

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

THERAPIE DER HIV–INFEKTION – EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE DER
REGENSBURGER KOHORTE DES KOMPETENZNETZES HIV

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carmen Kathrin Wagner

2010

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

THERAPIE DER HIV–INFEKTION – EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE DER
REGENSBURGER KOHORTE DES KOMPETENZNETZES HIV

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carmen Kathrin Wagner

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernd Salzberger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Jilg
Tag der mündlichen Prüfung:	21.03.2011

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	9
1. Einleitung	14
1.1 Geschichte der HIV-Erkrankung	14
1.2 Epidemiologie	14
1.3 Eigenschaften des HI-Virus	16
1.4 Pathogenese	18
1.5 Klinik	19
1.6 Therapie	21
2. Material und Methoden	26
2.1 Das Kompetenznetz HIV/AIDS	26
2.1.1 Hintergründe	26
2.1.2 Ziele	26
2.1.3 Die Schweizer Kohorte als Vorbild	27
2.1.4 Organisatorische Struktur des Kompetenznetzes HIV/AIDS	28
2.1.5 Aktueller Stand des Kompetenznetzes HIV/AIDS	29
2.2 Methodik der Datensammlung	30
2.2.1 Die Telematikplattform	30
2.2.2 Der Studienablauf	30
2.2.3 Die Patientenbefragung	32
2.2.4 Biologische Materialien	33
2.3 Das Kompetenznetz HIV/AIDS in Regensburg	34
3. Ergebnisse	36
3.1 Demographische Daten.....	36
3.2 Daten zur HIV-Infektion	36
3.3 Daten zur Therapie.....	37

3.3.1	Therapieregime.....	37
3.3.2	Therapieverlauf	37
3.4	Abbildungen	38
3.5	Tabellen	41
4.	Diskussion	44
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	44
4.1.1	Geschlechterverteilung	44
4.1.2	Demographie	44
4.1.3	Nationalität	45
4.1.4	Infektionsland	46
4.1.5	Infektionsweg	47
4.1.6	Infektionsjahr	48
4.1.7	CDC Stadien bei Erstaufnahme	49
4.1.8	Therapiestatus	50
4.2	Beschreibung der Therapieregimes	51
4.2.1	Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)	51
4.2.1.1	Triple-Nuk-Regime	51
4.2.1.2	Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren als Basis für andere Regime	52
4.2.2	Therapieregime aus einem nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) plus 2 nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren	53
4.2.3	Therapieregime aus einem Proteaseinhibitor (PI) plus 2 nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren	55
4.2.4	Andere Therapieregime	56
4.2.4.1	Mehrfachkombinationen	56
4.2.4.2	Therapieregime mit Fusionsinhibitoren	56
4.3	Erfolg der antiretroviralen Therapie	57
4.4	Therapiewechsel	59
5.	Zusammenfassung	63
	Literaturverzeichnis.....	65
	Danksagung.....	75
	Lebenslauf	76

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Weltweite Verbreitung der HIV-Infektion	15
Abb. 2: Oberflächenbeschaffenheit des HIV-1 Retrovirus	17
Abb. 3: Verschiedene Stadien des Zellzyklus und potentielle Angriffspunkte für die Therapie	17
Abb. 4: Geschlechterverteilung	38
Abb. 5: Altersverteilung bei Eintritt in die Kohorte.....	39
Abb. 6: Anamnestisches Infektionsjahr	39
Abb. 7: CDC Stadien bei Erstaufnahme	40
Abb. 8: Therapiestatus 12/2007	40

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion und AIDS-Falldefinition (CDC/USA 1993)	19
Tab. 2: Antiretrovirale Medikamente Stand 3/2007	24
Tab. 3: Nationalität der Patienten	41
Tab. 4: Infektionsland	41
Tab. 5: Infektionsweg	42
Tab. 6: Therapieregime mit nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren 12/2007	42
Tab. 7: Erfolgreiche Virussuppression nach einer Therapielaufzeit von mindestens 6 Monaten	42
Tab. 8: Gründe für Therapiewechsel bei Patienten mit erfolgreicher Virussuppres- sion zu beiden Stichtagen	43
Tab. 9: Gründe für Therapiewechsel in der gesamten Kohorte	44

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AK	alte Kompetenznetzkoorte (2002-2007)
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatits-B-core-Antigen
Anti-HBs	Antikörper gegen Hepatits-B-surface-Antigen
Anti-HCV	Antikörper gegen Hepatitis-C-Viren
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidin
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
bzw.	beziehungsweise
CDC	Centers for Disease Control
CEESCAT	Center of HIV/AIDS Epidemiological Studies of Catalonia
CMS	Content Management System
CMV	Cytomegalie-Virus
CRP	C-reaktives-Protein
CTL	zytotoxische CD8-T-Zellen
°C	Grad Celsius
DAD	Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft
ddl	Didanosin
DNA	Deoxyribonucleic Acid
Dr.	Doktor
DRV	Darunavir
d4T	Staduvir

e.V.	eingetragener Verein
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
FVP	Fosamprenavir
GCP	Good Clinical Practice
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GUS	Gemeinschaft Unabhängiger Staaten
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
Hämo/Trans	Hämophile/Empfänger von Bluttransfusionen und Blutprodukten (außer Hämophilen)
HBc/s	Hepatitis B core/surface
HCV	Hepatitis C Virus
HET	Heterosexuelle Kontakte (ausgenommen Patienten aus Hochprävalenzgebieten)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA-Test	Human Leucocyte Antigen-Test
HPL	Personen aus Hochprävalenzländern (HIV-Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung > 1%), in denen HIV endemisch ist und überwiegend heterosexuell übertragen wird (z.B. Karibik, Subsahara)
i.v.	intravenös
IDV	Indinavir

IFT	Immuno fluoreszenztest
IgG	Immunglobuline der Klasse G
IL	Interleukin
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
INV	Sequinavir
IT	Informationstechnologie
IVD/IVDA	i. v. Drogenabhängige
k.A.	keine Angaben/Sonstige
KAAD	Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland
Kaps.	Kapsel
kg	Kilogramm
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LDH	Laktatdehydrogenase
log	Logarithmus
LPV	Lopnavir
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
mind.	mindestens
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
µl	Microliter
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
Nr.	Nummer
NRTI	Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin

PCR	Polymerase Chain Reaction
PI	Protease Inhibitor
PID	Personenidentifikationsnummer
PPI	prä- oder perinatale Infektion
Prof.	Professor
r	Ritonavir
RNA	Ribonucleic Acid
RTV	Ritonavir
s.c.	subkutan
SHCS	Schweizerische HIV-Kohortenstudie
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SOPs	Standard Operating Procedures
SQV	Sequinavir
Std.	Stunde
STD/STI	sexuell übertragene Krankheiten
Tab.	Tabelle
Tabl.	Tablette
TDF	Tenofovir
Th	T-Helferzellen
TMF	Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze
Toxoplasma-IgG	Toxoplasma Immunglobuline der Klasse G
TPPA	Treponema Pallidum Agglutinationstest
TPV	Tipranavir
T-20	Enfuvirtid
u. a.	unter anderem
u. ä.	und ähnlichem
UMTS	Universal Mobile Telecommunications System
UNAIDS	gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS
USA	United States of America

VDLR	Veneral Diseases Research Laboratories
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
3TC	Lamivudin

1. Einleitung

„Dass die Gesundheit jeder einzelnen Nation von der aller anderen abhängt, ist kein frommer, leerer Wunsch, sondern ein epidemiologisches Faktum.“

Joshua Lederberg, Nobelpreis für Medizin 1958

1.1 Geschichte der HIV-Erkrankung

Im Sommer 1981 berichteten die amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) von einer unerklärlichen Häufung von Pneumocystis-carinii Pneumonien und Kaposi-Sarkomen bei zuvor gesunden Homosexuellen. Es wurde ein Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS) postuliert. 2 Jahre später fand die Arbeitsgruppe um Luc Montagnier den dafür verantwortlichen Erreger: das Human Immunodeficiency Virus (HIV), initial Lymphadenopathie Associated Virus (LAV) benannt. [1,2]

Das HI-Virus ist eng mit anderen Primaten-Immundefizienz-Viren verwandt. Es wird angenommen, dass die HI-Erreger zoonotischen Ursprungs sind. Das HIV-2 ist phylogenetisch mit dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV), das bei grünen Meerkatzen vorkommt, näher verwandt als mit HIV-1. Es gibt Hinweise, dass die HIV-1-Infektion von einer Schimpansenart herrührt, in der sich das Virus möglicherweise über Jahrhunderte angepasst haben könnte. Das Virus ging vermutlich Anfang des 20. Jahrhunderts durch engen Kontakt bei der Schimpansenjagd auf den Menschen über. [1,2]

1.2 Epidemiologie

Seit Beginn der Epidemie sind bis 2007 weltweit mehr als 25 Millionen Menschen an der Erkrankung verstorben. Im Jahr 2007 gab es insgesamt 33,2 Millionen HIV-Infizierte, davon 15,4 Millionen Männer, 15,4 Millionen Frauen und 2,5 Millionen Kinder. Fast Zweidrittel der Betroffenen leben in Afrika. Mittlerweile hat die Krankheit das Ausmaß einer Pandemie erreicht. In Deutschland lebten Ende des Jahres 2007 insgesamt 69.452 Menschen mit HIV, darunter besteht bei 13.803 Menschen das Vollbild AIDS. Allein im Jahr 2007 infizierten sich 2.285 Personen. [1,3,10,11]

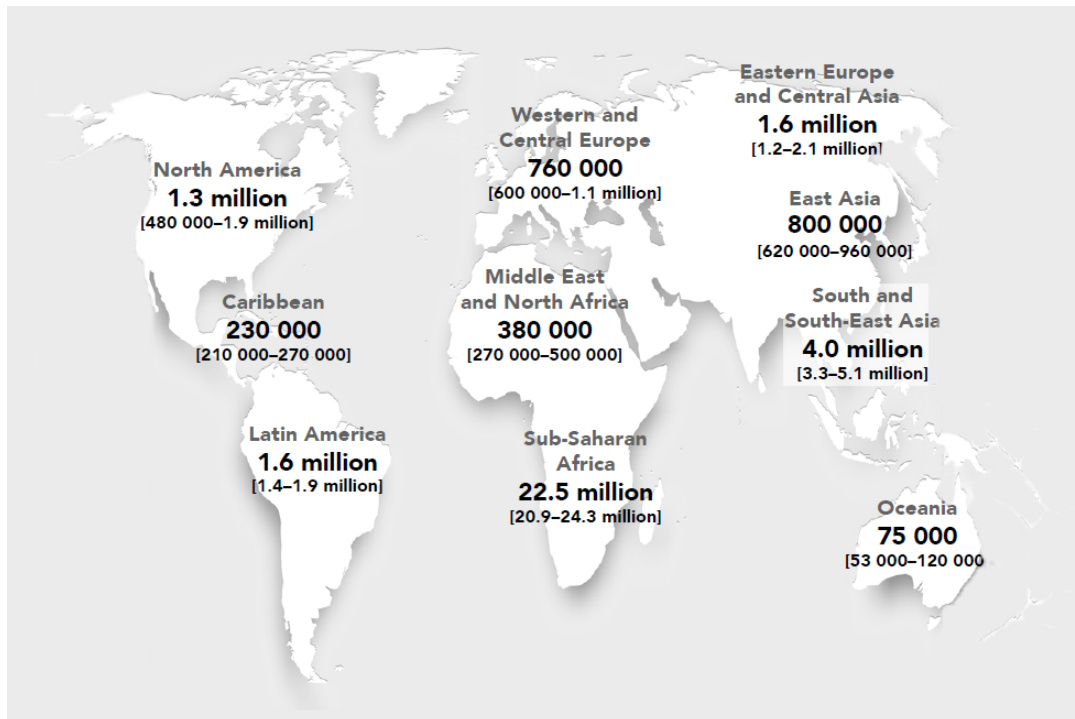


Abb. 1: Weltweite Verbreitung der HIV-Infektion 2007 [11]

