	18	4	0	6
>3	24	4	0	6

4.3. Subgruppenidentifizierung

4.3.1 Subgruppeneinteilung nach Anzahl vorhergehender Therapieregime

Die Voraussetzungen für diese Untersuchung sahen vor, dass die auszuwertenden Patienten bei Einschluss mindestens drei vorhergehende antiretrovirale Therapieregime erhalten haben mussten. Wie Tabelle 12 darstellt, ist dies bei allen Patienten der Fall; es wurden sogar im Median 7 ART-Regime vor Einschluss in die Untersuchung verordnet. Der Range variierte von 3 – 23 Regimen.

Um eine Differenzierung hinsichtlich der Vorbehandlung der Patienten vorzunehmen und so eine Vergleichsmöglichkeit zum Einfluss der Anzahl antiretroviraler ART-Regime auf den Therapieerfolg zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv in drei Subgruppen unterteilt. Diese umfassten Patienten mit drei bis einschließlich fünf Vortherapien, Patienten mit sechs bis einschließlich acht Vortherapien und mit neun und mehr Vorbehandlungen. In den Gruppen befanden sich 62, 68 und 51 Patienten.

In diesen Subgruppen erfolgten die gleichen Differenzierungen hinsichtlich immunologischer und virologischer Parameter wie im Gesamtkollektiv.

4.3.2. Virologische und immunologische Situation nach Anzahl vorheriger ART-Regime

Die Ausgangs-Viruslasten sind in Tabelle 17 dargestellt. Die bei Einschluss in Radata ermittelten CD4-Lymphozyten sind als Übersicht in Tabelle 18 enthalten.

Tabelle 17: Übersicht über die Ausgangs-Viruslasten nach Anzahl der antiretroviralen Vorregime der Patienten (ges. n=181)

HI-Viruslast (Kopien/ml)	Patienten mit 3 – 5 Vorregimen (n = 62)	Patienten mit 6 – 8 Vorregimen (n = 68)	Patienten mit ≥ 9 Vorregimen (n = 51)
Mittelwert	46.144	56.645	191.008
Median	5300	8.150	8220
Minimum	75	90	290
Maximum	484.000	840.000	3.480.000
Standardabweichung	85.519	143.808	534.518

Tabelle 18: Übersicht über die CD4-Lymphozyten der Patienten (n=181)

CD4-Lymphozyten (c/μl)	Patienten mit 3 – 5 Vorregimen (n = 62)	Patienten mit 6 – 8 Vorregimen (n = 68)	Patienten mit ≥ 9 Vorregimen (n = 51)
Mittelwert	340	305	274
Median	311	300	272
Minimum	12	5	8
Maximum	910	780	730
Standardabweichung	201	207	189

4.3.3. Zahl potentiell aktiver Substanzen nach Anzahl vorheriger ART-Regime

Erfahrungsgemäß werden mit zunehmender Dauer der antiretroviralen Therapie und damit verbundener Therapieumstellung immer mehr Resistenzmutationen akkumuliert. Dies führt zu einer immer geringer werdenden Anzahl zur Verfügung stehender aktiver antiretroviraler Substanzen. Für das untersuchte Klientel galt dies sowohl für die zum Zeitpunkt des Einschlusses eingenommen Substanzen, für die unabhängig von weiteren Kofaktoren theoretisch mögliche Anzahl verfügbarer aktiver Substanzen als auch für die nachfolgend verordneten Substanzen. Eine tabellarische Übersicht hierzu wird in den Tabellen 19 bis 21 dargestellt.

Tabelle 19: Anzahl wirksamer Substanzen der bei Einschluss verordneten ART-Regime in den Subgruppen

Aktive Substanzen	Alle Patienten (n=181)	3 – 5 Vorregime (n = 62)	6 – 8 Vorregime (n = 68)	≥ 9 Vorregime (n = 51)
Mittel	0,61	0,76	0,56	0,51
Median	0	0	0	0
	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)
0	132 (73%)	38 (61%)	54 (79%)	40 (78%)
1	16 (9%)	12 (19%)	2 (3%)	2 (4%)
2	12 (7%)	3 (5%)	4 (6%)	5 (10%)
3	14 (8%)	7 (11%)	5 (7%)	2 (4%)
≥3	6 (3%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (4%)
≥5	1 (1%)	0	1 (1%)	0
≥10	0	0	0	0

Tabelle 20: Anzahl theoretisch wirksamer Substanzen unter Ausschluss patientenbezogener Faktoren in den Subgruppen

Aktive Substanzen	Alle Patienten (n=181)	3 – 5 Vorregime (n = 62)	6 – 8 Vorregime (n = 68)	≥ 9 Vorregime (n = 51)
Mittel	5,34	7,06	4,81	3,90
Median	1	8	0,5	0
	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)
0	88 (49%)	25 (40%)	34 (50%)	29 (57%)
1	5 (3%)	1 (2%)	3 (4%)	1 (2%)
2	6 (3%)	0	4 (5%)	2 (4%)
3	10 (6%)	3 (5%)	3 (4%)	4 (8%)
>3	2 (1%)	0	0	2 (4%)
>5	22 (12%)	10 (16%)	9 (13%)	3 (6%)
>10	48 (27%)	23 (37%)	15 (22%)	10 (20%)

Tabelle 21: Anzahl verordneter wirksamer Substanzen in den Subgruppen

Aktive Substanzen	Alle Patienten (n=181)	3 – 5 Vorregime (n = 62)	6 – 8 Vorregime (n = 68)	≥ 9 Vorregime (n = 51)
Mittel	1,02	1,32 Pat.	0,97	0,71
Median	0	0	0	0
	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)	Patienten (n=)
0	119 (66%)	35 (56%)	46 (68%)	38 (75%)
1	8 (4%)	3 (5%)	3 (4%)	2 (4%)
2	12 (7%)	4 (6%)	4 (5%)	4 (8%)
3	18 (10%)	10 (16%)	6 (9%)	2 (8%)
>3	24 (13%)	10 (16%)	15 (22%)	7 (14%)

4.3.4. Subgruppeneinteilung nach Anzahl aktiv getesteter Substanzen

Für eine weitere Einteilung zur Analyse eines Therapieerfolges wurde eine Subgruppeneinteilung vorgenommen, die Patienten gegenüberstellt, die entweder keine oder aber mindestens eine als aktiv getestete Substanz im neuen Therapieregime aufwiesen. Somit konnte insbesondere bei Patienten ohne aktive Substanzen eine mögliche Restwirksamkeit eines Therapieregimes untersucht werden, die nicht direkt auf definierten Resistenzmutationen gegenüber einzelner Substanzen bzw. eines kompletten Regimes beruhte. Von den 181 Patienten hatten 88 Personen laut vorliegender Resistenzanalyse keine aktive Substanz im neu verordneten ART-Regime. 93 Patienten hatten mindestens eine aktive Substanz mit antiretroviraler Potenz. Die immunologischen und virologischen Baseline-Werte der Gruppen sind in Tabelle 22 und 23 aufgelistet.

Tabelle 22: Baseline CD4-Lymphozyten der Patienten (n=181)

CD4-Lymphozyten (c/μl)	Gesamt (n = 181)	Patienten ohne aktive Substanzen (n = 88)	Patienten mit ≥1 aktiven Substanz (n = 93)
Mittelwert	298	297	319
Median	309	283	311
Minimum	5	10	5
Maximum	910	813	910
Standardabweichung	200	203	200

Tabelle 23: Baseline Viruslasten der Patienten (n=181)

HI-Viruslast (Kopien/ml)	Gesamt (n = 181)	Patienten ohne aktive Substanzen (n = 88)	Patienten mit ≥1 aktiven Substanz (n = 93)
Mittelwert	90.907	117.226	22.003
Median	8000	10.900	5600
Minimum	75	155	75
Maximum	3.480.000	3.480.000	840.000
Standardabweichung	304.953	408.741	153.886

4.4. Verlaufsbeobachtung der Patienten

Nach Umstellung der antiretroviralen Therapie im Rahmen des Radata-Systems sollen zu den Patienten regelhaft alle drei Monate Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden. Diese umfassen die Dokumentation der Anzahl der CD4-Helferzellen und der HI-Viruslast. Zusätzlich sollen unerwünschte Ereignisse, mögliche Nebenwirkungen der Medikamente und ggf. Therapieumstellungen dokumentiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die CD4-Lymphozyten, die HI-Viruslasten und die Therapieumstellungen bzw. -abbrüche näher untersucht.

4.4.1. Verlauf der HI-Viruslasten

Ein Einschlusskriterium für diese Untersuchung war, dass für jeden Patienten ein Basiswert zur HI-Viruslast vor und mindestens ein Wert nach Umstellung der antiretroviralen Therapie innerhalb von 12 Monaten vorlag. Die Verlaufsbeobachtungen wurden bis zu 24 Monaten nach Umstellung der Therapie ausgewertet.

Von den 181 eingeschlossenen Patienten hatten 157 eine dokumentierte Viruslast drei Monate nach Umstellung. Für 140 Patienten lagen Viruslastwerte zu Monat sechs nach Umstellung vor; 129 Patienten waren an Monat 9 dokumentiert. Ein Jahr nach Umstellung war die Viruslast für 133 Patienten bekannt; nach zwei Jahren (24 Monate) waren noch für 92 Patienten Laborwerte dokumentiert.

Die mediane Ausgangs-Viruslast aller Patienten betrug, wie bereits oben erwähnt, 8000 Kopien/ml Serum. Dies entspricht $3,9 \log_{10}$ Kopien/ml.

Die Werte für die Monate drei, sechs, neun und zwölf betrugen 800 Kopien/ml, 660 Kopien/ml, 100 Kopien/ml und 800 Kopien/ml Serum ($2,9 \log_{10}$, $2,82 \log_{10}$, $2,0 \log_{10}$, $2,9 \log_{10}$). Bei den verfügbaren Viruslastwerten zu Monat 24 betrug der Median 105 Kopien/ml Serum ($2,02 \log_{10}$). Eine Übersicht über die Werte ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Viruslasten der Patienten im Verlauf (n=181)

HI-Viruslast (log ₁₀ /ml)	Anzahl Patienten (n)	Median	Mittelwert
Baseline	181	3,90	3,96
Monat 3	157	2,90	3,02
Monat 6	140	2,82	2,94
Monat 9	129	2,0	2,5
Monat 12	133	2,9	2,95
Monat 15	121	2,2	2,67
Monat 18	108	2,0	2,62
Monat 21	101	1,9	2,56
Monat 24	92	2,02	2,63

4.4.2. Differenz der HI-Viruslasten im Vergleich zur Baseline

Neben den absoluten Ergebnissen der Viruslasten zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten spielt für die Beurteilung der antiretroviralen Wirksamkeit eines Therapieregimes auch die Differenz der Verlaufsparemeter zu den Ausgangswerte eine wichtige Rolle.

Hierfür gibt es zwei Hauptauswertungsstrategien: zum einen die Berechnung und Darstellung der Werte „wie beobachtet“ bzw. „ wie behandelt“ (as-treated; AT) und zum anderen können die fehlenden Werte von Patienten interpoliert werden. Man spricht dann von „als wenn behandelt wird“ (intent-to-treat; ITT). Für diese Untersuchung wurden beide Auswertungsstrategien nebeneinander durchgeführt.

Die Werte der Differenzen für das Gesamtkollektiv sind in der Tabelle 25 und 26 zusammengefasst.

Tabelle 25: Differenz der Viruslasten zur Baseline im Verlauf (as-treated)

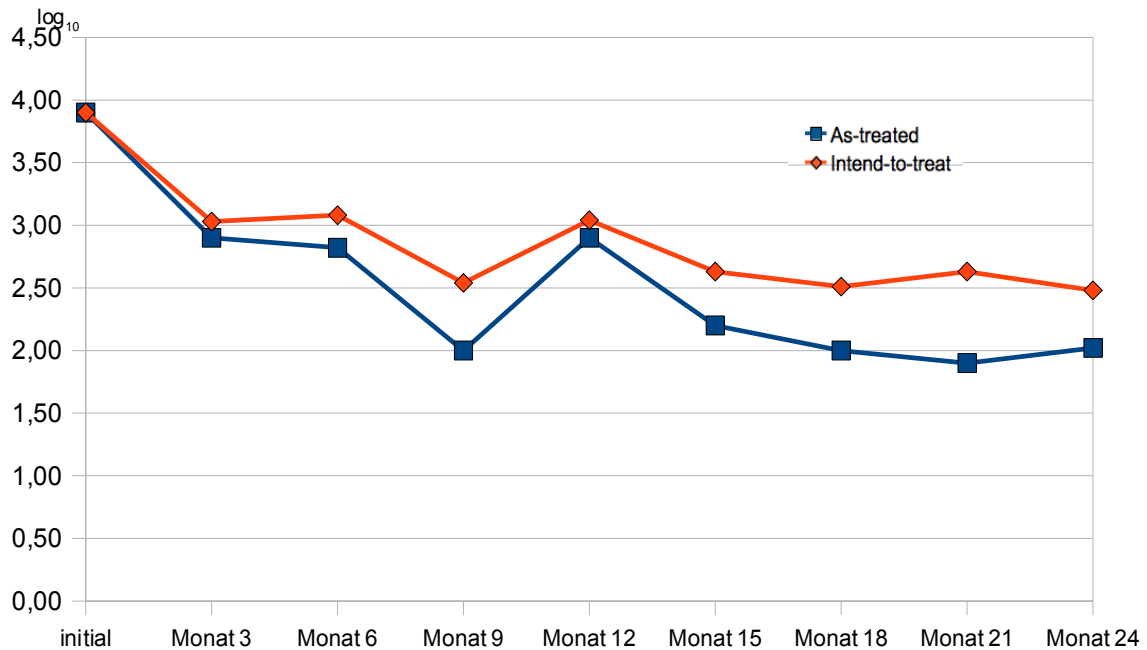
HI-Viruslast (log ₁₀ /ml)	Anzahl Patienten (n)	Median	Mittelwert
Monat 3	157	-0,80	-0,93
Monat 6	140	-0,71	-1,01
Monat 9	129	-1,22	-1,42
Monat 12	133	-0,65	-0,89
Monat 15	121	-1,15	-1,14
Monat 18	108	-1,24	-1,21
Monat 21	101	-1,48	-1,30
Monat 24	92	-1,25	-1,29

Tabelle 26: Differenz der Viruslasten zur Baseline im Verlauf (intend-to-treat)

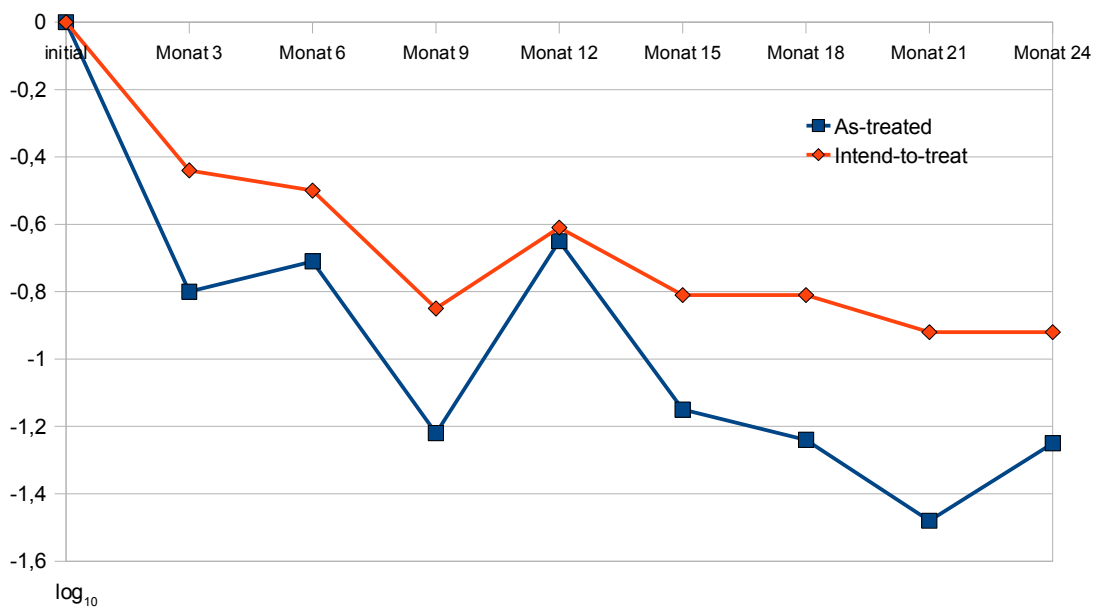
HI-Viruslast (log ₁₀ /ml)	Anzahl Patienten (n)	Median	Mittelwert
Monat 3	181	-0,44	-0,80
Monat 6	181	-0,50	-0,89
Monat 9	181	-0,85	-1,20
Monat 12	181	-0,61	-0,88
Monat 15	181	-0,81	-1,02
Monat 18	181	-0,81	-1,01
Monat 21	181	-0,92	-1,05
Monat 24	181	-0,92	-1,07

Die Höhe der medianen Viruslasten von Baseline bis zu Monat 24 ist in der Grafik 5 dargestellt. Die Differenzen zur Ausgangsviruslast ist in Grafik 6 ersichtlich.

