

Aus der  
Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin  
(Leiter: Prof. Dr. med. T. Löscher)

der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke),

der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Virologisches und immunologisches Therapieansprechen und  
Auftreten von selektierten Resistenzmutationen unter einer  
NNRTI basierten antiretroviralen Therapie in HIV-infizierten  
Patienten aus Mbeya, Tansania**

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

vorgelegt von

**Arne Kroidl**

aus  
Kiel

2012

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Hölscher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Johannes Bogner

Prof. Dr. Dennis Novak

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Michael Hölscher

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

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2012

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Zusammenfassung .....	9
2. Einleitung .....	11
2.1 HIV/AIDS .....	11
2.2 HIV/AIDS Klinik .....	11
2.3 HIV Epidemiologie .....	12
2.4 HIV-Interventionen und globale Initiativen .....	14
2.5 Antiretrovirale Therapie .....	17
2.6 Beginn der antiretroviralen Therapie .....	20
2.7 Compliance .....	21
2.8 Monitoring und Versagen der antiretroviralen Therapie .....	22
2.9 Entwicklung von Resistenzmutationen unter antiretroviraler Therapie .....	25
2.10 Studienort .....	27
3. Fragestellung und Zielsetzung .....	29
4. Methoden .....	30
4.1 Studiendesign .....	30
4.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer, Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
4.3 Antiretrovirale Therapie und Studienablauf .....	30
4.4 Bestimmung der CD4-Zellzahl und HIV-RNA .....	31
4.5 Erhebung der Compliance .....	31
4.6 Definition von immunologischem Therapieversagen .....	32
4.7 Definition von virologischem Versagen und genotypische Resistenzanalyse .....	32
4.8 Kostenanalysen .....	33
4.9 Datenmanagement .....	33
4.10 Statistische Auswertung .....	34
4.11 Ethische Grundsätze, Datenschutz, Freiwilligkeit .....	35
5. Ergebnisse .....	36
5.1 Rekrutierung und Einschluss der Studienteilnehmer .....	36
5.2 Studienverlauf, Retention und Mortalität .....	37

---

5.3	Virologische und immunologische Therapieergebnisse .....	38
5.4	Assoziation von immunologischem und virologischem Therapieversagen 42	
5.5	Resistenzmutationen in Patienten mit virologischem Therapieversagen.	44
6.	Diskussion.....	47
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	47
6.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse .....	48
6.3	Einschränkungen dieser Arbeit.....	55
6.4	Schlussfolgerung.....	56
7.	Literaturverzeichnis .....	58
8.	Eigene Beteiligung an der Studie .....	69
9.	Danksagung.....	71

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Globale HIV-Prävalenz 2009 (UNAIDS Report 2010).....	13
<b>Abbildung 2:</b> Veränderung der HIV-Inzidenzrate weltweit zwischen 2001 und 2009 für selektierte Länder (UNAIDS Report 2010).....	14
<b>Abbildung 3:</b> Globale Verfügbarkeit von Funds in US Dollar für HIV/AIDS pro Jahr von 1986 bis 2007 (UNAIDS, 2008) .....	15
<b>Abbildung 4:</b> Anzahl an HIV-infizierten Menschen mit Zugang zu antiretroviraler Therapie und Anzahl an AIDS-assoziierten Todesfällen in Ländern mit niedrigen und mittlerem Einkommen von 2000 bis 2010 (UNAIDS, 2011b).....	16
<b>Abbildung 5:</b> Verfügbarkeit und Zulassung von antiretrovirale Substanzklassen und Medikamente bis 2010, Quelle: eigene Zusammenstellung adaptiert nach (C. Hoffmann & Rockstroh, 2011).....	18
<b>Abbildung 6:</b> Zeitlicher Verlauf des Nachweises eines antiretroviralen Therapieversagens im Rahmen von virologischem (HIV-RNA), immunologischem (CD4-Zellen) und klinischem Therapiemonitoring mit Einfluss auf die Entstehung und Akkumulation von Resistenzmutationen (eigene Graphik).....	25
<b>Abbildung 7:</b> Studienverlauf und Retentionsraten nach 24 und 48 Wochen.....	37
<b>Tabelle 1:</b> Empfohlene antiretrovirale Therapieregime für die Initial- und Anschlusstherapie in Afrika (WHO, 2010) und jährliche Therapiekosten in US Dollar angegeben über die Clinton Health Access Initiative (CHAI, 2010).....	20
<b>Tabelle 2:</b> WHO 2006 und revidierte WHO 2010 Empfehlung für den Beginn einer antiretroviralen Therapie in Afrika .....	21
<b>Tabelle 3:</b> Definitionen eines antiretrovirales Therapieversagens für Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen (WHO, 2010).....	23
<b>Tabelle 4:</b> Einschlusscharakteristika von 302 Studienteilnehmern, sowie vergleichend für weibliche und männliche Studienteilnehmer. ....	36
<b>Tabelle 5:</b> Risikofaktoren assoziiert mit der beobachteten Mortalität.....	38

---

<b>Tabelle 6:</b> Virologisches und immunologisches Therapieansprechen nach 48 Wochen für die gesamte Population und verglichen für Männer und Frauen .....	39
<b>Tabelle 7:</b> Faktoren assoziiert mit einem virologischen Therapieversagen $\geq 1000$ Kopien/ml nach 48 Wochen in der univariablen Analyse adjustiert nach Geschlecht. ....	41
<b>Tabelle 8:</b> Faktoren assoziiert mit einem virologischen Therapieversagen $\geq 1000$ Kopien/ml nach 48 Wochen in der multivariablen Analyse.....	42
<b>Tabelle 9:</b> Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der WHO 2010 und WHO 2006 Definitionen für ein immunologisches Therapieversagen (IV) basierend auf einem virologischen Therapieversagen (VV) definiert mit $\geq 1000$ Kopien/ml oder $\geq 400$ Kopien/ml. ....	43
<b>Tabelle 10:</b> Vorkommen von HIV-Subtypen, der HI-Viruslast (Kopien/ml) zu Woche 24 und 48 nach Therapiebeginn, erworbene Resistenzmutationen und Polymorphismen sowie die Resistenzinterpretation nach dem HIV Grade System in 24 Patienten mit virologischem Therapieversagen $\geq 1000$ Kopien/ml nach 48 Wochen. ....	45
<b>Tabelle 11:</b> Risiko für das Auftreten von Resistenzmutationen verglichen für Subtyp C und non-Subtyp C Viren, sowie für die WHO Richtlinien empfohlenen virologischen Grenzwerte für eine Therapiewechsel ( $\geq 5.000$ Kopien/ml WHO 2006, $\geq 10.000$ Kopien/ml WHO 2010) .....	46

**Abkürzungsverzeichnis**

95% CI	95%-Konfidenzintervall
3TC	Lamivudin
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALT	Alanine Aminotransferase
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudine
CAP	College of American Pathologists
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTC	HIV Care and Treatment Center
d4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizient Virus
LMIC	Low and Middle-Income Countries
MMRP	Mbeya Medical Research Programme
MRH	Mbeya Referral Hospital
N	Gesamtanzahl
NACP	National AIDS Control Program
NIMR	National Institute of Medical Research
NRTI	Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren
NVP	Nevirapin
OI	Opportunistische Infektionen
OR	Odds ratio (Wahrscheinlichkeitsverhältnis)
P	p-Wert
PEPFAR	President's Emergency Plan for AIDS Relief
PI	Proteaseinhibitor
RR	Risk ratio (Risikoverhältnis)
RT	Reverse Transkriptase
TAM	Thymidinanaloga-Mutationen

---

TB	Tuberkulose
UN	United Nations
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS
UNGASS	United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS
VL	Viruslast
WHO	World Health Organization

## 1. Zusammenfassung

### Hintergrund

Afrika ist das Epizentrum der globalen HIV Epidemie mit 68% aller weltweit infizierten Menschen. Antiretrovirale Therapien sind seit 2004 mit massiver Unterstützung der internationalen Staatengemeinschaft in vielen afrikanischen Ländern verfügbar. HIV Therapierichtlinien sind adaptiert an die finanziellen und infrastrukturellen Herausforderungen der einzelnen Länder. Die HIV Versorgung unterscheidet sich zum Teil deutlich von der klinischen Realität in industrialisierten Ländern.

### Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es das virologische und immunologische Therapieansprechen, Risikofaktoren für ein Therapieversagen sowie das Auftreten von selektierten Resistenzmutationen in HIV-infizierten Patienten aus Mbeya, Tansania nach 48 Wochen einer NNRTI-basierten antiretroviralen Primärtherapie zu evaluieren.

### Methoden

HIV-infizierte, antiretroviral naive Patienten wurden in die Studien eingeschlossen und CD4-Zellzahlen und HIV-RNA vor Einschluss in die Studie, sowie nach 24 und 48 Wochen bestimmt. Begleitend wurde die Compliance mittels Fragen zu Therapieeinnahmefehlern innerhalb der letzten 7 Tage erhoben. Ein genotypischer Resistenztest wurde in Patienten mit einem virologischen Versagen  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen durchgeführt.

### Ergebnisse

Insgesamt beendeten 243/302 (80%) der eingeschlossenen Patienten die 48-wöchige Beobachtungszeit. In die Analysen gingen 211 Teilnehmer mit vorliegenden Viruslastergebnissen ein. Ein Therapieansprechen wurde in 88% der Patienten gesehen, ein virologisches Therapieversagen ( $\geq 1000$  Kopien/ml) in 12% der Fälle. Risikofaktoren für ein Therapieversagen in der multivariablen Analyse waren männliches Geschlecht (RR 2,88,  $p=0.004$ ) sowie eine bereits erhöhte Viruslast zu Woche 24 (RR 4,03,  $P<0.001$ ). In der Complianceerhebung wurde keine Assoziation mit einem Therapieversagen nachgewiesen. Ein immunologisches Therapieversagen basierend auf den WHO Definitionen hatte eine niedrige Sensitivität (22,2%) und einen niedrigen positiv prädiktiven Wert (15,4%) für ein virologisches Therapieversagen. Resistenzmutationen wurden lediglich in 42% der Fälle mit virologischem Versagen

nachgewiesen. Das Auftreten von Resistenzmutationen war signifikant assoziiert mit einer höheren Viruslast  $\geq 10.000$  Kopien/ml zum Zeitpunkt des Therapieversagens (RR 3,32,  $P=0,013$ ) sowie einer bereits erhöhten Viruslast zu Woche 24 (RR 3,23,  $P=0,006$ ).

### **Schlussfolgerung**

Insgesamt wurde eine hohe Therapieansprechrates in unserer Patientenpopulation gesehen. Die berichtete Compliance war nicht mit einem späteren Therapieversagen assoziiert, wobei methodische Probleme in der Erhebung möglich sind. Eine frühzeitige, insbesondere auf Männer fokussierte Verstärkung der Compliance wäre eine sinnvolle Intervention für ein verbessertes Therapieansprechen. Ein virologisches Therapiemonitoring ist zur frühzeitigen und sicheren Diagnose eines Therapieversagens einem immunologischen Therapiemonitoring überlegen, bedarf jedoch eines deutlichen finanziellen Mehraufwands. Aufgrund der niedrigen Rate an nachweisbaren Resistenzmutationen scheint eine zweite Viruslastkontrolle zur Sicherung eines virologischen Therapieversagens sinnvoll. Der von der WHO empfohlene virologische Grenzwert von  $\geq 5000$  Kopien/ml für die Indikation eines Therapiewechsels nach Primärtherapie kann hinsichtlich des Auftretens von Resistenzmutationen durch unsere Daten unterstützt werden.

## 2. Einleitung

### 2.1 HIV/AIDS

AIDS (**A**cquired **I**mmunode**f**iciency **S**yn**d**rome) bezeichnet ein Immunschwächesyndrom, welches durch das HI-Virus (human immunodeficiency virus) verursacht wird (Barre-Sinoussi, et al., 1983; Gallo, et al., 1983). HIV ist ein in die Gruppe der Lentiviren gehörendes humanes Retrovirus. Neben dem weltweit dominanten HIV-1 kommt das morphologisch ähnliche, jedoch in der RNA Struktur nur 40-60% homologe HIV-2 überwiegend in Westafrika vor (Clavel, et al., 1986). HIV-1-Isolate lassen sich phylogenetisch in drei unterschiedliche Gruppen einteilen: M (main)-, O (outlier)- und N (non-M, non-O)-Gruppe. Während Viren der Gruppe O nur in einigen zentralafrikanischen Ländern (Kamerun, Gabun, Äquatorialguinea) vorkommen und Gruppe-N-Viren nur bei einzelnen Infizierten in Kamerun festgestellt wurden, sind Gruppe-M-Viren weltweit verbreitet. Derzeit lassen sich mindestens 9 verschiedene Subtypen innerhalb der Gruppe M unterscheiden (A-D, F-H, J, K), sowie eine größere Zahl zirkulierender rekombinanter Formen (CRFs). Die Verbreitung der verschiedenen Subtypen und CRFs zeigt erhebliche regionale Unterschiede.

Die Hauptübertragungswege von HIV unterscheiden sich von Land zu Land. Jede Population hat ihre eigene Mikroepidemiologie, die maßgeblich durch soziale Netzwerke und sozioökonomische Faktoren beeinflusst wird, sowie möglicherweise auch durch genetische Faktoren. Stark vereinfacht lässt sich sagen, dass in Industrieländern die Hauptrisikopersonen unter homosexuellen Männern und drogenabhängigen Personen zu suchen sind, während in afrikanischen Ländern HIV ganz überwiegend heterosexuell übertragen wird. Zudem spielt dort die Übertragung von der Mutter auf das Kind eine wichtige Rolle.

### 2.2 HIV/AIDS Klinik

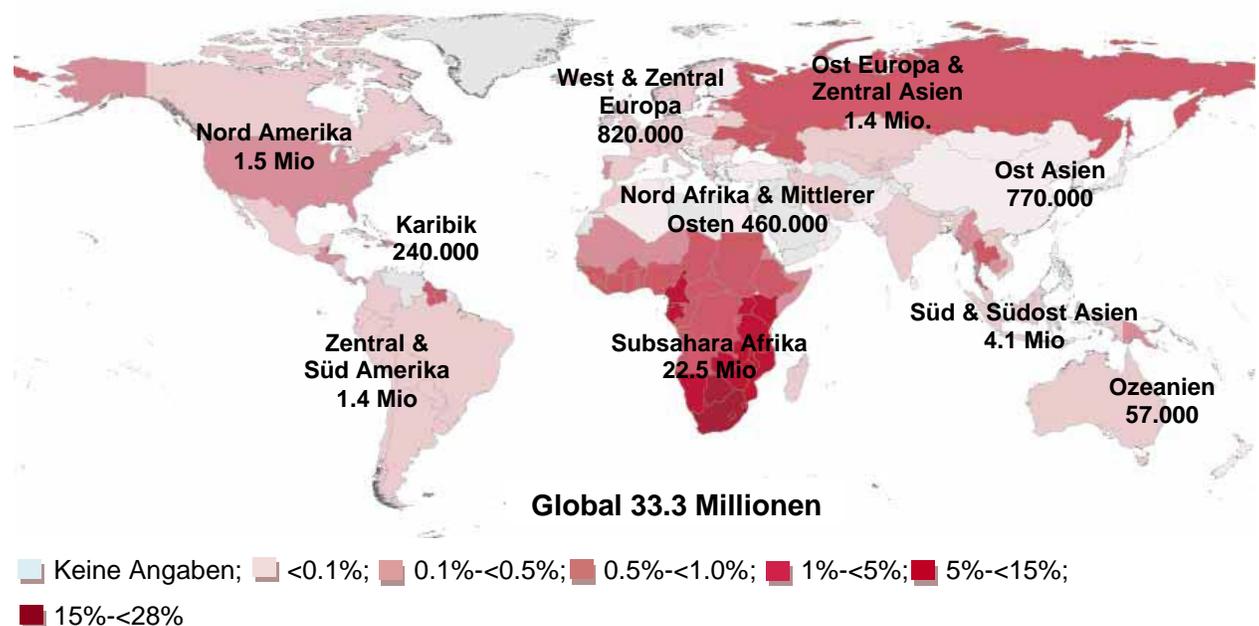
Die HIV-Erkrankung geht mit einer kontinuierlichen Abnahme der CD4-Zellen und einem Anstieg der HIV-RNA (Viruslast) einher, begleitet von einem klinisch asymptomatischen Verlauf über viele Jahre. Mit Fortschreiten der Immunsuppression treten klinische Symptome auf, welche in Stadien eingeteilt werden. Im Gegensatz zu der in Europa und den USA gebräuchlichen Klassifikation des Center for Disease Control (CDC) wird in afrikanischen Ländern die mehr durch Symptome und die Klinik orientierte revidierte WHO-Klassifikation von 2006 benutzt (WHO, 2006b). Diese wird unterteilt in ein:

1. Asymptomatisches Stadium I
2. Mildes Stadium II, charakterisiert durch leichte Symptome und Erkrankungen im Rahmen einer Immunsuppression
3. Fortgeschrittenes Stadium III, in welchem schwerere Symptome und Erkrankungen einschließlich der pulmonalen Tuberkulose vorkommen
4. Stadium IV, welches durch das Vollbild AIDS mit dem Auftreten der klassischen opportunistischen Erkrankungen wie Toxoplasmose, Kryptokokkose oder Kaposi Sarkom charakterisiert ist.

In beiden Klassifikationen wird das Ausmaß der Immunsuppression durch die CD4-Zellzahl angegeben (1: >500 Zellen/ $\mu$ l, 2: 200-500 Zellen/ $\mu$ l, 3: <200 Zellen/ $\mu$ l). Beide Klassifikationen gelten als Grundlage für eine antiretrovirale Therapieindikation. Die mittlere Latenzperiode vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten von AIDS betrifft bei Erwachsenen in westlichen Industrieländern 8-10 Jahre. Es gibt Hinweise, dass die Progression zu AIDS in afrikanischen Populationen schneller verläuft, was mit einem niedrigen Sozialstatus, Koinfektionen und einer größeren viralen genetischen Vielfalt erklärt wurde (Morgan, Mahe, Mayanja, & Whitworth, 2002). Andere Studien aus Entwicklungsländern zeigen jedoch mediane Überlebenszeiten, die mit denen aus Industrienationen vergleichbar sind (Jaffar, Grant, Whitworth, Smith, & Whittle, 2004).

### 2.3 HIV Epidemiologie

Derzeit sind ~34 Millionen Menschen weltweit mit dem HI-Virus infiziert, davon leben 22,5 Millionen in Afrika. Süd- und Ostafrika sind die am stärksten von der HIV-Epidemie betroffenen Regionen mit 34% aller global HIV infizierten Menschen (**Abbildung 1**). Der Anteil an HIV infizierten Frauen liegt weltweit bei 50%, wobei in den Ländern südlich der Sahara etwas mehr Frauen als Männer infiziert sind (UNAIDS, 2011c).