HIV/AIDS ist primär eine sexuell übertragene Erkrankung. Übertragen wird das Virus durch sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner, über Blut und Blutprodukte und intrauterin bzw. perinatal (Mutter-Kind-Transmission). Männer infizieren Frauen achtmal häufiger als umgekehrt, Analverkehr ist allerdings verletzungsreicher und somit gefährlicher, was die hohe Erkrankungsrate unter Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben erklärt. Wahrscheinlich gibt es mindestens zwei Übertragungswege: die direkte Inokulation ins Blut bei traumatischen Schleimhautrissen und eine Infektion von empfänglichen Zielzellen der unverletzten Schleimhaut, wie den Langerhans-Zellen der Mukosaschicht. [1]

Bei der Infektion über Blut und Blutprodukte reichen schon geringe Mengen infizierten Blutes für eine Übertragung aus. Betroffene sind Empfänger von kontaminierten Bluttransfusionen, Blutprodukten oder Organtransplantaten, intravenös Drogenabhängige, Berufstätige im Gesundheitswesen und Laborpersonal. Die Zahl der Erkrankten durch Bluttransfusionen ist seit 1985 - aufgrund der Einführung der zunächst ELISA-getesteten, heute auch mittels PCR geprüften Blutkonserven - deutlich zurückgegangen. Akzidentelle Nadelstichverletzungen führen in 0,3% der Fälle zur Infektion. [1]

Die vertikale Transmission kann sowohl in utero, perinatal als auch durch Stillen erfolgen. Das Risiko der Übertragung lässt sich durch antiretrovirale Transmissionsprophylaxe und eine

Kaiserschnittentbindung erheblich vermindern. Zudem sollte das Kind eine postnatale antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe erhalten und nicht gestillt werden. Durch diese Präventionsmaßnahmen konnte die materno-fetale Infektionsrate in Industrieländern auf unter 2% gesenkt werden. [5]

Die Infektiosität ist geringer als beim Hepatitis B Virus. Die Inkubationszeit des HI-Virus beträgt einige Tage bis wenige Wochen. Ein Antikörpernachweis ist nach 4 bis 7 Wochen möglich. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis der gegen HIV gerichteten Antikörper durch einen ELISA-Test. Aufgrund der sehr hohen Sensitivität dieses Tests kann es zu falsch positiven Befunden kommen, so dass alle positiven Tests durch einen Western-Blot bzw. einen indirekten Immunofluoreszenztest (IFT) verifiziert werden müssen. Klinisch wird die Krankheit häufig erst nach 10 Jahren auffällig. [2,6]

Obwohl eine Vielzahl von Gesundheitsinitiativen vor allem auch in den ärmeren Regionen der Welt gegründet wurden, steigen HIV-Inzidenz und Prävalenz weiter an. Am schlimmsten betroffen sind Länder, in denen eine Kombination aus Armut, Krankheit, Hungersnot, politische und ökonomische Instabilität und eine schwache Gesundheitsinfrastruktur den Kampf gegen die Pandemie erheblich erschweren. [4,7]

1.3 Eigenschaften des HI-Virus

Das HI-Virus gehört zur Gruppe der Lentiviren aus der Familie der Retroviren. Es kommen mindestens 2 HIV-Typen vor: das HIV-1 mit seinen 9 Subspezies ist für die Mehrzahl der Infektionen verantwortlich und das HIV-2, welches gehäuft bei westafrikanischen Patienten vorkommt und einen milderen Krankheitsverlauf bedingt. [1,2]

Die meisten Infektionen beginnen in der Schleimhaut in den dendritischen Zellen, anschließend werden die CD4-T-Lymphozyten infiziert. Nach Eintritt des Virus in den Blutstrom wird es in Milz und Lymphknoten aufgenommen. Das lymphatische Gewebe dient während des gesamten Verlaufs der Infektion als Virusreservoir. Wenn die Vermehrung im lymphatischen Gewebe eine kritische Schwelle übersteigt, kommt es zur Virämie mit Ausbreitung im ganzen Körper. Die Folge ist eine chronisch persistierende Infektion. [1,2]

Zielzellen des Virus sind Zellen, die das CD4-Oberflächenantigen tragen: T4-Lymphozyten, Thymozyten, Makrophagen, Monozyten, Langerhanszellen der Mukosa und Mikrogliazellen. HIV bindet mit seinem Hüllprotein gp120 an den CD4-Rezeptor; die Zellfusion wird über gp41 vermittelt. Neben dem Glykoprotein CD4 dienen die Chemokinrezeptoren CCR5 bzw. CXCR4 als Korezeptoren. [3]

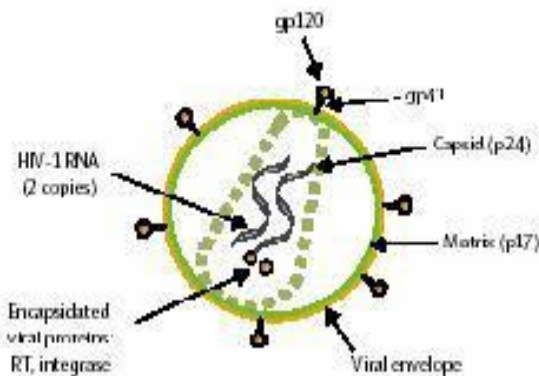


Abb. 2: Oberflächenbeschaffenheit des HIV-1 Retrovirus [65]

Die Membranen verschmelzen miteinander und die virale RNA wird ins Cytoplasma der Wirtszelle entlassen. Im weiteren Verlauf wird die virale RNA durch die HIV-Reverse Transkriptase in eine Doppelstrang-DNA kopiert. Diese wird durch die Integrase in den Zellkern der Wirtszelle geschleust und dort ins zelleigene Genom integriert. Bei Aktivierung der Zelle wird die Virus-DNA mit abgelesen und entsprechende Polyproteine kodiert. Die entstandenen Virusbestandteile werden von mindestens 2 weiteren viruseigenen Enzymen, der Glukosidase und der Protease, nachgearbeitet, damit infektiöse Viren entstehen können. Die reifen Viren werden aus der Zelle ausgeschleust (Budding), wobei Anteile der Zellmembran als Bestandteil der Virushülle mitgenommen werden. [1,2]

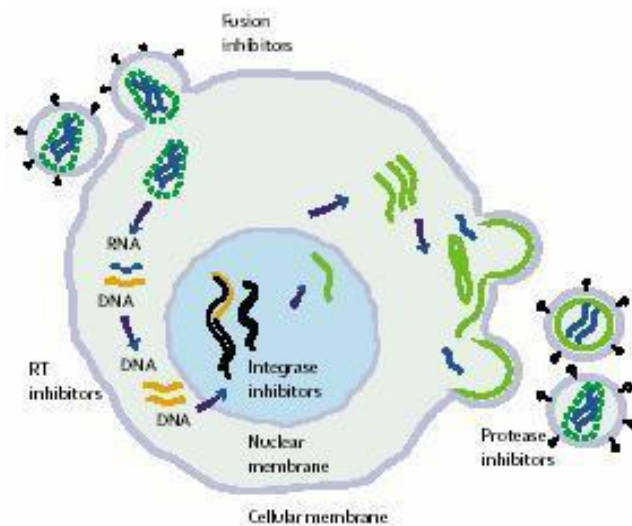


Abb. 3: Verschiedene Stadien des Zellzyklus und potentielle Angriffspunkte für die Therapie [65]

Die Membranen verschmelzen miteinander und die virale RNA wird ins Cytoplasma der Wirtszelle entlassen. Im weiteren Verlauf wird die virale RNA durch die HIV-Reverse Transkriptase in eine Doppelstrang-DNA kopiert. Diese wird durch die Integrase in den Zellkern der Wirtszelle geschleust und dort ins zelleigene Genom integriert. Bei Aktivierung der Zelle wird die Virus-DNA mit abgelesen und entsprechende Polyproteine kodiert. Die ent-

Durch die Entwicklung der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) konnte 1995 die Dynamik der Virusreplikation dargestellt werden. Zuvor nahm man an, dass HIV ein latent vorhandenes und langfristig ruhendes Virus wäre. Jedoch ist das HIV-1 ein Virus mit einer extrem kurzen Halbwertszeit und einer rapiden Replikation: In einem HIV-infizierten Menschen werden täglich durchschnittlich 40 Milliarden Viruspartikel produziert. Die Reverse Transkriptase des HIV

arbeitet sehr unzuverlässig und kopiert kaum ein Virus fehlerfrei. Im Körper eines HIV-Infizierten entstehen in kurzer Zeit viele unterschiedliche Mutanten (Subspezies). [1,2]

1.4 Pathogenese

Das zentrale Merkmal der fortgeschrittenen HIV-Infektion ist ein schwerer Immundefekt. In welchem Ausmaß und in welchem Zeitraum der Untergang der CD4-T-Lymphozyten vor sich geht, wird von immunologischen Wirtsfaktoren sowie der Virusreplikation bestimmt. [1]

Es ist bisher noch nicht vollständig verstanden, über welchen Mechanismus HIV zur Zerstörung der CD4-Zellen führt, so werden z.B. Makrophagen wenig beeinträchtigt. Durch die Destruktion der T-Helferzellen sinkt deren absolute Zahl unter die Normgrenze von 400/ μ l, hierdurch erniedrigt sich der Quotient T-Helferzellen/T-Suppressorzellen auf Werte $<1,2$ (normal 2). Darüber hinaus beobachtet man eine Veränderung des Zytokinprofils, welches von den CD4-T-Zellen produziert wird. Insbesondere IL-2-produzierende Zellen (Th1) fehlen, wodurch die Kommunikation bei der Immunantwort auf intrazelluläre Erreger empfindlich gestört wird. Die Folge sind opportunistische Infektionen (z.B: Pneumocystis-carinii-Pneumonie) und spezifische Malignome (z.B: Kaposi-Sarkom). Ferner finden sich Veränderungen der Zellen im ZNS, im Knochenmark und in der Darmmukosa. [1,2]

Obwohl nur die CD4-Zellen direkt vom Zelluntergang betroffen zu sein scheinen, kommt es aufgrund der Schlüsselrolle, die die CD4-Lymphozyten im Immungeschehen einnehmen, im Verlauf der Erkrankung zu tief greifenden funktionellen Störungen auch der anderen Lymphozytenpopulationen:

- Die zytotoxische T-Zell-Antwort wird abgeschwächt;
- Die NK-Zell-Aktivität gegen Tumorzellen und virusinfizierte Zellen nimmt trotz oft ansteigender Gesamtzahlen ab;
- Die Fähigkeit der B-Zellen, auf präsentierte Antigene durch Antikörperbildung zu reagieren, nimmt trotz der beobachteten poly- oder oligoklonalen Hypergammaglobulinämie ab. [1]

Die lange klinische Latenz beruht nicht auf einer virologischen Latenz, sondern auf der lange kompensierenden Regenerationskapazität des Immunsystems. Initial kommt es zur Ausbildung einer spezifischen zellulären und humoralen Immunität gegen HIV, die jedoch keine

vollständige Kontrolle der Virusvermehrung oder gar eine Viruseradikation erwirkt. Wann es zu Krankheitserscheinungen kommt, wird bestimmt durch die langsam kippende Balance zwischen Destruktion (entsprechend der Viruslast) und der Erneuerung von CD4-Zellen. [1,2]

Während der akuten HIV-1-Infektion findet eine hohe Virusvermehrung statt, die Viruslast erreicht Werte von mehr als 100 Millionen Kopien HIV-1-RNA/ml Blut. In den folgenden Wochen fällt die Virämie bis zum Erreichen des viralen Setpoints ab. Dieser Setpoint bleibt nach Abschluss der akuten Infektion im weiteren Verlauf lange Zeit konstant. Verantwortlich für diese Immunantwort sind HIV-spezifische zytotoxische CD8-T-Zellen (CTL). Warum die CD8-Zell-Antwort das Fortschreiten der HIV-Infektion nicht verhindern kann, ist noch unbekannt. [2,6]

1.5 Klinik

Die HIV-Infektion wird anhand von 2 Kriterien eingeteilt:

- den klinischen Symptomen (A – C) und
- der CD4-T-Zellzahl im peripheren Blut (1 - 3). [1]

Nach einer Empfehlung der amerikanischen Centers for Disease Control sollen Erwachsene und Jugendliche über 13 Jahren entsprechend folgender Tabelle klassifiziert werden. Die Patienten werden dabei nach dem schlechtesten jemals erreichten Stadium eingeordnet. Die Klassen C1, C2 und C3 gelten in Deutschland als AIDS. [1]

CD4-T-Zellen	Klinik A	Klinik B	Klinik C
$\geq 500/\mu\text{l}$	A1	B1	C1 (AIDS)
200-499/ μl	A2	B2	C2 (AIDS)
$< 200/\mu\text{l}$	A3	B3	C3 (AIDS)

Tab. 1: CDC-Stadieneinteilung der HIV-Infektion und AIDS-Falldefinition (CDC/USA 1993)

[1]

Einteilung der klinischen Kategorien:

A: Asymptomatische Infektion:

Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion; persistierende generalisierte Lymphadenopathie

B: Störungen der Immunität, die auf HIV zurückzuführen sind oder deren Behandlung aufgrund HIV erschwert ist; unter anderem:

Rezidivierende bakterielle Pneumonien; Meningitiden; Septikämien; oropharyngeale, vulvovaginale Kandidose; zervikale Dysplasien; Karzinome; orale Leukoplakie; Fieber $>38,5$ °C; Diarrhö (≥ 4 Wochen); Gewichtsverlust ($\geq 10\%$); pulmonale Tuberkulose; periphere Polyneuropathie; Zoster mehrerer Dermatome oder Rezidiv; idiopathische thrombozytopenische Purpura; HIV Entero-, Nephro- oder Myopathie

C: Alle AIDS-definierenden Erkrankungen. Die häufigsten Krankheitsbilder sind:

Pneumocystis-carinii-Pneumonie; Toxoplasmose; Tuberkulose; bakterielle Pneumonie (>1 /Jahr); Kandidose von Ösophagus; Trachea; Bronchien; Lunge; Herpes simplex; Schleimhautulzera (≥ 1 Monat); Bronchitis; Pneumonitis; Ösophagitis; CMV-Retinitis; Salmonellen Septikämie; Kaposi-Sarkom; Kryptokokken-Infektion; Kryptosporidien-Infektion; Histoplasmose; malignes Lymphom; HIV-Demenz; progressive multifokale Leukenzephalopathie; Wasting-Syndrom [1]

Bei etwa einem Drittel der Infizierten tritt etwa 5 bis 30 Tage nach der Infektion eine akute Erkrankung auf, die so genannte Primärinfektion. Viele Patienten suchen deswegen einen Arzt auf. Aber die korrekte Diagnose wird nur bei wenigen gestellt, da in der Regel nur unspezifische Symptome festgestellt werden, die sich ohne Behandlung binnen weniger Tage zurückbilden. Die Viruslast ist in dieser Phase so hoch wie erst wieder im Endstadium der Infektion. Es kommt zu einem vorübergehenden Abfall der CD4-Zellen und am Ende der Primärkrankheit zu einer Zunahme der zytotoxischen CD8-Zellen. [1]

Bei den meisten HIV-Infizierten folgen mehrere Jahre der weitgehend asymptomatischen Latenzphase. Eine Subgruppe fällt durch eine persistierende generalisierte Lymphadenopathie auf. In diesem Stadium hilft die Messung der Viruslast das Progressionsrisiko abzuschätzen. Die Gefahr innerhalb der nächsten 6 Jahre, ohne Behandlung an AIDS zu sterben, ist bei

weniger als 500 HIV-1-RNA-Kopien/ml etwa 1%, bei mehr als 30.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml aber fast 70%. Etwa 5% der HIV-Infizierten, die so genannten long-term-non-progressors, sind auch nach über 10 Jahren noch asymptomatisch und haben eine normale CD4-Zellzahl. [1,2]

Nach einer medianen Latenz von 10 Jahren kommt es unbehandelt bei den meisten Patienten zu AIDS-definierenden Erkrankungen (siehe oben). Die regionale Verteilung der Komplikationen ist unterschiedlich; in den USA ist beispielsweise die Histoplasmose häufiger, in Europa aber eine Rarität. Einzelne AIDS-definierende Erkrankungen treten gehäuft bei Infizierten aus bestimmten Risikogruppen auf, zum Beispiel das Kaposi-Syndrom bei Homosexuellen. Die Wahrscheinlichkeit zu erkranken hängt also nicht nur vom Ausmaß der Immunsuppression (CD4-Zellzahl), sondern auch von der Erregerexposition ab. [1,2]

1.6 Therapie

1985 wurden mit dem Medikament Zidovudin erste Erfolge in der HIV-Therapie erzielt. Zidovudin gehört zur Gruppe der nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), welche die HIV-spezifische Reverse-Transkriptase hemmen. Diese Nukleosid- und Nukleotidanaloga werden in der Zelle zu Triphosphaten phosphoryliert. Diese konkurrieren dann als „falsche Bausteine“ mit den physiologischen Nukleotiden um die Bindung an die Reverse Transkriptase und führen zum Abbruch der DNS-Kette. [2,5]

Die Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) hemmen die HIV-1 Reverse Transkriptase durch eine direkte und nicht-kompetitive Bindung nahe der Substratbindungsstelle. Es entsteht ein inaktiver Komplex und die Bindungsstelle der Reversen Transkriptase wird blockiert. Alle NNRTIs greifen an der selben Stelle des HI-Virus an. Die Medikamentengruppe der Proteaseinhibitoren (PIs) blockiert die HIV-Protease. Dadurch kann die Protease ihrer Aufgabe der Auftrennung der primären Polyproteine nicht folgen und es entstehen nicht infektiöse und vermehrungsunfähige Virionen. [2,5]

Des Weiteren gibt es die junge Medikamentenfamilie der Entry-Inhibitoren. Sie verhindern den Viruseintritt in die Wirtszelle auf 3 verschiedene Weisen. Attachment-Inhibitoren sind noch nicht auf dem Markt. Sie sollen die Bindung des viralen Hüllenproteins gp120 an den CD4-Rezeptor unterbinden. Die Korezeptorantagonisten blockieren die Korezeptoren CCR5

oder CXCR4, die das Virus nach seiner Bindung an den CD4-Rezeptor für die weitere Anheftung an die Wirtszelle benötigt. Fusionshemmer verhindern das Eindringen des Virus in die Zielzelle. Das gp41-Glykoprotein des HIV bindet an den CD4- und an den Korezeptor. Das gp41-Protein faltet sich für einen kurzen Moment auf und bietet den Fusionsinhibitoren Angriffspunkte dar. Die Verschmelzung der Membranen wird unterbunden. [2,5]

Die Stoffklasse der Integrasehemmer unterminiert das Schlüsselenzym, das für die Einschleusung der viralen DNA in die Wirts-DNA notwendig ist. Die Integration der HIV-DNA verläuft über 4 Schritte, an denen verschiedene Integraseinhibitoren angreifen können. Die Entwicklung der Integrasehemmer ist noch nicht völlig ausgereift, über Langzeitverträglichkeit und Resistenzbildung stehen nur wenige Informationen zur Verfügung. Im Dezember 2007 wurde der erste Integraseinhibitor Raltegravir zugelassen. [5]

Seit 1996 werden Dreifachkombinationen eingesetzt - hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) genannt. Bei der Kombination der HAART-Regime müssen einige Kriterien beachtet werden:

- Die antivirale Potenz der Kombination muss ausreichend sein;
- Die Substanzen dürfen nicht antagonistisch wirken;
- Die Toxizitäten der Substanzen sollen sich nicht addieren;
- Pharmakologische Eigenschaften und Interaktionen der Substanzen, der Begleitmedikation und eventueller Drogenkonsum müssen beachtet werden;
- Die kombinierten Substanzen sollten nicht die gleichen Resistenzmutationen aufweisen;
- Begleiterkrankungen (Hepatitis etc.) müssen überprüft werden;
- Die Compliance des Patienten ist von sehr großer Bedeutung. Die Medikamente sollten deshalb bezüglich Einnahmekriterien, Wirkungen und Nebenwirkungen mit dem Patienten ausgewählt werden. [2,5]

Gängige Primärtherapien bestehen aus 2 Nukleosidanaloga plus 1 Proteasehemmer oder 2 Nukleosidanaloga plus 1 Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor, 3 Nukleosidanaloga ("Triple-Nuke") finden nur in Ausnahmefällen Anwendung. Für Folgetherapien kommt eine Vielfalt anderer möglicher Kombinationen in Frage, die nach bestehenden Resistenzen und den oben genannten Kriterien ausgewählt werden. Die antivirale Potenz des neuen Regimes muss unter Umständen deutlich erhöht werden. Von Salvage-Therapie ist die

Rede, wenn Resistenzen gegen 2 oder 3 Wirkstoffklassen vorliegen; zur Virussuppression werden möglichst viele, aktive Substanzen ausgewählt. Es wäre wünschenswert, dass jeder Patient an einer klinischen Studie teilnimmt. Nur so kann die Qualität der antiretroviralen Therapie weiter verbessert werden. [5,28]

Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn wird kontrovers diskutiert. Einig ist man sich darüber, dass alle symptomatischen Patienten eine antiretrovirale Therapie erhalten sollten. Durch die Therapie wird die Krankheitsprogression gebremst und HIV-assoziierte Symptome werden gelindert. Bei asymptomatischen Patienten ist spätestens ab einer CD4-Zellzahl von weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l eine klare Behandlungsindikation gegeben. Die meisten Experten empfehlen mittlerweile eine Einleitung der Therapie bei einem Abfall der CD4-Zellzahl unter 350/ μ l. Keine Einigkeit herrscht über den Therapiebeginn bei CD4-Werten zwischen 350–500 Zellen/ μ l. Hier muss individuell, z.B. anhand von Viruslast, Dynamik der Lymphozyten und HIV-RNA, Alter und Geschlecht abgewogen werden, wann eine Therapie sinnvoll ist. Gegen das Progressionsrisiko ist die Gefahr von Langzeittoxizitäten und viralen Resistenzen aufzurechnen. Auch während der akuten HIV-Infektion gibt es keinen wissenschaftlichen Konsens; über Vor- und Nachteile der antiretroviralen Therapie muss im Einzelfall entschieden werden. [5,28]

Ziel der Therapie ist die Suppression der Virusreplikation unter die Nachweisgrenze der Assays (derzeit etwa 25 HIV-RNA-Kopien/ml Blut). Bei niedriger Plasmavirämie ist das Risiko der Krankheitsprogression und der Entwicklung resistenter Virusstämme gering. Bestehende infektionsbedingte Symptome können sich zurückbilden und eine Regeneration des Immunsystems kann stattfinden. Aufgrund der großen Repertoireverluste steigt die Anzahl der CD4-T-Zellen häufig nicht wieder in den Normbereich. Auch wenn keine Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze erreicht werden kann, sollte die hochaktive antiretrovirale Therapie fortgesetzt werden. Bereits bei einer Reduktion der Virämie um 0,6-2 log₁₀-Stufen wird die Morbidität und Mortalität der Patienten erheblich vermindert. [2,5,28]

Seit der Einführung der Kombinationstherapie verbesserte sich die Prognose für HIV-Patienten deutlich. Die Antiretroviral Cohort Collaboration konnte in einer Studie von über 40.000 HIV-Infizierten zeigen, dass die Lebenserwartung von Patienten mit HAART im Zeitraum 1996 bis 2005 deutlich anstieg. Einem 20-jährigen HIV-Kranken bleiben demnach

zwei Drittel seiner durchschnittlichen Lebenserwartung. Eine besonders positive Prognose ergibt sich für Patienten mit einer hohen initialen CD4-Zellzahl. [66]

Die Hauptprobleme der HIV-Therapie liegen in der Entwicklung von Resistenzen, Nebenwirkungen und Langzeittoxizitäten, die Mitarbeit des Patienten, Interaktionen mit anderen Medikamenten und Begleiterkrankungen. Bei 10% der Infizierten finden sich bereits vor Beginn der Primärtherapie resistente HIV-Varianten. Ein Resistenztest sollte vor Therapiebeginn und vor Therapiewechsel vorgenommen werden. Die antiretrovirale Therapie zeigt zahlreiche Nebenwirkungen und wirkt sich langfristig negativ auf Organe und Stoffwechsel aus. Dies reduziert die Lebensqualität des Patienten enorm und beeinflusst seine Compliance entscheidend. Für den Erfolg der Therapie ist die Adhärenz des Patienten von großer Bedeutung. Um dies zu gewährleisten sollte er möglichst gut über Krankheit, Behandlungsmöglichkeiten und potentielle Nebenwirkungen aufgeklärt sein. Durch Interaktionen mit anderen Medikamenten und Drogen können die Wirksamkeit der HAART und der Begleitmedikation oder das Auftreten von Nebenwirkungen verändert werden. Der Einfluss der antiretroviralen Therapie auf Begleiterkrankungen muss ebenfalls berücksichtigt werden. [5,28]

Überblick über antiretrovirale Substanzen, mit Dosierung und Hauptnebenwirkungen:

Wirkstoff (Abkürzung, Handelsname)	Dosierung	Hauptnebenwirkung
Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor (NRTIs)		
Zidovudin (AZT, Retrovir®)	2x1 Kaps. à 250 mg	Übelkeit, Kopfschmerz, Anämie, Müdigkeit, MCV-Erhöhung
Lamivudin (3TC, Epivir®)	1x1 Tabl. à 300mg 2x1 Tabl. à 150mg	selten Durchfall, Neuropathie
Abacavir (ABC, Ziagen®)	1x2 Tabl. à 300mg 2x1 Tabl. à 300mg	Hypersensitivitätssyndrom
Staduvin (d4T, Zerit®)	2x1 Kaps. <60kg à 30mg >60kg à 40mg	Periphere Neuropathie, selten Pankreatitis, Lidodystrophie
Didanosin (ddl, Videx®)	1x1 Kaps. <60kg à 250mg >60kg à 400mg	Periphere Neuropathie, selten Pankreatitis
Tenofovir (TDF, Viread®)	1x1 Kaps. à 300mg	Kreatininanstieg, Nierenfunktionsstörungen, Hypophosphatose
Emtricitabin (FTC, Emtriva®)	1x1 Kaps. à 200mg	Kopfschmerzen, Durchfall

Nicht-nukleosidaler Reverse Transkriptase-Inhibitor (NNRTIs)

Nevirapin (NVP, Viramune®) 14 Tage 1x1 Tabl. à 200mg, Exanthem, Transaminasenerhöhung
dann 2x1 Tabl. à 200mg

Efavirenz (EFV, Sustiva®) 1x1 Tabl. à 600mg Benommenheit, Schwindel, Alb-
träume, Schlafstörungen

Protease Inhibitor (PIs)

Sequinavir (SQV, INV, Invirase®) INV: 2x2 Tabl. à 500mg Durchfall, Übelkeit, Hyperlipidämie
RTV: 2x1 Tabl. à 100mg

Indinavir (IDV, Crixivan®) IDV: 2x2 Kaps. à 400mg Hyperbilirubinämie, Ikterus,
RTV: 2x1 Tabl. à 100mg EKG-Veränderungen

Nelfinavir (NFV, Viracept®) NFV: 2x5 Tabl. à 250mg Durchfall, Meteorismus

Lopinavir (LPV/r, Kaletra®) 2x2 Tabl. à 200mg + 50mg Durchfall, Meteorismus,
RTV (fixe Kombination) Hyperlipidämie

Atazanavir (ATV, Reyataz®) ATV: 1x2 Kaps. à 150mg Hyperbilirubinämie, Ikterus,
RTV: 1x1 Tabl. à 100mg EKG-Veränderungen
oder
1x2 Kaps. à 200mg

Fosamprenavir (FVP, Telzir®) FPV: 2x1 Tabl. à 700mg Exanthem, Kopfschmerzen, Durch-
fall, Hyperlipidämie
RTV: 2x1 Tabl. à 100mg

Tipranavir (TPV, Aptivus®) TPV: 2x2 Tabl. à 250mg Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag
RTV: 2x2 Tabl. à 100mg

Darunavir (DRV, Prezista®) DRV: 2x2 Tabl. à 300mg Durchfall
RTV: 2x1 Tabl. à 100mg

Ritonavir (RTV, Norvir®) Einsatz zum Boostern Hyperlipidämie, Transaminasen-
anderer PIs meist erhöhung, Durchfall, Übelkeit
RTV: 2x1 Tabl. à 100mg periorales Taubheitsgefühl

Fusionshemmer

Enfuvirtid (T-20, Fuzeon®) 2x1 ml á 90mg s.c. Lokalreaktion, Bakterielle Pneumonie

Tab. 2: Antiretrovirale Medikamente, Stand 3/2007 [Quelle: Potthoff, A.; Brockmeyer, N.; HIV-Infektion 2007; Med Klin 2007; 102:531-9 (Nr. 7); modifiziert]

2. Material und Methoden

2.1 Das Kompetenznetz HIV/AIDS

2.1.1 Hintergründe

Die Qualität der Versorgung HIV-infizierter Menschen ist in Deutschland sehr gut. Auch die Grundlagenforschung zu HIV und AIDS ist hoch entwickelt, doch die deutsche klinische Forschung war lange Zeit international kaum wahrnehmbar. Durch das Kompetenznetz HIV/AIDS sollte eine bundesweit organisierte, umfassende, repräsentative und prospektive klinische Kohorte entstehen. Die Daten einer solchen Patientenkohorte bilden eine wichtige Grundlage für Studien und medizinische und gesundheitspolitische Entscheidungen. Eine nationale Patientenkohorte erweist sich als ein wichtiges Instrument zur Förderung der medizinischen Versorgung von HIV-Infizierten nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. [8,9]

2.1.2 Ziele

Das primäre Ziel des Kompetenznetzes HIV/AIDS bestand darin, möglichst alle in Deutschland im Bereich HIV und AIDS vorhandenen Kompetenzen in einem gemeinsamen Forschungs- und Kommunikationsverbund zu organisieren. Mit dem Aufbau des Netzes wurde eine überregionale Struktur geschaffen, die medizinische und wissenschaftliche Fragestellungen und Entwicklungen rasch umsetzen kann. Für einen nationalen Forschungsverbund eröffnen sich mehr Möglichkeiten in Zusammenarbeit mit anderen nationalen und internationalen Forschungseinrichtungen. [9]

Ab Juni 2002 wurde die bundesweite Patientenkohorte in Zusammenarbeit mit klinischen Zentren und niedergelassenen Ärzten vom Kompetenznetz HIV/AIDS etabliert. Die Aufnahme von Patienten in die zentrale Kohorte begann am 01.07.2004. In diesem Rahmen werden Daten zum Krankheitsverlauf HIV-infizierter Menschen gesammelt. Die Hauptziele sind:

- Ein zentrales Instrument für die Studienplanung und Patientenrekrutierung;
- Ein zentrales Materialregister und Gewebebanken für spezielle Fragestellungen;
- Dokumentation klinischer Verlaufs- und Behandlungsdaten;

- Erhebung vertiefter Verlaufsdatensätze über spezielle Datensatzmodule (u.a. Neurologie, Nebenwirkungen, HIV/HCV);
- Generierung spezieller Untersuchungsdaten von in das Netz integrierten Referenzlabors und
- Bereitstellung psycho-sozialer und sozio-ökonomischer Verlaufsdaten. [8,9]

Durch die HIV-Patientenkohorte sollte die Voraussetzung für die Langzeitbeobachtung einer definierten Gruppe geschaffen und eine wichtige Datengrundlage für weiterführende Untersuchungen gebildet werden. Durch Rückgriff auf die klinischen Daten werden Forschungsergebnisse schneller verifiziert oder falsifiziert. An den Aufbau der Kohorte sind 12 Core-Projekte geknüpft. Daraus ergeben sich folgende Forschungsziele:

- Erforschung des Ablaufs der HIV-Infektion und der Behandelbarkeit bei besonderen Betroffenengruppen, beispielsweise bei Frauen, die in klinischen Studien ohne Zugriff auf eine große überregionale Kohorte meist unterrepräsentiert sind;
- Erforschung biologischer Vorhersageparameter für Therapieversagen: Auftreten neuer HIV-Stämme, Persistenz des Virus in verschiedenen Körperkompartimenten;
- Erforschung HIV-assoziiertes spezifischer Organkomplikationen, insbesondere im Bereich des ZNS, des Gastrointestinaltraktes und der Haut;
- Erforschung der Pathogenese HIV-Therapie-assoziiertes metabolischer Störungen wie der Lipodystrophie und Insulinresistenz;
- Erforschung neuer immunologischer und genetischer Marker, die die Erkrankungsprogression, die Behandelbarkeit und das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen mitbestimmen;
- Erforschung neuer Therapiestrategien zur Wiederherstellung immunologischer und neurologischer Funktionen;
- Erforschung der psychologischen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen der HIV-Infektion sowie der gesellschaftlichen Dynamik geschlechts- und sexualspezifischer Identität und ihrer Auswirkungen auf Risikoverhalten, Protektion und Versorgung. [8]

2.1.3 Die Schweizer Kohorte als Vorbild

Im Rahmen der Schweizerischen HIV-Kohortenstudie (SHCS) werden seit dem Jahr 1988 HIV-infizierte Personen in regelmäßigen Abständen untersucht. Mit derzeit 14.000

Studienteilnehmern, darunter 31% Frauen, nimmt die Schweizer Kohorte weltweit einen Spitzenplatz ein (Stand Mai 2006).