Grafik 5: Verlauf der medianen Viruslast aller Patienten (AT und ITT Analyse)



Grafik 6: Viruslastabfall aller Patienten im Verlauf (AT und ITT Analyse)



4.4.3. Verlauf der CD4-Helferzellen

Neben dem virologischen Ansprechen ist die Entwicklung der immunologischen Kompetenz, repräsentiert durch die CD4-Lymphozyten ein weiterer wichtiger Faktor zur Beurteilung des Therapieerfolges. Dies veranschaulichen die Tabellen 27 bis 29.

Tabelle 27: CD-Lymphozyten im Verlauf (as-treated)

CD4-Lymphozyten (c/μl)	Anzahl Patienten (n)	Median	Mittelwert
Initial	181	298	309
Monat 3	155	323	360
Monat 6	138	320	324
Monat 9	140	308	333
Monat 12	132	315	350
Monat 15	120	368	368
Monat 18	109	328	362
Monat 21	103	343	385
Monat 24	90	319	351

Tabelle 28: Differenz der CD4-Lymphozyten zur Baseline im Verlauf (as-treated)

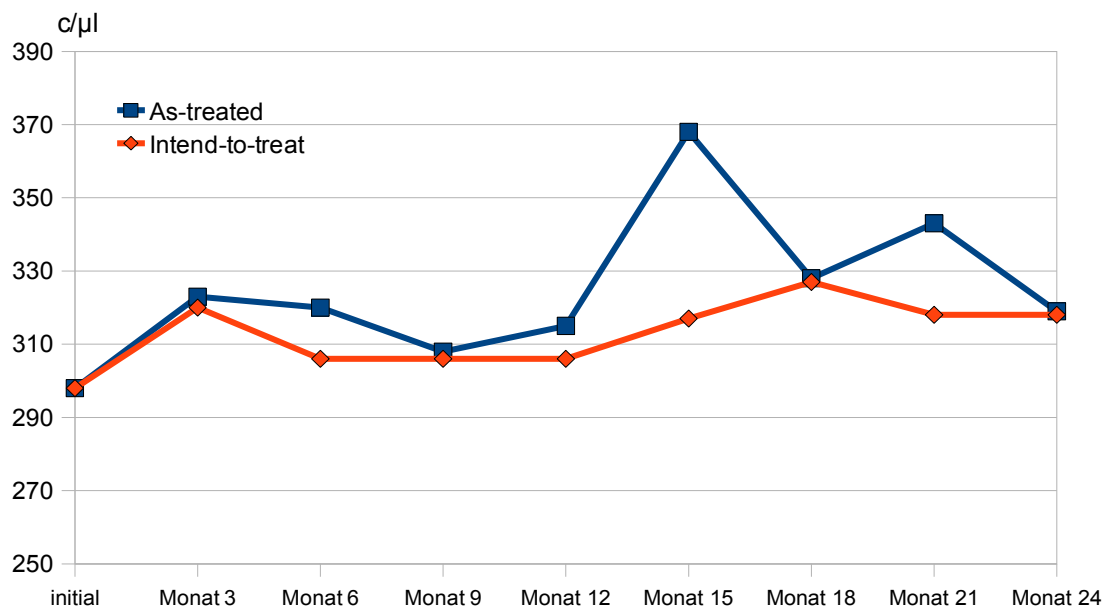
CD4-Lymphozyten (c/μl)	Anzahl Patienten (n)	Median	Mittelwert
Monat 3	155	27	52
Monat 6	138	6	14
Monat 9	140	15	12
Monat 12	132	9	23
Monat 15	120	14	28
Monat 18	109	33	36
Monat 21	103	40	57
Monat 24	90	25	30

Tabelle 29: Differenz der CD4-Lymphozyten zur Baseline im Verlauf (intent-to-treat)

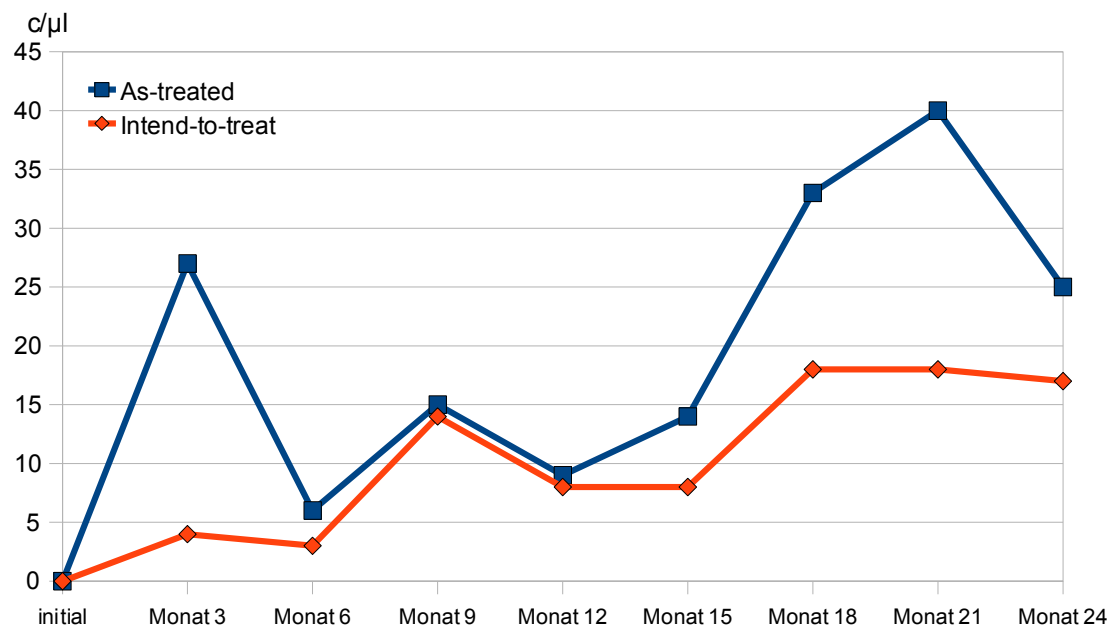
CD4-Lymphozyten (c/μl)	Anzahl Patienten (n)	Median	Mittelwert
Monat 3	181	4	44
Monat 6	181	2	22
Monat 9	181	14	15
Monat 12	181	8	21
Monat 15	181	8	19
Monat 18	181	18	32
Monat 21	181	18	39
Monat 24	181	17	32

Die Höhe der medianen CD4-Lymphozyten von Baseline bis zu Monat 24 ist in der Grafik 7 dargestellt. Die Differenzen zu den Ausgangswerten sind in Grafik 8 ersichtlich.

Grafik 7: Verlauf der medianen CD4-Lymphozyten aller Patienten (AT und ITT Analyse)



Grafik 8: Veränderung der CD4-Lymphozyten aller Patienten im Verlauf (AT und ITT Analyse)



4.4.4. Subgruppenanalyse zum Verlauf der Viruslasten und der CD4-Lymphozyten

Neben den zuvor dargestellten Analysen zum Verlauf der Viruslasten bei den Patienten sind auch die Verläufe für die in Abschnitt 4.3.1. und 4.3.4. definierten Subgruppen von besonderem Interesse.

4.4.4.1. Viruslastverlauf der Patienten nach Anzahl vorheriger ART-Regime

Wie bereits im oben stehenden Abschnitt erwähnt, steigt mit zunehmender Zahl der vorher eingenommenen Medikamente auch das Risiko Resistenzen zu akkumulieren. Dies könnte sich theoretisch aufgrund geringerer virologischer Potenz des nachfolgend eingesetzten Therapieregimes auf das virologische Ansprechen nach Therapieumstellung auswirken.

In den untersuchten Patienten wurde eine Unterteilung nach 3-5, 6-8 und ≥ 9 Vorregimen vorgenommen. Die Subgruppen beinhalteten zu Baseline 62, 68 bzw. 51 Patienten. Aufgrund der teils fehlenden Follow-up Dokumentation reduzierten sich diese Anzahlen auf 29, 39 bzw. 24 Patienten nach 24 Monaten. Wie aus der Tabelle 31 ersichtlich reduzierte sich in allen drei Subgruppen die HI-Viruslast in der as-treated Analyse um mehr als 1 $\log_{10}$ im Median. In der den Subgruppen mit 6-8 und ≥ 9 Vortherapien sogar mehr als in der Subgruppe mit 3-5 Vortherapien. In der Tabelle 33 sind die Werte der intent-to-treat Analyse aufgelistet und es ist ersichtlich, dass an Monat 24 sowohl in der Gruppe der Patienten mit 3-5 Vortherapien als auch in der mit ≥ 9 Vorbehandlungen der Viruslastabfall mit -0,83 bzw. -0,88 $\log_{10}$ nahezu gleich waren. Nur in der Gruppe der Patienten mit 6-8 Vortherapien betrug die Veränderung -1,04 $\log_{10}$. Ein signifikanter Unterschied ließ sich aber hieraus nicht ableiten ($p=0,32$). Die grafische Darstellung der Viruslastverläufe und der Differenzen der Viruslasten für die as-treated ist in Grafik 9 und 10 dargestellt. Die Grafiken 11 und 12 zeigen die intent-to-treat Auswertungen.

Tabelle 30: Viruslasten der Patienten im Verlauf nach Anzahl vorhergehender ART-Regime (Median, as-treated, log₁₀)

	Pat. mit 3-5 Vortherapien	Pat. mit 6-8 Vortherapien	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien
Baseline	3,72	3,91	3,91
Monat 3	2,90	2,65	3,60
Monat 6	1,93	2,40	3,48
Monat 9	1,75	1,69	3,00
Monat 12	2,53	2,66	2,98
Monat 15	2,06	2,08	2,56
Monat 18	2,00	1,81	2,36
Monat 21	2,54	1,69	2,17
Monat 24	2,08	1,92	2,53

Tabelle 31: Differenzen der Viruslasten zur Baseline im Verlauf nach Anzahl vorhergehender ART-Regime (Median, as-treated, log₁₀)

	Pat. mit 3-5 Vortherapien	Pat. mit 6-8 Vortherapien	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien
Baseline	0	0	0
Monat 3	-0,88	-0,93	-0,22
Monat 6	-1,10	-0,71	-0,27
Monat 9	-1,21	-1,58	-0,82
Monat 12	-0,49	-0,75	-0,64
Monat 15	-1,22	-1,46	-0,97
Monat 18	-1,04	-1,35	-1,27
Monat 21	-0,87	-1,72	-1,48
Monat 24	-1,00	-1,46	-1,31

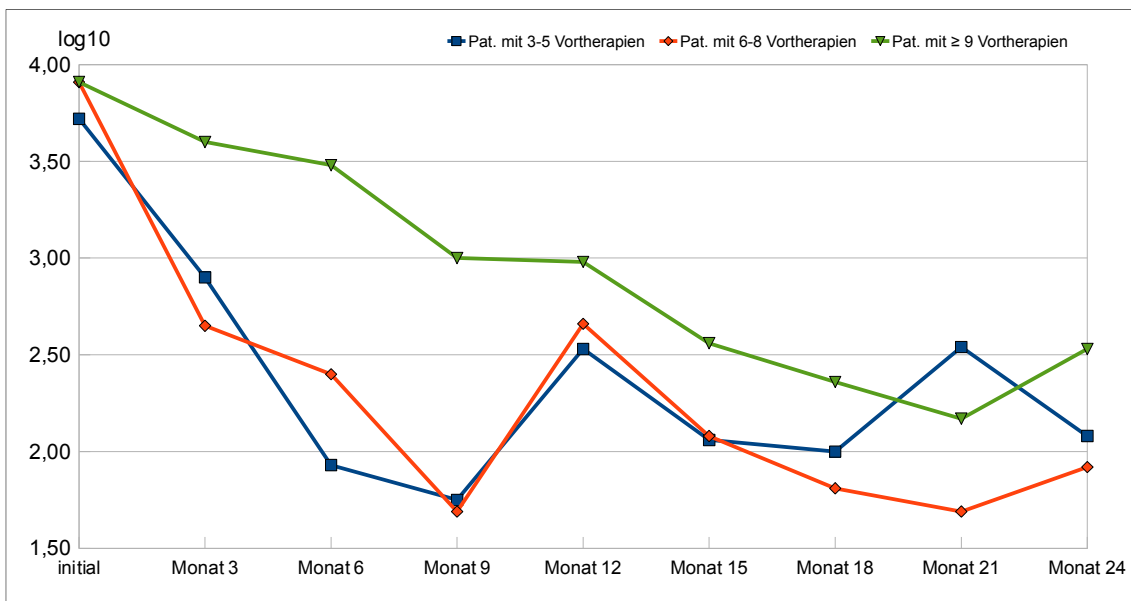
Tabelle 32: Anzahl Patienten, die in die as-treated-Auswertung einfließen

	Pat. mit 3-5 Vortherapien	Pat. mit 6-8 Vortherapien	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien
Baseline	62	68	51
Monat 3	55	59	43
Monat 6	44	57	39
Monat 9	46	48	35
Monat 12	47	51	35
Monat 15	44	49	28
Monat 18	38	40	30
Monat 21	40	36	25
Monat 24	29	39	24

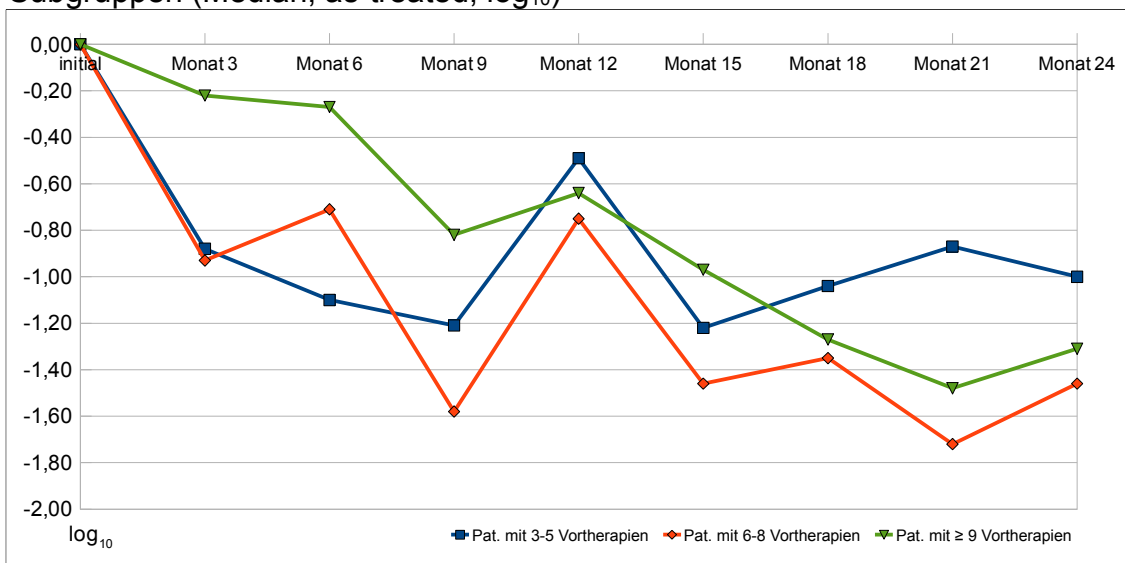
Tabelle 33: Differenzen der Viruslasten zur Baseline im Verlauf nach Anzahl vorhergehender ART-Regime (Median, intent-to-treat, $\log_{10}$)

	Pat. mit 3-5 Vortherapien (n=62)	Pat. mit 6-8 Vortherapien (n=68)	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien (n=51)
Baseline	0	0	0
Monat 3	-0,56	-0,70	0
Monat 6	-0,57	-0,53	-0,26
Monat 9	-0,98	-1,29	-0,40
Monat 12	-0,50	-0,73	-0,42
Monat 15	-1,06	-0,97	-0,33
Monat 18	-0,77	-1,09	-0,48
Monat 21	-0,74	-1,16	-0,59
Monat 24	-0,83	-1,04	-0,88

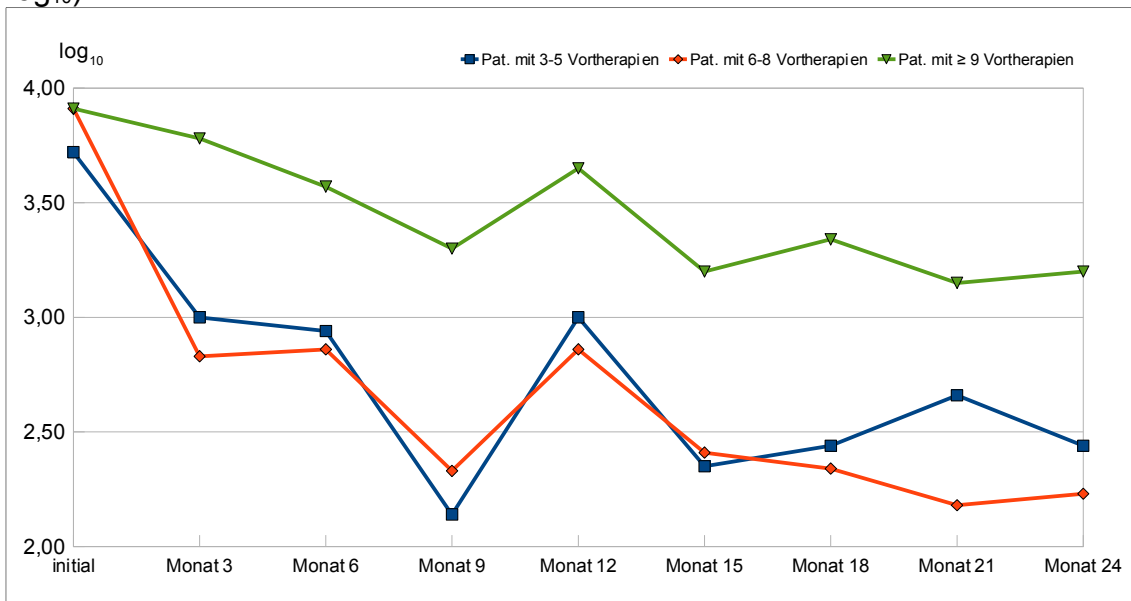
Grafik 9: Verlauf der Viruslasten in den Subgruppen (Median, as-treated, $\log_{10}$)