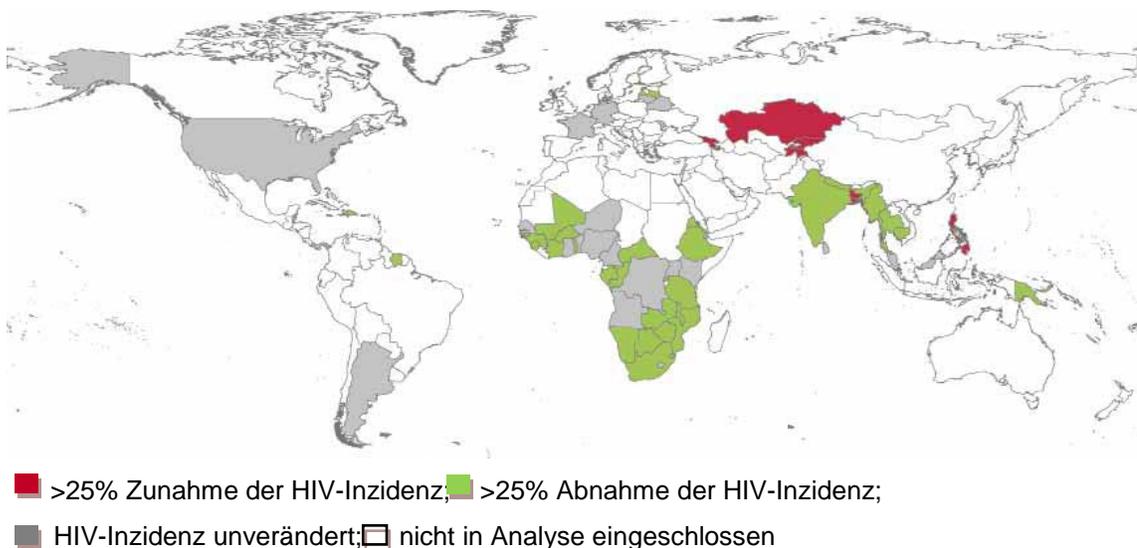
**Abbildung 1:** Globale HIV-Prävalenz 2009 (UNAIDS Report 2010)

Seit 2001 ist die weltweite HIV-Prävalenz um 17% gestiegen. Gleichzeitig wurde ein Abfall der HIV-assoziierten Mortalität verzeichnet. Waren es 2004 noch 2,1 Millionen Todesfälle, so wurden 2010 „nur noch“ 1,8 Millionen Todesfällen durch HIV verzeichnet, davon 1,3 Millionen im Afrika südlich der Sahara (UNAIDS, 2011b). In den Ländern, die im Rahmen des PEPFAR Programmes (US President's Emergency Plan for AIDS Relief) unterstützt werden, kam es zu einer deutlicheren Verminderung der HIV-assoziierten Mortalität, als in Ländern, die keine Hilfe bekamen. In einer Evaluation, die die Zeiträume 1997-2002 und 2004-2007 vergleicht, wurde dieser signifikante Unterschied der Mortalität dem Einsatz von antiretroviraler Therapie zugeschrieben (Bendavid & Bhattacharya, 2009). Insgesamt wird geschätzt, dass seit 1995 circa 2,5 Millionen AIDS-assoziierte Todesfälle durch die ART verhindert werden konnten. Die höchste Reduktion der Mortalität wurde hierbei in den letzten Jahren beschrieben, allein 2010 wurden ~700.000 Todesfälle durch die ART verhindert (UNAIDS, 2011b).

Ebenfalls wird ein Abfall der HIV-Inzidenz beschrieben. Wurde 1997 noch über 3,2 Millionen HIV-Neuinfektionen berichtet, so waren es 2010 circa 2,7 Millionen inzidente Fälle. Auch diese Tendenz war am deutlichsten in den afrikanischen Ländern zu sehen (**Abbildung 2**), wo ein Abfall der Inzidenz um 26% von 2,6 Millionen Fällen in 1997 auf

1,9 Millionen Fälle in 2010 zu verzeichnen war (UNAIDS, 2011b). Dieser erfreuliche Rückgang der Inzidenz ist auf die Ausbreitung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung der HIV-Transmission zurückzuführen. Diese beinhalten HIV-Aufklärung und Testen, den Gebrauch von Kondomen, Zirkumzision bei Männern, Verhinderung der vertikalen Mutter zu Kind Übertragung und die Behandlung sexuell übertragbarer Infektionen, die die HIV-Transmission positiv beeinflussen können. Ein Einfluss der antiretroviralen Therapie durch Senkung der HI-Viruslast in behandelten Patienten und assoziiert reduzierter Transmissionswahrscheinlichkeit auf serodiskordante Partner wurde kürzlich beschrieben (Cohen, et al., 2011).

**Abbildung 2:** Veränderung der HIV-Inzidenzrate weltweit zwischen 2001 und 2009 für selektierte Länder (UNAIDS Report 2010)



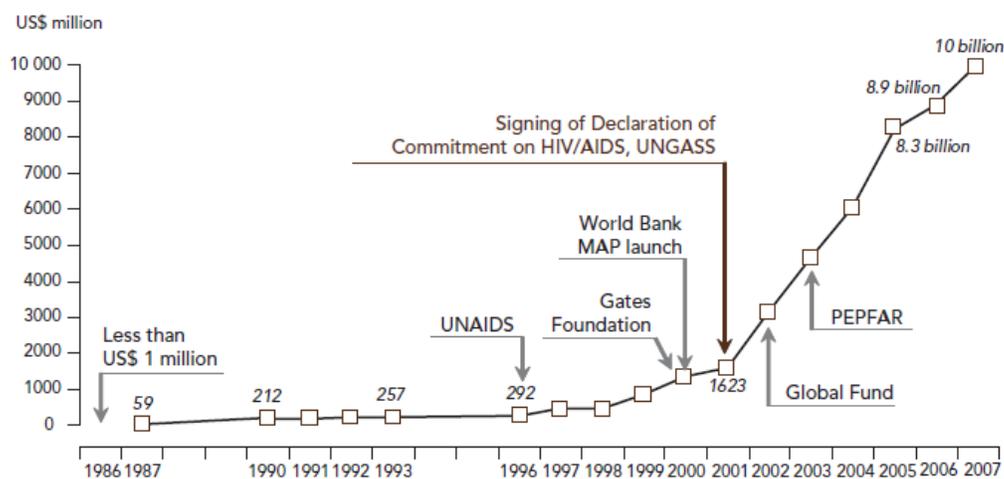
Trotz Abnahme der HIV-Neuinfektionen wird insgesamt eine Zunahme der HIV-Prävalenz beobachtet, welches mit einer verminderten Mortalitätsrate, verbunden mit einer längeren Lebenszeit von HIV infizierten Menschen unter antiretroviraler Therapie, erklärt werden kann (UNAIDS, 2011b).

## 2.4 HIV-Interventionen und globale Initiativen

Im Jahr 2000 wurden von den Vereinten Nationen acht Millennium Development Goals (MDG) beschlossen, worunter MDG 6 die Bekämpfung von HIV/AIDS, Malaria und Tuberkulose beinhaltet. Das MDG 6 Ziel ist bis 2015 die Ausbreitung der HIV/AIDS

Epidemie zu stoppen, welches durch den massiver Einsatz globaler Ressourcen realisiert werden soll. UNAIDS wurde 1996 für die Koordination internationaler Aktivitäten gegen die HIV Pandemie gegründet, gefolgt von globalen HIV Initiativen, unterstützt durch den Global Fund, der Weltbank, PEPFAR und anderer bilateraler Abkommen sowie mehreren privaten Stiftungen. Seit der Verpflichtung der internationalen Staatengemeinschaft und Unterzeichnung einer United Nations (UN) Absichtserklärung zur weltweiten Bekämpfung von HIV/AIDS in 2001 (UNGASS), hat sich der finanzielle und damit auch infrastrukturelle Beitrag zur globalen HIV Bekämpfung deutlich erweitert (**Abbildung 3**).

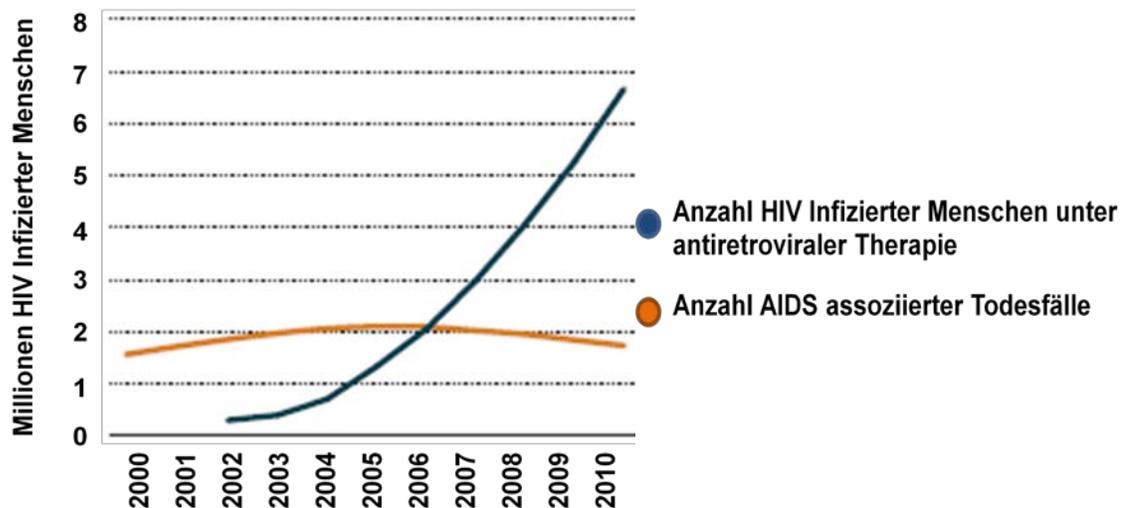
**Abbildung 3:** Globale Verfügbarkeit von Funds in US Dollar für HIV/AIDS pro Jahr von 1986 bis 2007 (UNAIDS, 2008)



Ein erstes Ziel für die globale Bereitstellung antiretroviraler Therapien wurde durch das von WHO und UNAIDS 2003 ausgerufenen „3 by 5 Programm“ gesteckt. Dieses beinhaltete, dass bis 2005 3 Millionen HIV-infizierte Menschen aus Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen (Low and Middle-Income Countries, LMIC) eine ART erhalten sollten (WHO & UNAIDS, 2003). Dieses Ziel wurde 2007 erreicht. Bis 2010 erhielten ~6,6 Millionen HIV infizierte Menschen in LMIC's eine antiretrovirale Therapie (**Abbildung 4**). Betrug das finanzielle Gesamtvolumen für die globale HIV-Bekämpfung aus bilateralen Programmen, multilateralen Kooperationen sowie aus dem privaten Sektor 2001 noch 1,6 Milliarden US Dollar, wurden 2009 bereits 15,9 Milliarden US Dollar zu Verfügung gestellt. Mehr als die Hälfte dieser Summen wurden in dieser Zeit in

die HIV-Therapie und ca. ein Viertel in präventive Programme investiert (UNAIDS, 2011b).

**Abbildung 4:** Anzahl an HIV-infizierten Menschen mit Zugang zu antiretroviraler Therapie und Anzahl an AIDS-assoziierten Todesfällen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen von 2000 bis 2010 (UNAIDS, 2011b)



Trotz dieser gewaltigen Anstrengungen und Erfolge befanden sich 2010 noch 9,9 Millionen HIV-infizierter Menschen mit einer Indikation für eine ART ohne Therapie (definiert mit CD4 <350 Zellen/ $\mu$ l nach WHO 2010 Empfehlungen). Für 2010 wurde ein zusätzlicher Finanzbedarf von ~10 Milliarden US Dollar geschätzt um dieses Defizit zu decken (UNAIDS, 2011a).

Neben diesem finanziellen Bedarf liegt ein Hauptproblem der flächendeckenden Verfügbarkeit der antiretroviralen Therapie in afrikanischen Ländern an den infrastrukturellen und administrativen Herausforderungen. Auch wenn einige Schwerpunktländer mit guten Gesundheitsstrukturen (Südafrika) oder niedrigen allgemeinen Bevölkerungszahlen (Namibia, Botswana) inzwischen eine Versorgung ihrer ART bedürftigen Bevölkerung von >80% erreicht haben, liegt dieses im Mittel für alle LMIC's bei 47% (UNAIDS, 2011b). Insbesondere in den ländlichen afrikanischen Bereichen bestehen große Herausforderungen in der Etablierung, Erhalt und Qualitätssicherungen von erreichbaren HIV Versorgungszentren (HIV Care and Treatment Center, CTC) sowie der kontinuierlichen Bereitstellung von Medikamenten

durch die nationalen HIV-Programme (National AIDS Control Program, NACP). HIV-Programme sind in vielen Ländern vorwiegend noch Notfallprogramme, die darauf abzielen möglichst vielen Menschen eine empirische Ersttherapie zu ermöglichen, adäquate Transmissionsprophylaxen zu etablieren sowie Primärprophylaxen für opportunistische Erkrankungen anzubieten.

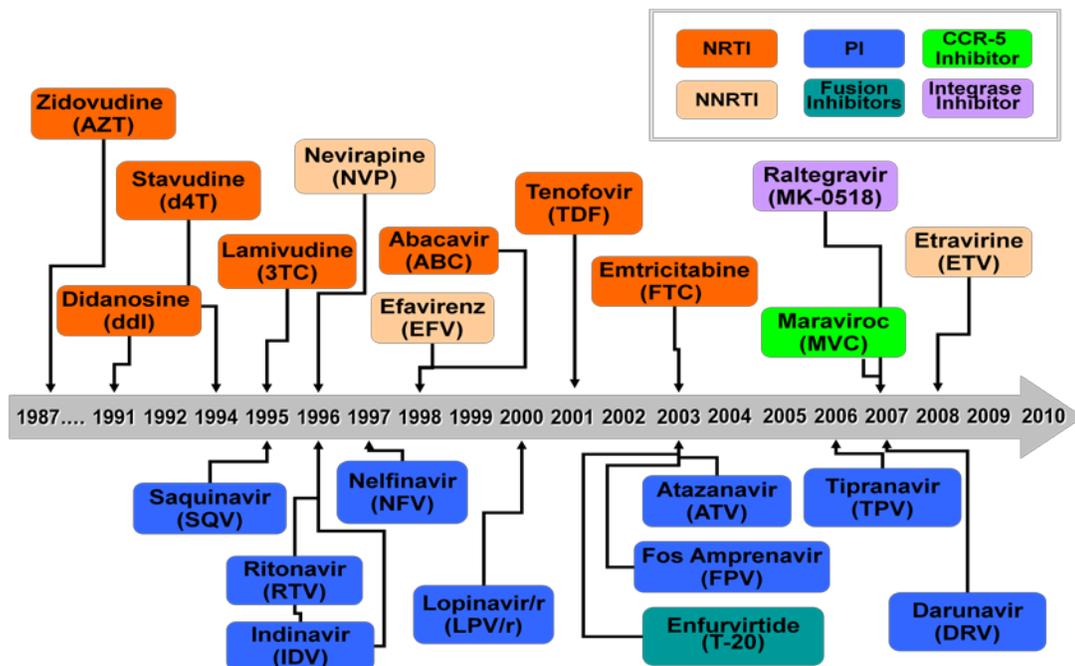
## **2.5 Antiretrovirale Therapie**

Seit Beginn der antiretroviralen Therapie (ART) 1996 in Europa und Nordamerika hat sich dort die Prognose, das Spektrum der opportunistischen Infektionen und die Betreuung der HIV-Erkrankung deutlich verändert. Durch die Dreierkombination antiretroviraler Medikamente aus den Substanzklassen der nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NRTI), der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NNRTI) und der Proteaseinhibitoren (PI) sowie den neueren Substanzklassen der Integraseinhibitoren, CCR-5-Korezeptor Inhibitoren und Fusionsinhibitoren, ist eine dauerhafte Unterdrückung der HI-Viruslast mit einem kontinuierlichen Anstieg bzw. Erhalt der CD4-Zellzahl möglich. Hiermit wurde eine deutliche Reduktion der AIDS-Progression und Mortalität erzielt (Egger, et al., 1997; Mocroft, et al., 2000; Mocroft, et al., 2003; Palella, et al., 1998). Eine ART muss derzeit jedoch ein Leben lang eingenommen werden, da eine Eradikation des HIV durch die Therapie nicht möglich ist. Ein Absetzen der ART ist mit einem Wiederanstieg der Viruslast, mit folgender Immundepletion und dem Risiko von AIDS assoziierten Erkrankungen verbunden.

ART-assoziierte Nebenwirkungen können, insbesondere bei den älteren antiretroviralen Medikamenten, beträchtlich sein und beinhalten gastrointestinale (Übelkeit, Diarrhöen) und neurologische (Neuropathien) Störungen, Hepato- und Nephrotoxizität, Anämien, Hyperlaktatämien und metabolische Veränderungen (Glucose-Intoleranz, Hyperlipidämien). Das Lipodystrophie-Syndrom, bestehend aus metabolischen Störungen sowie Veränderungen der Fettgewebe im Rahmen einer Lipoatrophie (Abnahme des subkutanen Fettgewebe an den Extremitäten und im Wangenbereich), einer Lipoakkumulation im Nacken (Buffalo Hump) und intraabdominell, führt zu körperlich sichtbaren Veränderungen der Physiognomie mit psychischen Belastung sowie möglicher Stigmatisierung. Zusätzliche Belastungen betreffen die unbedingt nötige regelmäßige Einnahme der Therapie, welche insbesondere bei den älteren

Therapieregimen mit hohen Tablettenzahlen und häufigen Einnahmezeitpunkten verbunden war, und somit Herausforderungen an Patienten und Gesundheitsdienste für die Compliance darstellten. Das Nebenwirkungsspektrum als auch die Einnahmemodalitäten haben sich im Laufe der Entwicklung neuerer antiretroviraler Medikamente, Kombinationspräparate und Therapieregime inzwischen jedoch deutlich verbessert.

**Abbildung 5:** Verfügbarkeit und Zulassung von antiretrovirale Substanzklassen und Medikamente bis 2010, Quelle: eigene Zusammenstellung adaptiert nach (C. Hoffmann & Rockstroh, 2011).



Die antiretrovirale Therapie in Europa und den USA ist individualisiert auf den Patienten zugeschnitten und berücksichtigt in der Wahl der antiretroviralen Medikamente virologische (Höhe der Viruslast, Resistenzmutationen), klinische (kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Koinfektionen) als auch persönliche Faktoren (Lebensgewohnheiten, Arbeitszeiten). Demgegenüber ist die antiretrovirale Therapie in Afrika überwiegend empirisch gesteuert. Dieses beinhaltet, dass alle Patienten die gleiche Initialtherapie oder Anschluss therapie erhalten. Eine

individualisierte Anpassung der ART erfolgt nur beim Auftreten von Unverträglichkeiten gegen Medikamente (z.B. Hypersensitivität unter Nevirapin) oder relevanter Toxizität (z.B. Anämie unter Zidovudin, Neuropathie unter Stavudin, Hepatotoxizität unter Nevirapin), sowie bestimmten Koinfektionen wie Tuberkulose (Wechselwirkung von Rifampizin mit Nevirapin oder Proteaseinhibitoren) und Hepatitis B (Einsatz von HBV wirksamen antiretroviralen Substanzen wie Lamivudin, Emtricitabin, Tenofovir). Gründe für den empirischen Ansatz der ART in Afrika liegen in der großen Anzahl an HIV-infizierten Menschen bei oft niedriger Personaldecke im Gesundheitsbereich, eine insbesondere im ländlichen Bereich schwach ausgebildete medizinische Infrastruktur sowie den begrenzten finanziellen Ressourcen. Die Möglichkeiten der etablierten HIV-Versorgungszentren beschränken sich auf die Identifikation einer Therapieindikation, Ausgabe der Medikamente, dem sechsmonatigen Monitoring der Klinik und CD4-Zellzahl als Indikatoren des Therapieerfolges sowie dem Nebenwirkungsscreening (Klinik, Hämoglobin und ALT) bei bekannten Nebenwirkungsprofilen der Therapiekombinationen (WHO, 2006a, 2010). Aufgrund der finanziellen Belastungen und Möglichkeiten in den LMIC liegen die im Rahmen der globalen HIV-Initiative ausgehandelten Preise für antiretrovirale Therapien deutlich unter den Preisen für Europa und den USA, verursachen dennoch enorme Kosten für die nationalen afrikanischen Gesundheitssysteme. So wurde zu Beginn der globalen HIV-Initiative die relativ kostengünstige Kombinationstherapie Triomune (Stavudin + Lamivudin + Nevirapin) folgend den 2002, 2003 und 2006 WHO Empfehlungen (WHO, 2006a) als standardisierte Initialtherapie eingeführt. Aufgrund des Stavudin-assoziierten Nebenwirkungsprofils wurden diese Empfehlungen 2010 revidiert (WHO, 2010) und eine Zidovudin- oder Tenofovir-basierte Initialtherapie empfohlen, mit zwei- bis dreifachen höheren Therapiekosten. Im Rahmen einer Protease Inhibitor-basierten Anschlusstherapien bei Therapieversagen steigen die Kosten bis auf das siebenfache der Initialtherapien (**Tabelle 1**).