Große langfristige Kohortenstudien werden benötigt, um Informationen über seltene Erkrankungen wie beispielsweise kardiovaskuläre Ereignisse zu erhalten. In prospektiven Therapiestudien, die über kurze Zeiträume laufen, können solche Beobachtungen kaum gemacht werden. Um die Aussagekraft solcher Kohortenstudien aufzuzeigen sei die Multizenter-Studie erwähnt, die zeigt, dass unter HIV-Therapie das Risiko für einen Herzinfarkt jedes Jahr um 26% steigt. Die DAD-Studiengruppe ergänzte diese Arbeit noch um den Aspekt des Schlaganfall-Risikos. Dafür wurden über 23.000 HIV-infizierte Patienten in Europa, USA und Australien über einen Zeitraum von 18 Monaten beobachtet. [6,9]

Um eine repräsentative Kohorte zu etablieren, hofften die deutschen Kompetenznetz-Forscher, dass sich rund 8.500 Menschen mit HIV und AIDS an der Patientenkohorte beteiligen würden. Um noch aussagefähigere Daten zu bekommen werden internationale Verbindungen angestrebt; zum Beispiel mit dem "Center of HIV/AIDS Epidemiological Studies of Catalonia" (CEESCAT), das in seiner Kohorte bereits rund 6.000 Patienten beobachtet. [9]

2.1.4 Organisatorische Struktur des Kompetenznetzes HIV/AIDS

Die Geschäftsführung des Netzes liegt beim Sprecher Prof. Dr. N.H. Brockmeyer bzw. den beiden Chairmen. Die Hauptgeschäftsstelle befindet sich in Bochum. Sie fungiert als wissenschaftliches und administratives Sekretariat und koordiniert die Netzwerkabläufe. Weitere Verantwortlichkeiten obliegen dem Robert Koch-Institut, dem Statistisch-Methodologischem Zentrum, der Serviceeinheit Studienplanung, der Telematik-Plattform, den Referenzzentren und den Materialbanken. Basis der Kommunikation und des Datenaustausches ist die Telematik-Plattform. Auf diese Weise ist eine Struktur entstanden, die zum Einen den horizontalen Informations- und Wissensaustausch zwischen den Zentren organisiert und fördert und zum Anderen den vertikalen Wissenstransfer zwischen Kliniken, Grundlagenforschung, Patientenselbsthilfeorganisationen und der gesellschaftlichen Öffentlichkeit unterstützt. [8]

Die Aktivitäten des Kompetenznetzes werden über ein Steering-Committee koordiniert und gesteuert. Dieses setzt sich aus Repräsentanten der klinischen und wissenschaftlichen Kompe-

tenzzentren des Netzes zusammen. Zur strukturierten Qualitätssicherung wird die Arbeit des Kompetenznetzes HIV/AIDS von einem externen wissenschaftlichen Beirat begleitet und kontinuierlich begutachtet. Das Kompetenznetz wird gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). [8]

Das Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) Köln ist für die externe Qualitätssicherung, das Monitoring der erhobenen Daten und deren regelmäßige statistische Beschreibung zuständig. Das Institut leistet eine statistische Beratung der Kooperationspartner und unterstützt die biometrische Planung klinischer Studien. Die dem Kompetenznetz HIV/AIDS angeschlossenen Zentren Regensburg und Frankfurt sind in Zusammenarbeit mit der Klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) und der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) verantwortlich für die Planung der Studien. Schwerpunkte sind die Entwicklung von Masterprotokollen, und in Verbindung mit dem KKS Köln die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOPs) und die Beratung zur Erstellung von Studienprotokollen. [8,9]

2.1.5 Aktueller Stand des Kompetenznetzes HIV/AIDS

Seit der Entdeckung des HI-Virus vor 25 Jahren hat die HIV-Forschung enorme Fortschritte gemacht. Auch das Kompetenznetz HIV/AIDS konnte wichtige Informationen für die internationale Forschung liefern. Durch die Zusammenarbeit mit globalen Forschungsverbänden, Präsenz auf Kongressen und zahlreiche Veröffentlichungen konnte sich das Kompetenznetz seit seiner Gründung im Jahr 2002 etablieren. [17]

Aktuell wird der Krankheitsverlauf von 8.200 HIV-Infizierten dokumentiert. Aufgrund von Auflagen des BMBF musste die Patientenkohorte im Jahr 2007 von 15.000 auf 8.200 Personen reduziert und somit nahezu halbiert werden. Unter den Zentren, die ausschieden, befand sich auch das Zentrum Regensburg. Die hohe Datenqualität ist das Markenzeichen der deutschen Kohorte. Halbjährlich werden bis zu 560 Items von jedem Studienteilnehmer aktualisiert, darunter Therapie, Begleiterkrankungen und Laborbefunde. In den Materialbanken wurden bisher über 46.000 Blut- und 14.000 DNA-Proben archiviert. [17]

2.2 Methodik der Datensammlung

2.2.1 Die Telematik-Plattform

Die Telematik-Plattform beinhaltet die gesamte Infrastruktur der Informations-Technologie (IT), bestehend aus Hardware, Software, Netzkomponenten und Organisationsstruktur für Betrieb und Administration. Sie dient der Kommunikation, der Datenspeicherung, dem Datenaustausch und der Ablaufunterstützung. Die zum Einsatz kommende Informations-Technologie hat sich bereits an großen wissenschaftlichen Institutionen bewährt. Die Strukturen entsprechen den EU-Direktiven, der GCP Verordnung 8-2004 und den FDA-Standards. Genutzt wird die Studiensoftware Macro, die bereits in mehreren Koordinierungszentren für Klinische Studien im Einsatz ist. Das Kompetenznetz nimmt die Dienstleitungen des KKS Köln für IT-Abläufe, Instandhaltung, Training und Hotline in Anspruch. Die Netzteilnehmer werden in der Anwendung der Studiensoftware geschult und erhalten ein Laptop mit der entsprechenden Software. Im KKS Köln werden die Daten zentral gespeichert, der Informationsaustausch erfolgt über UMTS Mobile Cards. [8,9]

Die Software RedDot, die bereits mit Erfolg bei anderen Kompetenznetzen angewendet wird, findet auch im Bereich Content Management System (CMS) ihre Verwendung. Da für das Kompetenznetz HIV/AIDS keine neuen IT-Lösungen entwickelt werden mussten, kann man über eine leistungsfähige und kostengünstige IT-Struktur verfügen. Bei der Erhebung und Speicherung personenbezogener Daten für die Telematikplattform im Kompetenznetz HIV/AIDS wird das generische Datenschutzkonzept (Modell B) der „Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze“ (TMF e.V.) eingesetzt. Dieses Vorgehen ist mit allen Landesdatenschützern in Deutschland und mit der Deutschen AIDS-Hilfe abgestimmt. [8,9]

2.2.2 Der Studienablauf

Am 01.07.2004 begann die Patientenaufnahme in die zentrale Kohorte. Eingeschlossen werden Patienten, die in einem der beteiligten Zentren betreut werden, bei denen eine HIV-Infektion nachgewiesen wurde und von denen eine schriftliche Einwilligungserklärung vorliegt. Nicht einwilligungsbereite Patienten werden summarisch unter Angabe der CDC-Klassifikation an das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) gemeldet. Die Teilnahme oder Nichtteilnahme eines Patienten am Kompetenznetz HIV/AIDS hat keinerlei Einfluss auf seine Behandlung und seine medizinische Betreuung. Der Kohorten-

teilnehmer ist berechtigt, jederzeit über Forschungsergebnisse, welche seine eigene Blutprobe betreffen und über seine gespeicherten Daten informiert zu werden. Er hat die Möglichkeit seine Teilnahme ohne Nachteile zurückzuziehen und kann selbstverständlich an anderen, auch vom HIV-Kompetenznetz unabhängigen, Studien teilnehmen. [8,14]

Die Aufnahme der Daten erfolgt im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen, es fallen keine zusätzlichen Arztbesuche an. Ein Kontakt sollte mindestens einmal pro Halbjahr stattfinden. Die Patienten werden bis zum Tod bzw. bis zum Kontaktverlust nachverfolgt. Die erfassten Informationen werden an die Telematikplattform weiter geleitet. Unterschieden werden:

- identifizierende Daten, die Name, Vorname und Adresse beinhalten,
- medizinische Fakten mit Angaben über die Erkrankung,
- spezielle Daten über die Wirkung der HIV-Erkrankung auf den gesamten Organismus und
- sozialwissenschaftliche Informationen wie Herkunft oder Beruf. [8,14]

Alle identifizierenden Informationen sind nur dem behandelnden Arzt bzw. einem Datentreuhänder der Telematikplattform bekannt. Zur Wahrung der Anonymität wird jedem Studienteilnehmer eine Personenidentifikationsnummer (PID) zugeteilt, welche wiederum mit einem Pseudonym verschlüsselt ist. Mit diesem Pseudonym können alle medizinischen Daten unterschiedlicher Ärzte, Kliniken und Praxen in der Telematikplattform zusammengeführt werden, ohne den Patienten zu enttarnen. Die PID ist nur dem Arzt, dem Patient und einem Datentreuhänder bekannt. Der Treuhänder speichert die PID und die identifizierenden Daten und hat keinen Zugriff auf medizinische Informationen. [8,14]