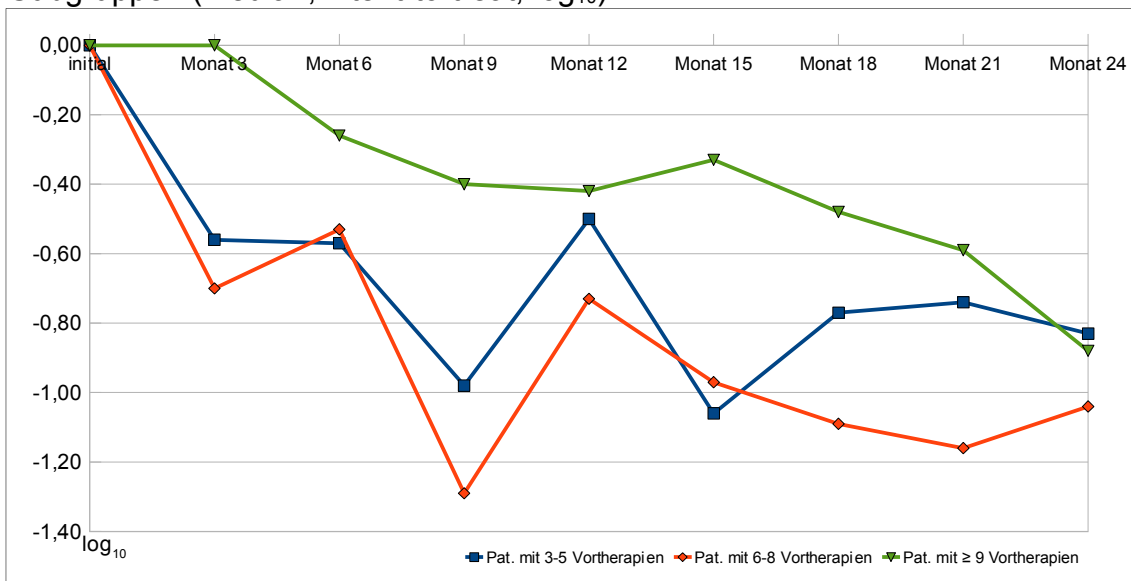
Grafik 10: Differenzen der Viruslasten in Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, as-treated, $\log_{10}$)



Grafik 11: Verlauf der Viruslasten in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, $\log_{10}$)



Grafik 12: Differenzen der Viruslasten in Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, $\log_{10}$)



4.4.4.2. Verlauf der CD4-Lymphozyten nach Anzahl vorheriger ART-Regime

Neben der HI-Viruslast wird als zweiter wichtiger Parameter die Veränderung der CD4-Lymphozyten für die Patienten-Subgruppen nach Anzahl der vorherigen ART-Regime beobachtet.

Für Patienten mit 3-5 Vortherapien betrug die initiale CD4-Zellzahl wie in Abschnitt 4.3.2 dargestellt 311 c/μl im Median. Nach 12 Monaten betrug dieser Wert 403 c/μl in der As-treated Auswertung (380 c/μl ITT) und nach 24 Monaten lag er bei 323 c/μl (323 c/μl ITT). Die mediane Veränderung an Monat 12 betrug 28 c/μl (AT) bzw. 23 c/μl (ITT), nach 24 Monaten waren die CD4-Zellen im Median um 37 c/μl (AT) bzw. 18 c/μl (ITT) gestiegen.

Für Patienten mit 6-8 Vortherapie lag der Ausgangswert bei 300 c/μl, nach 12 und 24 Monaten beträgt der Wert 299 c/μl und 398 c/μl (AT), bzw. 303 c/μl und 378 c/μl (ITT). Die Veränderungen zur Baseline betrugen an Monat 12 -2 c/μl (AT) bzw. +8 c/μl (ITT) und nach 24 Monaten 31 c/μl (AT und ITT).

Patienten die mehr als neun vorhergehende Behandlungen erfahren hatten, hatten als immunologischen Ausgangswerte im Median 272 c/μl. Bei diesem Klientel betrugen die CD4-Lymphozyten nach 12 und 24 Monaten as-treated 287 c/μl und 233 c/μl (ITT: 268 c/μl und 233c/μl). Die Veränderung zu den Ausgangswerten lag nach einem Jahr bei -6 c/μl (AT) und -7 c/μl (ITT). Nach zwei Jahren waren die CD4-Lymphozyten in dieser Gruppe sowohl AT als auch ITT um jeweils 13 c/μl gefallen.

Eine detaillierte Übersicht über die Werte im Verlauf geben die Tabellen 34 bis 37. Die bildliche Darstellung erfolgt in den Grafiken 13-16.

Tabelle 34: CD4-Lymphozyten der Patienten im Verlauf nach Anzahl vorhergehender ART-Regime (Median, as-treated, c/μl)

	Pat. mit 3-5 Vortherapien	Pat. mit 6-8 Vortherapien	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien
Baseline	311	300	272
Monat 3	310	330	272
Monat 6	307	320	266
Monat 9	351	291	214
Monat 12	403	299	287
Monat 15	362	357	342
Monat 18	308	300	351
Monat 21	362	329	306
Monat 24	323	398	233

Tabelle 35: Differenzen der CD4-Lymphozyten zur Baseline im Verlauf nach Anzahl vorhergehender ART-Regime (Median, as-treated, c/μl)

	Pat. mit 3-5 Vortherapien	Pat. mit 6-8 Vortherapien	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien
Baseline	0	0	0
Monat 3	29	17	20
Monat 6	19	0	-10
Monat 9	39	6	8
Monat 12	28	-2	-6
Monat 15	18	49	-16
Monat 18	43	36	19
Monat 21	65	51	3
Monat 24	37	31	-13

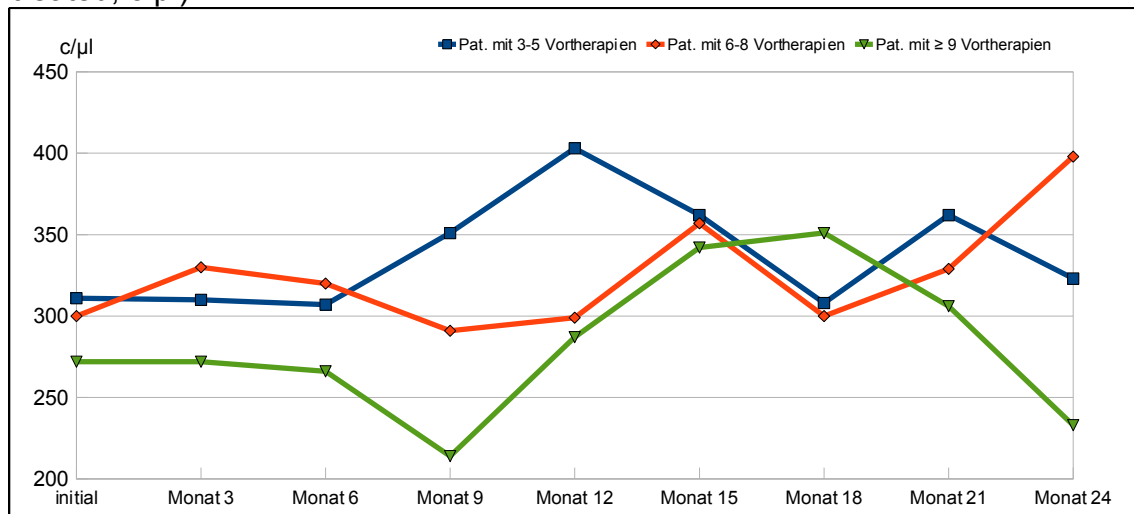
Tabelle 36: Anzahl Patienten, die in die as-treated-Auswertung einfließen

	Pat. mit 3-5 Vortherapien	Pat. mit 6-8 Vortherapien	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien
Baseline	62	68	51
Monat 3	53	56	45
Monat 6	44	57	37
Monat 9	50	54	36
Monat 12	48	49	35
Monat 15	44	46	30
Monat 18	38	40	31
Monat 21	40	37	26
Monat 24	26	39	25

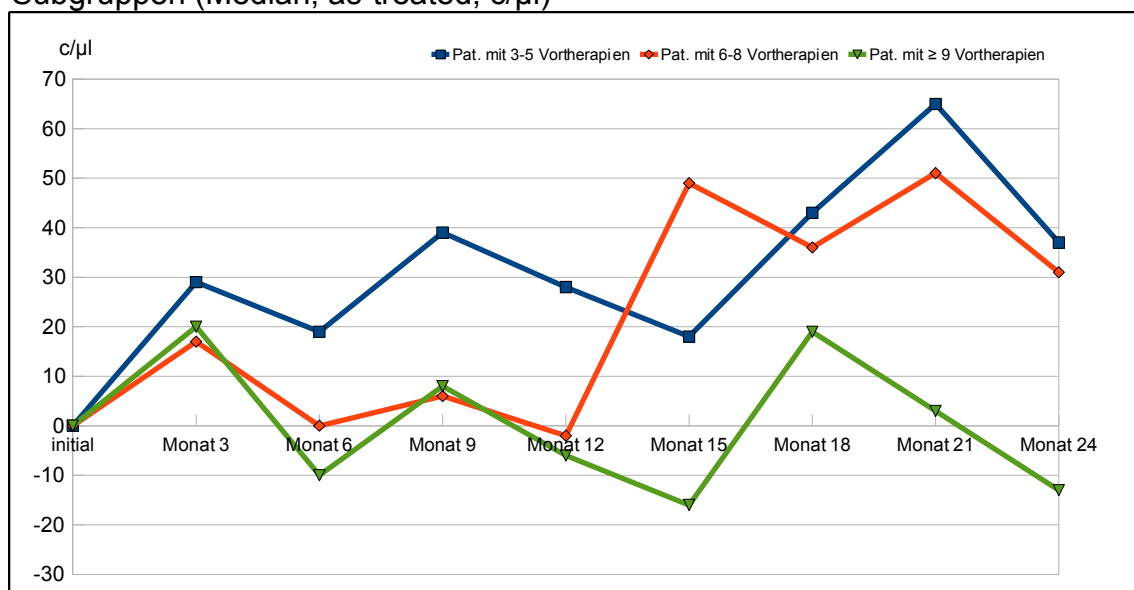
Tabelle 37: Differenzen der CD4-Lymphozyten zur Baseline im Verlauf nach Anzahl vorhergehender ART-Regime (Median, intent-to-treat, c/μl)

	Pat. mit 3-5 Vortherapien (n=62)	Pat. mit 6-8 Vortherapien (n=68)	Pat. mit ≥ 9 Vortherapien (n=51)
Baseline	0	0	0
Monat 3	14	1	0
Monat 6	13	0	-6
Monat 9	30	16	-3
Monat 12	23	8	-7
Monat 15	10	35	-12
Monat 18	13	36	7
Monat 21	16	38	-2
Monat 24	18	31	-13

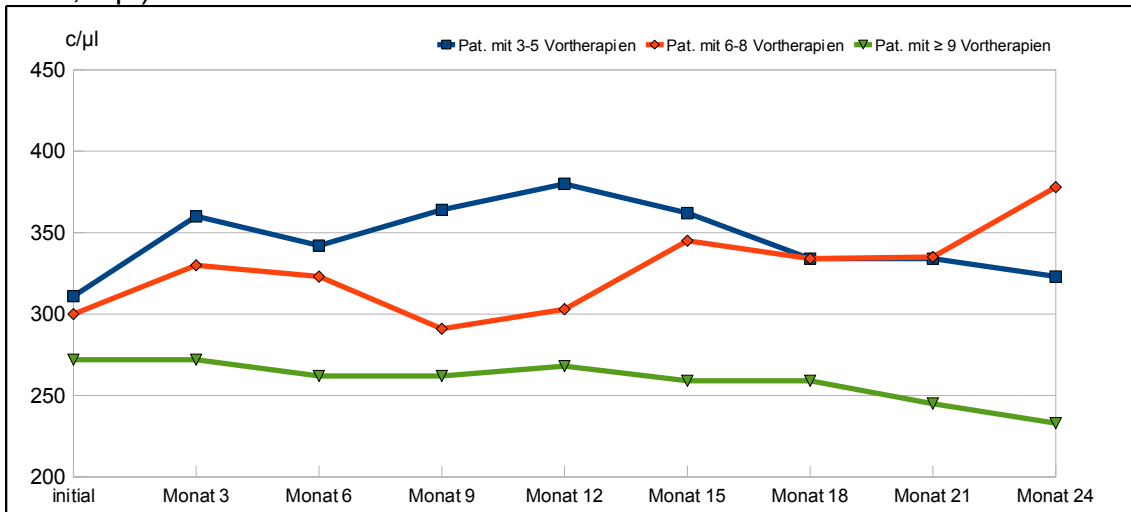
Grafik 13: Verlauf der CD4-Lymphozyten in den Subgruppen (Median, as-treated, c/μl)



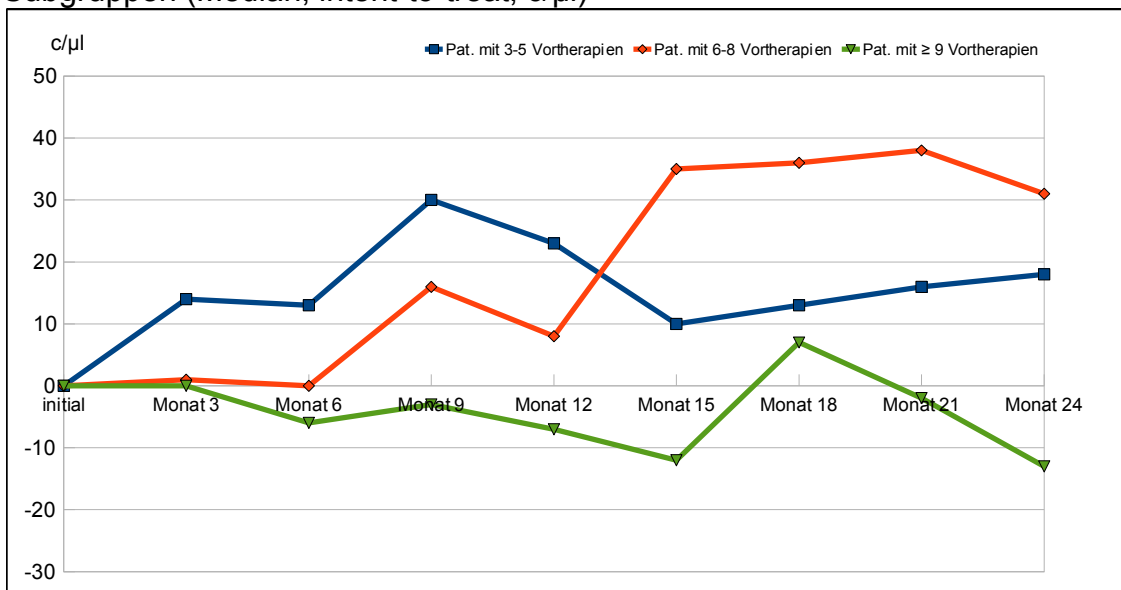
Grafik 14: Differenzen der CD4-Lymphozyten in Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, as-treated, c/μl)



Grafik 15: Verlauf der CD4-Lymphozyten in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, c/ μ l)



Grafik 16: Differenzen der CD4-Lymphozyten in Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, c/ μ l)



4.4.4.3. Viruslastverlauf nach Anzahl aktiv getesteter Substanzen

Die weitere Subgruppenanalyse wurde für den Verlauf der HI-Viruslast bei Patienten mit und ohne aktive Substanzen in der im Rahmen von Radata neu initiierten ART durchgeführt. Wie in Tabelle 20 in Abschnitt 4.3.3 zu ersehen, hatten 88 der 181 Patienten im neuen ART-Regime nach der vorliegenden Resistenzanalyse keine aktive Substanz um die Virusreplikation zu hemmen. Diese Patienten hatten eine Ausgangs-Viruslast von $4,04 \log_{10}$. Im Verlauf sank die Virusbelastung und nach 12 Monaten betrug sie in der AT-Analyse $3,71 \log_{10}$ (ITT $3,68 \log_{10}$). Nach 24 Monaten lagen die Werte bei $2,52 \log_{10}$ (AT) und $2,88 \log_{10}$ (ITT). Der mediane Viruslastabfall betrug nach einem Jahr $0,30 \log_{10}$ (ITT: $0,36 \log_{10}$) und nach 2 Jahren $1,06 \log_{10}$ (ITT: $0,79 \log_{10}$).