**Tabelle 1:** Empfohlene antiretrovirale Therapieregime für die Initial- und Anschlusstherapie in Afrika (WHO, 2010) und jährliche Therapiekosten in US Dollar angegeben über die Clinton Health Access Initiative (CHAI, 2010)

ART Therapiekombination	Kosten/Jahr
<b>Initialtherapien</b>	
Stavudin + Lamivudin + Nevirapin	\$79
Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin	\$140
Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz	\$185
Tenofovir + Emtricitabin + Efavirenz	\$229
<b>Anschlusstherapien</b>	
Zidovudin + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir	\$550
Tenofovir + Emtricitabin + Lopinavir/Ritonavir	\$580
Zidovudin + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir	\$465
Tenofovir + Emtricitabin + Atazanavir + Ritonavir	\$425

## 2.6 Beginn der antiretroviralen Therapie

Der Zeitpunkt, wann eine antiretrovirale Therapie begonnen werden sollte, wird für die Ressourcen armen Länder durch Empfehlungen der WHO bestimmt (WHO, 2006a, 2010). Der Beginn einer ART richtet sich nach dem Krankheitsstadium (definiert durch die klinischen WHO Stadien) und die CD4-Zellzahl. In den WHO-Richtlinien von 2006 gab es klare Therapieindikationen für symptomatische Patienten, unabhängig von der Zahl und Höhe der immunologischen Surrogatmarker, sowie für asymptomatische Patienten mit einer CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$ . Diese Richtlinie war geprägt durch das Bestreben limitierte Ressourcen auf Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu konzentrieren. In den neueren WHO-Richtlinien (WHO, 2010) wird inzwischen ein früherer Therapiebeginn für asymptomatische Patienten mit CD4-Zellzahlen  $<350/\mu\text{l}$  empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen zweier randomisierter Studien. Die in Haiti durchgeführte CIPRA HT-001 Studie verglich Patienten, die eine HIV-Therapie bei CD4-Zellen  $<200/\mu\text{l}$  begannen mit Patienten, deren Therapiebeginn bereits bei CD4 Zellen  $<350/\mu\text{l}$  angestrebt wurde. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund einer klaren Überlegenheit in der Gruppe mit einem frühen Therapiebeginn, bezogen auf die klinischen Endpunkte Mortalität und Inzidenz einer

Tuberkuloseinfektion (Mortalität HR 4,0, P=0,0011; Tuberkulose Inzidenz HR 2,0, P=0,0125) (Severe, et al., 2010). In der multizentrischen SMART Studie wurden HIV-Patienten mit CD4-Zellzahlen >350/µl und einem sofortigem Therapiebeginn verglichen mit Patienten, die einen späterem Therapiebeginn bei CD4-Zellzahlen <250/µl erhielten. In einer Subanalyse in zuvor antiretroviral-naiven Patienten wurde ein signifikant geringeres Auftreten der kombinierten Endpunkte Mortalität und Progression zu HIV oder nicht-HIV-assoziierten klinischen Ereignissen in der Gruppe mit sofortigem Therapiebeginn gesehen (HR 4,19, P=0,002) (Emery, et al., 2008). In einer hierauf folgenden Modellanalyse wurde der Zuwachs an HIV-infizierten Patienten mit einer Therapieindikation durch Anheben der CD4-Kriterien auf einen Therapiebeginn bei <350/µl auf 49% oder 14,6 Millionen Menschen beziffert. Hieraus würde ein Anstieg der HIV-Therapiekosten um 57%, bei gleichzeitiger Reduktion der HIV-assoziierten Mortalität und Morbidität um 20%, für den Zeitraum 2010 bis 2015 folgen (UNAIDS, 2009).

**Table 2:** WHO 2006 und revidierte WHO 2010 Empfehlung für den Beginn einer antiretroviralen Therapie in Afrika

WHO klinisches Stadium	Erwachsene	
	2006	2010
I	CD4 <200 Zellen/µl	CD4 <350 Zellen/µl
II		
III	Therapie erwägen wenn CD4 200 - 350 Zellen/µl	Therapie beginnen unabhängig vom CD4 Status.
IV	Therapie beginnen unabhängig vom CD4 Status.	

## 2.7 Compliance

Unter Compliance (oder Adhärenz) wird die regelmäßige und zeitgerechte Einnahme einer antiretroviralen Therapie verstanden. Eine gute Compliance ist ein wesentlicher Faktor für ein dauerhaftes antiretrovirales Therapieansprechen, der Vermeidung von Resistenzmutationen als auch für das Überleben (Lima, et al., 2008; Moore, et al., 2005;

Wood, et al., 2003). Studien vor 2005 ergaben, dass ein effektives Therapieansprechen eine Compliance von mindestens 95% voraussetzt (Arnsten, et al., 2002; Paterson, et al., 2000). Neuere Studien mit inzwischen potenteren antiretroviralen Therapieregimen wie Ritonavir geboosteten PI's oder NNRTI's zeigen jedoch, dass auch mit einer niedrigeren Compliance eine dauerhafte Viruslastreduktion möglich ist (Bangsberg, 2006; Lima, et al., 2010; Shuter, Sarlo, Kanmaz, Rode, & Zingman, 2007).

WHO und nationale afrikanische HIV-Therapierichtlinien empfehlen Erhebungen der Compliance bei jedem Patientenkontakt (NACP, 2008; WHO, 2010). Compliance wird in der klinischen Routine oft durch Fragen hinsichtlich fehlerhafter Tabletteneinnahmen erhoben, wobei in der Regel dieses sich auf Einnahmefehler innerhalb der letzten 1-2 Wochen bezieht. Aus kombinierten Ergebnissen zweier Metaanalysen aus Europa und den USA wurde eine Assoziation der von Patienten berichteten Einnahmefehler mit virologischem oder immunologischem Therapieversagen dargestellt (Nieuwkerk & Oort, 2005; Simoni, et al., 2006). Erweiterte Methoden für die Erhebung der Compliance sind die visuellen Analogskalen (1-10) oder die ordinalskalierten Likert-Skala (Compliance während des letzten Monats: sehr schlecht, schlecht, mäßig, gut, sehr gut, exzellent). Weiterhin gebräuchlich ist der Vergleich der verschriebenen mit den zurückgebrachten Tabletten (Pill-Count), mit oder ohne elektronischer Hilfsmittel (z.B. MEMS, Medication Event Monitoring System). Die Bestimmung des Pill-Count ist jedoch in der klinischen Routine zeit- und arbeitsaufwendig, von Patienten manipulierbar und somit ungenau (Berg & Arnsten, 2006). Weitere Methoden umfassen die direkt observierte Therapieeinnahmen (DOT) oder Erinnerungsmaßnahmen über Mobiltelefone. Obwohl für einige dieser Methoden durchaus Verbesserungen der Compliance erreicht wurden, gibt es derzeit keinen verlässlichen Goldstandard für die Erhebung der Compliance. Zudem sind diese Maßnahmen im Rahmen von zeitlichen, personellen, infrastrukturellen und finanziellen Gegebenheiten insbesondere in den afrikanischen HIV-Programmen unrealistisch (Barnighausen, et al., 2011).

## **2.8 Monitoring und Versagen der antiretroviralen Therapie**

Die Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie wird durch die regelmäßige Bestimmung der HIV-RNA und CD4-Zellzahl im Plasma, als auch durch klinische Kriterien bestimmt. Hierbei sollte die HIV-RNA spätestens 6 Monate nach Therapiebeginn unter der Nachweisgrenze des jeweiligen Testsystems liegen (in der Regel <50 Kopien/ml).

Sogenannte „Blips“ können einen transienten Anstieg der Viruslast (>200 – 1000 Kopien/ml) im Verlauf anzeigen, welche häufig nicht mit einem virologischen Therapieversagen assoziiert sind (Mira, et al., 2002; Sungkanuparph, et al., 2005), zum Ausschluss des solchen aber kontrolliert werden müssen. Ein immunologischer Therapieerfolg wird durch den Anstieg der CD4-Zellzahlen definiert und ein fehlender Anstieg oder ein Abfall der CD4-Zellen kann auf ein Therapieversagen hinweisen. Da ein Monitoring der Viruslast in den meisten afrikanischen Ländern aus finanziellen und infrastrukturellen Gründen nicht routinemäßig durchgeführt wird, wurde in den WHO Richtlinien klinische und immunologische Kriterien eines Therapieversagens definiert, verbunden mit den Empfehlungen für einen Therapiewechsel (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3:** Definitionen eines antiretrovirales Therapieversagens für Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen (WHO, 2010)

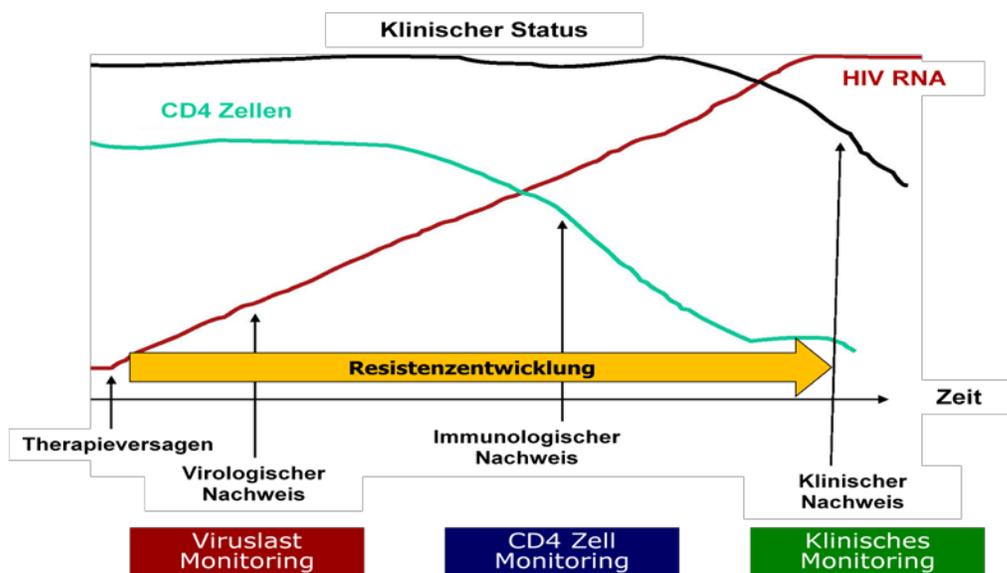
Therapieversagen	Definition
Klinisch	Neue oder wiederaufgetretene WHO Stadium IV Erkrankung
Immunologisch	Abfall der CD4-Zellen unter die CD4-Zellzahl vor Therapie, <b>oder</b>
	50% Abfall der CD4-Zellen gemessen an der höchsten CD4-Zellzahl unter Therapie, <b>oder</b>
	Persistierende CD4-Zellzahl <100/ $\mu$ l
Virologisch	HIV RNA > 5000 Kopien/ml

Die Evidenz für ein immunologisches Therapiemonitoring kommt aus der kombinierten Analyse zweier randomisierter Studien. In der in Uganda und Zimbabwe durchgeführten DART Studien (Development of Antiretroviral Therapy in Africa) wurde die Überlegenheit eines kombinierten immunologischen (Bestimmung der CD4-Zellzahl) und klinischen Therapiemonitoring gegenüber eines ausschließlich klinisch basierten Therapiemonitoring, bezogen auf die Endpunkt Progression zu AIDS oder Tod, dargestellt (HR 1,31, P=0.0001). Ein bemerkenswerter Befund dieser Studie war, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wenn auch statistisch signifikant, nicht besonders groß und ein klinisch basiertes Therapiemonitoring durchaus effektiv war (Mugenyi, et al., 2010). In der in Uganda durchgeführten HBAC (Home-Based AIDS

Care) wurden Patienten in drei Armen bezüglich des Therapiemonitorings verglichen: 1. virologisches (HIV-RNA), immunologisches (CD4-Zellen) und klinisches Monitoring; 2. immunologisches (CD4 Zellen) und klinisches Monitoring; 3. ausschließlich klinisches Monitoring. Signifikante Unterschiede in Bezug auf die kombinierten Endpunkte Progression zu AIDS oder Tod wurden zwischen der Gruppe mit ausschließlich klinischem Therapiemonitoring gegenüber den Gruppen mit immunologischem (HR 1.49,  $p=0.032$ ) und virologischem (HR 1.83,  $p=0.002$ ) Therapiemonitoring beschrieben. Kein Unterschied wurde jedoch zwischen der Gruppe mit immunologischem gegenüber der Gruppe mit virologischem Therapiemonitoring (HR 1.23,  $p=0.31$ ) gesehen (Mermin, et al., 2011).

Probleme des immunologisch und klinisch basierten Therapiemonitoring liegen in häufigen Veränderungen oder Schwankungen, die nicht unbedingt mit einem tatsächlichen virologischen Therapieversagen verbunden sein müssen. Immunologische Veränderungen können z.B. durch transiente Infektionen, Menstruation oder andere biologische Faktoren hervorgerufen werden. Der relativ hohe Abfall der CD4-Zellen (50% zu höchstem CD4-Wert unter Therapie) als definiertes WHO Kriterium eines Therapieversagens soll zwar diesen Einfluss berücksichtigen, es besteht jedoch die Gefahr, dass teure Anschlusstherapien bei einem immunologisch definierten Therapieversagen ohne tatsächlichem virologischen Versagen gegeben werden. Gleichfalls kann ein tatsächliches virologisches Therapieversagen ohne wesentliche Veränderungen der CD4-Zellen vorliegen. In der Regel folgen Indikatoren, die ein immunologisches und klinisches Versagen anzeigen, zeitlich deutlich später einem virologischen Versagen (**Abbildung 6**). In dieser Zeit findet eine kontinuierliche HIV-Replikation mit möglicher Ausbildung und Akkumulation von Resistenzmutationen unter einem anhaltenden antiretroviralen Selektionsdruck statt.

**Abbildung 6:** Zeitlicher Verlauf des Nachweises eines antiretroviralen Therapieversagens im Rahmen von virologischem (HIV-RNA), immunologischem (CD4-Zellen) und klinischem Therapiemonitoring mit Einfluss auf die Entstehung und Akkumulation von Resistenzmutationen (eigene Graphik).



## 2.9 Entwicklung von Resistenzmutationen unter antiretroviraler Therapie

Faktoren, die mit subtherapeutischen Plasmaspiegeln der antiretroviralen Substanzen assoziiert sind, können zum Auftreten von Medikamentenresistenzen und der Unwirksamkeit von Therapieregimen führen. Subtherapeutischen Plasmaspiegel werden hervorgerufen durch eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme (z.B. schlechte Compliance oder nicht Verfügbarkeit der Medikamente durch „stock outs“), eine ungenügende intestinale Absorption (z.B. Diarrhoen) oder eine veränderte Metabolisierung der ART. Diese kann durch Induktion oder Hemmung des Cytochrom P450-Systems aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Therapien induziert werden. Der späte Nachweis eines virologischen Therapieversagens sowie ein spätes Therapieumstellung kann bei anhaltender HI-Virusreplikation die Entwicklung und Akkumulation von Resistenzmutationen begünstigen. Dieses kann dann wiederum zu Einschränkungen der Folgetherapien aufgrund von Kreuzresistenzen führen. Die klinische Relevanz genotypischer Resistenztests vor Therapieumstellung wurde

in prospektiven, kontrollierten Studien aus Euro und den USA wie belegt (Baxter, et al., 2000; Durant, et al., 1999; Tural, et al., 2002). Dort wird eine Umstellung der HIV-Therapie inzwischen in allen Fällen individualisiert durch einen Resistenztest gesteuert (Hammer, et al., 2008; Hirsch, et al., 2008). Zusätzlich kann durch die Transmission von resistenten Viren auf andere Personen eine Einschränkung für die Initialtherapien auftreten (Primärresistenz). Hinweise für die Einschränkung von Anschlusstherapie wurden in Afrika z.B. für das NNRTI Etravirin (ETV) beschrieben, hervorgerufen durch akkumulierende NNRTI-Resistenzmutationen unter versagender einer Nevirapin basierten Therapie (Dagnra, et al., 2011; van Zyl, van der Merwe, Claassen, Zeier, & Preiser, 2011). Ein guter Indikator für die Akkumulation von Resistenzmutationen ist das Auftreten von Primärresistenzen bei Patienten, die bisher nicht antiretroviral behandelt wurden. Im Rahmen der WHO HIV Drug Resistance (HIVDR) Survey Strategie werden regelmäßige Untersuchungen in Therapie-naiven Patientenpopulationen durchgeführt und frühe Warnungsindikatoren ausgesprochen (Bennett, Bertagnolio, Sutherland, & Gilks, 2008). Bisher war die Prävalenz von primärresistenten HIV in den meisten afrikanischen Ländern mit <5% niedrig (Ayoub, et al., 2009; Kamoto & Aberle-Grasse, 2008; Ndemi, et al., 2008) verglichen mit 10,9% aus europäischen Ländern und 12,9% in den USA (Frentz, Boucher, & van de Vijver, 2012). Allerdings mehren sich vereinzelte Berichte ansteigender Primärresistenzen, z.B. aus Kampala/Uganda mit 11,6% (Hamers, et al., 2011; Ndemi, et al., 2011) sowie aus Mwanza/Tansania mit einer kürzlich berichteten Prävalenz von 14,8% (Kasang, et al., 2011). Im Gegensatz hierzu wurden aus Pretoria/Südafrika Primärresistenzen in 1,1% der antiretroviral naiven Patienten berichtet, wo seit einigen Jahren ein virologisches Therapiemonitoring durchgeführt wird (Hamers, et al., 2011).

Der genotypische Resistenztest basiert auf den Nachweis von Mutationen innerhalb der Nukleotidsequenzen im HIV-Genom, welche für Aminosäuren codieren. Der Nachweis spezifischer Mutationen ist mit der Resistenz gegen eines oder mehrere antiretrovirale Medikamente verbunden, welches durch gekoppelte phänotypische Resistenzanalysen ermittelt wurde. Die Assoziation von spezifischen Mutationen sowie der Kombination von Mutationsmustern auf die Empfindlichkeit einer antiretroviralen Therapie wird in frei verfügbaren Interpretationssystemen dargestellt, die entweder regelbasiert auf Expertenmeinungen (Stanford-Database, Rega-Algorithms) oder auf bioinformatischen, wissensbasierten Regelsystemen (geno2pheno) beruhen. Das meiste Wissen in diesen

Interpretationssystemen über antiretrovirale Therapieresistenzen stammt aus Europa und den USA aus den dort prävalenten Subtyp B Viren. Das Resistenzprofil für Subtyp B und nicht-Subtyp B Viren in Bezug auf selektierte oder eine Resistenz verursachende Mutationen kann unterschiedlich sein, und auch hinsichtlich Subtypen-spezifischer Polymorphismen für Proteaseinhibitoren Implikationen für Resistenzpfade als auch der genetischen Resistenzbarriere bedeuten (Buonaguro, Tornesello, & Buonaguro, 2007). Für NRTI und NNRTI ist die genetische Resistenzbarriere zwischen den Subtypen konserviert und die Applikation der internationalen Interpretationssysteme somit zulässig, auch für nicht-Subtyp B Viren (Hirsch, et al., 2008; Johnson, et al., 2010).

## 2.10 Studienort

Mbeya ist die Hauptstadt der Region Mbeya, einer von 26 administrativen tansanischen Regionen, welche sich im Südwesten von Tansania nahe den Grenzen zu Sambia und Malawi befindet. Mbeya ist eine Stadt mit 330.000 Einwohnern und liegt unmittelbar am transafrikanischen Highway, welcher Ostafrika mit Sambia, Malawi, Simbabwe, Botswana und Südafrika verbindet. Entsprechend hoch ist das Aufkommen von Fernfahrern, Gasthäusern, Bars und dort tätigen „Barworkern“. Die Bezeichnung Prostituierte ist offiziell in Tansania verboten. Die HIV-Prävalenz ist mit die höchste in Tansania und liegt in der Allgemeinbevölkerung nach dem letzten nationalen Gesundheitsbericht von 2008 bei 9,8% (TACAIDS, 2008). In eigenen Daten aus Kohortenstudien haben wir eine HIV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Mbeya City von 18,5% und eine Inzidenz von 1,8% gefunden (Geis, et al., 2011). In „Barworkern“ haben wir eine HIV Prävalenz von 69% und eine Inzidenz von 6,2% beschrieben (O. Hoffmann, et al., 2004). Der HIV-Subtyp C ist mit 50% am häufigsten vertreten, gefolgt von Subtyp A (20%) sowie rekombinanten Subtypen in 30% (Hoelscher, et al., 2001).