Alle Daten werden pseudonymisiert ausgewertet, die Wissenschaftler haben keinen Zugriff auf jegliche identifizierende Daten. Auch die Blutproben werden unter einem Pseudonym analysiert. Bei Veröffentlichungen von wissenschaftlichen Ergebnissen wird jeder Personenbezug ausgeschlossen. Im Falle eines Rücktrittes von der Studie werden alle Daten anonymisiert, das heißt der Datentreuhänder löscht die PID und die Einwilligungserklärung, auf Wunsch auch alle medizinischen Daten. Das Pseudonym wird von der Blutprobe entfernt und diese anschließend vernichtet. Unter bestimmten Umständen kann die Entschlüsselung eines Studienteilnehmers erfolgen: Zum einen, wenn sich aus der Studie Fragen ergeben, die weiter

erforscht werden sollen und der Patient daran teilnehmen soll. Beispielsweise wenn sich neue Ergebnisse über Medikamente ergeben haben, von denen der HIV-Infizierte erfahren soll. Und zum anderen, um die Richtigkeit von Patientendaten zu überprüfen. [8,14]

Es gilt das Bundesdatenschutzgesetz und das Datenschutzgesetz der jeweiligen Länder. Zur Qualitätssicherung werden in regelmäßigen Abständen Plausibilitätskontrollen vom IMIBE durchgeführt. Ferner wird eine Stichprobe der Daten einem Monitoring zugeführt. Hierbei erfolgt ein Abgleich der Informationen der Datenbank mit der Patientenakte. Für die Labore werden vom IMIBE einmal jährlich aktualisierte Tabellen für Referenzbereiche und Beschreibung der Methodik zur Verfügung gestellt. [8]

2.2.3 Die Patientenbefragung

Jeder HIV-Patient wird über eine mögliche Studienteilnahme und die Wichtigkeit der Aufnahme seiner Daten für Wissenschaft und Forschung informiert. Der behandelnde Arzt klärt den Patient über Datenerhebung, Speicherung, Auswertung und über zusätzlich anstehende Untersuchungen auf. Auch im Aufklärungsbogen „Informationsblatt“ findet der mögliche Kohortenteilnehmer genaue Informationen zum Kompetenznetz HIV, dessen Ziele und Bedeutung, den Verlauf einer Studienteilnahme, über seine Rechte und Pflichten und über den Umgang mit persönlichen Daten. In der Regel sind die Patienten an einer Mitarbeit interessiert. Durch die unterzeichnete Einwilligungserklärung bestätigt der Patient, dass er dem Kompetenznetz HIV/AIDS persönliche und medizinische Informationen zur Verfügung stellen möchte. [8,14,15]

Im Rahmen der Kompetenznetz-Studie wird der volljährige Patient nach dem vorgegebenen Erhebungsbogen „Basismodul Erwachsene“ befragt. Im ersten Gespräch werden zusätzlich persönliche Dinge wie Schulbildung, Beruf und derzeitige soziale Situation dokumentiert. Fragen zur sexuellen Neigung, möglicher Infektionsweg, Zeitpunkt der Infektion und das Land, in dem der HI-Virus möglicherweise erworben wurde, liefern Rückschlüsse auf die Erkrankung. Informationen zu Körpergröße, Gewicht, Veränderung der Körperform, alltäglichen Gewohnheiten wie Alkohol- und Zigarettenkonsum und Regelmäßigkeit des Stuhlgangs werden bei jedem Gespräch erfasst. Alle weiteren Erkrankungen und die Einnahme von Medikamenten werden vermerkt. Die CDC-Klassifikation und die HI-Viruslast kann der Arzt der Patientenakte entnehmen bzw. mit einer Blutprobe neu bestimmen lassen.

Besonderes Augenmerk gilt der antiretroviralen Therapie und dem Verlauf der HIV-Erkrankung. Der Patient wird nach seinem allgemeinen Befinden befragt, wie er mit seinen HIV-Medikamenten zurecht kommt und ob er Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen bemerkt, die auf die HIV-Infektion oder auf die Medikamenteneinnahme zurückzuführen sein könnten. Diese Daten werden bei der Erstaufnahme einmal genau erhoben und bei jedem Follow-Up aktualisiert. Des Weiteren gibt es Zusatzmodule für die Bereiche Hepatitis, Neurologie, Metabolische Störungen und Gastroenterologie. [8,14]

2.2.4 Biologische Materialien

Jeder Studienteilnehmer muss eine gesonderte Einwilligungserklärung für die im Rahmen der Studie durchgeführten Blutentnahmen unterzeichnen. Stimmt er den zusätzlichen Blutabnahmen nicht zu, kann er trotzdem am Kompetenznetz teilnehmen. Im Rahmen des Basismoduls werden zum größten Teil Blutuntersuchungen durchgeführt, die im Rahmen der normalen Untersuchung bereits anfallen. Hinzu kommt die Blutentnahme für die Serothek. Hierfür werden dem Patient halbjährlich 4 Aliquots Serum zu 1 ml entnommen. Diese Serumproben werden bei -20°C (besser bei -80°C) im jeweiligen Zentrum konserviert und sollen medizinische Fragen klären, die zu einem späteren Zeitpunkt auftreten könnten. Zur DNA-Analyse werden dem Kohortenteilnehmer einmalig 9 ml EDTA-Blut entnommen. Dies dient der Bestimmung der genetischen Wirtsfaktoren. [8]

Bei der Erstaufnahme und mindestens alle sechs Monate wird dem Patienten eine Blutprobe für das Routinelabor entnommen. Diese Analyse beinhaltet die Bestimmung klinisch relevanter Laborwerte wie Kalium, Natrium, Kalzium, Harnsäure, Kreatinin, LDH, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase und CRP. Dadurch sollen Informationen über den Allgemeinzustand und eventuelle Zusatzerkrankungen gewonnen werden. [8,16]

Die hämatologische Analyse umfasst Erythrozyten- und Leukozytenzahl, Gesamtgehalt an Hämoglobin, den Hämatokritwert, verschiedene Werte, die die Funktionstüchtigkeit der Erythrozyten beschreiben, wie MCH, MCHC, MCV und die Thrombozytenanzahl mit Aussage über Blutstillung und Blutgerinnung. Des Weiteren wird mit einem hämatologischen Differentialblutbild der Leukozyten der Anteil der verschiedenen weißen Blutkörperchen im Blut aufgeschlüsselt. Diese unterteilen sich in stabkernige und segmentkernige Granulozyten, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten. [8,16]

Die Lymphozytendifferenzierung gibt Einblicke über die Zellen des Immunsystems und bestimmt die immunkompetenten Zellen, die für die humorale, zelluläre und spezifische Abwehr verantwortlich sind. Der Immunstatus teilt die Lymphozyten in Untergruppen T- und B-Lymphozyten, T-Helfer- und T-Supressorzellen. Diese weisen bei einer fortgeschrittenen HIV-Infektion eine besonders niedrige Anzahl auf. Des Weiteren werden folgende Serologien bestimmt: Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HCV, CMV-IgG, Toxoplasma-IgG und TPPA bzw. VDRL. [8,16]

Die Möglichkeit der Materialasservierung von Gewebeproben gibt es für Liquor, cerebrales, lymphatisches und intestinales Gewebe. Auch hierfür muss der Patient eine gesonderte Einwilligungserklärung unterschreiben. Die Gewebeproben werden an zentrale Materialbanken versandt. [8]

2.3 Das Kompetenznetz HIV/AIDS in Regensburg

In Regensburg schloss sich die Abteilung Infektiologie der Inneren Medizin I unter der Leitung von Professor Dr. Salzberger dem Kompetenznetz HIV/AIDS im Jahr 2003 an. Damit stellte Regensburg eines von 43 teilnehmenden Netzmitgliedern deutschlandweit dar, welche sich vor allem aus Studienzentren, Kliniken und HIV-Schwerpunktpraxen zusammensetzen. Im Herbst 2007 wurde Regensburg mit 16 weiteren Netzmitgliedern wie bereits erwähnt aus der Datenerfassung der Kohorte ausgeschlossen. [14,17]

Die Studie musste zunächst von der Ethikkommission begutachtet werden und stand unter Aufsicht eines Bundesdatenschutzbeauftragten, um einen Missbrauch der vertraulichen Patientendaten zu verhindern. Seit 2004 arbeiteten mehrere Ärzte, eine Studiensekretärin und zwei Doktorandinnen in der Abteilung Infektiologie an diesem Projekt. Die Regensburger Kohortenteilnehmer wurden in der Regel vierteljährlich bezüglich ihres Krankheitsverlaufs, medizinischer Daten, aber auch nach relevanten persönlichen Fakten und dem sozialen Umfeld befragt. All diese Informationen wurden vom diensthabenden Arzt mittels standardisierten Fragebögen ermittelt und dokumentiert. Die Doktorandinnen gaben die Daten über die Studiendokumentationssoftware Macro in ein nur für diese Studie verwendetes Laptop ein. In regelmäßigen Abständen wurden die Daten via UMTS Mobile Cards an das zentrale Register des Koordinationszentrums für klinische Studien nach Köln übersandt. Die Studiensekretärin

ist für die Verwaltung der Unterlagen und Lagerung der Blutproben verantwortlich. Die Möglichkeit der Materialasservierung von Gewebeproben wurde in der Regensburger Studie nicht eingesetzt. [14]

Die Regensburger Patientenkohorte zählte 142 Patienten. Sie gehörten alle zum Patientenstamm der Universitätsklinik und wurden aufgrund ihrer Erkrankung teilweise schon seit mehreren Jahren in der Infektiologie der Inneren Medizin I betreut. Alle Patienten waren mit dem HI-Virus infiziert und wohnhaft in Regensburg oder dem dazugehörigen Regierungsbezirk Oberpfalz. An der Studie nahmen Patienten ab 18 Jahren, beiden Geschlechts, unabhängig ihrer sexuellen Neigung und ihres sozialen Umfeldes teil. [14]

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden im Zeitraum September 2004 bis Dezember 2007 142 Patienten in die Regensburger Kohorte eingeschlossen. Von diesen Patienten sind 32 weiblich (Abb. 4) und 110 männlich. Der jüngste Studienteilnehmer ist 1984, der älteste 1933 geboren. Das Alter bei Eintritt in die Kohorte (Abb. 5) betrug bei den Männern durchschnittlich 41,3 Jahre und bei den Frauen 39,9 Jahre. In der Altersgruppe 20-24 Jahre befand sich ein Studienteilnehmer, zu den 25-29jährigen zählten 4, 44 Patienten waren in der Altersklasse der 30-39jährigen, 59 waren 40-49 Jahre alt, 24 Kohortenteilnehmer waren 50-59 Jahre und über 59 Jahre alt waren 10 Patienten. Es gab im Zeitraum der Studie keinen Todesfall und bei keinem Patienten wurde eine AIDS-Manifestation diagnostiziert. 124 der Kohortenteilnehmer stammen aus Deutschland (Tab. 3), 5 Patienten aus dem subsaharischen Afrika, 4 Patienten aus Süd- und Südostasien, weitere 4 aus Zentral-Europa, 2 Patienten aus West-Europa und je 1 Patient aus Nord-Amerika, Ost-Asien/Pazifik und Ost-Europa.