Die zweite zu diesem Komplex gehörige Subgruppe bildeten die Patienten mit mindestens einer virologisch aktiven Substanz im neuen ART-Regime. Dies waren 93 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von $3,75 \log_{10}$. Im Verlauf der Nachbeobachtung fiel die Viruslast auf $2,06 \log_{10}$ (AT) bzw. $2,40 \log_{10}$ (ITT) nach 12 Monaten. Nach 24 Monaten betrug die Virusbelastung $1,76 \log_{10}$ (AT) bzw. $2,26 \log_{10}$ (ITT). Der mediane Abfall der Viruslasten betrug nach 12 Monaten $1,06 \log_{10}$ (AT) bzw., $0,93 \log_{10}$ (ITT) und nach 24 Monaten $1,31 \log_{10}$ (AT) bzw. $1,03 \log_{10}$ (ITT). Trotz des offensichtlichen Unterschieds in der Viruslastveränderung der beiden Subgruppen konnte aufgrund der zu geringen Gruppengröße hieraus keine signifikante Korrelation bezüglich dem Einsatz aktiver Substanzen demonstriert werden ($p=0,437$).

In den Tabellen 38 – 41 sind die Werte der Viruslasten detailliert dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt in den Grafiken 17 bis 20

Tabelle 38: Viruslasten der Patienten nach Anzahl aktiver Substanzen im Verlauf (Median,log₁₀, As-treated)

HI-Viruslast (log ₁₀ /ml)	Pat. mit 0 aktiven Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Baseline	4,04	3,75
Monat 3	3,48	2,57
Monat 6	3,53	2,25
Monat 9	1,92	2,00
Monat 12	3,71	2,06
Monat 15	2,73	1,95
Monat 18	2,02	2,00
Monat 21	1,85	2,26
Monat 24	2,52	1,76

Tabelle 39: Veränderung der Viruslasten der Patienten nach Anzahl aktiver Substanzen im Verlauf (Median,log₁₀, As-treated)

HI-Viruslast (log ₁₀ /ml)	Pat. ohne aktive Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Baseline	0	0
Monat 3	-0,61	-0,85
Monat 6	-0,45	-1,27
Monat 9	-1,37	-1,20
Monat 12	-0,30	-1,06
Monat 15	-1,01	-1,43
Monat 18	-1,27	-1,11
Monat 21	-1,71	-1,12
Monat 24	-1,06	-1,31

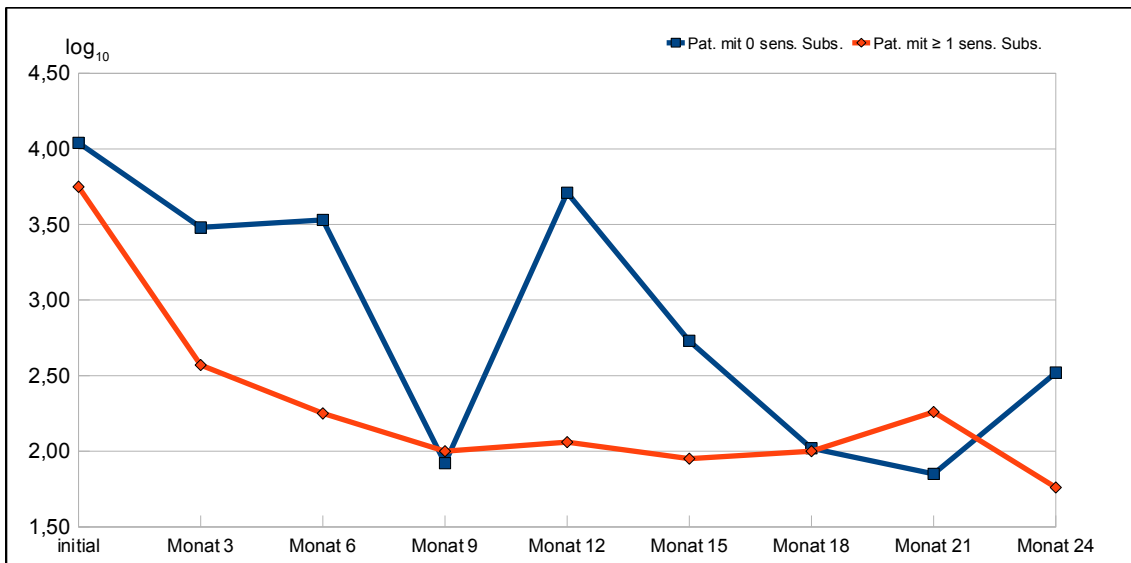
Tabelle 40: Anzahl Patienten, die in die as-treated-Auswertung einfließen

	Pat. ohne aktive Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Baseline	88	93
Monat 3	69	88
Monat 6	65	75
Monat 9	58	71
Monat 12	67	66
Monat 15	56	65
Monat 18	51	57
Monat 21	50	51
Monat 24	46	46

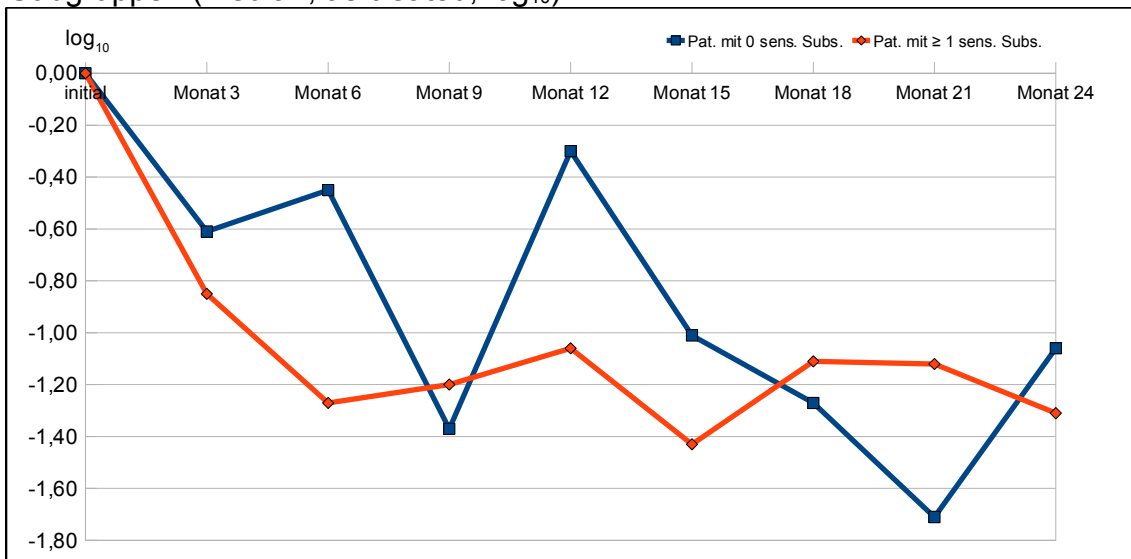
Tabelle 41: Veränderung der Viruslasten der Patienten nach Anzahl aktiver Substanzen im Verlauf (Median, $\log_{10}$, Intent-to-treat)

HI-Viruslast ($\log_{10}$ /ml)	Pat. ohne aktive Substanz (n=88)	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz (n=93)
Baseline	0	0
Monat 3	-0,02	-0,79
Monat 6	-0,42	-0,60
Monat 9	-0,73	-1,06
Monat 12	-0,36	-0,93
Monat 15	-0,67	-1,06
Monat 18	-0,77	-1,02
Monat 21	-0,85	-0,94
Monat 24	-0,79	-1,03

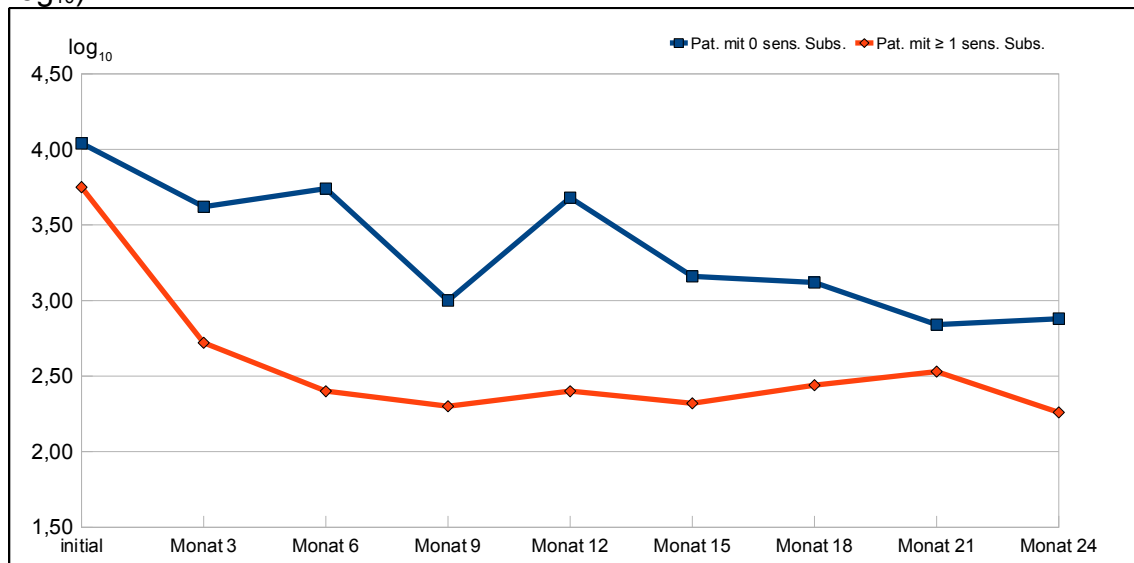
Grafik 17: Verlauf der Viruslasten in den Subgruppen (Median, as-treated, $\log_{10}$)



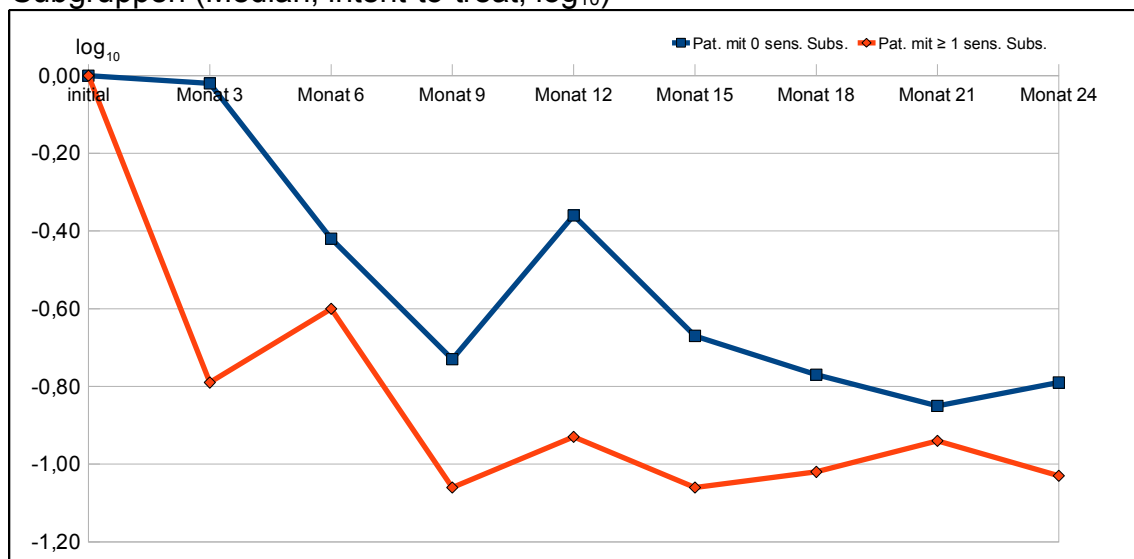
Grafik 18: Differenzen der Viruslasten im Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, as-treated, $\log_{10}$)



Grafik 19: Verlauf der Viruslasten in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, $\log_{10}$)



Grafik 21: Differenzen der Viruslasten im Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, $\log_{10}$)



4.4.4.4. Verlauf der CD4-Lymphozyten nach Anzahl aktiv getesteter Substanzen

Neben der HI-Viruslast wurde auch in dieser Subgruppenanalyse der Verlauf der CD4-Lymphozyten untersucht.

Die Ausgangswerte der CD4-Helferzellen betrugen für die Patienten ohne aktive Substanz im neuen Therapieregime 283 c/μl im Median. Nach 12 Monaten lag der Median bei 293 c/μl in der As-treated Analyse. Die Intent-to-treat Auswertung ergab hier 278 c/μl. Nach 24 Monaten betrugen die Helferzellen 300 c/μl (AT) bzw. 284 c/μl (ITT). Die medianen Veränderungen der CD4-Lymphozyten lagen in der AT -Auswertung bei -24 c/μl nach 12 Monaten und +14 c/μl nach 24 Monaten. Die ITT-Analyse ergab Werte von -18 c/μl nach einem Jahr und +13 c/μl nach 2 Jahren.

Für die Patienten, die mindestens eine aktive Substanz einnahmen, lagen die initialen CD4-Zellen bei 311 c/μl; nach 12 Monaten waren im Median 360 c/μl (AT) bzw. 350 c/μl (ITT) messbar. Nach 24 Monaten waren die medianen Werte auf 398 c/μl (AT) bzw. 367 c/μl (ITT) angestiegen. Die Veränderung der CD4-Helferzellen betrug nach einem Jahr +26 c/μl (AT) bzw. +19 c/μl (ITT). Nach 2 Jahren waren die Werte im Median um 29 c/μl (AT) bzw. 22 c/μl (ITT) gestiegen.

Die detaillierte Übersicht der Werte ist den Tabellen 42 – 45 zu entnehmen und ist in den Grafiken 22 – 25 bildlich dargestellt.

Tabelle 42: CD4-Lymphozyten der Patienten nach Anzahl aktiver Substanzen im Verlauf (Median, as-treated, c/μl)

	Pat. mit 0 aktiven Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Baseline	283	311
Monat 3	297	351
Monat 6	285	336
Monat 9	291	347
Monat 12	293	360
Monat 15	343	389
Monat 18	297	362
Monat 21	339	378
Monat 24	300	398

Tabelle 43: Veränderung der CD4-Lymphozyten nach Anzahl aktiver Substanzen im Verlauf (Median, as-treated, c/μl)

	Pat. ohne aktive Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Baseline	0	0
Monat 3	+28	+26
Monat 6	0	+13
Monat 9	+1	+21
Monat 12	-24	+26
Monat 15	-11	+47
Monat 18	+18	+47
Monat 21	+18	+70
Monat 24	+14	+29

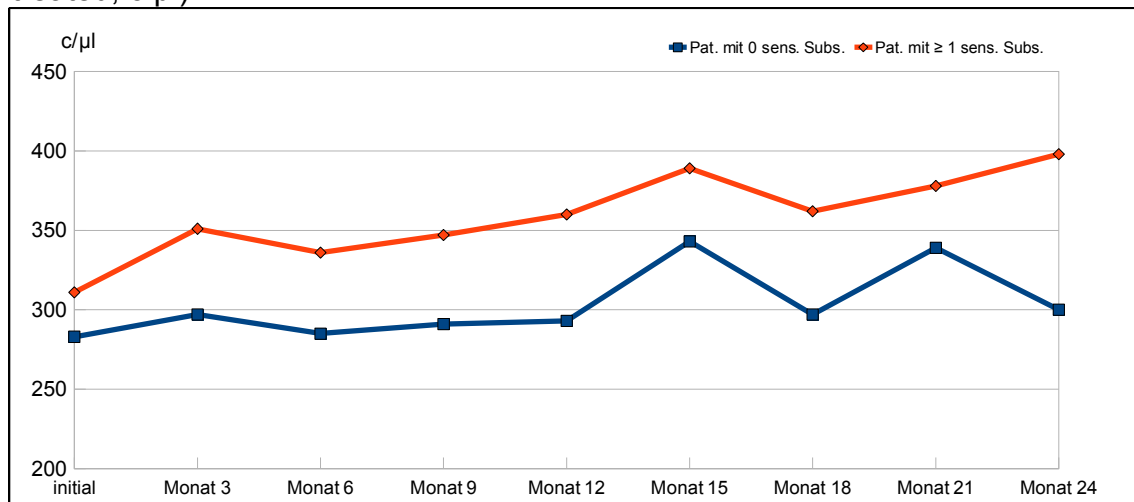
Tabelle 44: Anzahl Patienten, die in die as-treated-Auswertung einfließen

	Pat. ohne aktive Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Baseline	88	93
Monat 3	69	85
Monat 6	63	75
Monat 9	68	72
Monat 12	67	65
Monat 15	55	65
Monat 18	51	58
Monat 21	50	53
Monat 24	45	45