Die HIV-Therapie ist seit 2004 im Rahmen des Southern Highland AIDS Care Program (SHACP), unterstützt durch das PEPAR Programm und das US-amerikanische Walter Reed HIV Program, eingeführt. Das Mbeya Referral Hospital (MRH, <http://www.mbeyareferralhospital.org/>) ist das zentrale Krankenhaus für das HIV-Programm, und das MRH HIV Care and Treatment Center (CTC) ist die größte HIV-Ambulanz in der Region. Dort befinden sich rund 10.000 Patienten in Betreuung, ~5.000 Patienten hiervon auf einer antiretroviralen Therapie. Wie in den meisten afrikanischen

HIV-Therapieprogrammen wird eine empirische Ersttherapie, bestehend aus Stavudin, Lamivudin und Nevirapin (Triomune) verabreicht. Für die Anschlusstherapie steht Emtricitabin, Tenofovir und Lopinavir/r zur Verfügung. Die MRH-Labore bieten die Basisversorgung für Hämatologie, klinische Chemie und Immunophänotypisierung an, das Spektrum erweitert sich derzeit für HIV-RNA Bestimmungen und genotypische Resistenztestungen. Eine enge Zusammenarbeit besteht zu den akkreditierten Forschungslaboren des MMRP, aus denen die Laborbefunde der vorliegenden Arbeit entstammen. Das NIMR-Mbeya Medical Research Programme (MMRP) ist seit 1996 involviert in HIV, Tuberkulose, operationale, epidemiologische, molekularbiologische und immunologische Forschung ([www.mmrp.org](http://www.mmrp.org)). Das MMRP ist eine Kollaboration des tansanischen Gesundheitsministeriums, der Universität München (LMU) und des US-amerikanischen Walter Reed/US Military HIV Research Program (MHRP). Derzeit befindet sich MMRP in der Transition zu einem dem tansanischen National Institute of Medical Research (NIMR) zugehörigen Zentrums.

### 3. Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es Ergebnisse über die Effektivität und Prozeduren der HIV-Therapie innerhalb des Southern Highland AIDS Care Program (SHACP) am Mbeya Referral Hospital HIV Care and Treatment Centers zu generieren, und diese hinsichtlich der zugrundeliegenden, WHO-adaptierten tansanischen HIV-Therapierichtlinien zu evaluieren. Die Studie war initial als Compliance- oder Adhärenzstudie unter dem Titel MARVAD Studie (Mbeya Antiretroviral Adherence Study) konzipiert und wurde später im Rahmen der vorliegenden Dissertation durch virologische Endpunkte ergänzt.

Primärer Studienendpunkt war das Ansprechen einer primären antiretroviralen Therapie definiert als HIV-RNA  $<1000$  Kopien/ml ( $<400$  Kopien/ml) nach 48 Wochen.

Sekundäre Studienziele waren:

1. Das Auftreten eines virologischen Therapieversagens definiert durch eine HIV-RNA  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen einer primären antiretroviralen Therapie.
2. Das Auftreten eines immunologischen Therapieversagens definiert nach den WHO 2010 (2006) HIV Richtlinien nach 48 Wochen einer primären antiretroviralen Therapie.
3. Das Auftreten eines immunologischen und virologischen Therapieversagens nach 24 Wochen einer primären antiretroviralen Therapie.
4. Die Evaluation von Faktoren, die mit einem immunologischen und/oder virologischen Therapieversagen assoziiert sind.
5. Die Assoziation von immunologischem zu virologischem Therapieversagen
6. Das Auftreten von genotypischen Resistenzmutationen gegen antiretrovirale Therapien in Patienten mit virologischem Versagen.
7. Die Assoziation der Compliance zu virologischem Therapieversagen.

In der vorliegenden Arbeit sind alle Ergebnisse der Studie aufgeführt, wobei insbesondere die Sektion Compliance, aber auch die Sektionen Mortalität sowie virologisches und immunologische Therapieansprechen in enger Zusammenarbeit mit Dr. Leonard Maboko, dem Leiter des MMRP in Mbeya, entstanden sind. Die Sektion Resistenzen sind überwiegend durch meine Aktivitäten entstanden.

## **4. Methoden**

### **4.1 Studiendesign**

Die Studie war eine prospektive, observationale Kohortenstudie über einen Beobachtungszeitraum von 48 Wochen in HIV-infizierten, antiretroviral naiven Patienten in Mbeya, Tansania, die eine Indikation für ein antiretrovirale Therapie hatten.

### **4.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer, Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in den HIV-Ambulanzen (Care and Treatment Center, CTC) des Mbeya Referral Hospital und des Mbeya Regional Hospitals in Mbeya, Tansania. Eingeschlossen wurden HIV-infizierte, antiretroviral naive Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter mit der Indikation zum Beginn einer antiretroviralen Therapie. Eine freie Entscheidung zur Studienteilnahme mit schriftlicher Dokumentation in einer Einverständniserklärung (bei Analphabeten Unterschrift oder Fingerabdruck im Beisein eines unabhängigen Zeugens) wurde gefordert. Schwangere und stillende Patientinnen, sowie Patienten mit klinischen, psychiatrischen oder psychologische Faktoren, welche eine freie Studieneinwilligung nicht ermöglichten, wurden für die Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Indikation zum Beginn einer antiretroviralen Therapie basierte auf den tansanischen HIV-Therapierichtlinien waren:

1. Patienten mit einem klinischen WHO Stadium 4, unabhängig von der CD4-Zellzahl
2. Patienten mit einem klinischen WHO Stadium 3 und einer CD4-Zellzahl  $<350/\mu\text{l}$
3. Patienten mit einer CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$ , unabhängig von der klinischen WHO Stadieneinteilung

### **4.3 Antiretrovirale Therapie und Studienablauf**

Einschlusscharakteristika (Alter, Geschlecht) und HIV-assoziierte Daten (CD4-Zellzahl, HIV-RNA, WHO Stadium) wurden vor Beginn der antiretroviralen Therapieinitiierung erhoben. Alle Studienteilnehmer erhielten eine empirische antiretroviral Therapie bestehend aus Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC) und Nevirapin (NVP) als fixe Therapiekombination (Triomune) basierend auf den WHO-adaptierten tansanischen Therapierichtlinien. Patienten mit einem Körpergewicht  $<60\text{kg}$  erhielten Triomune-30 (Stavudin 30mg), Patienten mit einen Körpergewicht  $\geq 60\text{kg}$  erhielten Triomune-40 (Stavudin 40mg). Patienten mit einer Tuberkulose erhielten aufgrund von

Wechselwirkungen von Nevirapin mit Rifampizin eine Standardtherapie bestehend aus Zidovudin (AZT), Lamivudin (3TC) und Efavirenz. Vor Beginn der Therapie wurden entsprechend den tansanischen HIV-Therapie Richtlinien drei konsekutive Therapieadhärenzbelehrungen durchgeführt. Verlaufsvisiten zur Kontrolle von Medikamentennebenwirkungen (Hb und ALT) und der Compliance erfolgten nach 2, 6, 12, 24 und 48 Wochen.

#### **4.4 Bestimmung der CD4-Zellzahl und HIV-RNA**

Die Bestimmung der CD4-Zellzahl und HIV RNA erfolgte bei Studienbeginn sowie nach Woche 24 und 48. Die Immunophenotypisierung (FACSCalibur Becton Dickinson Bioscience) und HIV-RNA (Roche COBAS Amplicor HIV-1, Version 1.5) Analysen wurden in dem CAP (College of American Pathologists) zertifizierten Labor des NIMR-Mbeya Medical Research Programme durchgeführt. Die Nachweisgrenze für die HIV-RNA war <400 Kopien/ml.

#### **4.5 Erhebung der Compliance**

Ein Fragebogen zur Einnahme der antiretroviralen Therapie wurde in den Wochen 6, 12, 24 und 48 durchgeführt. Dieser beinhaltete Fragen bezüglich der Kenntnis, Nebenwirkungen, häusliche Unterstützung sowie Einnahmemodalitäten der antiretroviralen Therapie, wobei diese Angaben in der vorliegenden Arbeit nicht analysiert wurden. Die Compliance der Therapieeinnahmen wurde durch die in anderen Studien (Haubrich, et al., 1999; Oette, et al., 2006) evaluierte Frage wie oft eine Dosis der antiretroviralen Medikamente innerhalb der letzten Woche nicht eingenommen wurde erhoben. Hierbei wurde Compliance mit 100% definiert, wenn keine Einnahmefehler berichtet wurden, bzw. mit <100% definiert, wenn Einnahmefehler angegeben wurden. In der Analyse wurden die bis Woche 24 erhobenen Befunde zur Compliance (Visiten der Wochen 6, 12 und 24) als 24 Wochen Gesamtcompliance, sowie alle erhobenen Befunde (Visiten der Wochen 6, 12, 24 und 48) als 48 Wochen Gesamtcompliance zusammengeführt. Eine fehlerhafte Gesamtcompliance (<100%) wurde angenommen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Erhebung mindestens eine Dosierung als nicht eingenommen angegeben wurde.

#### 4.6 Definition von immunologischem Therapieversagen

Immunologisches Therapieversagen wurde definiert basierend auf den WHO-adaptierten tansanischen HIV-Therapieempfehlungen. Hierbei lagen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die WHO 2006 Empfehlungen vor, welche später in den WHO 2010 Empfehlungen revidiert wurden. Beide Definitionen wurden in den Analysen berücksichtigt. Ein immunologisches Therapieversagen lag vor bei:

- Abfall der CD4-Zellzahlen um  $\geq 50\%$  (WHO 2010) oder  $\geq 30\%$  (WHO 2006) im Vergleich zur vorherigen (sechs Monate) CD4 Zellzahl, **und/oder**
- Abfall auf oder unter die CD4-Zellzahl vor Beginn der antiretroviralen Therapie, **und/oder**
- Persistierende CD4-Zellzahl  $< 100/\mu\text{l}$  nach 48 Wochen Therapie.

#### 4.7 Definition von virologischem Versagen und genotypische Resistenzanalyse

Die WHO 2006 Empfehlungen für ein virologisches Therapieversagen mit der Indikation eines Therapiewechsels liegt bei einer HIV-RNA  $\geq 10.000$  Kopien/ml, in den WHO 2010 revidierten Empfehlungen wurde dieser Grenzwert auf  $\geq 5.000$  Kopien/ml gesenkt. Ein virologisches Versagen in der MARVAD Studie wurde definiert als HIV-RNA  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen Therapie. Ein fehlendes virologisches Therapieansprechen wurde definiert mit einem ausbleibenden HIV-RNA Abfall um mindestens  $1 \log_{10}$  nach 24 Wochen im Vergleich zur Viruslast vor Therapie. Eine genotypische Resistenzanalyse wurde in Patienten mit einer HIV-RNA  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen durchgeführt. In Patienten mit zu diesem Zeitpunkt nachweisbaren Resistenzmutationen wurde eine zusätzliche Resistenzanalyse aus asservierten Plasmaproben vor Therapie zum Ausschluss von übertragenen, primären Resistenzmutationen durchgeführt. Genotypische Resistenzteste wurden im virologischen Labor des Max von Pettenkofer Instituts (Prof. Dr. J. Eberle) der Universität München (LMU) durchgeführt. Die Gensequenzen der Reversen Transkriptase (RT) des amplifizierten HIV Genoms aus asservierten Plasmaproben wurde in einer modifizierten Version des ViroSeq HIV Genotyping System (Abbott, Wiesbaden, Germany) ermittelt. RT Sequenzen wurden zur Interpretation der Resistenzmutationen in das Internet verfügbare HIV Grade System (<http://www.hivgrade.de/grade/deployed/grade.pl?program=hivalg>) eingegeben. Das HIV Grade System beinhaltet die kombinierten Interpretationen des regelbasierten ANRS Retrogram und der Stanford Database (HIVdb), sowie dem datenbasierten

geno2pheno Interpretationssystem. Die kombinierte HIV Grade Interpretation wurde für die vorliegende Analyse verwendet.

#### 4.8 Kostenanalysen

Eine vereinfachte Kostenanalyse wurde bezüglich der Implikationen eines zusätzlich virologischen Therapiemonitorings erstellt. Als Berechnungsfaktoren wurden Kosten einer einmal jährlich durchgeführten Viruslastbestimmung mit \$25 pro Test veranschlagt (Roche Diagnostics COBAS TaqMan (CTM) HIV-1 v2.0 assay). Jährliche Therapiekosten wurden basierend auf den Preisen der Clinton Health Foundation (CHAI, 2010) für eine Initialtherapie mit Stavudin, Lamivudin, Nevirapin (\$79 pro Patient) und eine Anschlusstherapie mit Tenofovir, Emtricitabin, Lopinavir (\$580 pro Patient) angegeben. Personelle und infrastrukturelle Kosten, sowie der Einfluss eines zeitgerechten Therapiewechsels mit potentieller Kostenreduktion aufgrund von verhinderter Morbidität und Mortalität wurden hierbei nicht berücksichtigt. Die Anzahl der durch ein virologisches Therapiemonitoring zusätzlich indizierten Anschlusstherapien ergab sich aus der Anzahl an nicht erkannten Fällen eines virologischen Therapieversagens, abzüglich der falsch identifizierten Therapieversager bei supprimierter Viruslast im Rahmen des immunologischen Monitoring.

$$N \times K_{VL} + Z_{AT} (ITM_{falsch} - ITV_{falsch})$$

- Anzahl der analysierten Patienten (N)
- Kosten für die einmal jährliche Bestimmung der HI-Viruslast ( $K_{VL}$ )
- Kosten der Anschlusstherapie ( $K_{AT}$ ) = \$580 pro Patient und Jahr
- Kosten der Initialtherapie ( $K_{IT}$ ) = \$79 pro Patient und Jahr
- Zusätzliche Kosten der Anschlusstherapie ( $Z_{AT}$ ) =  $K_{AT} - K_{IT} = \$501$
- Anzahl der Fälle mit einem nicht erkannten virologischen Therapieversagen durch ein immunologisches Therapiemonitoring ( $ITM_{falsch}$ )
- Anzahl der Fälle mit einem „falsch indizierten“ immunologischen Therapieversagen bei supprimierter HI-Viruslast ( $ITV_{falsch}$ )

#### 4.9 Datenmanagement

Die erhobenen Daten wurden in eine Datenbank in Microsoft Access 2000 zweimal eingegeben und anschließend auf Konsistenz überprüft. Unterschiedliche Eingaben wurden anhand der Aufzeichnungen auf den Originalfragebögen korrigiert.

Der Zugang zur Dateneingabemaske war Passwort geschützt. Patientendaten wurden ausschließlich über anonymisierte Patienten-Identifikationsnummern in die Datenbank eingegeben. Keine persönlichen Identifikationskennzeichen (z.B. Name) wurden in der Datenbank benutzt. Resistenzdaten aus dem HIV Grade System wurden mittels der Patient-Identifikationsnummern mit den Datenbankergebnissen verbunden.

#### **4.10 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm Stata Version 12.0 (StataCorp LP 1985-2011, College Station, TX, USA) durchgeführt.

Häufigkeiten und Prozente wurden für Einschluss und Verlaufscharakteristika berechnet.

Der Median und Interquartilsabstand (IQR) wurde für kontinuierliche Variablen (Alter, CD4 Zellzahl) angegeben und Unterschiede durch eine Erweiterung des Wilcoxon Ranksummentest (K-sample equality-of medians test) berechnet (Cuzick, 1985).

Kategorische Variablen (Altersgruppe, WHO Stadien, kategorisierte CD4 und HIV-RNA Parameter) wurden tabellarisiert und der  $\chi^2$  Test nach Pearson bzw. für nicht normal verteilte Parameter der Wilcoxon-Ranksummentest verwendet. Normalverteilung wurde über den Shapiro-Wilk Test ermittelt. Für Analysen mit mehr als zwei Variablen wurden Erweiterungen des Wilcoxon-Ranksummentest verwendet (nonparametric test for trend across ordered groups) (Cuzick, 1985). Die Hauptergebnisvariablen für virologisches und immunologisches Versagen, Auftreten von Resistenzmutation sowie Compliance wurden binär kodiert und Analysen mit dem Wilcoxon Ranksummentest durchgeführt. Werte für die beschreibende Statistik wurden mit 95% Konfidenzintervallen berechnet, und das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

Das Risiko für ein virologisches Versagen bzw. fehlendes Ansprechen einer Therapie, sowie das Auftreten von Resistenzmutationen wurde für verschiedene Faktoren in der univariablen und multivariablen Regression ermittelt. Die Standardtechnik zur multivariablen Analyse binärer Ergebnisvariablen ist die logistische Regression, die in Odds Ratios resultiert. Vorteil der logistischen Regression ist ihre Robustheit, Nachteil ist jedoch, dass Odds Ratios schwieriger als Risk Ratios interpretierbar sind. Für die Ermittlung der Risk Ratios wurde dementsprechend die Poisson Regression mit robuster Varianz verwendet (Barros & Hirakata, 2003; Spiegelman & Hertzmark, 2005). Modelle mit mehr als einer unabhängigen Variable wurden mittels einer modifizierten Poisson Regression mit robuster Varianz berechnet (Zou & Donner, 2011). In die multivariate

Regression wurden Faktoren eingeschlossen, die in der univariablen Analyse ein Signifikanzniveau  $P < 0.1$  erreichten. Für die multivariablen Analysen wurde eine schrittweise, hierarchische Vorgehensweise verwendet, das sogenannte "conceptual framework" (Victora, Huttly, Fuchs, & Olinto, 1997). Zuerst wurden potentiell assoziierte Risikofaktoren in einer univariablen Analyse, die für das Geschlecht adjustiert wurde, untersucht. Alle Faktoren, die eine statistische Signifikanz von  $P < 0,20$  erreichten, wurden in einem multivariaten Modell zusammen analysiert. Alle mit  $P \leq 0,10$  signifikanten Variablen wurden in einem finalen Modell analysiert, wobei schrittweise alle nicht signifikanten Variablen ( $P > 0,10$ ) entfernt wurden.

Die Sensitivität, Spezifität, positive prädiktive und negative prädiktive Wert wurden errechnet mit 95% Konfidenzintervallen für immunologisches Therapieversagen basierend auf den WHO 2006 und 2010 Definitionen. Ein virologisches Therapieversagen  $\geq 1000$  Kopien/ml wurde als Goldstandard definiert.

#### **4.11 Ethische Grundsätze, Datenschutz, Freiwilligkeit**

Eine schriftliche dokumentierte Einverständniserklärung wurde nach Ausgabe, Erklärung und Bedenkzeit einer schriftlichen Patienteninformation vor Beginn der Studie von allen Studienteilnehmern eingeholt. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission in Mbeya (Mbeya Institutional Review Board) als auch die Nationale Tansanische Ethik Kommission des National Institute for Medical Research (NIMR) geprüft und genehmigt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Rekrutierung und Einschluss der Studienteilnehmer

Im Zeitraum vom November 2005 bis August 2006 wurden 415 antiretroviral naive Patienten (287 Frauen und 128 Männer) aus den HIV-Kliniken (Care and Treatment Centers – CTC) des Mbeya Referral Hospital und des Mbeya Regional Hospital rekrutiert. Insgesamt wurden 302 Patienten mit 205 Frauen (68%) und 97 Männer (32%) eingeschlossen, die Einschlusscharakteristika sind in **Tabelle 4** dargestellt.

**Tabelle 4:** Einschlusscharakteristika von 302 Studienteilnehmern, sowie vergleichend für weibliche und männliche Studienteilnehmer.