3.2 Daten zur HIV-Infektion

Soweit bekannt zogen sich 90 Studienteilnehmer ihre Infektion in Deutschland zu (Tab. 4), 11 im subsaharischen Afrika, 8 in Ost-Asien/Pazifik, 5 in West-Europa, 4 in Süd- und Südostasien, 4 in Ost-Europa, und je 1 in Latein-Amerika und Nord-Afrika/Mittlerer Osten. Bei 18 Patienten ist das Infektionsland unbekannt. Der Infektionsweg (Tab. 5) fand, soweit nachvollziehbar, in 55 Fällen heterosexuell, in 48 Fällen über MSM, in 11 Fällen über Bluttransfusion und in 6 Fällen durch den Gebrauch injizierter Drogen statt. Bei 25 Patienten ist der Infektionsweg nicht bekannt und bei 4 Patienten wurde das Infektionsrisiko nicht erhoben. 8 Patienten machten eine doppelte Angabe.

Die Angaben zum Zeitpunkt der HIV-Infektion wurden anamnestisch erfasst. Die erste HIV-Infektion fand vermutlich im Jahr 1982 (Abb. 6) statt, bis 1990 schwankt die Zahl zwischen 1 und 4 Patienten pro Jahr, allerdings mit einer Spitze von 7 Neuinfektionen 1985. 1991 und 1992 fanden keine HIV-Infektionen statt. Zwischen 1993 und 2005 fanden jährlich zwischen

1 und 7 Infektionen statt. Im Jahr 2006 keine und 2007 1. 79 der Kohortenteilnehmer konnten keine Angabe zum Ansteckungszeitraum machen. Bei Erstaufnahme befanden sich die Regensburger HIV-Patienten in folgenden CDC Stadien (Abb. 7): 13 Patienten Stadium A1, 40 Patienten A2, 23 Patienten A3, kein Patient B1, 8 Patienten B2, 16 Patienten B3, 1 Patient C1, 6 Patienten C2 und 33 Patienten C3. Bei 2 Studienteilnehmern fehlt diese Angabe.

3.3 Daten zur Therapie

3.3.1 Therapieregime

Am Ende des Jahres 2007 erhielten 92 der Kompetenznetzteilnehmer eine antiretrovirale Therapie (Abb. 8), davon befanden sich 54 Patienten in ihrer ersten Therapie. 44 Personen waren ohne Therapie, wovon 19 als ART-naiv dokumentiert wurden. Bei 6 Studienteilnehmern ist der Therapiestatus nicht bekannt.

Zum Ende der Studie 2007 stellt sich die Verteilung der antiretroviralen Therapieregime (Tab. 6) folgendermaßen dar. Eine Triple-Nuk-Therapie, bestehend aus Zidovudin/Tenofovir mit Emtricitabin oder Lamivudin erhielten 6 Patienten.

Eine Dreifachkombination aus 2 Nukleosidanaloga mit entweder einem nicht nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitor oder einem Proteaseinhibitor wurde insgesamt an 74 Kompetenznetzteilnehmer verordnet. Davon erhielten 51 Personen ein NNRTI-basiertes Regime und 23 ein PI-basiertes. Patienten, die mit nicht nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren behandelt wurden, bekamen Efavirenz oder Nevirapin. Unter den Studienteilnehmern, die mit PIs behandelt wurden, nahmen 15 Patienten Lopinavir/r, 3 nahmen Nelfinavir ein und die restlichen 5 Patienten erhielten andere Protease-Inhibitoren.

12 Kohortenteilnehmer wurden mit anderen Medikamentenzusammenstellungen behandelt: 5 Patienten erhielten Salvage-Therapien, 3 Patienten erhielten Regime mit einem Fusionsinhibitor und 4 Personen nahmen andere Kombinationen ein.

3.3.2 Therapieverlauf

Es wurde der Therapieerfolg (Tab. 7) bei einer Therapiedauer von mindestens 6 Monaten an 2 Stichtagen untersucht. Eine erfolgreiche Virussuppression zum 01.07.2005 wurde bei 60 (80,0%) von insgesamt 75 Patienten erzielt. Zum 01.07.2007 war bei 66 (90,4%) von 73 Patienten die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Bei 69 (48,6% der Gesamtkohorte) Personen lag zu beiden Stichtagen eine Therapielaufzeit von mindestens 6 Monaten vor, davon hatten 54 (78,2%) in beiden Zeiträumen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze.

In der Regensburger Kohorte wurden 63 Therapiewechsel dokumentiert. Als Ursache (Tab. 9) wurde unbekannt 37 mal, Sonstiges 15 mal, Begleiterkrankungen 6 mal, Lipodystrophie 5 mal, unerwünschte Arzneiwirkung 5 mal, Stuhlverhalten 4 mal, Schlafstörung/Träume 2 mal, Leukopenie 2 mal, Viruslastanstieg 1 mal, Schwindel 1 mal, Lipoatrophie 1 mal, Exanthem 1 mal und psychotrope Nebenwirkungen ebenfalls 1 mal genannt. Bei 6 Studienteilnehmern, deren Wechselgrund als unbekannt/nicht erhoben angegeben wurde, wurde zeitgleich ein Viruslastanstieg dokumentiert.

13 Personen hatten zu beiden Stichtagen eine erfolgreiche Virussuppression, jedoch mit einem zwischenzeitlichen Therapiewechsel. Im Durchschnitt wurde das erste Regime 41,4 Monate eingenommen. Der kürzeste Zeitraum betrug 10, der längste 99 Monate. Als Grund für die Medikamentenumstellung (Tab. 8) wurde bei 10 Personen unbekannt angegeben, Lipodystrophie, Stuhlverhalten und Sonstiges gab je 1 Patient an.