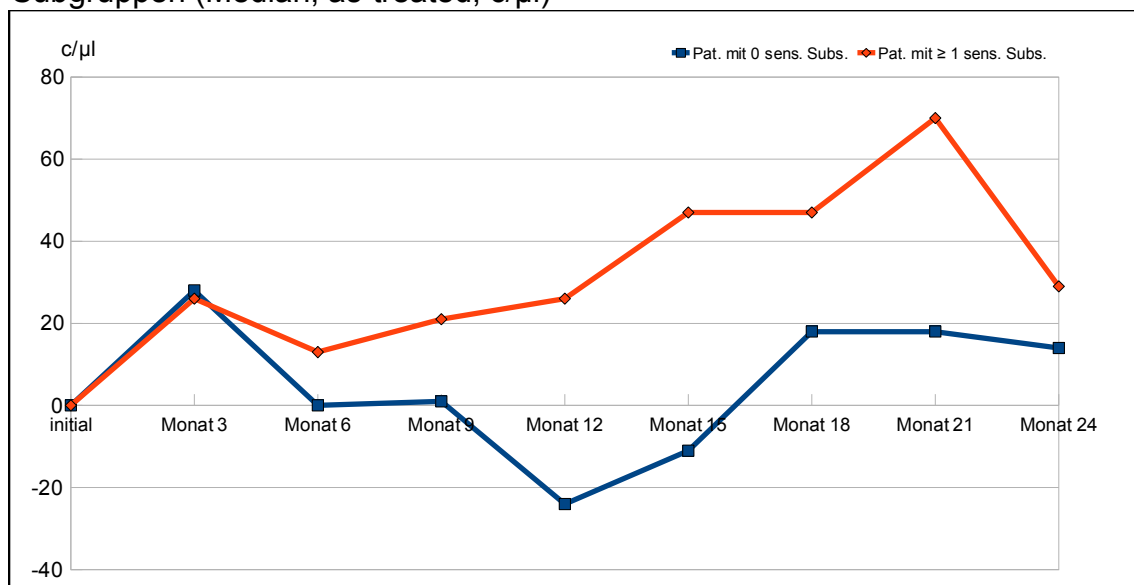
Tabelle 45: Veränderung der CD4-Lymphozyten nach Anzahl aktiver Substanzen im Verlauf (Median, Intent-to-treat, c/μl)

	Pat. ohne aktive Substanz (n=88)	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz (n=93)
Baseline	0	0
Monat 3	0	+10
Monat 6	0	+8
Monat 9	+1	+18
Monat 12	-18	+19
Monat 15	-13	+19
Monat 18	+6	+26
Monat 21	+10	+22
Monat 24	+13	+22

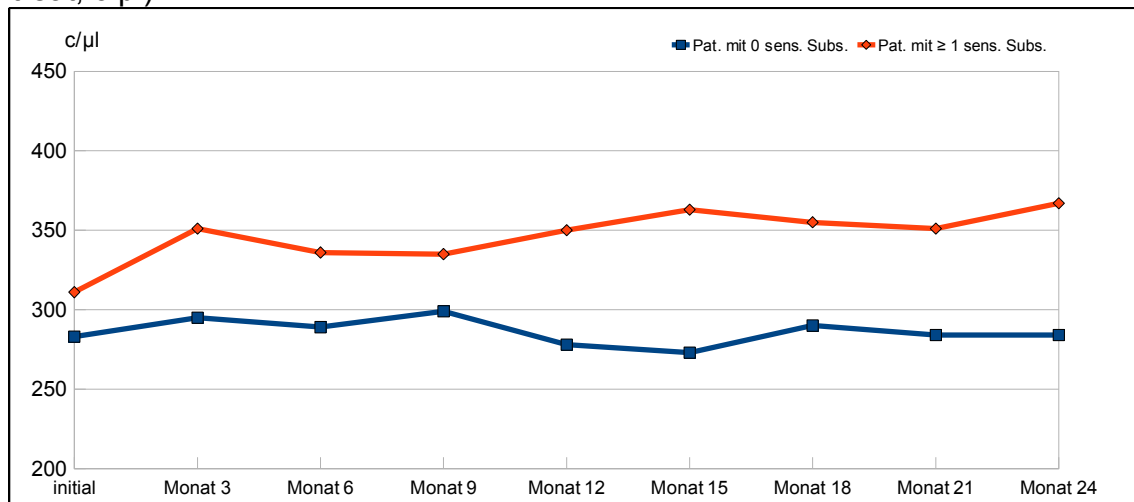
Grafik 22: Verlauf der CD4-Lymphozyten in den Subgruppen (Median, as-treated, c/μl)



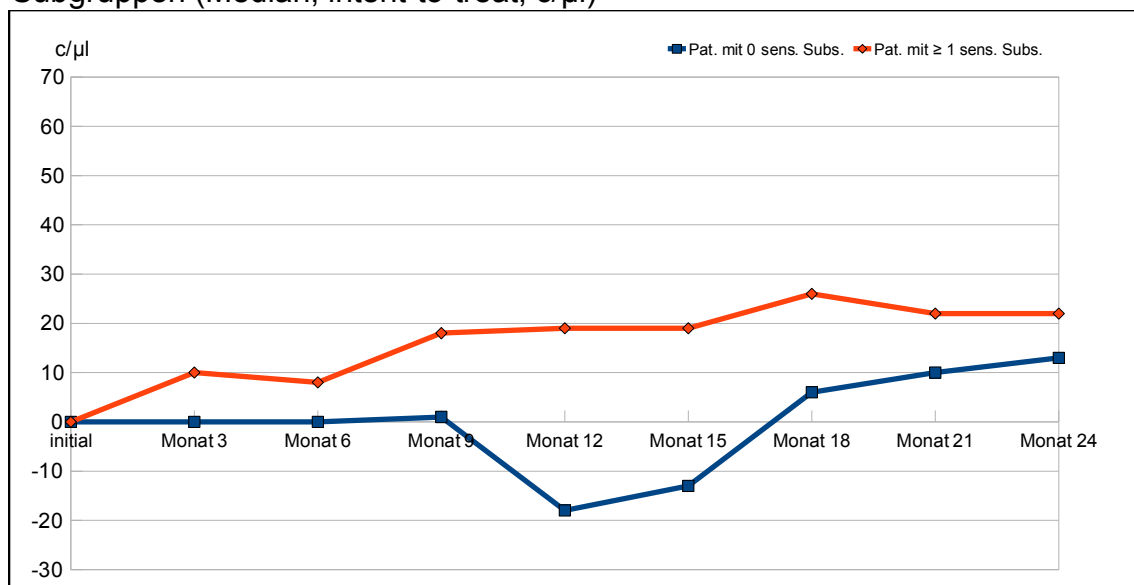
Grafik 23: Differenzen der CD4-Lymphozyten im Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, as-treated, c/μl)



Grafik 24: Verlauf der CD4-Lymphozyten in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, c/μl)



Grafik 25: Differenzen der CD4-Lymphozyten im Vergleich zur Baseline in den Subgruppen (Median, intent-to-treat, c/μl)



4.4.5. Auftreten AIDS-definierender klinischer Ereignisse

Bei den 181 Patienten, die bis zu 24 Monate beobachtet wurden, waren im Verlauf 20 AIDS-definierende Erkrankungen bei 15 Patienten aufgetreten. Hierbei handelte es sich in 7 Fällen um ösophageale Candidosen. In je 3 Fällen erlitten die Patienten eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie (früher Pneumocystis carinii Pneumonie) oder eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PMLE). In 2 Fällen waren neu aufgetretene Kaposi Sarkome diagnostiziert worden. Und es waren je ein Fall von Zytomegalievirus-Retinitis, Salmonellen-Septikämie, Wasting-Syndrom und HIV-assoziiierter Enzephalopathie aufgetreten. Die Patienten, bei denen sich diese Krankheiten manifestiert hatten, hatten zum Zeitpunkt der Diagnose im Median eine CD4-Zellzahl von 86 c/µl (Range 0 – 433 c/µl). Die HI-Viruslast betrug zum Manifestationszeitpunkt im Median 30.150 Kopien/ml (Range <25 – 1.940.000 Kopien/ml, Standardabweichung 456.310 Kopien/ml).

Je 5 Patienten hatten vor Umstellung auf die aktuelle Therapie 3-5, 6-8 oder 9 und mehr ART-Regime eingenommen. Bezogen auf die letzte Resistenzanalyse hatten 9 Patienten keine aktive antiretrovirale Substanz im aktuellen Therapieregime, 6 Patienten hatten zum Zeitpunkt des AIDS-definierenden klinischen Ereignisses zumindest eine aktive Substanz erhalten.

Eine Übersicht über die Patienten und die stattgehabten Diagnosen bietet Tabelle 46.

Tabelle 46: AIDS-definierende Erkrankungen im Verlauf der Beobachtung

Patient	AIDS-definierende Erkrankung	Follow-up Monat der Manifestation	CD4-Lymphozyten bei Manifestation (c/µl)	HI-Viruslast (Kopien/ml)	Aktive Substanz im aktuellen Regime	Vorherige ART-Regime
1	Kaposi Sarkom	21	195	25	0	17
1	PCP	21	195	25	0	17
2	Salmonellen Septikämie	12	4	70.000	2	11
2	Wasting Syndrom	12	5	70.000	2	11
3	PCP	24	2	143.000	1	5
4	Kaposi Sarkom	24	279	40	2	8
5	Soor-Ösophagitis	9	192	413.000	0	21
6	PMLE	18	433	<25	3	3
7	PMLE	24	0	56.000	0	5
8	Soor-Ösophagitis	6	15	>1 Mio	0	8
9	PMLE	3	258	567	0	9
10	Soor-Ösophagitis	6	12	200.000	0	10
10	Soor-Ösophagitis	21	6	1.940.000	0	10
11	NHL	15	136	3800	0	7
11	PCP	15	136	3800	0	7
11	Soor-Ösophagitis	15	136	3800	0	7
12	CMV	12	18	139.000	0	6
13	Soor-Ösophagitis	15	145	2660	0	6
14	HIV-Enzephalitis	21	30	241.000	0	5
15	Soor-Ösophagitis	6	35	4300	3	3

4.4.6. Therapieumstellungen im Verlauf der Nachbeobachtung

Das Radata-System ist, wie bereits oben erwähnt, auf eine kontinuierliche, Kohorten-ähnliche Beobachtung ausgerichtet. Es gibt keine Reglementierung bezüglich erneuter Umstellung der antiretroviralen Therapie durch die Behandler. Die ART-Änderungen werden entweder in einem neuen Umstellungszyklus unter Verwendung von erneuter Resistenzanalyse, ggf. therapeutischem Drugmonitoring und erneuten Expertenempfehlungen durchgeführt, oder im Rahmen der Follow-up Visiten, an denen jeweils explizit nach einer erfolgten Umstellung gefragt wird.

Bei den in dieser Untersuchung beobachteten Patienten waren insgesamt 175 erneute ART-Umstellungen im Verlauf dokumentiert. Dies entsprach einer Quote von 0,97 Therapieänderungen pro Patient im Verlauf von 24 Monaten Beobachtungszeit. Bei Patienten mit 3-5 Vortherapien wurde die ART in 60 Fällen geändert (0,97 Änderungen/Patient), Patienten mit 6-8 Vorbehandlungen hatten in 71 Fällen eine neue ART erhalten (1,04 Änderungen/Patient) und Patienten mit ≥ 9 Vortherapien erhielten 44 mal eine Therapieänderung (0,86 Änderungen/Patient). Stellt man die Patienten ohne und mit ≥ 1 aktiven Substanz im neuen ART-Regime gegenüber so hatten die Patienten ohne wirksame Medikation 81 Therapieumstellungen erfahren (0,92 Änderungen/Patient) und die Patienten mit potentiell zumindest teilwirksamer ART erhielten 94 Umstellungen (1,01 Umstellung/Patient).

Die Gründe für die Umstellungen waren je nach Umstellungszeitpunkt unterschiedlich häufig. Sie waren aber immer in fünf verschiedene Kategorien einzugruppieren: Nebenwirkungen, Interaktionen, Therapievereinfachung, Therapieversagen und sonstige Gründe. Zusätzlich wurden in 17 Fällen keine Angaben zur Umstellung gemacht.

Eine Übersicht zur Anzahl der Umstellungen in den Patientengruppen ist in Tabelle 47 dargestellt. Tabelle 48 stellt die Verteilung der Umstellungsgründe dar.

Tabelle 47: Therapieumstellungen während der Nachbeobachtung

	Alle Patienten (n=181)	Pat. mit 3-5 Vorthérapien	Pat. mit 6-8 Vorthérapien	Pat. mit ≥ 9 Vorthérapien	Pat. ohne aktive Substanz	Pat. mit ≥ 1 aktiven Substanz
Monat 3	27	9	11	7	13	14
Monat 6	23	6	11	6	11	12
Monat 9	22	7	10	5	12	10
Monat 12	21	9	7	5	6	15
Monat 15	22	6	10	6	13	9
Monat 18	23	9	7	7	8	15
Monat 21	16	6	6	4	6	10
Monat 24	21	8	9	4	12	9
Gesamt	175	60	71	44	81	94

Tabelle 48: Umstellungsgründe bei den Patienten im Follow-up

n	Nebenwirkungen	Interaktion	Therapievereinfachung	Therapieversagen	sonstiges	Keine Angabe
Monat 3	13	1	1	2	8	2
Monat 6	7	1	3	4	5	3
Monat 9	3	0	3	8	6	2
Monat 12	8	1	1	5	5	1
Monat 15	3	1	1	9	6	2
Monat 18	1	0	3	10	8	1
Monat 21	1	0	0	3	11	1
Monat 24	3	0	3	3	7	5
Gesamt	39	4	15	44	56	17

Tabelle 49a: NRTI und NNRTI auf die im Follow-up umgestellt wurde

	NRTI								NNRTI		
n	AZT	d4T	CBV	KVX	DDI	TDF	TVD	TZV	NVP	EFV	ETR
Monat 3	1	3	2	2	3	8	4	1	1	0	0
Monat 6	3	3	2	2	4	7	4	3	1	0	1
Monat 9	2	3	5	1	7	12	1	1	0	1	1
Monat 12	4	0	2	2	2	8	4	3	1	0	0
Monat 15	0	3	4	2	2	8	1	1	0	0	0
Monat 18	2	0	2	0	5	9	3	1	0	0	0
Monat 21	4	0	1	3	2	6	3	0	1	0	0
Monat 24	3	1	2	1	3	7	2	1	0	1	0
Gesamt	19	13	20	13	28	65	22	28	4	2	2

Tabelle 49b: PI und sonstige Substanzen auf die im Follow-up umgestellt wurde

	PI					sonstige		
n	ATV	LPV	DRV	APV	FPV	RAL	MVC	T20
Monat 3	8	4	0	1	1	0	0	0
Monat 6	2	2	1	0	4	0	0	0
Monat 9	5	8	2	0	1	0	0	0
Monat 12	10	4	0	0	1	0	0	0
Monat 15	5	4	2	0	1	0	0	4
Monat 18	6	3	0	0	2	1	0	3
Monat 21	8	3	0	0	1	0	0	1
Monat 24	6	2	2	0	1	0	0	3
Gesamt	50	30	7	1	12	1	0	12

5. Diskussion

Die dargestellten Ergebnisse der prospektiven Radata Kohorte zeigen das virologische und immunologische Ansprechen auf ein neues, Expertenrat-gestütztes antiretrovirales Therapieregime bei mehrfach vorbehandelten Patienten.

Die Patienten in der vorliegenden Untersuchung haben im Median 7 vorhergehende Therapieregime und eine mediane Dauer der Vortherapien von nahezu sieben Jahren. Dies liegt deutlich über dem Durchschnitt antiretroviral behandelter Patienten. So lag in einer Untersuchung der Schweizer HIV Kohorten Studie im Jahr 2007 bei 4541 ausgewerteten Patienten die durchschnittliche Anzahl der Vorregime bei 3,2 (Range 1-14) und die mediane Behandlungsdauer mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei 5,7 Jahren (Ballif et al. 2009).

Bei den hier untersuchten Patienten zeigen zudem die CD4-Zellzahlen eine deutlich fortgeschrittene Immundefizienz und in den vorliegenden Resistenzanalysen findet sich eine teils außergewöhnlich hohe Anzahl an Mutationen sowohl im Reverse Transkriptase Genlokus als auch in den Genabschnitten, die für die Protease kodieren. Hieraus resultieren deutlich limitierte Therapieoptionen unter Anwendung gängiger Resistenz-Interpretationsalgorithmen (hivdb.stanford.edu 2010, hivfrenchresistance.org 2011, Lengauer und Sing 2006).

Dies hat zur Folge, dass bei 66% der ausgewerteten Patienten in den neu festgelegten Therapien keine Substanz enthalten ist, die laut Resistenzanalyse aktiv bzw. wirksam ist. Dieser prozentuale Anteil nimmt mit der Anzahl der vorhergehenden ART-Regime zu und passt somit zu dem Modell der Resistenzentwicklung und -akkumulation. Dieses besagt, dass sich mit einer steigenden Anzahl an verschiedenen eingesetzten antiretroviralen Substanzen bei persistierender Viruslast im Blut die Anzahl der Resistenz-assoziierten Mutationen erhöht, und diese auch bei Wechsel einer Therapie persistieren und

somit über einen längeren Zeitraum kumulieren können (Miller et al. 2001, Clavel und Hance 2004, Goetz et al. 2006, Cozzi-Lebri et al. 2007).

Bei den hier dokumentierten Therapieempfehlungen durch die Experten, aber auch bei der Auswahl der Medikamente durch die behandelnden Ärzte gilt es zudem zu berücksichtigen, dass neben den nachgewiesenen Mutationen zusätzlich sowohl prä-existierende Toxizitäten als auch andere limitierende Beschränkungen wie zum Beispiel eine vorbestehende Niereninsuffizienz oder eine nachgewiesene Osteoporose die therapeutischen Entscheidungen beeinflussen.