	Alle Teilnehmer (n=302)	Weibliche Teilnehmer (n=205)	Männliche Teilnehmer (n=97)	P*
Medianes Alter (IQR)	37 (32-44)	35 (32-42)	40 (34-46)	0,001
Altersgruppen				
<30 Jahre, n (%)	38 (13%)	30 (15%)	8 (8%)	0,014
30-39 Jahre, n (%)	140 (46%)	100 (49%)	40 (41%)	
≥40 Jahre, n (%)	124 (41%)	75 (36%)	49 (51%)	
WHO Stadium <sup>a</sup>				
I, n (%)	39 (13%)	25 (12%)	14 (14%)	0,353
II, n (%)	118 (39%)	86 (42%)	32 (33%)	
III, n (%)	113 (37%)	72 (35%)	41 (42%)	
IV, n (%)	19 (6%)	11 (5%)	8 (8%)	
Tuberkulose Koinfektion, n (%)	8 (3%)	5 (2%)	3 (3%)	0,777
Mediane CD4-Zellzahl/μl (IQR) <sup>b</sup>	135 (74-199)	142 (79-214)	123 (71-179)	0,089
CD4-Zellzahl				
<200 Zellen/μl, n (%)	225 (74%)	143 (71%)	79 (81%)	0,031
≥200 Zellen/μl, n (%)	74 (24%)	58 (29%)	16 (17%)	
HIV-RNA (Kopien/ml) <sup>c</sup>	5,53 log <sub>10</sub>	5,54 log <sub>10</sub>	5,53 log <sub>10</sub>	0,814
HIV-RNA (Kopien/ml)				
<100.000 Kopien/ml, n (%)	73 (24%)	52 (25%)	21 (22%)	0,441
≥100.000 Kopien/ml, n (%)	220 (73%)	146 (72%)	74 (76%)	

<sup>a</sup> 13 fehlende Angaben, <sup>b</sup> 3 fehlende Angaben, <sup>c</sup> 9 fehlende Angaben

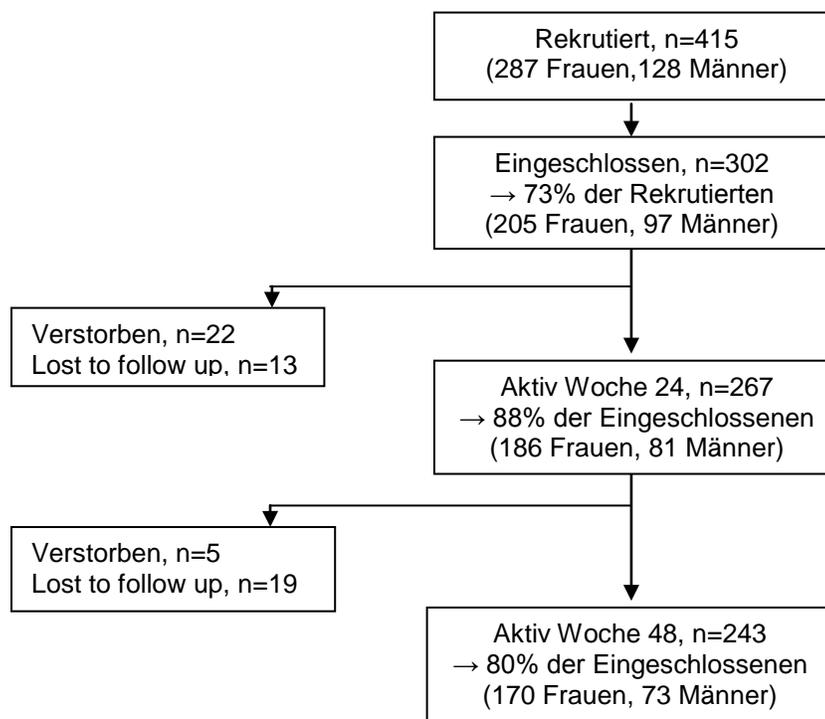
\* Chi<sup>2</sup> Test nach Pearson bzw. für mediane und nicht normal verteilte Parameter Wilcoxon Ranksumentest

Das mediane Alter war 37 Jahre, wobei Männer signifikant älter als Frauen waren. Weniger als die Hälfte der Teilnehmer (43%) befanden sich in einem fortgeschrittenen klinischen WHO III oder WHO IV Stadien der HIV Infektion. Die meisten Teilnehmer bekamen eine fixe antiretrovirale Therapiekombination bestehend aus Stavudin, Lamivudin und Nevirapin (Triomune). In 8 Fällen (3%) wurde aufgrund einer diagnostizierten Tuberkulose und Nevirapin/Rifampizin Wechselwirkungen eine antiretrovirale Therapiekombination aus Zidovudin, Lamivudin (Combivir) plus Efavirenz begonnen. Die Mehrzahl der Teilnehmer hatte einen fortgeschrittenen Immundefekt mit CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$  (74%) sowie hohe Viruslasten  $\geq 100.000$  Kopien/ml (73%). Insgesamt hatten Männer signifikant häufiger als Frauen einen fortgeschrittene Immundefekte mit CD4-Zellzahl  $<200/\mu\text{l}$ .

## 5.2 Studienverlauf, Retention und Mortalität

Von den 302 eingeschlossenen Teilnehmern waren nach 24 Wochen noch 267 (186 Frauen, 81 Männer) und nach 48 Wochen noch 243 (168 Frauen, 73 Männer, 2 keine Angaben) aktiv. Dieses entspricht einer Retention von 88% und 80% nach 24 respektive 48 Wochen. Von den insgesamt 59 Teilnehmern, welche die Studie nicht beendigten, waren 27 als verstorben und 32 als *Lost to Follow up* gemeldet.

**Abbildung 7:** Studienverlauf und Retentionsraten nach 24 und 48 Wochen



Insgesamt lag die Mortalität der Studienteilnehmer bei 9%, wobei die weitaus höchste Anzahl der Todesfälle innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn gesehen wurde (n=19, 70%), mit weiteren 5 und 3 Fällen nach 24 respektive 48 Wochen.

Risikofaktoren für die Mortalität (**Tabelle 5**) waren eine niedrige CD4-Zellzahl <100/ $\mu$ l sowie eine hohe Viruslast  $\geq$ 100.000 Kopien/ml vor Beginn der Therapie. Für das Geschlecht, Alter, WHO Stadium und die Compliance wurden keine Assoziation zur Mortalität gesehen.

**Tabelle 5:** Risikofaktoren assoziiert mit der beobachteten Mortalität

Charakteristik			Mortalität		
Variable	Gruppe	N	N (%)	Univariable Risiko Ratio (95% CI)	P*
Geschlecht	Frauen	205	15 (7%)	Referenz	
	Männer	97	12 (12%)	1,69 (0,82-3,47)	0,153
Alter	<30 Jahre	38	2 (5%)	Referenz	
	30-39 Jahre	140	14 (10%)	1,9 (0,45- 8,02)	0,382
	$\geq$ 40 Jahre	124	11 (9%)	1,68 (0,39-7,29)	0,485
CD4 vor Therapie	$\geq$ 200	74	4 (5%)	Referenz	
	<200	225	23 (10%)	1,89 (0,67-5,29)	0,226
CD4 vor Therapie	$\geq$ 100	199	10 (5%)	Referenz	
	<100	100	17 (17%)	3,38 (1,61-7,12)	<b>0,001</b>
VL vor Therapie	<100.000	73	2 (3%)	Referenz	
	$\geq$ 100.000	220	25 (11%)	4,15 (1,00-17,12)	<b>0,049</b>
WHO Stadium <sup>a</sup>	I oder II	157	15 (10%)	Referenz	
	III oder IV	132	11 (8%)	0,87 (0,41-1,83)	0,719
Gesamtcompliance <sup>b</sup>	100%	259	14 (4%)	Referenz	
	<100%	24	1 (5%)	1,29 (0,18- 9,48)	0,798

<sup>a</sup> 1 fehlende Angaben, <sup>b</sup> 12 fehlende Angaben, da vor Woche 6 verstorben, \* Poisson Regression

### 5.3 Virologische und immunologische Therapieergebnisse

Nach 48 Wochen lagen von 243 aktiven Teilnehmern 211 Viruslastergebnisse vor, welche in die Endpunktanalyse gingen. Insgesamt wurde nach 48 Wochen ein virologisches Ansprechen <1000 Kopien/ml (<400 Kopien/ml) in 88% (86%) der Fälle gesehen. Die Ergebnisse für das virologische und immunologische (medianer Anstieg

der CD4-Zellen) Therapieansprechen über 48 Wochen für die gesamte Population, als auch verglichen zwischen Männern und Frauen, sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

**Tabelle 6:** *Virologisches und immunologisches Therapieansprechen nach 48 Wochen für die gesamte Population und verglichen für Männer und Frauen*

	Alle	Frauen	Männer	P*
Variable	Woche 48 (n=211)	Woche 48 (n=145)	Woche 48 (n=66)	
HIV RNA $\geq$ 400 Kopien/ml	30 (14%)	14 (10%)	16 (24%)	<b>0,005</b>
HIV RNA $\geq$ 1000 Kopien/ml	26 (12%)	12 (8%)	14 (21%)	<b>0,008</b>
Medianer CD4-Zellanstieg/ $\mu$ l (IQR)				
- Alle	160 (79-244)	172 (87-251)	134 (56-215)	0,168
- HIV RNA <1000 Kopien/ml	164 (82-254)	176 (90-262)	153 (56-214)	0,201
- HIV RNA $\geq$ 1000 Kopien/ml	143 (56-214)	143 (27-213)	142 (96-215)	1,000

\* Wilcoxon Ranksumentest

Ein virologisches Versagen oder fehlendes Therapieansprechen mit HIV-RNA  $\geq$ 1000 Kopien/ml respektive  $\geq$ 400 Kopien/ml wurde in Männern signifikant häufiger als in Frauen gesehen (P=0,008 respektive 0,005). Von den 26 Patienten mit einer HIV-RNA  $\geq$ 1000 Kopien/ml hatten 6 Patienten ebenfalls eine HIV-RNA  $\geq$ 1000 Kopien/ml nach 24 Wochen Therapie, wobei 4 Patienten zu diesem Zeitpunkt eine Viruslastreduktion von  $>1\log_{10}$  vereinbar mit einem initialen virologischen Ansprechen aufwiesen. Ein Patient hatte sowohl zu Woche 24 und 48 hohe Viruslasten ( $>750.000$  Kopien/ml) ohne relevante HIV-RNA Reduktion. Ein weiterer Patient hatte zu Woche 24 eine hohe Viruslast ( $>233.000$  Kopien/ml) ohne relevante HIV-RNA Reduktion, zu Woche 48 wurde eine deutlicher Reduktion  $>1\log_{10}$  bei jedoch noch erhöhter HIV-RNA (2390 Kopien/ml) gesehen. In beiden Fällen wurde somit von einem fehlenden oder verzögerten Therapieansprechen ausgegangen. Beide Patienten gaben keine Einnahmefehler hinsichtlich der Compliance an. Für den ersten Patienten war leider die Durchführung eines Resistenztests nicht möglich, für den zweiten Patienten wurden Resistenzmutationen nachgewiesen.

Der mediane CD4-Zellanstieg über 48 Wochen lag bei 162 Zellen/ $\mu$ l (IQR 81-247) und zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen, als auch zwischen Patienten mit und ohne virologischem Therapieversagen ( $P= 0,531$ ).

Faktoren, die mit einem virologischem Versagen oder fehlendem Therapieansprechen assoziiert waren, sind für die univariable Analyse in **Tabelle 7** und für die multivariable Analyse in **Tabelle 8** zusammengefasst. Variablen in der univariablen Analyse wurden adjustiert nach Geschlecht aufgrund der signifikanten Unterschiede in den Einschlusscharakteristika. Ein signifikant höheres Risiko für ein virologisches Therapieversagen  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen wurde für Männer (RR 2,56,  $P=0,010$ ) gesehen, wenn zu Woche 24 bereits eine erhöhte Viruslast vorlag (RR 3,46,  $P=0,002$ ) sowie wenn ein immunologische Therapieversagen (RR 2,68,  $P=0,025$ ) nach den WHO 2006 Definitionen mit Abfall der CD4-Zellen  $\geq 30\%$  im Vergleich zum Vorwert vorlag. Eine Tendenz für ein höheres Risiko wurde für hohe Viruslasten  $\geq 100.000$  Kopien/ml vor Therapie gesehen (RR 2,90,  $P=0,073$ ). In den Altersgruppen lag zwar kein statistisch signifikantes Risiko vor, bemerkenswert ist jedoch, dass tendenziell das Risiko für eine Therapieversagen in den jüngeren Altersgruppen (RR 1,53 in der Altersgruppe 30 bis 39 Jahre) höher war als in der älteren Altersgruppe (RR 0,64 in der Altersgruppe  $\geq 40$  Jahre). Eine durch die Fragebögen ermittelte verminderte Compliance über die gesamten 48 Wochen (verminderte Compliance zu irgendeinem Zeitpunkt) war nicht mit einem Therapieversagen assoziiert. Dieses traf auch zu für Angaben zur Compliance betreffend der einzelnen Visiten bzw. für die 24 Wochen Intervalle (Daten nicht aufgeführt). Insgesamt gaben 18/211 Patienten (8%) eine fehlerhafte Compliance zu irgendeinem Zeitpunkt an. Niedrige CD4-Zellen  $< 200/\mu$ l, fortgeschrittene WHO Stadien sowie ein immunologisches Versagen nach den WHO 2010 Definitionen mit Abfall der CD4-Zellen  $\geq 50\%$  im Vergleich zum Vorwert waren nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen assoziiert.

**Tabelle 7:** Faktoren assoziiert mit einem virologischen Therapieversagen  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen in der univariablen Analyse adjustiert nach Geschlecht.

Charakteristik			Virologisches Versagen $\geq 1000$ Kopien/ml		
Variable	Gruppe	N	N (%)	Univariable Risiko Ratio <sup>#</sup> (95% CI)	P*
Geschlecht	Frauen	145	12 (8%)	Referenz	
	Männer	66	14 (21%)	2,56 (1,25-5,24)	<b>0,010</b>
Alter	<30 Jahre	27	3 (11%)	Referenz	
	30-39 Jahre	100	17 (17%)	1,53 (0,48-4,85)	0,470
	$\geq 40$ Jahre	84	6 (7%)	0,64 (0,17-2,41)	0,512
CD4 vor Therapie <sup>a</sup>	>200	54	5 (9%)	Referenz	
	<200	156	21 (14%)	1,45 (0,58-3,67)	0,429
VL vor Therapie <sup>b</sup>	<100.000	56	3 (5%)	Referenz	
	$\geq 100.000$	148	23 (16%)	2,90 (0,90-9,32)	<b>0,073</b>
WHO Stadium <sup>c</sup>	I	24	4 (17%)	Referenz	
	II	84	8 (10%)	0,57 (0,19-1,74)	0,325
	III	84	11 (13%)	0,79 (0,27-2,25)	0,654
	IV	9	1 (11%)	0,67 (0,09-5,22)	0,699
Gesamtcompliance	<100%	18	4 (22%)	Referenz	
	100%	193	22 (11%)	0,51 (0,20-1,33)	0,169
HIV RNA Woche 24 <sup>d</sup>	<1000	187	18 (10%)	Referenz	
	$\geq 1000$	18	6 (33%)	3,46 (1,57-7,62)	<b>0,002</b>
Immunologisches					
Versagen Woche 48, WHO 2010 <sup>e</sup>	Nein	187	21 (11%)	Referenz	
	Ja	14	3 (21%)	1,91 (0,65-5,64)	0,242
Immunologisches					
Versagen Woche 48, WHO 2006 <sup>f</sup>	Nein	183	19 (10%)	Referenz	
	Ja	18	5 (28%)	2,68 (1,1-6,32)	<b>0,025</b>

<sup>a</sup> 1 fehlende Angaben, <sup>b</sup> 7 fehlende Angaben, <sup>c</sup> 10 fehlende Angaben, <sup>d</sup> 6 fehlende Angaben, <sup>e, f</sup> 10 fehlende Angaben <sup>#</sup> Adjustiert nach Geschlecht \* Poisson Regression

In der multivariablen Analyse gingen Variablen mit einem Signifikanzniveau  $P < 0,1$  aus der univariablen Analyse ein. Ein signifikant höheres Risiko für ein virologisches

Therapieversagen in Woche 48 wurde für Männer gesehen (RR 2,88, P=0,004) sowie bei einem zu Woche 24 bereits nachgewiesenen virologischem Therapieversagen oder fehlendem Therapieansprechen (RR 4,03, P=<0,001). Ein immunologisches Therapieversagen nach den WHO 2006 Definitionen sowie eine hohe Viruslasten vor Therapie waren nicht mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Therapieversagen zu Woche 48 assoziiert.

**Tabelle 8:** Faktoren assoziiert mit einem virologischen Therapieversagen  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen in der multivariablen Analyse.

Charakteristik			Virologisches Versagen $\geq 1000$ Kopien/ml		
Variable	Gruppe	N	N (%)	Multivariable Risiko Ratio (95% CI)	P*
Sex	Frauen	145	12 (8%)	Referenz	
	Männer	66	14 (21%)	2,88 (1,41-5,90)	<b>0,004</b>
HIV RNA Woche 24 <sup>a</sup>	<1000	187	18 (10%)	Referenz	
	$\geq 1000$	18	6 (33%)	4,03 (1,98- 8,24)	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup> 6 fehlende Angaben \* Poisson Regression

#### 5.4 Assoziation von immunologischem und virologischem Therapieversagen

Eine Analyse der Assoziation von immunologischem und virologischem Therapieversagen erfolgte nach 48 Wochen Therapie für 201 Patienten, für die sowohl CD4-Zellzahlen und HIV-RNA Ergebnisse vorlagen. Ein immunologisches Therapieversagen basierend auf der WHO 2010 Definition wurde in 14 Patienten (7%), ein virologisches Versagen (HIV-RNA  $>1000$  Kopien/ml) in 24 Patienten (12%) gesehen. In lediglich 3 Patienten (13%) mit virologischem Versagen lag gleichfalls ein immunologisches Versagen vor. Somit wurde in 21 Patienten (87%) mit virologischem Versagen dieses nicht durch ein immunologisches Monitoring angezeigt. In 11 Patienten (79%) mit immunologischem Versagen wäre ein nicht indizierter Therapiewechsel bei nicht nachweisbarer HIV-RNA erfolgt. Die Sensitivität eines immunologischen Versagens für ein virologisches Therapieversagen lag bei 22,2% und der positive prädiktive Wert bei 15,4%. Es wurden eine Spezifität von 88,6% und ein negativ prädiktiver Faktor von 92,4% ermittelt. In **Tabelle 9** sind die Ergebnisse für die WHO 2006 und 2010 Definitionen eines immunologischen Therapieversagens basierend auf

einem virologischen Versagen  $\geq 400$  Kopien/ml und  $\geq 1000$  Kopien/ml zusammengefasst. Für die WHO 2006 Definition eines immunologischen Therapieversagens wurde eine etwas höhere Sensitivität und positive Prädiktion für ein virologische Versagen im Vergleich zu der WHO 2010 Definition ermittelt, mit jedoch insgesamt vergleichbaren Werten auf einem niedrigen Niveau.

**Tabelle 9:** Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der WHO 2010 und WHO 2006 Definitionen für ein immunologisches Therapieversagen (IV) basierend auf einem virologischen Therapieversagen (VV) definiert mit  $\geq 1000$  Kopien/ml oder  $\geq 400$  Kopien/ml.

Definition VV	Definition IV	Anzahl VV	Anzahl IV	Anzahl (%) VV + IV	Sens (%)	Spez (%)	PPV (%)	NPV (%)	Anzahl (%) nicht erkanntes VF durch IV	Anzahl (%) nicht indizierter Therapiewechsel durch IV
$\geq 400$	WHO 2010	28	14	3 (11)	21,4	86,6	10,7	93,6	25 (89)	11 (79)
	WHO 2006	28	18	5 (18)	27,8	87,4	17,9	92,5	23 (82)	13 (72)
$\geq 1000$	WHO 2010	24	14	3 (13)	22,2	88,6	15,4	92,4	21 (87)	11 (79)
	WHO 2006	24	18	5 (21)	27,8	89,6	20,8	92,7	19 (79)	13 (72)

Eine vereinfachte Kostenanalyse bezüglich der Implikationen eines virologischen Therapiemonitoring wurde für 201 Patienten (N) ermittelt. Faktoren beinhalteten Viruslastkosten von \$25 pro Test, kalkuliert mit einem Test pro Patient und Jahr ( $K_{VL}$ ), sowie jährliche Kosten für zusätzliche Anschlusstherapien von \$501 ( $Z_{AT}$ ). Die Anzahl der zusätzlichen Anschlusstherapien basierte auf 21 Fälle mit immunologisch nicht erkanntem virologische Therapieversagen ( $ITM_{falsch}$ ), abzüglich von 11 Fällen mit immunologischem Therapieversagen bei jedoch supprimierten Viruslast und somit nicht indizierter Anschlusstherapie ( $ITV_{falsch}$ ).

$$N \times K_{VL} + Z_{AT} (ITM_{falsch} - ITV_{falsch})$$

$$201 \times \$25 + \$501 (21-11) = \$5025 + \$5010 = \$10.035$$

Basierend auf dieser vereinfachten Kostenanalyse, welche den Vorteil von Patienten für einen zeitgerechten Therapiewechsel mit potentieller Kostenreduktion aufgrund von verhinderter Morbidität und Mortalität außer Acht lässt, würden somit zusätzlich jährliche Kosten für das HIV Program von \$10.035 oder \$50 pro Patient und Jahr entstehen.

### 5.5 Resistenzmutationen in Patienten mit virologischem Therapieversagen

Eine genotypische Resistenzanalyse wurde in 24 Patienten mit HIV-RNA >1000 Kopien/ml durchgeführt, in zwei weiteren Fällen war aufgrund logistischer Probleme eine Resistenzanalyse nicht möglich. Resistenzmutationen wurden in 10/24 Fällen (42%) gesehen, wobei in 9 Fällen (38%) NNRTI-Resistenzmutationen und in 5 Fällen (21%) NRTI-Resistenzen vorlagen. Resistenzen gegen NRTI und NNRTI lagen in 4 Fällen (17%), nur gegen NNRTI in 5 Fällen (21%) und nur gegen NRTI in einem Fall (4%) vor. Resistenzmutationen und erworbene Polymorphismen, die HIV Grade Interpretation in Bezug auf Resistenzen und Kreuzresistenzen gegen antiretrovirale Substanzen, die ermittelten HIV-Subtypen sowie die HIV-RNA Befunde für Woche 24 und 48 sind für die untersuchten Fälle in **Tabelle 10** zusammengefasst.