Obwohl überwiegend Substanzen zum Einsatz kamen, die nach virologischen Kriterien als nicht wirksam gelten, nahm die Viruslast bei den untersuchten Patienten im Median um $0,65 \log_{10}$ nach 12 Monaten und um $1,25 \log_{10}$ nach 24 Monaten ab. Da mehrere Studien gezeigt haben, dass die Höhe der Viruslast mit dem Risiko des Auftretens von AIDS definierenden Erkrankungen korreliert, wird die hier festgestellte Reduktion der Viruslast um 17 bzw. 32% das Erkrankungsrisiko der Patienten reduzieren (Campo et al. 2002, Miller et al. 2002).

Neben dem Abfall der Viruslast ist in der vorliegenden Untersuchung eine Stabilität, teils sogar ein leichter Anstieg der CD4-Zellen an den beiden relevanten Zeitpunkten (Monat 12 und Monat 24) zu beobachten. Auch dieser Effekt trägt dazu bei, dass das Risiko für das Auftreten einer opportunistischen Infektion vermindert wird (Gandhi et al. 2006).

In den für diese Untersuchung gewählten Subgruppen verhält sich dies ähnlich: Staffelt man die Patienten nach Anzahl vorheriger ART-Regime, so ist in allen Gruppen (3-5 Vortherapien, 6-8 Vortherapien und ≥ 9 Vortherapien) ein moderater Viruslastabfall zum Zeitpunkt Monat 12 und 24 zu beobachten (Tab. 31 und Tab. 33). Dass die Viruslast zumeist nicht unter die Nachweisgrenze sinkt, ist angesichts der Resistenzsituation nicht verwunderlich. Erstaunlich ist aber, dass in der intent-to-treat Analyse, die eine eher konservative Einschätzung der Situation darstellt, nicht etwa die Gruppe mit den wenigsten Vortherapie den stärksten Viruslastabfall zeigt, sondern die Gruppe mit der

mittleren Anzahl an Vortherapien.

Schaut man sich in diesen Subgruppen den Verlauf der CD4-Lymphozyten an, so steigen diese bei Patienten mit 3-5 und 6-8 Vortherapien nach einem und zwei Jahren gering an und bleiben in der Gruppe der Patienten mit ≥ 9 Vorbehandlungen mit weniger als 3% (Monat 12), bzw. weniger als 5% (Monat 24) Reduktion faktisch unverändert (Tab. 35 und Tab. 37).

Teilt man die Patienten in andere Subgruppen, nämlich bezüglich der aktiven Substanzen im neuen ART-Regime (Patienten ohne aktive Substanz versus mindestens einer aktiven Substanz), sieht die Situation ähnlich aus: In beiden Gruppen sinkt die Viruslast. Allerdings zeigt sich hier nun doch ein Vorteil für den Einsatz aktiver Substanzen in einer antiretroviralen Behandlung. Die Viruslast sinkt bei Patienten mit mindestens einem Medikament, gegen das die Viren bisher keine Resistenz gebildet haben nach einem Jahr um fast eine Logarithmusstufe gegenüber der Vergleichsgruppe, die nur um knapp $0,4 \log_{10}$ reduziert wird. Diese Differenz zwischen den Gruppen verringert sich jedoch nach zwei Jahren auf $0,8 \log_{10}$ (Patienten ohne wirksame Substanz) zu $1,0 \log_{10}$ (Patienten mit ≥ 1 wirksame Substanz) (Tab. 39 bis 41), was den Schluss nahelegt, dass die Viruspopulationen in der Patientengruppe mit ehemals wirksamen Substanzen zu diesem Zeitpunkt Resistenzen auch gegen diese Substanzen akquiriert haben. Dieser Umstand ist auch nicht weiter verwunderlich, bedenkt man, dass bei den meisten Patienten in dieser Untersuchung, bei denen mindestens eine Substanz im ART-Regime aktiv ist, diese eine auch die einzige ist, die gegen das HI-Virus wirkt. Es wird also de facto eine funktionelle Monotherapie durchgeführt. Der positive Effekt einer Monotherapie ist aber, wie historische Untersuchungen belegen, meist nur von geringer Dauer (Erb et al. 2000).

Umso erstaunlicher ist, dass trotz der multiplen Resistenzen die CD4-Lymphozyten in beiden Subgruppen nicht abgenommen haben. Vielmehr sind diese stabil geblieben bzw. sind die Mediane nach 2 Jahren in beiden Gruppen sogar geringfügig höher als initial (Tab. 42 bis 45).

Diese Ergebnisse unterstützen früher durchgeführte Studien u.a. von Cozzi-

Lepri et al. (2003) und von Ledergerber et al. (2004). Cozzi-Lepri und Kollegen untersuchten Patienten im Rahmen der EuroSIDA Kohorte mit gesichertem virologischen Versagen und einer Viruslast zwischen 1000 und 10.000 Kopien/ml Serum, bei denen die antiretrovirale Therapie nicht geändert wurde. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass trotz dieser persistierenden HI-Viruslast die CD4-Zellen über einen Zeitraum von einem Jahr stabil blieben. Als Erklärung hierfür wurde die reduzierte virale Fitness als Folge akkumulierter Resistenzmutationen diskutiert. Dies wiederum könne zu einer Stabilität des CD4-Zell-Niveaus führen, da die mutierten Viren nur vermindert replizieren und T4-Lymphozyten infizieren können (Stoddart et al. 2001).

Ledergerber und Kollegen (2004) analysierten zu diesem Thema mehrere Kohorten HIV-positiver Patienten und fanden stabile CD4-Zellzahlen bei Patienten mit einem Therapieversagen gegenüber den drei etablierten Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI) und einer gleichzeitigen Viruslast <10.000 Kopien/ml Serum. Bei Patienten über 10.000 Kopien/ml wurde lediglich ein geringer Verlust der Helferzellen über einen Zeitraum von im Median 13 Monaten gefunden. Diese Resultate korrelierten, wie auch in der vorliegenden Untersuchung mit der Anzahl der eingenommenen antiretroviralen Substanzen zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Auch hier wird diskutiert, dass ein medikamentöser Selektionsdruck mehrerer Substanzen, insbesondere aus den Klassen NRTI und PI, zu einer signifikanten Reduktion der viralen Fitness und somit zur Stabilität der CD4-Lymphozyten führt. Ein ähnlicher Effekt konnte in dieser Arbeit für NNRTI nicht gefunden werden. Dies könnte an der niedrigen Resistenzschwelle der NNRTI liegen, die bereits durch eine Punktmutation z.B. an dem Triplet 181 zu einer kompletten Resistenz gegenüber Nevirapin führt und darüber hinaus zu einer Kreuzresistenz gegenüber den anderen NNRTI, ohne selbst weitere Mutationen zu akkumulieren.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien zeigt eine Untersuchung von Deeks et al. (2005), dass Patienten, die bei persistierend messbarer Viruslast eine Unterbrechung von Medikamenten aus der RT-Klasse (NRTI oder NNRTI) unter Beibehaltung der eingesetzten PI vollziehen, einen signifikanten Anstieg der HI-Viruslast haben, während Patienten, die im gleichen Setting die PI

weglassen, aber die Substanzen der RT-Klasse fortführen, mit der Viruslast stabil bleiben. In beiden Gruppen zeigt sich jedoch ein Abfall der CD4-Zellen um 25% innerhalb von 22 Wochen ab Stopp des PI bzw. 37 Wochen ab Stopp der RT-Inhibitoren.

Darüber hinaus kann man die in dieser Arbeit beschriebenen Baseline-Werte der Patienten aufgrund der Datenlage recht gut mit den Ergebnissen vormals publizierter prospektiver Medikamentenstudien vergleichen.

Hierbei handelt es sich um die klinischen Phase 3 Studien MOTIVATE 1 und 2, die als eigentlichen Kernpunkt der Untersuchung die Wirksamkeit des CCR5-Inhibitors Maraviroc zum Ziel hatten. Außerdem um die so genannten BENCHMRK Studien, die die Effektivität der Substanz Raltegravir, einem Integrasehemmer, in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten bei stark vorbehandelten Patienten untersucht haben (Hardy et al. 2008, Cooper et al. 2008, Steigbigel et al. 2008, Nelson et al. 2005, Gathe et al. 2006, Cahn et al. 2006). In den erwähnten Studien gibt es neben den Verum-Armen, in denen die Substanzen getestet wurden, die Kontrollarme, in denen die hierfür randomisierten Patienten auf ein Standard-of Care Regime eingestellt wurden, also keine noch nicht zugelassenen Substanzen erhielten. Da in der untersuchten Radata-Kohorte keiner der Patienten Maraviroc oder Raltegravir bei Therapieumstellung oder während des Follow-up erhalten hat, können diese Patienten gut mit den Kontrollarmen dieser Studien verglichen werden.

Die initiale HI-Viruslast bei den Radata-Patienten war zwar etwas geringer als in den oben genannten Therapiestudien (Radata: 3,9 log₁₀, MOTIVATE: 4,86 log₁₀; BENCHMRK: 4,59 log₁₀) und die CD4-Zellzahl bei Einschluss lag in Radata etwas höher (Radata: 298c/μl, MOTIVATE: 171c/μl; BENCHMRK: 123c/μl), der Vergleich der Therapievorgeschichte zeigt aber eine nahezu gleiche Anzahl an Vortherapien bzw. zuvor eingesetzten antiretroviralen Substanzen.

Betrachtet man nun weiter, wie bereits oben erwähnt, die Anzahl der aktiven Substanzen, die bei Radata anhand der Resistenzanalysen und der Expertenräte für das neue Therapieregime ausgewählt wurden, so erkennt man, dass bei 66% der Radata-Patienten keine aktive Substanz aus den

verfügbaren Medikamentenklassen zur Verfügung steht. Um dies mit den Ergebnissen der oben genannten Therapiestudien zu vergleichen, sind deren Auswertungen des genotypischen Sensitivitäts-Score (GSS) anzuwenden. Bei den MOTIVATE Studien hatten 24% der Patienten einen GSS von 0; in den BENCHMRK Studien waren es 27% (Hardy et al. 2008, Cooper et al. 2008, Steigbigel et al. 2008). Dies zeigt, dass nach den strengen Kriterien zur Definition der Sensitivität in dieser Untersuchung die Radata-Patienten bezüglich der Resistenzsituation noch um einiges eingeschränkte Optionen hatten als die Patienten in den Zulassungsstudien.

Trotz dieser Unterschiede in den Einschlussparametern bezüglich immunologischen und virologischen Parametern und GSS in Radata und den Kontrollarmen der beschriebenen Studien ist das virale Ansprechen in allen drei Untersuchungen vergleichbar: Abfall der Viruslast nach 12 Monaten in Radata $0,65 \log_{10}$, in MOTIVATE $0,78 \log_{10}$ und in BENCHMRK 1 und 2 $0,7 \log_{10}$ bzw. $0,9 \log_{10}$. Der Anteil der Patienten mit einer Virulast unter 50 Kopien/ml liegt in Radata nach 12 Monaten bei 37%, in MOTIVATE bei 17% und in den unterteilten BENCHMARK Studien bei 31% bzw. 34%. Die immunologischen Werte (CD4-Lymphozyten) im Vergleich steigen in den prospektiven Medikamentenstudien nach 12 Monaten etwas stärker als in Radata (Radata +9 CD4-Zellen/ μ l, MOTIVATE +61c/ μ l und BENCHMRK 1&2 +49c/ μ l bzw. +40c/ μ l).

Auf einen wesentlichen Unterschied der vorgelegten Untersuchung im Vergleich zu den oben diskutierten klinischen, randomisierten Studien sei soll hier jedoch hingewiesen werden: Im Radata-System besteht zu jeder Zeit und insbesondere auch während der Nachbeobachtung die Möglichkeit eines erneuten Wechsels der antiretroviralen Therapie, sowohl mittels erneuter Vorstellung des Patienten in einer Begutachtungsschleife zur Erlangung eines weiteren Expertenrates, also auch unter Umgehung des gesamten Prozederes nur nach Urteil und Entscheidung des behandelnden Arztes.

Somit kann man die Ergebnisse der Viruslasten und der CD4-Lymphozyten für die Zeitpunkte nach 12 und 24 Monate nicht als einen Effekt eines einzelnen

definierten Therapieregimes sehen, sondern muss die Ergebnisse als einen Ausdruck eines dynamischen Prozesses im Verlauf der Behandlung betrachten. Dies entspricht ja auch viel mehr der realen Behandlungssituation, der sich ein praktizierender Arzt in seiner täglichen Arbeit mit den Patienten ausgesetzt sieht: nicht die reine Orientierung an den gemessenen Laborparametern macht eine erfolgreiche Therapie aus, sondern die Einbeziehung individueller Faktoren des Patienten wie Vorerkrankungen, abgelaufene Toxizitäten oder Prädispositionen, persönliche Vorlieben des Patienten und die individuelle Lebensführung.

Bei der hier beschriebenen Auswertung der Radata-Datenbank fällt auf, dass es bei Patienten, die bei der initialen Umstellung eine oder mehr aktive Substanzen in dem neuen Therapieregime haben, häufiger zu einer erneuten Umstellung der antiretroviralen Therapie kommt als bei Patienten, die keine aktiven Substanzen bekamen.

Insgesamt sind während des zweijährigen Follow-up 175 Umstellung der antiretroviralen Therapie dokumentiert. Häufigster Umstellungsgrund ist Therapieversagen (n=44) gefolgt von Nebenwirkungen (n=39). Auffällig ist jedoch, dass während der ersten 12 Monate Umstellungen wegen Nebenwirkungen deutlich häufiger waren als wegen Therapieversagen (31 versus 19) und sich das Verhältnis dann während des zweiten Follow up Jahres umkehrte (8 versus 25). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass sich aufgrund der Verfügbarkeit neuer Substanzen im Verlauf die Überzeugung etabliert hat, eventuell erfolgreichere Therapien initiieren zu können. Berücksichtigt man hierbei jedoch, dass keiner der Patienten Substanzen aus den neuen Medikamentenklassen der CCR5- und Integraseinhibitoren verordnet bekam, so relativiert sich dies. Eine weitere Erklärung wäre, dass die erzielten positiven virologischen Effekte aufgrund der funktionellen Monotherapie im zweiten Jahr nachließen und deshalb dort häufiger wegen Therapieversagen umgestellt wurde.

Neben den oben beschriebenen Laborparametern, die als sogenannte Surrogatmarker Aussagen über den Verlauf und die Prognose der Erkrankung

ermöglichen sollen, sind für Patienten mit einer HIV-Infektion die auftretenden AIDS-definierenden Erkrankungen als klinische Ereignisse an relevantesten.

Hiervon sind im Verlauf der Untersuchung 20 Erkrankungen bei 15 Patienten dokumentiert. Das Gesamtkollektiv von 181 Patienten betrachtet, erscheint dies eher als geringe Zahl. Sie bedeutet, dass weniger als 10% der Patienten in einem Zeitraum von 2 Jahren mindestens eine AIDS-definierende Erkrankung entwickeln.

Diese Daten passen gut zu den Ergebnissen einer großen Kohortenstudie, der *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC)*, die bei über 30.000 HIV-positiven Patienten das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen untersucht hat (Mocroft et al. 2009). Hier fanden sich bei 7,2% der Patienten AIDS-definierende Ereignisse innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraumes von 43 Monaten (19 – 70 Monate).

Die Patienten der Radata-Kohorte, die von einer AIDS-definierenden Erkrankung betroffen sind, haben ganz überwiegend (in 80%) einen fortgeschrittenen Immundefekt mit weniger als 200 CD4-Lymphozyten. Bei knapp 50% der Patienten beträgt die Viruslast mehr als 100.000 Kopien /ml Serum (s. Tab. 46). Auch dies korreliert gut mit der oben erwähnten ART-CC Kohorte, die für Patienten mit neuer AIDS-Manifestation im Median 104 c/μl CD4-Lymphozyten (32 – 247 c/μl) fanden. Da die HI-Viruslast nur für 57% dieser Patienten bekannt war, haben die Autoren auf eine Berechnung des Median der Viruslast verzichtet. Eine Stratifizierung in niedriger, mittlerer und hoher Viruslast zeigt, dass 73% der Patienten, deren Viruslast bekannt war, zum Zeitpunkt des AIDS-definierenden Ereignisses eine Viruslast über 10.000 Kopien /ml Serum aufwiesen.

Bei den aufgetretenen AIDS-definierenden Erkrankungen handelt es sich sowohl in der vorliegenden Analyse der Radata-Datenbank als auch in der Publikation zur ART-CC Kohorte zum Großteil um die typischerweise bei niedrigen CD4-Lymphozyten auftretenden Manifestationen wie Soor-Ösophagitis, PCP und PMLE. Die AIDS-definierenden Erkrankungen, die auch bei höheren CD4-Zellen beobachtet werden (Kaposi Sarkom, NHL), sind in

Radata nur in insgesamt 3 der 20 Fälle (15%) aufgetreten, in der ART-CC Kohorte machten sie 18,5% der Erkrankungsfälle aus.

Insgesamt erscheint es jedoch bemerkenswert, dass weniger als 10 % des Gesamtpatienten-Kollektivs – sowohl in der dargestellten Radata-Kohorte als auch in der größeren ART-CC Kohorte – im Verlauf von 2 Jahren eine AIDS-definierende Erkrankung erlitten haben. Hiermit bestätigen sich die Ergebnisse anderer Publikationen, die den laborchemischen Surrogatmarker als prognostischen Faktor für das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen eher eine untergeordnete Rolle zuweisen (Shen et al. 2005, Moore et al. 2006).