Die häufigste NRTI-Mutation war die M184V in 5 Fällen, welche eine Resistenz gegen Lamivudin und Emtricitabin verursacht. Thymidinanaloga-Mutationen (TAM's) wurden mit der M41L in lediglich einem Fall gesehen. Die M41L hat isoliert keinen Einfluss auf die Empfindlichkeit antiretrovirale Substanzen. Die in einem Fall detektierte NRTI-Mutation V118I hat ebenfalls isoliert keine Bedeutung auf eine Therapieempfindlichkeit, ist aber als prädiktiv für eine Hypersuszeptibilität gegenüber Efavirenz beschrieben (Shulman, Bosch, Mellors, Albrecht, & Katzenstein, 2004). Die häufigsten NNRTI-Mutationen waren die K103N in 5 Fällen, die G190A in 3 Fällen sowie folgend in jeweils einem Fall die K101E, V108I, Y181C und V106M. In allen Fällen führten NNRTI-Mutationen zu Resistenzen gegenüber Nevirapin und Efavirenz, in zwei weiteren Fällen wurde eine Resistenz bzw. eingeschränkte Wirksamkeit gegenüber Etravirin angegeben. In allen Fällen mit nachgewiesenen Resistenzmutationen wurde eine Resistenzanalyse aus Rückstellproben zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn durchgeführt zum Ausschluss von übertragenen Primärresistenzen. In keinem Fall konnten Primärresistenzen nachgewiesen werden.

**Tabelle 10:** Vorkommen von HIV-Subtypen, der HI-Viruslast (Kopien/ml) zu Woche 24 und 48 nach Therapiebeginn, erworbene Resistenzmutationen und Polymorphismen sowie die Resistenzinterpretation nach dem HIV Grade System in 24 Patienten mit virologischem Therapieversagen  $\geq 1000$  Kopien/ml nach 48 Wochen.

#	HIV Subtyp	HIV-RNA		Resistenzmutationen			Interpretation	
		Woche 24	Woche 48	NRTI	NNRTI	zusätzliche Mutationen & Polymorphismen	NRTI	NNRTI
1	C	<400	2.110				sensitiv	sensitiv
2	C	2.000	15.900	M184V	K101E G190A	R211K, V245M, D250E	3TC/FTC	EFV, NVP, ETR
3	A	-	20.900	M184V	G190A	Q207A, D250E	3TC/FTC	EFV, NVP
4	A1C	<400	3.510	M184V	K103N V108I	T165I, K173T, I202V, E224V	3TC/FTC	EFV, NVP
5	C	<400	>750.000	-	K103N	I142T	sensitiv	EFV, NVP
6	C	<400	5.650	-	-		sensitiv	sensitiv
7	C	<400	1.140	-	-		sensitiv	sensitiv
8	C	<400	2.600	-	-		sensitiv	sensitiv
9	C	<400	2.360	-	-		sensitiv	sensitiv
10	C	<400	5.990	-	-	G99R, D123N, G152R, G196R, W212, G213R, M230I, G231R, W252R	sensitiv	sensitiv
11	A1	11.500	3.140	M184I M41I	-	M16I, G18S, G45R, G51R, V60I, W71, W88, G112K, D123S, I135T, G152R, W153, G196R, T200I, G213R, M230I, G231R	3TC/FTC	sensitiv
12	C	<400	7.200	V118I	-	L228R, W252R	sensitiv	sensitiv
13	A1	<400	4.880	-	-		sensitiv	sensitiv
14	C	<400	4.640	-	-		sensitiv	sensitiv
15	C	233.000	2.390	-	K103N	C38G, W252R	sensitiv	EFV, NVP
16	C	1.660	93.400	-	K103N G190A	E169D, D250E	sensitiv	EFV, NVP
17	A1C	<400	13.300	M184V	Y181C	E36A, E40D, S48T, I142V, T165L, D177E, I178M	3TC/FTC	NVP, (EFV, ETR)
18	A1	<400	3.680	-	-		sensitiv	sensitiv
19	C	<400	13.500	-	V106M		sensitiv	EFV, NVP
20	C	1810	43.6000	-	-		sensitiv	sensitiv
21	A1	410	4.580	-	-		sensitiv	sensitiv
22	A1C	494	2.540	-	K103N		sensitiv	EFV, NVP
23	C	<400	2.720	-	-		sensitiv	sensitiv
24	C	<400	2.560	-	-		sensitiv	sensitiv

Die Verteilung der HIV-Subtypen in Patienten mit virologischem Versagen war wie folgt: Subtyp C wurde in 16/24 (66,7%), Subtyp A in 5/24 (20,8%) und Subtyp A/C rekombinante Viren in 3/24 (12,5%) Fällen detektiert. Resistenzmutationen in Subtyp C Viren wurde in 5/16 Fällen (31%), für Subtyp A Viren in 2/5 Fällen (40%) und für AC rekombinante Viren in 3/3 Fällen (100%) detektiert. Ein Trend zu einem häufigeren Vorkommen von Resistenzmutation wurde in Subtyp A oder rekombinanten AC Subtypen im Vergleich zu Subtyp C Viren gesehen. Dieser war bei niedriger Fallzahl jedoch nicht signifikant (RR 1,86, P=0,172) (**Tabelle 11**).

Basierend auf der WHO 2010 bzw. WHO 2006 Empfehlung eines Therapiewechsels bei einer HIV-RNA  $\geq 5000$  Kopien/ml respektive HIV-RNA  $\geq 10.000$  Kopien/ml wurde die Häufigkeit von Resistenzmutationen für diese Grenzwerte ermittelt. Insgesamt traten häufiger Resistenzmutationen bei höheren Viruslasten  $\geq 5.000$  Kopien/ml (RR 1,98, P= 0,164) als auch  $\geq 10.000$  Kopien/ml (3,32, P= 0,013) auf, wobei die Anzahl der Fälle mit Resistenzmutationen bei insgesamt niedriger Fallzahl für beide Grenzwerte dieselbe war. Eine erhöhte Viruslast zu Woche 24 war signifikant mit dem späteren Auftreten von Resistenzmutationen assoziiert (**Tabelle 11**).

**Tabelle 11:** Risiko für das Auftreten von Resistenzmutationen verglichen für Subtyp C und non-Subtyp C Viren, sowie für die WHO Richtlinien empfohlenen virologischen Grenzwerte für eine Therapiewechsel ( $\geq 5.000$  Kopien/ml WHO 2006,  $\geq 10.000$  Kopien/ml WHO 2010)

Charakteristik		Resistenzmutationen vorhanden			
Variable	Gruppe	N	N (%)	Univariable Risiko Ratio <sup>#</sup> (95% CI)	P*
Subtyp	C	16	5 (31%)	Referenz	
	A oder A/C	8	5 (63%)	1,86 (0,76-4,55)	0,172
HIV RNA	<5.000	14	4 (29%)	Referenz	
	$\geq 5.000$	10	6 (60%)	1,98 (0,76-5,12)	0,164
HIV RNA	<10.000	17	4 (24%)	Referenz	
	$\geq 10.000$	7	6 (86%)	3,32 (1,29-8,56)	<b>0,013</b>
HIV RNA Woche 24	<10.00	18	5 (28%)	Referenz	
	$\geq 10.00$	5	4 (80%)	3,23 (1,41-7,40)	<b>0,006</b>

<sup>#</sup> Adjustiert nach Geschlecht \* Poisson Regression

## 6. Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Kohorte in HIV-infizierten Patienten aus Mbeya, Tansania beendeten 243 von 302 (80%) rekrutierten Teilnehmern die Studienbeobachtungszeit von 48 Wochen. Mehr Frauen als Männer wurden in die Studie eingeschlossen, wobei die Männer signifikant älter als die Frauen waren (medianes Alter 40 versus 35 Jahre,  $P=0,001$ ) sowie bei Einschluss häufiger eine ausgeprägte Immunsuppression mit CD4-Zellen  $<200/\mu\text{l}$  aufwiesen (81% versus 71%,  $P=0,031$ ). Von den Patienten, die nicht die Studie beendeten, waren 46% als verstorben bekannt. Insgesamt lag die Mortalität bei 9%, wobei 70% der Todesfälle innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Risikofaktoren für eine Mortalität waren niedrige CD4 Zellen  $<100/\mu\text{l}$  (RR 3,38,  $P=0,001$ ) und eine hohe Viruslast  $>100.000$  Kopien/ml vor Therapie (RR 4,15,  $P=0,049$ ). Ein virologisches Therapieansprechen wurde in 88% der Patienten nach 48 Wochen einer empirischen antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI und einem NNRTI gesehen. Ein Therapieversagen, definiert mit einer HIV-RNA  $\geq 1000$  Kopien/ml, wurde in 12% der Patienten nachgewiesen. In zwei Fällen musste hierbei von einem fehlenden virologischen Therapieansprechen ausgegangen werden, da nach Therapiebeginn kein initialer Abfall der HIV-RNA um mindestens  $1 \log_{10}$  stattfand. In einem der beiden Fälle fand ein spätes Therapieansprechen nach Woche 24 statt, wobei eine Reduktion der HIV-RNA unter die Nachweisgrenze nicht erreicht wurde und Resistenzmutationen nachweisbar waren. Es wurde ein medianer CD4 Zellanstieg von 160 Zellen/ $\mu\text{l}$  über 48 Wochen gesehen, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen, sowie Patienten mit virologischem Therapieerfolg oder Therapieversagen nachweisbar waren. Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagens nach 48 Wochen Therapie wurde in der multivariablen Analyse signifikant mit dem männlichen Geschlecht (RR 2,88,  $P=0,004$ ) sowie einer bereits erhöhte HIV-RNA zu Woche 24 (RR 4,03,  $P=<0,001$ ) assoziierte. Insgesamt bestand eine gute Compliance der antiretroviralen Therapie und lediglich 18/211 Patienten (8%) gaben zu irgendeinem Zeitpunkt Probleme mit der Therapieeinnahme an. Die Angaben zur Compliance waren nicht mit einem späteren Therapieversagen assoziiert. Ein immunologisches Therapieversagen basierend auf den WHO 2010 Definitionen (WHO 2006 Definitionen) wurde in 7% (8%) der Fälle gesehen und war nicht signifikant mit einem virologischen Therapieversagen assoziiert. Die Sensitivität sowie der positiv prädiktive Wert des

immunologischen Therapieversagens für ein virologisches Therapieversagen waren mit 22,8% (27,8%) respektive 15,4% (20,8%) niedrig. Die Spezifität und der negative prädiktive Wert betragen 88,6% (89,6%) respektive 92,4% (92,7%). Ein virologisches Therapieversagen wäre in 87% (79%) der Fälle durch ein immunologisches Therapiemonitoring nicht erkannt worden. In 79% (72%) der Fälle wäre ein Therapiewechsel basierend auf immunologischen Kriterien bei supprimierter Viruslast nicht indiziert gewesen. Resistenzmutationen wurden lediglich in 42% der Fälle mit einem virologischen Versagen  $\geq 1000$  Kopien/ml gesehen. Das Risiko für das Auftreten von Resistenzmutation war signifikant höher in Patienten mit höheren Viruslasten  $\geq 10.000$  Kopien/ml nach 48 Wochen Therapie (RR 3,32,  $P=0,013$ ), sowie wenn bereits zu Woche 24 eine erhöhte Viruslast vorlag (RR 3,23,  $P=0,006$ ). Die häufigsten Resistenzmutationen waren die Lamivudin vermittelte M184V und die Nevirapin vermittelte K103N. In zwei Fällen lagen aufgrund akkumulierter NNRTI-Resistenzen Einschränkungen für eine potentielle Etravirin-basierte Anschlusstherapie vor.

## 6.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Die Patientencharakteristika in unserer Kohorte decken sich mit den Daten aus anderen afrikanischen Studien (Keiser, et al., 2008; Nash, et al., 2008). Ein Überhang an weiblichen Patienten, sowie niedrigere CD4-Zellzahlen bei Männern sind häufig beschriebene Einschlusscharakteristika. Als Erklärung hierfür wird ein höherer Zugang von Frauen in die Gesundheitssysteme im Rahmen der Familienplanung und Geburtsvorsorge, als auch soziokulturelle Aspekte der Männern erst spät Gesundheitsstrukturen aufzusuchen, diskutiert (Greig & Lang, 2000).

### Therapieansprechen und Risikofaktoren für ein Therapieversagen

Ein virologisches Therapieansprechen von 88% nach 48 Wochen einer NNRTI basierten antiretroviralen Therapie in unserer Kohorte ist vergleichbar oder besser im Vergleich zu Ergebnissen aus anderen afrikanischen Studien, welche kürzlich von Barth et al. zusammengefasst wurden. Eine virologische Suppression mit einer NNRTI basierten Initialtherapie war in den meisten afrikanischen Studien mit einer HIV-RNA  $< 1000$  Kopien/ml definiert, und lag in den kombinierten On Treatment (OT) Analysen von 25 Studien nach 6 Monaten bei 78% (55-97%) und von 29 Studien nach 12 Monaten bei 76% (51-91%) (Barth, van der Loeff, Schuurman, Hoepelman, & Wensing, 2010). In

einer kombinierten Analyse von 38 Studien aus Europa und den USA in Patienten mit einer NNRTI basierten Initialtherapie wurde ein virologisches Therapieansprechen  $<400$  Kopien/ml von 77% nach 24 Wochen und 73% nach 48 Wochen beschrieben (Bartlett, et al., 2006).

Risikofaktoren für ein virologisches Versagen sind aus europäischen und US-amerikanischen Studien beschrieben. In einer Metanalyse aus 17 europäischen Studien war eine hohe Viruslast vor Therapie mit einem virologischen Versagen assoziiert. Höhere CD4-Zellzahlen bei Einschluss, ein höheres Lebensalter, keine antiretrovirale Vortherapie sowie der Gebrauch von NNRTI's und Ritonavir geboosteten PI's im Rahmen einer Dreierkombination waren mit virologischem Ansprechen assoziiert (Paredes, et al., 2000). In einer südafrikanischen Studie war eine hohe Viruslast vor Therapie, ein fortgeschrittenes klinisches WHO Stadium, ein fehlender Viruslastabfall um mindestens  $1\log_{10}$  nach sechs Monaten sowie eine verminderte Compliance mit einem Therapieversagen verbunden (Fielding, et al., 2008). In einer weiteren südafrikanischen Studie im ländlichen Bereich war ein virologisches Versagen mit einem niedrigen klinischen Score sowie einem männlichen Geschlecht assoziiert (Barth, Tempelman, Moraba, & Hoepelman, 2011). Somit werden die Risikofaktoren für ein virologisches Versagen aus unserer Analyse, männliches Geschlecht und erhöhte Viruslasten zu Woche 24, durch andere Studien bestätigt. Eine erhöhte Viruslast vor Therapie war in unserer Analyse als Trend in der univariablen Analyse mit einem Therapieversagen assoziiert und könnte bei höheren Fallzahlen eine statistische Signifikanz erreichen. Bei insgesamt kleinen Fallzahlen wurden in keinem unserer Patienten mit virologischem Therapieversagen vor Therapie primäre Resistenzmutationen mit einem möglichen Einfluss auf die Therapieempfindlichkeit nachgewiesen. Weiterhin bekam keiner dieser Patienten eine Tuberkulosetherapie, welche durch mögliche Wechselwirkungen mit antiretroviralen Medikamenten das Risiko für ein erhöhtes virologisches Therapieversagen begünstigen könnte. Ebenfalls war ein erhöhtes klinisches WHO Stadium mit einem möglichen Einfluss fortgeschrittener Begleiterkrankungen nicht mit dem Therapieansprechen assoziiert. Eine verminderte Compliance erscheint uns, obwohl in der Analyse nicht signifikant mit einem Therapieversagen assoziiert, ein trotzdem möglicher Faktor für ein Therapieversagen.

Eine gute Compliance ist wesentlich für ein dauerhaftes antiretrovirales Therapieansprechen, der Vermeidung von Resistenzmutationen, sowie assoziiert mit dem Überleben (Lima, et al., 2008; Moore, et al., 2005; Wood, et al., 2003). Compliance wird in der klinischen Routine oft durch Fragen hinsichtlich fehlerhafter Therapieeinnahmen (nicht eingenommene oder verspätet eingenommene Medikationen) erhoben. In zwei Metaanalysen mit 77 und 65 analysierten Studien aus Europa und den USA wurde eine Assoziation der Einnahmefehler mit einem virologischen oder immunologischen Therapieversagen dargestellt (Nieuwkerk & Oort, 2005; Simoni, et al., 2006). In einer eigenen Analyse in HIV-infizierten Patienten aus der HIV-Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf konnten wir eine Assoziation von Einnahmefehlern während der letzten zwei Wochen mit einem virologischen Therapieversagen und verminderten Medikamentenspiegeln nachweisen (Oette, et al., 2006). Studien aus Afrika haben bisher jedoch keine Assoziation von Einnahmefehlern und Therapieversagen gezeigt (Oyugi, et al., 2004; Rougemont, Stoll, Elia, & Ngang, 2009). In einer südafrikanischen Validierung unterschiedlicher Fragen zur Compliance wurden für die meisten, inklusiver der von uns benutzten Frage nach Therapieeinnahmefehler innerhalb der letzten 7 Tage, Sensitivitäten <10% beschrieben (Chaiyachati, Hirschhorn, Tanser, Newell, & Barnighausen, 2011). Dieses deckt sich mit den Befunden unserer Analyse und könnte auf ein methodisches Problem in der Erhebung der Compliance in afrikanischen Patienten hinweisen. In der Realität afrikanischer Therapiezentren ist aufgrund der hohen Patientenzahlen, der häufigen Personalknappheit und dem vorwiegend empirischen Therapieansatz eine aufwendige und individualisierte Patientenbetreuung, sowie Unterstützung der Compliance nicht möglich. Zusätzlich sind kulturimmanente Besonderheiten zu berücksichtigen, wobei im afrikanischen Verständnis die Angabe von Einnahmefehlern als Unhöflichkeit oder Respektlosigkeit seitens des Patienten gegenüber dem Arzt oder der Klinik aufgefasst werden kann.

Ein weiteres Kriterium für die Akzeptanz der antiretroviralen Therapie ist der Rücklauf der Patienten in ihre Behandlungszentren. In einer Metanalyse von 39 Kohortenstudien aus Afrika lag die zusammengefasste Retention von Patienten nach 12 Monaten bei 80.2%, diese nahm jedoch nach 24 und 36 Monaten auf 76.8% und 71.3% ab (Fox & Rosen, 2010). Der abnehmende Rücklauf von HIV-Patienten in ihre Kliniken über längere Zeiträume liegt einerseits in Ungenauigkeiten in der Dokumentation von Patientenbewegungen und Überweisungen zwischen den Therapiezentren, andererseits

wird mit Zunahme der CD4-Zellen und klinischen Verbesserung des Allgemeinbefindens eine Therapiemüdigkeit auch in afrikanischen Ländern beobachtet (Barnighausen, et al., 2011). Der Rücklauf der Patienten in unserer Kohorte war mit 80% über den relativ kurzen Studienverlauf von 48 Wochen vergleichbar mit Ergebnissen anderer afrikanischer Studien. Eine integrierte, langfristige Betreuung und Interaktion zwischen den Therapiezentren und den Patienten unter Einbeziehung von organisierten Patientengruppen, Sozialarbeiter und den Gemeinden ist jedoch sinnvoll und sollte in den HIV-Programmen gefördert werden (Fisher, Cornman, Norton, & Fisher, 2006).