Warum jedoch insgesamt nur ein so geringer Anteil der Patienten tatsächlich klinisch erkrankt, obwohl das messbare Immunsystem deutlich beeinträchtigt erscheint, ist bisher nicht sicher geklärt. Diskutiert wird, dass nicht allein die in der täglichen klinischen Routine gemessenen CD4-Lymphozyten ausschlaggebend für eine Erkrankungsmanifestation sind, sondern ebenso das Verhältnis naiver CD4-Zellen zu Memory-Zellen und die Anzahl aktivierter CD8-Suppressorzellen (Giorgi et al. 2002, Tenorio et al. 2009). Dies ist aufgrund des nicht-investigativen Settings der vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden und kann daher nicht beurteilt werden. Der andere, oben bereits erwähnte Faktor, der als prädiktiver Wert für eine rasche klinische Progression verantwortlich gemacht wird, ist eine HI-Viruslast über 10.000 Kopien /ml Serum (Ledergerber et al. 2004). Die Werte in Radata liegen schon zur Baseline im Median darunter (8000 Kopien /ml) und sinken im Verlauf weiter ab (s. Tab. 24). Somit treffen also die in den oben zitierten Studien genannten Bedingungen (Viruslast > 10.000 Kopien /ml) auf einen Großteil der beobachteten Patienten in Radata nicht zu.

Der Grund allerdings, warum bei den untersuchten Patienten die Virusbeladung im Verlauf der Beobachtung sinkt, obwohl nach Betrachtung der Resistenzsituation bei den meisten Patienten keine ausreichend wirksame antiretrovirale Kombinationstherapie eingesetzt wird, bleibt unklar. Zu vermuten ist, dass eine partielle Reduktion der Virusreplikation erreicht wird, die vor allem Viren mit hoher Fitness betrifft. Unter der gewählten antiretroviralen Therapie

können insbesondere Virusspezies replizieren, die zwar eine Resistenz gegen die eingesetzten Substanzen aber eine geringere virale Fitness haben. Diese Viren vermögen es nicht, die Viruslastwerte innerhalb kurzer Zeit auf das Ausgangsniveau zurückzubringen (Geretti 2005, Luring und Andino 2010, Vaidya et al. 2010). Dies erklärt gleichermaßen den Anstieg der CD4-Lymphozyten, die aufgrund der reduzierten viralen Fitness virusbedingt weniger stark abgebaut werden (Tenorio et al. 2009).

Die Ergebnisse unterstützen die Auffassung, dass bei einem Therapieversagen eine Therapieumstellung zu einem Zeitpunkt erfolgen sollte, bevor die Viruslast in Bereiche über 10.000 Kopien /ml Serum angestiegen ist und solange sich die Zahl der CD4-Lymphozyten noch stabil zeigt.

Insgesamt zeigt diese Arbeit, dass Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt, die bereits mehrere Therapiewechsel der antiretroviralen Medikamente durchgemacht haben, durchaus von einer erneuten Umstellung der antiretroviralen Therapie profitieren können, auch wenn in der im klinischen Alltag etablierten Resistenzanalyse objektiv keine oder nur sehr wenige Substanzen eine Suszeptibilität gegen die selektierten Viren aufweisen. Auch das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen wird nur bei einem geringen Anteil des Patientenkollektivs beobachtet.

Eine Nachhaltigkeit einzelner Therapieregime ist mit dieser Arbeit nicht darzustellen. Die Verlaufsbeobachtung über 24 Monate zeigt aber, dass der dynamischer Prozess von teilweise mehrfachem Wechsel der antiretroviralen Medikamente zu einer Stabilisierung der immunologischen und virologischen Parameter führen kann und somit für die Patienten von Vorteil zu sein scheint.

6. Zusammenfassung

Die antiretrovirale Behandlung HIV-positiver Patienten mit multiplen Resistenzen stellt eine Herausforderung dar. Studien haben gezeigt, dass Expertenrat-gestützter Therapieumstellungen das virologischen Ansprechen verbessern können (Tural et al. 2002, Vray et al. 2003, Panidou et al. 2004)

Für diese Arbeit wurden Patienten untersucht, die eine Vorbehandlung mit Medikamenten aus drei Substanzgruppen aufwiesen und bei denen ein virologisches Therapieversagen vorlag. Nach Therapieempfehlungen im Rahmen des Radata-Expertenratsystems wurde die Behandlung umgestellt und die immunologischen und virologischen Parameter über zwei Jahre beobachtet. Zusätzlich wurden neu aufgetretene opportunistische Erkrankungen und erneute Therapieumstellungen dokumentiert.

Die eingeschlossenen Patienten waren zum Großteil stark vorbehandelt: 66% konnten nach Therapieumstellung keine aktive antiretrovirale Substanz im neuen Therapieregime aufweisen. Trotzdem reduzierte sich die Viruslast der Patienten in der intent-to-treat Analyse nach 12 Monaten im Median um 0,61 $\log_{10}$ und nach 24 Monaten um 0,91 $\log_{10}$. Parallel dazu war ein geringfügiger Anstieg der CD4-Lymphozyten um 8c/ μ l nach 12 und um 17c/ μ l nach 24 Monaten zu beobachten. Die Subgruppenanalysen zeigten weitgehend analoge Ergebnisse. Während der Nachbeobachtung wurden 20 AIDS-definierende Erkrankungen bei 15 Patienten dokumentiert. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten hatte zum Zeitpunkt der Erkrankungsmanifestation eine sehr niedrige CD4-Zellzahl (Median 86c/ μ l) und eine hohe Viruslast (Median 30.150 Kopien/ml). Im Laufe der Dokumentation erfolgten in 175 Fällen erneute Therapieumstellungen. Dies entspricht einer Quote von 0,97 Umstellung pro Patient innerhalb von 24 Monaten.

Die vorliegende Dissertation zeigt, dass auch umfangreich vorbehandelte Patienten, die aufgrund vorhandener Resistenzen nicht mehr mit vollwirksamen Medikamenten behandelt werden können, von der antiretroviralen Therapie profitieren.

7. Literatuur

1. Aarnoutse RE, Verweij-Van Wissen CP, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Wuis EW, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM (2002) International interlaboratory quality control program for measurement of antiretroviral drugs in plasma. *Antimicrob Agents Chemother.* 46(3):884-6
2. Angel JB, Khaliq Y, Monpetit ML, Cameron DW, Gallicano K (2001) An argument for routine therapeutic drug monitoring of HIV-1 protease inhibitors during pregnancy. *AIDS.* 15(3):417-9
3. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Mocroft A, Sterne JA, Egger M, May M, Grabar S, Furrer H, Sabin C, Fatkenheuer G, Justice A, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Gill J, Hogg R, Bonnet F, Kitahata M, Staszewski S, Casabona J, Harris R, Saag M (2009) Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis.* 48(8):1138-51.
4. Ayyavoo V, Mahboubi A, Mahalingam S, Ramalingam R, Kudchodkar S, Williams WV, Green DR, Weiner DB (1997) HIV-1 Vpr suppresses immune activation and apoptosis through regulation of nuclear factor kappa B. *Nat Med.* 3(10):1117-23
5. Baba M, Miyake H, Wang X, Okamoto M, Takashima K (2007) Isolation and characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistant to the small- molecule CCR5 antagonist TAK-652. *Antimicrob Agents Chemother.* 51:707–715.
6. Baede-van Dijk PA, Hugten PW, Verweij-van Wissen CP, Koopmans PP, Burger DM, Hekster YA (2001) Analysis of variation in plasma concentrations of nelfinavir and its active metabolite M8 in HIV-positive patients. *AIDS.* 15(8):991-8

7. Ballif M, Ledergerber B, Battegay M, Cavassini M, Bernasconi E, Schmid P, Hirschel B, Furrer H, Rickenbach M, Opravil M, Weber R; Swiss HIV Cohort Study (2009) Impact of previous virological treatment failures and adherence on the outcome of antiretroviral therapy in 2007. *PloS One* 4(12): e8275
8. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 220:868-71.
9. Berglund O, Beckman S, Grillner L, Jansson B, Lidbrink P, Karlsson A, Morfeldt-Mansson L, Pehrson PO, Torngren M, Wiechel B, Arkerblom O (1988) HIV transmission by blood transfusions in Stockholm 1979-1985: nearly uniform transmission from infected donors. *AIDS* 2(1):51-4.
10. Bredeek UF, Harbour MJ (2007) CCR5 antagonists in the treatment of treatment-naive patients infected with CCR5 tropic HIV-1 *Eur J Med Res.* 12(9):427-34.
11. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, Mitsuyasu RT, Kilby JM (1999) Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest.* 103(10):1391-8.
12. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (2004) Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) Ausfertigungsdatum: 09.08.2004 (<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>) (zuletzt angewählt 31.01.2012).

13. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, López P, Clumeck N, Gerstoft J, Stavrianeas N, Moreno S, Antunes F, Neubacher D, Mayers D (2006) Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis* 43:1347-56.
14. Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A (2002) Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 31(1):5-10.
15. Cao J, Park IW, Cooper A, Sodroski J (1996) Molecular determinants of acute single-cell lysis by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 70:1340-54
16. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA (2000) Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 283(3):381-90
17. Center for Disease Control. (1992) 1993 revised classification system and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 41:961-962
18. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS (1997) Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 89:263-73.
19. Chan DJ (2006) Fatal attraction: sex, sexually transmitted infections and HIV-1. *Int J STD&AIDS* 17:643-51
20. Chermann JC, Barre-Sinoussi F, Dauguet C, Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. (1983) Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Antibiot Chemother* 32:48-53.

21. Cherry CL, Skolasky RL, Lal L, Creighton J, Hauer P, Raman SP, Moore R, Carter K, Thomas D, Ebenezer GJ, Wesselingh SL, McArthur JC (2006) Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. *Neurology*. 66(6):867-73
22. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O (1986) Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233:343
23. Clavel F, Hance AJ (2004) HIV drug resistance. *N Engl J Med* 350:1023-35
24. Coffin JM (1995) HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*. 267(5197):483-9
25. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D (1998) HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 391:397-401.
26. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neill E, Bazin B, Delfraissy JF, Culnane M, Coombs R, Elkins M, Moya J, Stratton P, Balsley J (1994) Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331:1173-80.
27. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Xu X, Isaac R, Teppler H, Nguyen B-Y for the BENCHMRK-1 Study Group (2008) 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 788.
28. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Miller V, Katlama C, Ledergerber B, Vella S, Weber J, Bruun JN, Kirk O, Clotet B, Lundgrens JD (2003) Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen. *Antivir Ther* 8:127–136.

29. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, Clotet B, Loveday C, Kjaer J, Mens H, Clumeck N, Viksna L, Antunes F, Machala L, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group (2007) Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS* 21:721-32.
30. Croxtall JD, Keam SJ (2009) Raltegravir: a review of its use in the management of HIV infection in treatment-experienced patients. *Drugs*. 69(8):1059-75
31. D'Souza M & Fauci A. (1999) In: Textbook of AIDS Medicine (eds Merigan TC, et al.). Williams and Wilkins, Baltimore, pp 59-85
32. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA (1984) The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312:763-7.
33. Deeks SG, Hoh R, Neillands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ, Grant RM, Martin JN (2005) Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis* 192:1537-44.
34. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, Hellmann NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hellerstein MK, Grant RM (2001) Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 344(7):472-80.
35. Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR (1996) Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381:661-6.
36. Derdeyn CA, Silvestri G (2005) Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection *Curr Opin Immunol*. 17(4):366-73.

37. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (2010) Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion.
http://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf (zuletzt angewählt 30.01.2012)
38. Dosekun O, Fox J (2010) An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission. *Curr Opin HIV AIDS* 5(4):291-7.
39. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA (2002) HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 417:95-98.
40. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P (2000) Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the VIRADAPT Study. *AIDS*. 14(10): 1333-9
41. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, Haase AT (1993) Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* 362:359-62.
42. Erb P, Battegay M, Zimmerli W, Rickenbach M, Egger M (2000) Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count, and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus-infected cohort. Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med*. 160(8):1134-40.
43. Feinberg MB, McLean AR (1997) AIDS: decline and fall of immune surveillance? *Curr Biol*. 7(3):R136-40
44. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA (1996) HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-trans- membrane, G protein-coupled receptor. *Science* 272:872-7.

45. Flexner C (1998) HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med.* 338(18):1281-92
46. Fransen S, Gupta S, Danovich R, Hazuda D, Miller M, Witmer M, Petropoulos CJ, Huang W (2009) Loss of raltegravir susceptibility by human immunodeficiency virus type 1 is conferred via multiple nonoverlapping genetic pathways. *J Virol.* 83(22):11440-6.
47. Friedland GH, Williams A (1999) Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. *AIDS.* 13 Suppl 1:S61-72
48. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, Perelson AS, Wolinsky SM (1999) Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 340(21):1614-22
49. Gandhi RT, Chen BK, Straus SE, Dale JK, Lenardo MJ, Baltimore D (1998) HIV-1 directly kills CD4+ T cells by a Fas-independent mechanism. *J Exp Med.* 187(7):1113-22
50. Gandhi T, Wei W, Amin K, Kazanjian P (2006) Effect of maintaining highly active antiretroviral therapy on AIDS events among patients with late-stage HIV infection and inadequate response to therapy. *Clin Infect Dis.* 42(6):878-84.
51. Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G Jr, Steinhart CR, Trottier B, Walmsley SL, Workman C, Mukwaya G, Kohlbrenner V, Dohnanyi C, McCallister S, Mayers D; RESIST-1 Study Group (2006) Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis* 43:1337-46.
52. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, De Pascalis C, Bassetti M, Cruciani M, Vella S, Bassetti D (1999) The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS.* 13(15):2083-9
53. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G (1993) Zur Struktur und Funktion bei HIV. *AIFO* 5: 231.

54. Geretti AM (2005) The clinical significance of viral fitness. *J HIV Ther.* 10(1):6-10.
55. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, Jamieson BD, Margolick JB, Rinaldo CR Jr, Phair JP, Detels R; Multicenter AIDS Cohort Study (2002) Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 29(4):346-55.
56. Goetz MB, Ferguson MR, Han X, McMillan G, St Clair M, Pappa KA, McCleron DR, O'Brien WA (2006) Evolution of HIV resistance mutations in patients maintained on a stable treatment regimen after virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43:541-9.
57. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A (1981) *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 305:1425-31.
58. Gulick RM (2000) Assessing the benefits of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 133(6):471-3.
59. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Richman DD, Valentine FT, Jonas L, Meibohm A, Emini EA, Chodakewitz JA (1997) Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 337(11):734-9.
60. Hadida F, De Mayer E, Cremer I, Autran B, Baggiolini M, Debre P, Viellard V (1999) Acquired constitutive expression of interferon beta after gene transduction enhances human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocyte activity by a RANTES-dependent mechanism. *Hum Gene Ther.* 10(11):1803-10.

61. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW (1995) Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med.* 155(14):1537-42
62. Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler D, Moreno S, van der Ryst E, Towner W, Horban A, Mayer H, Goodrich J (2008) Efficacy and safety of Maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: week 48 combined analysis of the MOTIVATE studies. In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Mass. Abstract 792.
63. Harris M, Montaner JS (2004) Management of HIV-infected patients with multidrug-resistant virus. *Curr HIV/AIDS Rep.* 1(3):116-21.
64. Haseltine WA, Wong-Staal F (1988) The molecular biology of the AIDS virus. *Sci Am.* 259(4):52-62
65. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dube MP, Hwang JY, McCutchan JA (1999) The value of patient reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS.* 13(9):1099-107
66. Havlir DV, Richman DD (1996) Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann Intern Med.* 124(11):984-94.
67. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, Fox L, Kessler H, Fife KH, Richman DD (2000) In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis.* 182(1):321-5.
68. Hill A, Pozniak A (2010) A normal life expectancy, despite HIV infection? *AIDS.* 24(10):1583-4.

69. Hoffmann C (2010) Nukleosidanaloga (NRTIs), Wirkungsweise. In: Hoffmann C, Rockstroh JK (Hrsg) HIV 2010. Medizin Fokus Verlag, S. 66-77
70. <http://hivdb.stanford.edu/> (zuletzt angewählt 31.01.2012).
71. <http://hivdb.stanford.edu/pages/drugSummaries.html> (zuletzt angewählt 31.01.2012).
72. <http://sierra2.stanford.edu/sierra/html/asi/releaseNotes/index.shtml>: 3.5 ARV Resistance Estimates (zuletzt angewählt 31.01.2012).
73. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022128lbl.pdf (zuletzt angewählt 30.01.2012)
74. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000811/WC500022191.pdf (zuletzt angewählt 30.01.2012)
75. <http://www.mysql.de> (zuletzt angewählt 31.01.2012).
76. Hughes CA, Robinson L, Tseng A, MacArthur RD (2009) New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir. Expert Opin Pharmacother. 10(15):2445-66.
77. Jasseron C, Mandelbrot L, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, Dollfus C, Le Chenadec J, Rouzioux C, Blanche S, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (2008) Prevention of mother-to-child HIV transmission: similar access for sub-Saharan African immigrants and for French women? AIDS 22:1503-11
78. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD (2010) Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010. Top HIV Med. 18(5):156-63.; http://www.iasusa.org/resistance_mutations/mutations_figures.pdf

79. Kelleher AD, Long C, Holmes EC, Allen RL, Wilson J, Conlon C, Workman C, Shaunak S, Olson K, Goulder P, Brander C, Ogg G, Sullivan JS, Dyer W, Jones I, McMichael AJ, Rowland-Jones S, Phillips RE (2001) Clustered mutations in HIV-1 gag are consistently required for escape from HLA-B27-restricted cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med.* 193(3):375-86
80. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, Alldredge L, Hunter E, Lambert D, Bolognesi D, Matthews T, Johnson MR, Nowak MA, Shaw GM, Saag MS (1998) Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 4:1302-1307.
81. Kovacs JA, Masur H (2000) Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 342(19) 1416-1429.
82. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA (1998) Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature.* 393(6686):648-59
83. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS, Lewis WF, Notari EP, Petersen LR (1995) Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 333(26):1721-5.
84. Lataillade M, Kozal MJ (2006) The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* 20:489-501.
85. Luring AS, Andino R (2010) Quasispecies theory and the behavior of RNA viruses. *PLoS Pathog.* 6(7):e1001005.

86. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration (2004) Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 364:51-62
87. Lengauer T, Sing T (2006) Bioinformatics-assisted anti-HIV therapy. *Nature Reviews Microbiology* 4, 790-797
88. Levy JA (1993) Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev.* 57(1):183-289
89. Li Q, Duan L, Estes JD, Ma ZM, Rourke T, Wang Y, Reilly C, Carlis J, Miller CJ, Haase AT (2005) Peak SIV replication in resting memory CD4+ T cells depletes gut lamina propria CD4+ T cells. *Nature.* 434(7037):1148-52
90. Loré K, Smed-Sörensen A, Vasudevan J, Mascola JR, Koup RA (2005) Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4+ T cells. *J Exp Med.* 201(12):2023-33.
91. Lorenzen T (2010) Profile of maraviroc: a CCR5 antagonist in the management of treatment-experienced HIV patients HIV/AIDS - Research and Palliative Care 2 151–156
92. Lorenzen T, Stoeher A, Walther I, Plettenberg A (2007) CCR5 antagonists in the treatment of treatment-experienced patients infected with CCR5 tropic HIV-1. *Eur J Med Res.* 12(9):419-25
93. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L, Xiang Y, Hullsiek KH, Kozal MJ, van den Berg-Wolf M, Henely C, Schmetter B, Dehlinger M; CPCRA 058 Study Team (2006) A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet.* 368(9553):2125-35.

94. Marozsan AJ, Kuhmann SE, Morgan T, Herrera C, Rivera-Troche E, Xu S, Baroudy BM, Strizki J, Moore JP (2005) Generation and properties of a human immunodeficiency virus type 1 isolate resistant to the small molecule CCR5 inhibitor, SCH-417690 (SCH-D). *Virology*. 338:182–199.
95. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M (2005) Massive infection and loss of memory CD4⁺ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 434(7037):1093-7.
96. Matz B, Kupfer B, Ko Y, Walger P, Vetter H, Eberle J, Gurtler L (1998) HIV-1 infection by artificial insemination. *Lancet* 351(9104):728.
97. Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N (2010) Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 12:CD004246
98. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, Boden D, Racz P, Markowitz M (2004) Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4⁺ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 200(6):761-70.
99. Mehta S, Moore RD, Graham NM (1997) Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 11(14):1665-70
100. Merry C (2001) Editorial comment on Analysis of variation in plasma concentrations of nelfinavir and its active metabolite M8 in HIV-positive patients. *AIDS*. 15(8):1057-8
101. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA (2000) Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by human immunodeficiency virus reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. *Antimicrob Agents Chemother*. 44(12):3465-72.

102. Miller V, Larder BA (2001) Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antivir Ther* 6:Suppl 3:25-44
103. Miller V, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Ormaasen V, Gargalianos-Kakolyris P, Vella S, Lundgren JD (2002) Association of virus load, CD4 cell count, and treatment with clinical progression in human immunodeficiency virus-infected patients with very low CD4 cell counts. *J Infect Dis.* 186(2):189-97.
104. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP (1997) Clinical experience with NNRTIs. *AIDS* 11 (suppl A): S157-164.
105. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS (2006) Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS.* 20(3):371-7.
106. Moyer TP, Temesgen Z, Enger R, Estes L, Charlson J, Oliver L, Wright A (1999) Drug monitoring of antiretroviral therapy for HIV-1 infection: method validation and results of a pilot study. *Clin Chem.* 45(9):1465-76
107. Naeger LK, Margot NA, Miller MD (2001) Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. *Antivir Ther.* 6(2):115-26.
108. Nair V (2002) HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 12:179-93

109. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, Cooper DA, Henry K, Katlama C, Lalezari JP, Lazzarin A, Montaner JS, O'Hearn M, Piliero PJ, Reynes J, Trottier B, Walmsley SL, Cohen C, Eron JJ Jr, Kuritzkes DR, Lange J, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Buss NE, Donatucci L, Wat C, Smiley L, Wilkinson M, Valentine A, Guimaraes D, Demasi R, Chung J, Salgo MP (2005) Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40:404-12.
110. Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, van Der Ende ME, Schneider MM, Schrey G, Meenhorst PL, Sprenger HG, Kauffmann RH, Jambroes M, Chesney MA, de Wolf F, Lange JM (2001) Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med*. 161(16):1962-8
111. NIH (National Institutes of Health). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 14.Juni 2010
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (zuletzt angewählt 31.01.2012).
112. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, Erickson J, Gustchina E, Albert J, Schipper P, Gulnik S, Boucher CA (1999) Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS* 13:2349-59.
113. Nolan KM, Del Prete GQ, Jordan AP, Haggarty B, Romano J, Leslie GJ, Hoxie JA (2009) Characterization of a human immunodeficiency virus type 1 V3 deletion mutation that confers resistance to CCR5 inhibitors and the ability to use aplaviroc-bound receptor. *J Virol*. 83(8):3798–3809.

114. Ogert RA, Wojcik L, Buontempo C, Ba L, Buontempo P, Ralston R, Strizki J, Howe JA (2008) Mapping resistance to the CCR5 co-receptor antagonist vicriviroc using heterologous chimeric HIV-1 envelope genes reveals key determinants in the C2-V5 domain of gp120. *Virology*. 373:387–399.
115. Paech V, Lorenzen T, Stoeckl A, Plettenberg A (2002) Radata - implementation of resistance analysis and expert advice for optimized HAART switches in general practice of HIV-infected individuals via a compiling internet presence. *Eur J Med Res*. 7(7):323-9.
116. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, Leonard JM, Danner SA, Miedema F, Schellekens PT (1998) Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med*. 4(2):208-14.
117. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators (2003) Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 138(8):620-6.
118. Panidou ET, Trikalinos TA, Ioannidis JP (2004) Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta-analysis. *AIDS*. 18(16):2153-61
119. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N (2000) Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133:21-30.
120. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD (1996) HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 271(5255):1582-6

121. Picker LJ, Hagen SI, Lum R, Reed-Inderbitzin EF, Daly LM, Sylwester AW, Walker JM, Siess DC, Piatak M Jr, Wang C, Allison DB, Maino VC, Lifson JD, Kodama T, Axthelm MK (2004) Insufficient production and tissue delivery of CD4⁺ memory T cells in rapidly progressive simian immunodeficiency virus infection. *J Exp Med.* 200(10):1299-314.
122. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ (1999) Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 13(14):1873-80
123. Ramratnam B, Mittler JE, Zhang L, Boden D, Hurley A, Fang F, Macken CA, Perelson AS, Markowitz M, Ho DD (2000) The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged anti-retroviral therapy. *Nat Med.* 6(1):82-5
124. Rockstroh JK, Mauss S (2004) Clinical perspective of fusion inhibitors for treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother.* 53(5):700-2
125. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, Robbins GK, D'Aquila RT, Goulder PJ, Walker BD (2000) Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 407(6803):523-6
126. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD (1997) Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science.* 278(5342):1447-50.
127. Royce RA, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS (1997) Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.* 336(15):1072-8.
128. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L (1996). Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 125(4):257-64.

129. Schindler M, Münch J, Kutsch O, Li H, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Müller-Trutwin MC, Novembre FJ, Peeters M, Courgnaud V, Bailes E, Roques P, Sodora DL, Silvestri G, Sharp PM, Hahn BH, Kirchhoff F (2006) Nef-mediated suppression of T cell activation was lost in a lentiviral lineage that gave rise to HIV-1. *Cell* 125:1055-67.
130. Shankar P, Xu Z, Lieberman J (1999) Viral-specific cytotoxic T lymphocytes lyse human immunodeficiency virus-infected primary T lymphocytes by the granule exocytosis pathway. *Blood*. 94(9):3084-93
131. Shen JM, Blank A, Selwyn PA (2005) Predictors of mortality for patients with advanced disease in an HIV palliative care program. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 40(4):445-7.
132. Shu W, Liu J, Ji H, Radigen L, Jiang S, Lu M (2000) Helical interactions in the HIV-1 gp41 core reveal structural basis for the inhibitory activity of gp41 peptides. *Biochemistry* 39(7):1634-42.
133. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, Hassett J, Hirschman SZ, Cunningham-Rundles C, Adelsberg BR, Parham DM, Siegal M, Cunningham-Rundles S, Armstrong D (1981) Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerated herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 305:1439-1444.
134. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, Burnside R, McCracken J, Pontani D, Goodrich J, Heera J, Mayer H (2010) Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials*. 11(3):125-32.
135. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M, Zhao J, Isaac R, Nguyen B-Y, Teppler H for the BENCHMRK-2 Study Group (2008). 48-week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV. In: Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2008; Boston, Mass. Abstract 789.

136. Stewart SA, Poon B, Jowett JB, Chen IS (1997) Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest. *J Virol.* 71(7):5579-92
137. Stoddart CA, Liegler TJ, Mammano F, Linnquist-Stepps VD, Hayden MS, Deeks SG, Grant RM, Clavel F, McCune JM (2001) Impaired replication of protease inhibitor-resistant HIV-1 in human thymus. *Nat Med.* 7(6):712-8.
138. Tenorio AR, Jiang H, Zheng Y, Bastow B, Kuritzkes DR, Bartlett JA, Deeks SG, Landay AL, Riddler SA (2009) Delaying a treatment switch in antiretroviral-treated HIV type 1-infected patients with detectable drug-resistant viremia does not have a profound effect on immune parameters: AIDS Clinical Trials Group Study A5115. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 25(2):135-9.
139. Tilton JC, Amrine-Madsen H, Miamidian JL, Kitrinis KM, Pfaff J, Demarest JF, Ray N, Jeffrey JL, Labranche CC, Doms RW (2010) HIV type 1 from a patient with baseline resistance to CCR5 antagonists uses drug-bound receptor for entry. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 26(1):13–24.
140. Trkola A, Kuhmann SE, Strizki JM, Maxwell E, Ketas T, Morgan T, Pugach P, Xu S, Wojcik L, Tagat J, Palani A, Shapiro S, Clader JW, McCombie S, Reyes GR, Baroudy BM, Moore JP (2002) HIV-1 escape from a small molecule, CCR5-specific entry inhibitor does not involve CXCR4 use. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:395–400.
141. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, González J, Domingo P, Boucher C, Rey-Joly C, Clotet B; Havana Study Group (2002) Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS.* 16(2):209-18
142. Vaidya NK, Rong L, Marconi VC, Kuritzkes DR, Deeks SG, Perelson AS (2010) Treatment-mediated alterations in HIV fitness preserve CD4+ T cell counts but have minimal effects on viral load. *PLoS Comput Biol.* 6(11):e1001012.

143. van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JM, Beijnen JH, Hoetelmans RM (2001) Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther.* 6(4):201-29
144. Vray M, Meynard JL, Dalban C, Morand-Joubert L, Clavel F, Brun-Vézinet F, Peytavin G, Costagliola D, Girard PM; Narval Trial Group (2003) Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther.* 8(5):427-34.
145. Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, Lewis M, Mosley M, Stockdale M, Dorr P, Ciaramella G, Perros M (2007) Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol.* 81:2359–2371.
146. White KL, Margot NA, Ly JK, Chen JM, Ray AS, Pavelko M, Wang R, McDermott M, Swaminathan S, Miller MD (2005) A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. *AIDS.* 19(16):1751-60.
147. Witmer M, Danovich R (2009) Selection and analysis of HIV-1 integrase strand transfer inhibitor resistant mutant viruses. *Methods.* 47(4):277-82
148. Wohl DA, Stephenson BL, Golin CE, Kiziah CN, Rosen D, Ngo B, Liu H, Kaplan AH (2003) Adherence to directly observed antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected prison inmates. *Clin Infect Dis.* 36(12):1572-6
149. World Medical Association: WMA Declaration of Helsinki. In: Handbook of WMA Policies D-1964-01-2008.
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/HB-E-2011.pdf> (zuletzt angewählt 31.01.2012).

150. www.fda.gov/ForConsumers/byAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm118915.htm (zuletzt angewählt 30.01.2012)
151. www.hivfrenchresistance.org/2011/Algo-2011.pdf
152. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, Mouton Y, Zwahlen M, Chêne G (2004) Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *BMJ*. 328(7434):249.
153. Youle M (2007) Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 60:1195-205
154. Young B, Fischl MA, Wilson HM, Finn TS, Jensen EH, DiNubile MJ, Zeldin RK (2002) Open-label study of a twice-daily indinavir 800-mg/ritonavir 100-mg regimen in protease inhibitor-naïve HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 31:478-82.
155. Young B, Vanig T, Dejesus E, Hawkins T, St Clair M, Yau L, Ha B, Shield Study Team (2010) A pilot study of abacavir/lamivudine and raltegravir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48-week results of the SHIELD trial. *HIV Clin Trials*. 11:260-9.
156. Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, Sourdive DJ, Suresh M, Altman JD, Ahmed R (1998) Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function. *J Exp Med*. 188(12):2205-13
157. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, He Y, Vesanen M, Lewin S, Talal A, Racz P, Perelson AS, Korber BT, Markowitz M, Ho DD (1999) Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1340(21):1605-13.
158. Zhang ZQ, Notermans DW, Sedgewick G, Cavert W, Wietgreffe S, Zupancic M, Gebhard K, Henry K, Boies L, Chen Z, Jenkins M, Mills R, McDade H, Goodwin C, Schuwirth CM, Danner SA, Haase AT (1998) Kinetics of CD4+ T cell repopulation of lymphoid tissues after treatment of HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(3):1154-9.

8. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Andreas Plettenberg für das interessante Dissertationsthema, das ihm sehr am Herzen liegt. Ferner danke ich ihm für die ungezählten Diskussionen zu Radata, zum Datenbanksystem selbst, zu den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und zu den umfangreichen Möglichkeiten zu Auswertungsstrategien. Ohne ihn wäre weder diese Arbeit, weder die zahlreichen aus Radata hervorgegangenen Publikationen noch das gesamte Expertenratsystem Radata entstanden.

Weiter danke ich den Mitarbeitern, die über die Jahre am und mit dem Radata-System gearbeitet haben. Hervorheben möchte ich Frau Irene Walter und Herrn Frieder Kuhlendahl, die in Ihrer Eigenschaft als Projektkoordinatoren massgeblich am laufenden Betrieb, der Weiterentwicklung und Verbesserung des Systems nach der Umstellung auf ein relationales Datenbanksystem im Jahr 2005 beigetragen haben.

Ferner möchte ich den Mitarbeiterinnen der medizinischen Dokumentation am ifi-Institut für den unermüdlichen Einsatz bei der Dateneingabe in Radata danken.

Herrn Dr. Albrecht Stoehr gebührt mein Dank ob seiner stillen, aber unermüdlichen Unterstützung des gesamten Projektes Radata. Mit seinen Kommentaren hat er stets zielsicher auf wissenschaftliche Sachverhalte und Möglichkeiten hingewiesen, die sich in mehreren Publikationen zu Radata äussern.

Weiter danke ich Herrn Prof. Dr. Bernd Salzberger von der Universität Regensburg für seine Zusammenarbeit bei der Publikation des Exzerpts dieser Arbeit.

Zum Schluss danke ich allen Teilnehmern an Radata, den Patienten, den behandelnden Ärzten, den Labormedizinern und den Experten, die durch ihre Teilnahme, ihr Fachwissen und ihr Engagement das Radata-System mit Leben erfüllen und dazu beitragen, dass diese Arbeit überhaupt möglich war.

9. Lebenslauf

13.02.1968	geboren in Hamburg, Deutschland
1974 – 1978	Grundschule Harksheide-Nord, Norderstedt
1978 – 1987	Gymnasium Harksheide, Norderstedt
1987	Allgemeine Hochschulreife
1988 – 1995	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
1995	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Hamburg
1996 – 1997	Arzt im Praktikum in der HIV-Ambulanz des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Abteilung für Dermatologie und Abteilung für Innere Medizin, Hamburg
1997 – 2000	Assistenzarzt in der HIV-Ambulanz des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Abteilung für Dermatologie und Abteilung für Innere Medizin, Hamburg
2000	Arzt in den Drogenambulanzen Hamburg GmbH
seit 2000	Arzt am ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, an der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
2002	Fachkunde Suchtmedizinische Grundversorgung
2011	Facharzt für Allgemeinmedizin

10. Eidesstattliche Versicherung

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

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

Hamburg, 25.06.2012

Thore Lorenzen