Von den rekrutierten Patienten suchten 11% die HIV Klinik aus unbekanntem Gründen nicht mehr auf und 9% waren als verstorben bekannt. Die meisten Todesfälle (70%) wurde hierbei in den ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet. Kombinierte Mortalitätsraten liegen in anderen afrikanischen Untersuchungen bei 8.2%, wobei Risikofaktoren hierfür niedrige CD4 Zellen, ein fortgeschrittenes klinisches WHO Stadium, ein niedriges Körpergewicht, Anämie, ein höheres Alter sowie das männliche Geschlecht waren (May, et al., 2010). In unserer Analyse war Mortalität ebenfalls signifikant assoziiert mit niedrigen CD4 Zellzahlen  $<100/\mu\text{l}$ , weiterhin mit einer hohen Viruslast  $\geq 100.000$  Kopien/ml vor Therapie. Eine Trend für eine erhöhte Mortalität wurde bei Männern gesehen (RR 1,69,  $P=0,153$ ). Der Zusammenhang einer frühen Mortalität nach Beginn einer antiretroviralen Therapie ist in zahlreichen afrikanischen Studien beschrieben und mit einer häufig ausgeprägten Immunsuppression zu Beginn der Therapie assoziiert (Barth, et al., 2011; Rosen, Fox, & Gill, 2007). WHO Richtlinien haben unter anderem aus diesem Grund die Empfehlungen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie von CD4  $<200$  Zellen/ $\mu\text{l}$  auf  $<350$  Zellen/ $\mu\text{l}$  angehoben (WHO, 2010).

#### Immunologisches und virologisches Therapiemonitoring

In unseren Analysen wurden eine niedrige Sensitivität (22,2%) und ein niedriger positiver prädiktiver Wert (15,4%), bei einer höheren Spezifität (88,6%) und einem höheren negativen prädiktiven Wert (92,4%) eines immunologisch definierten Therapieversagen (WHO 2010 Definition) für ein virologische Therapieversagen  $\geq 1000$  Kopien/ml ermittelt. Die WHO Empfehlungen für immunologisches Therapiemonitoring basieren auf den Ergebnissen der ugandischen DART und HBAC Studien, die keine Unterschiede in den klinischen Endpunkten Morbidität und Mortalität im Vergleich zu

virologischem Therapiemonitoring aufzeigten (Mermin, et al., 2008; Mugenyi, et al., 2010). Die Sensitivität und positive Prädiktion des immunologischen Monitoring für ein virologisches Therapieversagen ist jedoch auch in verschiedenen anderen afrikanischen Studien niedrig (Badri, Lawn, & Wood, 2008; Moore, et al., 2008; Moore, et al., 2006). In einer kombinierten Analyse aus 10 HIV Programmen in Afrika und Südamerika war ein immunologisches Versagen basierend auf den WHO 2010 Definitionen für den Nachweis eines virologischen Versagens  $\geq 10.000$  Kopien/ml ( $\geq 500$  Kopien/ml) mit einer Sensitivität von 17,1% (12,6%), einem positiv prädiktiven Wert von 9,5% (19,0%), einer Spezifität von 97,1 % (97,3%) und einem negativ prädiktiven Wert von 98,5% (95,7%) assoziiert (Keiser, et al., 2009). Insgesamt schließt das immunologische Therapiemonitoring ein virologisches Versagen somit besser aus, als dass es ein virologisches Versagen anzeigt, und diese Befunde decken sich mit unseren Ergebnissen. Hieraus folgt, dass ein Therapieversagen oft spät erkannt wird und ein indizierter Therapiewechsel verzögerter stattfindet. In einer kombinierten Analyse von 9690 Patienten innerhalb des PEPFAR Programms wurden ein virologisches Therapieversagen im Median nach 10,4 Monaten signifikant früher diagnostiziert als ein immunologische Therapieversagen nach 15,6 Monaten (Rawizza, et al., 2011). In einer großen kombinierten afrikanischen Analyse waren diskordante Befund für immunologisches und virologisches Therapieversagen mit einem verzögerten Therapiewechsel sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert (Moore, et al., 2005). Die Unsicherheit in der Interpretation eines immunologisch definierten Therapieversagens sowie die limitierten Verfügbarkeit von Viruslastbestimmungen um ein Therapieversagen zu bestätigen, scheint somit bei afrikanischen Ärzten den notwendigen Einsatz von teuren Anschlusstherapien zu verzögern. In einer neueren kombinierten Analyse war dementsprechend nicht die Ungenauigkeit des immunologischen Therapiemonitoring für eine erhöhte Mortalität führend, sondern der insgesamt niedrige Einsatz von Anschlusstherapien trotz vorliegenden immunologischen Kriterien (Keiser, et al., 2010). In einer Beobachtung von Patienten aus Südafrika, wo inzwischen ein regelmäßiges virologisches Therapiemonitoring durchgeführt wird, waren im Vergleich zu Patienten aus Sambia und Malawi unter einem immunologischen Therapiemonitoring nach drei Jahren weniger Patienten auf einer nicht mehr effektiven Ersttherapie, mehr Patienten erhielten eine Anschlusstherapien und die Mortalität war signifikant niedriger (Keiser, et al., 2011).

Die Einführung eines virologischen Therapiemonitoring in Afrika scheint somit sinnvoll, ist jedoch eng verbunden mit der Kosteneffektivität eines virologischen Therapiemonitoring und dem höheren Einsatz von teuren Anschlusstherapien. Dieses steht gegenüber dem präferentiellen Einsatz limitierter finanzieller Ressourcen für die Ausweitung und Zugänglichkeit von Initialtherapien im Rahmen der nationalen HIV Programme. Die Kosteneffektivität kann berechnet werden aus der Vermeidung von HIV assoziierter Behinderung pro Lebensjahr (Disability Adjusted Life Years, DALY), welches die Mortalität, Morbidität, Arbeitsunfähigkeit und andere sozioökonomische Aspekte einschließt. In einer Subanalyse der HBAC Studie wurden die zusätzlichen Kosten für ein CD4-basiertes immunologisches Monitoring mit \$174 pro verhinderten DALY als kosteneffektiv beschrieben. Ein zusätzliches virologisches Monitoring erzeugte Kosten von \$5168 pro verhinderten DALY und war somit nicht kosteneffektiv (Kahn, et al., 2011). Ein ähnliches Ergebnis wurde aus der DART Studien berichtet (Mugenyi, et al., 2010). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass aufgrund der Zunahme an Initialtherapieversagen, Ausbreitung von Resistenzmutationen sowie Kostenreduktion der HIV-RNA Teste in Zukunft Verschiebungen zugunsten der Kosteneffektivität des virologischen Therapiemonitoring erfolgen. Diese wird durch Computer simulierten Public Health Modellanalysen unterstützt (Revell, et al., 2010).

Da in unser Studien nicht randomisiert, kontrolliert immunologisches und virologisches Therapiemonitoring verglichen wurde, und nicht ausreichende Angaben zu Mortalität, Morbidität und sozioökonomische Faktoren vorliegen, konnten wir lediglich deskriptive Angaben zu direkten Kosten, die durch ein virologisches Therapiemonitoring entstehen, abschätzen. Zusätzliche Kosten basierend auf einer jährlichen Viruslastbestimmungen, resultierend in einen zeitgerechten Therapiewechsel bei virologischem Versagen, abzüglich der Anschlusstherapiekosten für einen virologisch nicht indizierten Therapiewechsel aufgrund eines immunologischen Therapieversagen, würden somit \$50 pro Patient und Jahr betragen. Basierend auf Kosten von \$120 pro Patient und Jahr für Therapien und Monitoring im tansanischen Southern Highlands HIV Programm (persönliche Information), würde hieraus ein Kostenanstieg um 42% pro Patient und Jahr folgen. Bei derzeit rund 38.000 Patienten mit einer antiretroviralen Ersttherapie würden zusätzlich \$1.9 Millionen als direkte Kosten pro Jahr für das Programm anfallen.

In den WHO Therapierichtlinien wurde bisher kein Konsens für die Empfehlung eines regelmäßigen, virologischen Therapiemonitoring erzielt. Viruslastbestimmungen, wenn vorhanden, sollten gezielt bei klinischem oder immunologischem Therapieversagen zur Kontrolle sowie der Vermeidung nicht indizierter Anschlusstherapien eingesetzt werden (WHO, 2010).

#### Ergebnisse aus des Resistenztestanalysen

Ein persistierendes Therapieversagen oder eine verspätete Therapieumstellung ist mit der Entstehung von Resistenzmutationen assoziiert, welches insbesondere wesentlich für die Akkumulation von Kreuzresistenzmutationen mit einem steigenden Verlust von Anschlusstherapieoptionen, sowie der Transmission von resistenten Viren ist (Baxter, et al., 2000; Tural, et al., 2002). In lediglich 42% unserer Patienten mit virologischem Versagen waren Resistenzmutationen nachweisbar. Dieses weist auf den sinnvollen Einsatz einer zweiten Viruslastkontrolle nach einer Verstärkung der Compliance zur Kontrolle eines virologischen Versagens hin. Eine erhöhte Viruslast ist nicht unbedingt mit einer Resistenzentwicklung assoziiert, sondern kann durch kurzfristig unregelmäßige Therapieeinnahmen oder einen passageren Anstieg (Blip) verursacht werden. In einer südafrikanischen Studie hatten 41% der Patienten mit einer erhöhten Viruslast in der Verlaufskontrolle wieder supprimierte Viruslasten (C. J. Hoffmann, et al., 2009). Ein virologisches Therapieversagen nach WHO ist derzeit definiert mit einer HIV-RNA >5.000 Kopien/ml. Diese Definition basiert auf Hinweisen, dass eine rasche klinische Verschlechterung oder ein rascher Abfall der CD4 Zellen in zuvor Therapie-naiven und adhären Patienten in diesen Bereichen unwahrscheinlich ist (Murri, et al., 2006). Die Ergebnisse unserer Resistenzanalysen unterstützen diese Empfehlung, da das Risiko für das Auftreten von Resistenzmutationen signifikant häufiger mit höheren Viruslasten >10.000 Kopien/ml (tendenziell auch >5.000 Kopien/ml) assoziiert war. In Abwesenheit einer zweiten Viruslastkontrolle zur Bestätigung eines Therapieversagens oder einer Resistenztestanalyse ist dieses ein wichtiger Hinweis für eine mögliche empirische Therapiestrategie. Der weitere Risikofaktor für das Vorliegen von Resistenzmutationen in unserer Analyse war eine bereits erhöhte Viruslast zu Woche 24, welches auf eine Resistenzentwicklung bei länger replizierenden Viren unter einer Therapie hinweist.

In unserer Resistenzanalysen wurden vorwiegend die M184 und der K103N Resistenzmutationen nachgewiesen, die relativ früh während eines Therapieversagens selektiert werden und Resistenzen gegen Lamivudin und Emtricitabin, respektive Nevirapin und Efavirenz vermitteln. In einer Zusammenfassung aus 29 afrikanischen Studien mit genotypischen Resistenzanalysen wurden diese beiden Mutationen ebenfalls am häufigsten gesehen (Barth, et al., 2010). Dieses stellt das erwartete Resistenzprofil nach standardisierten NRTI/NNRTI basierten Therapieregimen dar, und hat auf die Empfindlichkeit einer kalkulierten, empirischen, PI-basierten Anschlusstherapie keinen wesentlichen Einfluss. In zwei Patienten aus unserer Kohorte wurde eine eingeschränkte Wirksamkeit gegen Etravirin aufgrund der selektierten K101E und Y181C Mutationen gefunden. Wirksamkeitsverluste gegen Etravirin nach antiretroviralen Ersttherapien wurden auch aus anderen afrikanischen Studien beschrieben und Etravirine als Teil einer empirischen Anschlusstherapie scheint für afrikanischen Länder ungeeignet zu sein (Dagnra, et al., 2011; van Zyl, et al., 2011).

### **6.3 Einschränkungen dieser Arbeit**

Eine Limitation in unserer Kohortenstudie ist die vergleichsweise niedrige Fallzahl und damit Aussagefähigkeit für verschiedene Analysen. Dieses betrifft Befunde, die mit einer niedrigen Prävalenz vorkamen (z.B. Resistenzentwicklung, Tuberkulose Koinfektion, Morbidität). Insgesamt sind unsere Ergebnisse jedoch überwiegend konkordant mit Resultaten aus anderen afrikanischen Studien, welches auf die Verlässlichkeit unserer Daten hinweist. Weiterhin wurde ein virologisches Versagen nicht durch eine zweite Viruslastbestimmung bestätigt, welches möglicherweise zu einer niedrigeren Rate eines „tatsächlichen“ virologischen Therapieversagens in unserer Analyse geführt hätte. Diese Annahme wird durch die niedrige Rate an Resistenzmutationen in Patienten mit einem virologischen Therapieversagen unterstützt. Andererseits ist schon die einmalige Viruslastbestimmung in der afrikanischen Realität eine nicht in der Routine verfügbare Hilfe. Unsere Ergebnisse zeigen einen höhere Prävalenz von Resistenzmutationen bei höheren Viruslasten (60% bei  $\geq 5000$  Kopien/ml, 86% bei  $\geq 10.000$  Kopien/ml), welches die WHO Empfehlungen für einen Therapiewechsel auch bei einem einmaligen Virusnachweis  $\geq 5000$  Kopien/ml unterstützt. Wie bereits erwähnt gehen wir von einem methodischen Problem bei der Erhebung der Compliance aus. Dieses methodische Problem kann durch den behandelnden Arzt und der Krankenschwester (z.B.

unzureichende Patientenbindung) oder durch die Frage zur Erhebung von Einnahmefehlern (z.B. durch soziokulturelle Aspekte) verursacht sein. Weitere praktikable Methoden zur Erhebung der Compliance, wie die visuelle Analogskala, ordinalskalierte Likert-Skala oder der Pill Count, sollten in diesem Kontext lokal evaluiert werden. Seminare und Diskussionsrunden mit HIV Ärzten und Krankenschwestern zur Compliance, Arzt/Krankenschwester-Patient-Beziehung und soziokulturelle Aspekte würden hier ebenfalls weiterführen und potentielle Interventionen aufdecken.

#### **6.4 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse unserer Analyse zeigen eine gute Therapieansprechrates in HIV-infizierten Patienten aus Mbeya, Tansania. Dieses spricht für eine gute Akzeptanz und Compliance der antiretroviralen Therapie. Ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen wurde für Männer, ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen als auch die Entwicklung von Resistenzmutationen wurde mit dem frühen Nachweis einer erhöhten Viruslast assoziiert. Eine frühzeitige, insbesondere auf Männer fokussierte Verstärkung der Compliance wäre dementsprechend eine sinnvolle Intervention für ein verbessertes Therapieansprechen in den Mbeya HIV-Therapiezentren. Ein virologisches Therapiemonitoring ist zur frühzeitigen und sicheren Diagnose eines Therapieversagens einem immunologischen Therapiemonitoring überlegen, bedarf jedoch eines deutlichen finanziellen Mehraufwands. Es steht jedoch zu erwarten, dass virologisches Therapiemonitoring in Rahmen von zunehmenden Therapieversagen der Primärtherapien und der Akkumulation bzw. Ausbreitung von Resistenzmutationen als Routinemethode für die Afrikanischen HIV-Therapieprogramme empfohlen wird. Derzeit sind jedoch die infrastrukturellen und finanziellen Voraussetzungen in den meisten Regionen hierfür noch nicht gegeben und kostengünstige Point-of-Care HIV-RNA Systeme sowie die Kostensenkung für Anschlusstherapien sind hier nötig. Eine selektiv eingesetzte Viruslastbestimmung bei Patienten mit dem Verdacht auf ein Therapieversagen, wie in den derzeitigen WHO oder tansanischen Therapierichtlinien empfohlen, ist sicher hilfreich, kann jedoch nicht den frühen Nachweis eines virologischen Therapieversagens mit assoziierter Resistenzentwicklung durch regelmäßiges Viruslastmonitoring ersetzen. Insgesamt scheint eine zweite Viruslastkontrolle zur Sicherung eines Therapieversagens sinnvoll. Bei Viruslasten >10.000 Kopien/ml ist jedoch nach unseren Ergebnissen die Wahrscheinlichkeit für ein

mit Therapieresistenzen assoziiertes Viruslastversagen hoch und sollte auch nicht kontrolliert zu einem Therapiewechsel auf eine Anschlusstherapie führen.

Dieses setzte die Verfügbarkeit und Finanzierbarkeit von Viruslastmessungen sowie eine Sensibilisierung der behandelnden Ärzte für Viruslastkontrollen voraus, welches im Kontext der afrikanischen Therapieprogramme eine große Herausforderung darstellt.

Eine regelhafte Wiederholung von entsprechenden Kohortenstudien um Veränderungen der Therapieergebnisse, der Prävalenz von übertragenen Primärresistenzen und Optimierung in der Förderung und Erhebung von Compliance mit längeren Beobachtungszeiten zu untersuchen, sind extrem sinnvoll und in Mbeya geplant.

## 7. Literaturverzeichnis

- Arnsten, J. H., Demas, P. A., Grant, R. W., Gourevitch, M. N., Farzadegan, H., Howard, A. A., et al. (2002). Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*, *17*(5), 377-381.
- Ayouba, A., Lien, T. T., Nouhin, J., Vergne, L., Aghokeng, A. F., Ngo-Giang-Huong, N., et al. (2009). Low prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in untreated, recently infected patients from Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Senegal, Thailand, and Vietnam: the ANRS 12134 study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, *25*(11), 1193-1196.
- Badri, M., Lawn, S. D., & Wood, R. (2008). Utility of CD4 cell counts for early prediction of virological failure during antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *BMC Infect Dis*, *8*, 89.
- Bangsberg, D. R. (2006). Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*, *43*(7), 939-941.
- Barnighausen, T., Chaiyachati, K., Chimbindi, N., Peoples, A., Haberer, J., & Newell, M. L. (2011). Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. *Lancet Infect Dis*, *11*(12), 942-951.
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., et al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, *220*(4599), 868-871.
- Barros, A. J., & Hirakata, V. N. (2003). Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*, *3*, 21.
- Barth, R. E., Tempelman, H. A., Moraba, R., & Hoepelman, A. I. (2011). Long-Term Outcome of an HIV-Treatment Programme in Rural Africa: Viral Suppression despite Early Mortality. *AIDS Res Treat*, *2011*, 434375.

- Barth, R. E., van der Loeff, M. F., Schuurman, R., Hoepelman, A. I., & Wensing, A. M. (2010). Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, *10*(3), 155-166.
- Bartlett, J. A., Fath, M. J., Demasi, R., Hermes, A., Quinn, J., Mondou, E., et al. (2006). An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS*, *20*(16), 2051-2064.
- Baxter, J. D., Mayers, D. L., Wentworth, D. N., Neaton, J. D., Hoover, M. L., Winters, M. A., et al. (2000). A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, *14*(9), F83-93.
- Bendavid, E., & Bhattacharya, J. (2009). The President's Emergency Plan for AIDS Relief in Africa: an evaluation of outcomes. *Ann Intern Med*, *150*(10), 688-695.
- Bennett, D. E., Bertagnolio, S., Sutherland, D., & Gilks, C. F. (2008). The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir Ther*, *13 Suppl 2*, 1-13.
- Berg, K. M., & Arnsten, J. H. (2006). Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *43 Suppl 1*, S79-87.
- Buonaguro, L., Tornesello, M. L., & Buonaguro, F. M. (2007). Human immunodeficiency virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic: pathogenetic and therapeutic implications. *J Virol*, *81*(19), 10209-10219.
- Clinton Health Foundation (CHAI), (2010). Antiretroviral Price List of the Clinton Health Access Initiative (CHAI). from [http://www.clintonfoundation.org/files/chai\\_arv\\_priceList\\_april2010\\_english.pdf](http://www.clintonfoundation.org/files/chai_arv_priceList_april2010_english.pdf)
- Chaiyachati, K., Hirschhorn, L. R., Tanser, F., Newell, M. L., & Barnighausen, T. (2011). Validating five questions of antiretroviral nonadherence in a public-sector treatment program in rural South Africa. *AIDS Patient Care STDS*, *25*(3), 163-170.

- Clavel, F., Guetard, D., Brun-Vezinet, F., Chamaret, S., Rey, M. A., Santos-Ferreira, M. O., et al. (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 233(4761), 343-346.
- Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., et al. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 365(6), 493-505.
- Cuzick, j. (1985). A Wilcoxon-type test for trend. *Statistics in Medicine*, 4, 87–90.
- Dagnra, A. Y., Vidal, N., Mensah, A., Patassi, A., Aho, K., Salou, M., et al. (2011). High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lome, Togo. *J Int AIDS Soc*, 14, 30.
- Durant, J., Clevenbergh, P., Halfon, P., Delgiudice, P., Porsin, S., Simonet, P., et al. (1999). Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 353(9171), 2195-2199.
- Egger, M., Hirschel, B., Francioli, P., Sudre, P., Wirz, M., Flepp, M., et al. (1997). Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ*, 315(7117), 1194-1199.
- Emery, S., Neuhaus, J. A., Phillips, A. N., Babiker, A., Cohen, C. J., Gatell, J. M., et al. (2008). Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*, 197(8), 1133-1144.
- Fielding, K. L., Charalambous, S., Stenson, A. L., Pemba, L. F., Martin, D. J., Wood, R., et al. (2008). Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC Infect Dis*, 8, 93.
- Fisher, J. D., Cornman, D. H., Norton, W. E., & Fisher, W. A. (2006). Involving behavioral scientists, health care providers, and HIV-infected patients as collaborators in theory-based HIV prevention and antiretroviral adherence interventions. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43 Suppl 1, S10-17.

- Fox, M. P., & Rosen, S. (2010). Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007-2009: systematic review. *Trop Med Int Health, 15 Suppl 1*, 1-15.
- Frentz, D., Boucher, C. A., & van de Vijver, D. A. (2012). Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS Rev, 14(1)*, 17-27.
- Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., et al. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science, 220(4599)*, 865-867.
- Geis, S., Maboko, L., Saathoff, E., Hoffmann, O., Geldmacher, C., Mmbando, D., et al. (2011). Risk factors for HIV-1 infection in a longitudinal, prospective cohort of adults from the Mbeya Region, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr, 56(5)*, 453-459.
- Greig, & Lang. (2000). Men, Masculinities & Development: Broadening Our Work Towards Gender Equality. *Gender in Development Monograph Series, UNDP, Geneva*. from [http://www.engagingmen.net/files/resources/2010/Caroline/Men\\_Masculinities\\_and\\_Development.pdf](http://www.engagingmen.net/files/resources/2010/Caroline/Men_Masculinities_and_Development.pdf)
- Hamers, R. L., Wallis, C. L., Kityo, C., Siwale, M., Mandaliya, K., Conradie, F., et al. (2011). HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naive individuals in sub-Saharan Africa after rollout of antiretroviral therapy: a multicentre observational study. *Lancet Infect Dis, 11(10)*, 750-759.
- Hammer, S. M., Eron, J. J., Jr., Reiss, P., Schooley, R. T., Thompson, M. A., Walmsley, S., et al. (2008). Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA, 300(5)*, 555-570.
- Haubrich, R. H., Little, S. J., Currier, J. S., Forthal, D. N., Kemper, C. A., Beall, G. N., et al. (1999). The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS, 13(9)*, 1099-1107.

- Hirsch, M. S., Gunthard, H. F., Schapiro, J. M., Brun-Vezinet, F., Clotet, B., Hammer, S. M., et al. (2008). Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Top HIV Med*, 16(3), 266-285.
- Hoelscher, M., Kim, B., Maboko, L., Mhalu, F., von Sonnenburg, F., Birx, D. L., et al. (2001). High proportion of unrelated HIV-1 intersubtype recombinants in the Mbeya region of southwest Tanzania. *AIDS*, 15(12), 1461-1470.
- Hoffmann, C., & Rockstroh, J. K. (2011). HIV 2011 Available from [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com)
- Hoffmann, C. J., Charalambous, S., Sim, J., Ledwaba, J., Schwikkard, G., Chaisson, R. E., et al. (2009). Viremia, resuppression, and time to resistance in human immunodeficiency virus (HIV) subtype C during first-line antiretroviral therapy in South Africa. *Clin Infect Dis*, 49(12), 1928-1935.
- Hoffmann, O., Zaba, B., Wolff, B., Sanga, E., Maboko, L., Mmbando, D., et al. (2004). Methodological lessons from a cohort study of high risk women in Tanzania. *Sex Transm Infect*, 80 Suppl 2, ii69-73.
- Jaffar, S., Grant, A. D., Whitworth, J., Smith, P. G., & Whittle, H. (2004). The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ*, 82(6), 462-469.
- Johnson, V. A., Brun-Vezinet, F., Clotet, B., Gunthard, H. F., Kuritzkes, D. R., Pillay, D., et al. (2010). Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. *Top HIV Med*, 18(5), 156-163.
- Kahn, J. G., Marseille, E., Moore, D., Bunnell, R., Were, W., Degerman, R., et al. (2011). CD4 cell count and viral load monitoring in patients undergoing antiretroviral therapy in Uganda: cost effectiveness study. *BMJ*, 343, d6884.
- Kamoto, K., & Aberle-Grasse, J. (2008). Surveillance of transmitted HIV drug resistance with the World Health Organization threshold survey method in Lilongwe, Malawi. *Antivir Ther*, 13 Suppl 2, 83-87.
- Kasang, C., Kalluvya, S., Majinge, C., Stich, A., Bodem, J., Kongola, G., et al. (2011). HIV drug resistance (HIVDR) in antiretroviral therapy-naive patients in Tanzania

- not eligible for WHO threshold HIVDR survey is dramatically high. *PLoS One*, 6(8), e23091.
- Keiser, O., Anastos, K., Schechter, M., Balestre, E., Myer, L., Boulle, A., et al. (2008). Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health*, 13(7), 870-879.
- Keiser, O., Chi, B. H., Gsponer, T., Boulle, A., Orrell, C., Phiri, S., et al. (2011). Outcomes of antiretroviral treatment in programmes with and without routine viral load monitoring in Southern Africa. *AIDS*, 25(14), 1761-1769.
- Keiser, O., MacPhail, P., Boulle, A., Wood, R., Schechter, M., Dabis, F., et al. (2009). Accuracy of WHO CD4 cell count criteria for virological failure of antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*, 14(10), 1220-1225.
- Keiser, O., Tweya, H., Braitstein, P., Dabis, F., MacPhail, P., Boulle, A., et al. (2010). Mortality after failure of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*, 15(2), 251-258.
- Lima, V. D., Bangsberg, D. R., Harrigan, P. R., Deeks, S. G., Yip, B., Hogg, R. S., et al. (2010). Risk of viral failure declines with duration of suppression on highly active antiretroviral therapy irrespective of adherence level. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 55(4), 460-465.
- Lima, V. D., Harrigan, R., Murray, M., Moore, D. M., Wood, E., Hogg, R. S., et al. (2008). Differential impact of adherence on long-term treatment response among naive HIV-infected individuals. *AIDS*, 22(17), 2371-2380.
- May, M., Boulle, A., Phiri, S., Messou, E., Myer, L., Wood, R., et al. (2010). Prognosis of patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a collaborative analysis of scale-up programmes. *Lancet*, 376(9739), 449-457.
- Mermin, J., Ekwaru, J. P., Were, W., Degerman, R., Bunnell, R., Kaharuzza, F., et al. (2011). Utility of routine viral load, CD4 cell count, and clinical monitoring among adults with HIV receiving antiretroviral therapy in Uganda: randomised trial. *BMJ*, 343, d6792.

- Mermin, J., Were, W., Ekwaru, J. P., Moore, D., Downing, R., Behumbiize, P., et al. (2008). Mortality in HIV-infected Ugandan adults receiving antiretroviral treatment and survival of their HIV-uninfected children: a prospective cohort study. *Lancet*, 371(9614), 752-759.
- Mira, J. A., Macias, J., Nogales, C., Fernandez-Rivera, J., Garcia-Garcia, J. A., Ramos, A., et al. (2002). Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther*, 7(4), 251-256.
- Mocroft, A., Katlama, C., Johnson, A. M., Pradier, C., Antunes, F., Mulcahy, F., et al. (2000). AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*, 356(9226), 291-296.
- Mocroft, A., Ledergerber, B., Katlama, C., Kirk, O., Reiss, P., d'Arminio Monforte, A., et al. (2003). Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*, 362(9377), 22-29.
- Moore, D. M., Awor, A., Downing, R., Kaplan, J., Montaner, J. S., Hancock, J., et al. (2008). CD4+ T-cell count monitoring does not accurately identify HIV-infected adults with virologic failure receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 49(5), 477-484.
- Moore, D. M., Hogg, R. S., Yip, B., Wood, E., Tyndall, M., Braitstein, P., et al. (2005). Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 40(3), 288-293.
- Moore, D. M., Mermin, J., Awor, A., Yip, B., Hogg, R. S., & Montaner, J. S. (2006). Performance of immunologic responses in predicting viral load suppression: implications for monitoring patients in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43(4), 436-439.
- Morgan, D., Mahe, C., Mayanja, B., & Whitworth, J. A. (2002). Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *BMJ*, 324(7331), 193-196.

- Mugenyi, P., Walker, A. S., Hakim, J., Munderi, P., Gibb, D. M., Kityo, C., et al. (2010). Routine versus clinically driven laboratory monitoring of HIV antiretroviral therapy in Africa (DART): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 375(9709), 123-131.
- Murri, R., Lepri, A. C., Cicconi, P., Poggio, A., Arlotti, M., Tositti, G., et al. (2006). Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naive patients study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 41(1), 23-30.
- NACP. (2008). *National Guidelines for the Management of HIV and AIDS. National AIDS Control Programme (NACP). Third Edition, 2008.*
- Nash, D., Katyal, M., Brinkhof, M. W., Keiser, O., May, M., Hughes, R., et al. (2008). Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 22(17), 2291-2302.
- Ndembi, N., Hamers, R. L., Sigaloff, K. C., Lyagoba, F., Magambo, B., Nanteza, B., et al. (2011). Transmitted antiretroviral drug resistance among newly HIV-1 diagnosed young individuals in Kampala. *AIDS*, 25(7), 905-910.
- Ndembi, N., Lyagoba, F., Nanteza, B., Kushemererwa, G., Serwanga, J., Katongole-Mbidde, E., et al. (2008). Transmitted antiretroviral drug resistance surveillance among newly HIV type 1-diagnosed women attending an antenatal clinic in Entebbe, Uganda. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 24(6), 889-895.
- Nieuwkerk, P. T., & Oort, F. J. (2005). Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38(4), 445-448.
- Oette, M., Kroidl, A., Gobels, K., Stabbert, A., Menge, M., Sagir, A., et al. (2006). Predictors of short-term success of antiretroviral therapy in HIV infection. *J Antimicrob Chemother*, 58(1), 147-153.
- Oyugi, J. H., Byakika-Tusiime, J., Charlebois, E. D., Kityo, C., Mugerwa, R., Mugenyi, P., et al. (2004). Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic HIV antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 36(5), 1100-1102.

- Palella, F. J., Jr., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., et al. (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 338(13), 853-860.
- Paredes, R., Mocroft, A., Kirk, O., Lazzarin, A., Barton, S. E., van Lunzen, J., et al. (2000). Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med*, 160(8), 1123-1132.
- Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E. N., Squier, C., et al. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 133(1), 21-30.
- Rawizza, H. E., Chaplin, B., Meloni, S. T., Eisen, G., Rao, T., Sankale, J. L., et al. (2011). Immunologic criteria are poor predictors of virologic outcome: implications for HIV treatment monitoring in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*, 53(12), 1283-1290.
- Revell, A. D., Wang, D., Harrigan, R., Hamers, R. L., Wensing, A. M., Dewolf, F., et al. (2010). Modelling response to HIV therapy without a genotype: an argument for viral load monitoring in resource-limited settings. *J Antimicrob Chemother*, 65(4), 605-607.
- Rosen, S., Fox, M. P., & Gill, C. J. (2007). Patient retention in antiretroviral therapy programs in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*, 4(10), e298.
- Rougemont, M., Stoll, B. E., Elia, N., & Ngang, P. (2009). Antiretroviral treatment adherence and its determinants in Sub-Saharan Africa: a prospective study at Yaounde Central Hospital, Cameroon. *AIDS Res Ther*, 6, 21.
- Severe, P., Juste, M. A., Ambroise, A., Eliacin, L., Marchand, C., Apollon, S., et al. (2010). Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*, 363(3), 257-265.
- Shulman, N. S., Bosch, R. J., Mellors, J. W., Albrecht, M. A., & Katzenstein, D. A. (2004). Genetic correlates of efavirenz hypersusceptibility. *AIDS*, 18(13), 1781-1785.

- Shuter, J., Sarlo, J. A., Kanmaz, T. J., Rode, R. A., & Zingman, B. S. (2007). HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *J Acquir Immune Defic Syndr*, *45*(1), 4-8.
- Simoni, J. M., Kurth, A. E., Pearson, C. R., Pantalone, D. W., Merrill, J. O., & Frick, P. A. (2006). Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*, *10*(3), 227-245.
- Spiegelman, D., & Hertzmark, E. (2005). Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *Am J Epidemiol*, *162*(3), 199-200.
- Sungkanuparph, S., Overton, E. T., Seyfried, W., Groger, R. K., Fraser, V. J., & Powderly, W. G. (2005). Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis. *Clin Infect Dis*, *41*(9), 1326-1332.
- TACAIDS. (2008). *Tanzania HIV/AIDS and Malaria Indicator Survey 2007-08*. Retrieved from <http://www.tacaids.go.tz/dmdocuments/THMIS%202007-08.pdf>.
- Tural, C., Ruiz, L., Holtzer, C., Schapiro, J., Viciano, P., Gonzalez, J., et al. (2002). Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS*, *16*(2), 209-218.
- UNAIDS. (2008). Report on the global AIDS epidemic. from <http://www.unaids.org/en/dataanalysis/epidemiology/2008reportontheglobalaidsepidemic/>
- UNAIDS. (2009). Cost estimates: AIDS financing and economics. from [http://www.who.int/hiv/topics/treatment/ART\\_cost\\_estimates.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/treatment/ART_cost_estimates.pdf)
- UNAIDS. (2011a). AIDS at 30 - Nations at the crossroads. from <http://www.unaids.org/unaidresources/aidsat30/aids-at-30.pdf>
- UNAIDS. (2011b). Global HIV/AIDS Response – Epidemic update and health sector progress towards Universal Access – Progress Report 2011. from

[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublicati  
on/2011/201111130\\_UA\\_Report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublicati<br/>on/2011/201111130_UA_Report_en.pdf)

- UNAIDS. (2011c). UNAIDS World AIDS Day Report. from  
[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublicati  
on/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublicati<br/>on/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf)
- van Zyl, G. U., van der Merwe, L., Claassen, M., Zeier, M., & Preiser, W. (2011).  
Antiretroviral resistance patterns and factors associated with resistance in adult  
patients failing NNRTI-based regimens in the Western Cape, South Africa. *J Med  
Viro*, 83(10), 1764-1769.
- Victora, C. G., Huttly, S. R., Fuchs, S. C., & Olinto, M. T. (1997). The role of conceptual  
frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*,  
26(1), 224-227.
- WHO. (2006a). Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment  
guidelines for a public health approach - 2006 revision. Retrieved from  
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>
- WHO. (2006b). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging  
and immunological classification of HIV-related disease in adults and children.,  
from <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>
- WHO. (2010). Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents.  
Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Retrieved from  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf)
- WHO, & UNAIDS. (2003). The 3 by 5 Initiative. from <http://www.who.int/3by5/en/>
- Wood, E., Hogg, R. S., Yip, B., Harrigan, P. R., O'Shaughnessy, M. V., & Montaner, J. S.  
(2003). Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who  
start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to  
0.350 x 10(9) cells/L. *Ann Intern Med*, 139(10), 810-816.
- Zou, G. Y., & Donner, A. (2011). Extension of the modified Poisson regression model to  
prospective studies with correlated binary data. *Stat Methods Med Res*.

## 8. Eigene Beteiligung an der Studie

Als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin Des Klinikums der Ludwig-Maximilians Universität München war ich als Koordinator und Leiter für HIV-assoziierte Studien am NIMR- Mbeya Medical Research Programme (MMRP) in Tansania von Januar 2007 bis Mai 2011 tätig. Zu Beginn meiner Arbeit in Mbeya war bereits das Protokoll der MAVARD Studie mit dem Schwerpunkt Therapieadhärenz unter der Leitung von Dr. Leonard Maboko entwickelt und durch die tansanischen Ethikbehörden bestätigt. Die Rekrutierung der Studie erfolgte von November 2005 bis August 2006. Ich war somit überwiegend in den Verlaufsvsiten involviert, sowie auch später regelmäßig und häufig in der ambulanten und stationären Versorgung der HIV Patienten als Arzt tätig. Im März 2007 reichte ich einen Forschungsvorschlag zusammen mit Prof. Michael Hoelscher für die Durchführung und Finanzierung von Resistenztesten im Rahmen der MARVAD Studie bei der Friedrich-Baur Stiftung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München ein. Dieser wurde akzeptiert und ein Addendum zum MARVAD Protokoll wurde bei der lokalen und nationalen tansanischen Ethikkommission eingereicht und bewilligt.

Im Speziellen gehörten zu meinen Aufgaben folgende Aktivitäten:

- Organisation als Leiter der HIV-assoziierten Studien: Rekrutierung und Training neuer Mitarbeiter, Koordinierung der Studienaktivitäten, Supervision der HIV-assoziierten Laborbereiche, Kommunikation mit Kontaktpersonen der Studienpopulationen, Kommunikation mit den Ethikbehörden, Koordination der eingesetzten Studiengelder, Beschaffung an klinischen Materialien und Ausrüstung
- Verfügbarkeit und Einsatz als Arzt und MMRP-assoziiertes Wissenschaftler am Mbeya Referral Hospital. Dieses beinhaltete auch die Weiterbildung, Teambesprechungen sowie Implementierung von Studien relevanten Ergebnissen (Viruslasten, Resistenzteste) für Patienten in die weitere klinische Versorgung.
- Ich war u.a. als „Program Outcome Evaluator“ während meiner Zeit in Mbeya für das PEPFAR/Walter Reed HIV Program tätig. Im Rahmen dieser Tätigkeit wurden basierend auf der MARVAD Studie weitere Interventionen und Projekte entwickelt.

- 
- Koordinierung der Resistenztestanalysen, Organisation des Probentransfers für genotypische Resistenztest Bestimmungen nach München, Eingabe der erhaltenen RT Sequenzen in das HIV Grade System und Analyse der Interpretationsdaten.
  - Zusammenstellung und Qualitätskontrollen der Rohdaten in Zusammenarbeit mit Dr. Maboko
  - Analyse und Interpretation der Studiendaten basierend auf programmatischen und wissenschaftlichen Entwicklungen innerhalb der internationalen und tansanischen HIV Programme.
  - Zusammenstellung der Studienergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. Maboko für nationale (NIMR Arsuha HIV Conference 2009) und internationale (DTG Kongress München 2010, USMHRP Implementer's Meeting in Bangkok, Thailand 2010) Konferenzen. Eine Veröffentlichung der Daten in einer internationalen Fachzeitschrift ist geplant.

## 9. Danksagung

Mein erster Dank geht an Herrn Prof Dr. med. Michael Hölscher für unsere tolle Zusammenarbeit und sein Vertrauen in meine Arbeit. Für letztere möchte ich mich auch herzlich bei Herrn Prof Dr. med. Thomas Löscher bedanken.

Ein besonderer Dank geht an Dr. Leonard Maboko für die gute Zusammenarbeit in der MARVAD Studie sowie seine Unterstützung und Vertrauen während meiner Zeit am NIMR-Mbeya Medical Research Programme. Dank gebührt auch den Studienassistenten, Ärzten und Schwestern des NIMR-Mbeya Medical Research Programme und des Mbeya Referral Hospital für die praktische Durchführung der Studie, den Labormanagern und Teams der MMRP-Forschungslabore für die Durchführung der Immunophänotypisierungen und Viruslasten, sowie natürlich den Studienpatienten. Herzlich möchte ich mich auch bei Dr. Omar Salehe, Leiter der Abteilung Innere Medizin und Infektiologie, sowie Dr. Eleuter Samky, Klinischer Direktor des Mbeya Referral Hospital, bedanken und hoffe, dass unsere Zusammenarbeit auch weiterhin in diesem positiven Verhältnis weitergeht.

Bedanken möchte ich weiterhin bei:

- Dem Walter Reed HIV Program (Dr. Tiffany Hamm) und dem U.S. Military HIV Program (Dr. Merlin Robb) für die langjährige Zusammenarbeit sowie finanzielle Unterstützung der MARAVD Studie.
- Der Friedrich-Baur-Stiftung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München für die Unterstützung und Finanzierung der MARAVD Studie hinsichtlich der Resistenzbestimmungen
- Prof. Dr. Joseph Eberle und seinem Team im virologischen Labor des Max von Pettenkofer Instituts der Universität München (LMU) für die Durchführung der Resistenteste.
- Dr. Elmar Saathoff für seine Unterstützung in statistischen Fragen.

Zuletzt möchte ich besonders bei meiner Frau Inge und meinen Kindern Sophia und Simon, sowie meinen Eltern Jutta und Rolf Kroidl für die emotionale Unterstützung sowie ihre Geduld und Verständnis hinsichtlich meines beruflichen Alltages bedanken.