3.4 Abbildungen

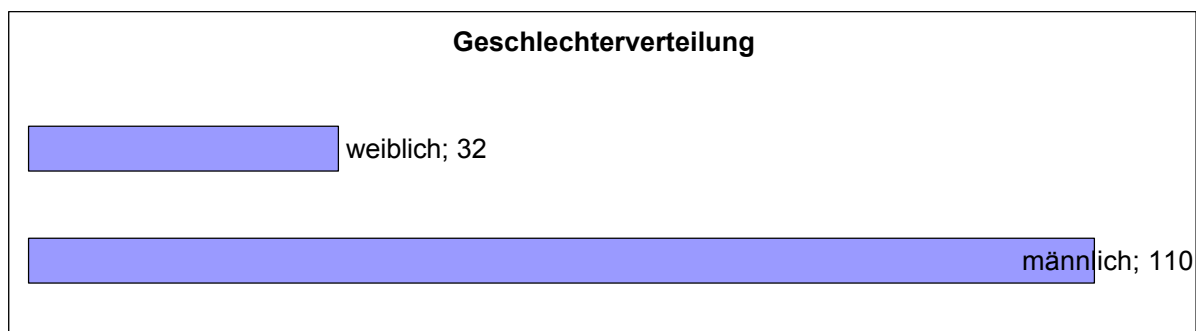


Abb. 4: Geschlechterverteilung

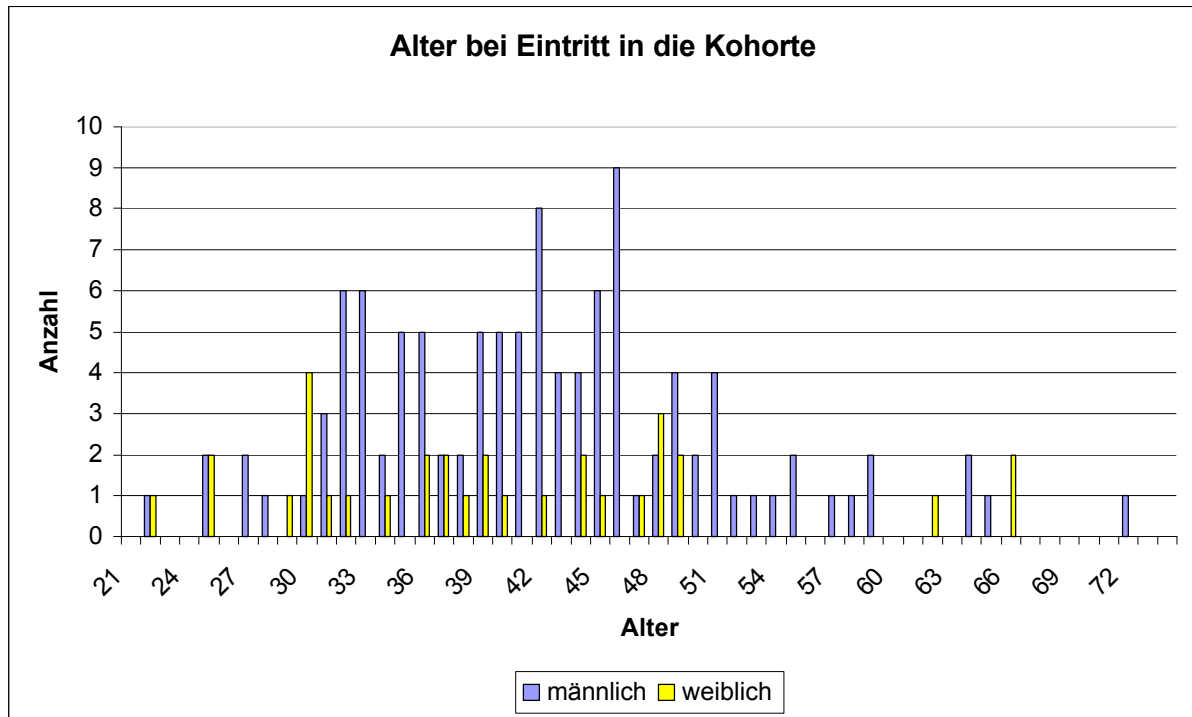


Abb. 5: Altersverteilung bei Eintritt in die Kohorte

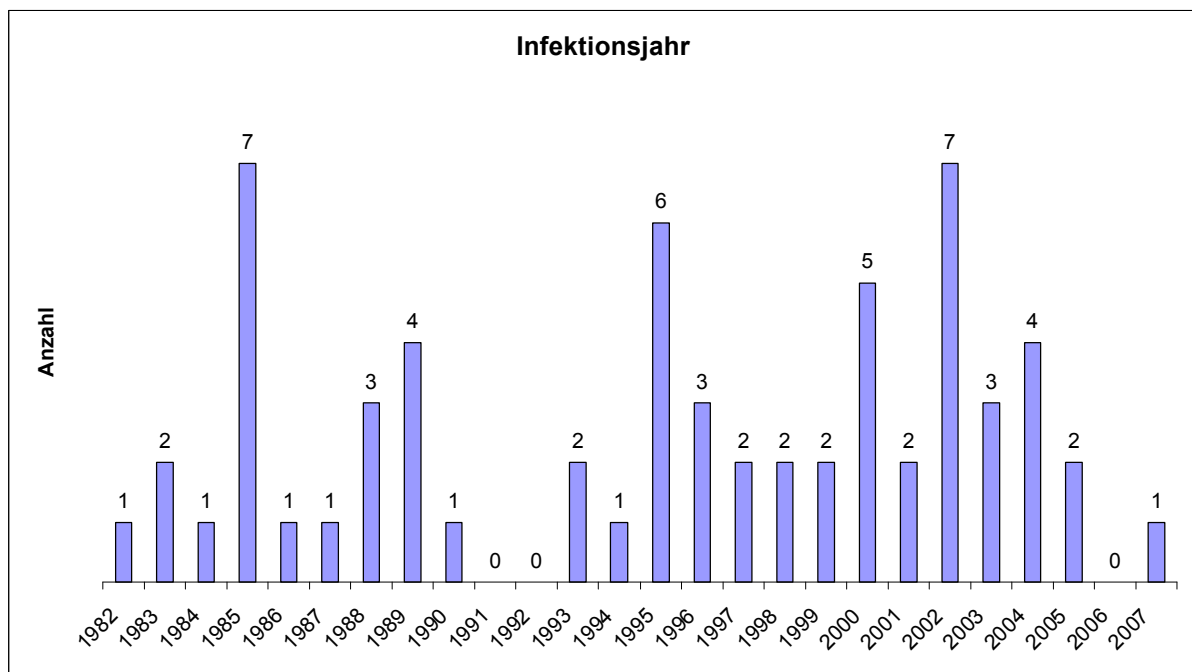


Abb. 6: Anamnestisches Infektionsjahr

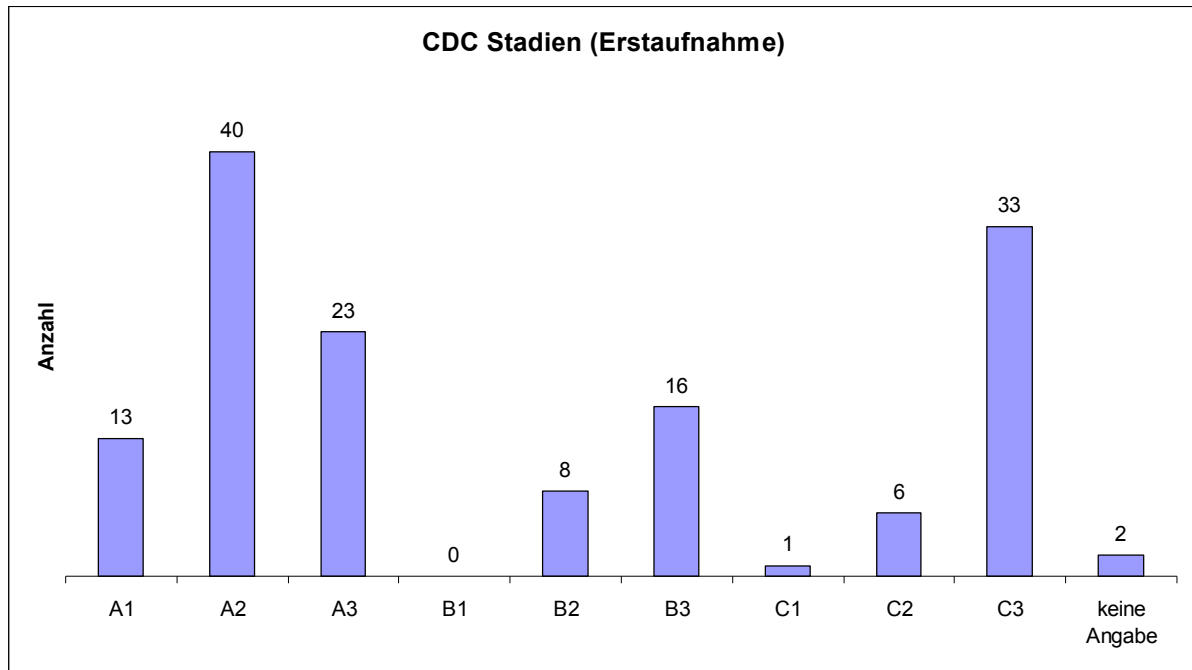


Abb. 7: CDC Stadien bei Erstaufnahme

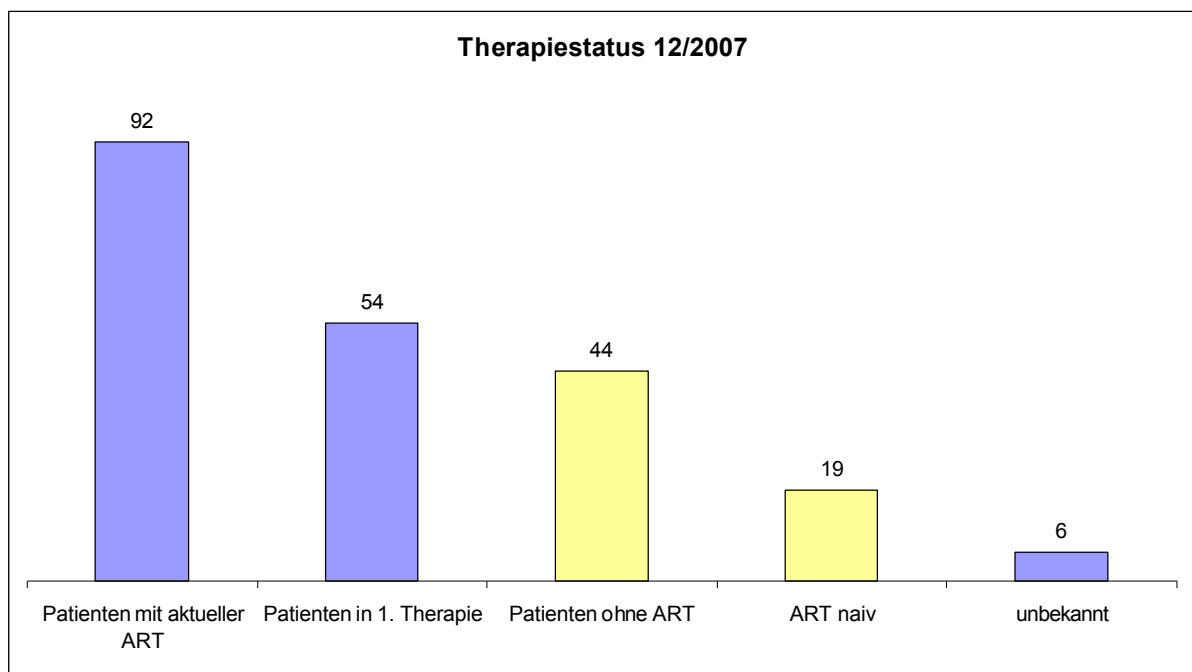


Abb. 8: Therapiestatus 12/2007

3.5 Tabellen

Nationalität	
Deutschland	124
Karibik	0
Lateinamerika	0
Nord-Afrika/mittlerer Osten	0
Nordamerika	1
Ost-Asien/Pazifik	1
Ost-Europa	1
subsaharisches Afrika	5
Süd-/Südost-Asien	4
West-Europa	2
Zentral-Europa	4

Tab. 3: Nationalität der Patienten

Infektionsland	
Australien/Neuseeland	0
Deutschland	90
Karibik	0
Lateinamerika	1
Nord-Afrika/mittlerer Osten	1
Nordamerika	0
Ost-Asien/Pazifik	8
Ost-Europa	4
subsaharisches Afrika	11
Südost-Asien	4
West-Europa	5
Zentral-Europa	0
Unbekannt	18

Tab. 4: Land, in dem sich die Patienten die Infektion zuzogen

Infektionsweg	
MSM	46
i.v. Drogengebrauch	6
Hämophilie	0
Bluttransfusion	11
Berufliche Exposition	0
heterosexuelle Kontakte	55
Hochprävalenzgebiet	1
prä-/perinatale Infektion	0
sonstige Infektionswege	0
Unbekannt	25
Risiko nicht erhoben	4

Tab. 5: Infektionsweg (Mehrfachangaben waren möglich)

Therapieregime (12/2007)	
Triple-Nuk	6
NNRTI-basiert	51
PI-basiert	23
andere	12

Tab. 6: Therapieregime (Stand 12/2007)

Therapieerfolg (Therapiedauerzeit > 6 Monate)	Patienten mit Viruslast < 40	Patienten gesamt
Zum 01.07.2005	60	75
Zum 01.07.2007	66	73
Zu beiden Stichtagen ohne Therapiewechsel	41	
Zu beiden Stichtagen mit Therapiewechsel	13	

Tab. 7: Erfolgreiche Virussuppression nach einer Therapiedauerzeit von mindestens 6 Monaten

Gründe für Therapiewechsel bei erfolgreicher Virus-suppression zu beiden Stichtagen	
Lipodystrophie	1
Stuhlverhalten	1
Sonstiges	1
Unbekannt	10

Tab. 8: Gründe für Therapiewechsel bei Patienten mit erfolgreicher Virussuppression zu beiden Stichtagen

Gründe für Therapiewechsel in der gesamten Kohorte	
Begleiterkrankungen	6
Lipodystrophie	5
Unerwünschte Arzneiwirkung	5
Stuhlverhalten	4
Schlafstörung/Träume	2
Leukopenie	2
Viruslastanstieg	1
Schwindel	1
Lipoatrophie	1
Exanthem	1
Psychotrope Nebenwirkungen	1
Sonstiges	15
unbekannt	37

Tab. 9: Gründe für Therapiewechsel in der gesamten Kohorte

4. Diskussion

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1 Geschlechterverteilung

In der Regensburger Kohorte waren im Jahr 2007 77% der Patienten männlich und 23% weiblich. Im Vergleich dazu waren von 59.000 Menschen, die in ganz Deutschland 2007 mit HIV leben, 83% männlich, 17% weiblich und es gab 350 infizierte Kinder unter 15 Jahren. Dies entspricht in etwa der Geschlechterverteilung in Regensburg, wobei der Frauenanteil in Regensburg minimal höher ist. In Deutschland ist HIV eine Erkrankung, die hauptsächlich unter Männern, die Sex mit Männern haben, übertragen wird. 2007 wurden 56,1% der positiven HIV-Antikörpertests bei MSM gemeldet, geschätzt fanden 72% der Neuinfektionen über diesen Übertragungsweg statt. [10,12,19]

Weltweit gesehen ist der Frauenanteil erheblich größer. Unter den Erwachsenen ist ein Anstieg der HIV-infizierten Frauen von 42% im Jahr 1990 auf 48% 2006 und 50% 2007 zu verzeichnen. Der Frauenanteil ist von Region zu Region sehr unterschiedlich: in subsaharischen Afrika waren 61% weiblich, in der Karibik 43%, in Asien, Osteuropa und Lateinamerika etwa 26%. Von den 33,2 Millionen Menschen, die 2007 mit HIV lebten, betrug der Anteil von Frauen und Männern jeweils 15,4 Millionen (46%) und 2,5 Millionen (8%) Kinder unter 15 Jahren. [4,11]

4.1.2 Demographie

Die Altersverteilung der Regensburger Kohorte ist relativ identisch mit der Altersverteilung der alten Kompetenznetz Kohorte¹. Am stärksten vertreten waren in beiden Patientenpools die 40–49jährigen mit 41,5% bzw. 41,6%. Die Gruppe der 30–39jährigen war in Regensburg mit 30,9% etwas stärker vertreten, deutschlandweit 26,9%. Der Altersklasse 25–29 Jahre gehörten in Regensburg 2,8%, in Deutschland 4,4%, der Altersklasse 20–24 Jahre in Regensburg 0,7%, in Deutschland 1,1% an. In Regensburg war kein Studienteilnehmer unter 19, deutschlandweit waren 0,1% zwischen 15 und 19 Jahren. Zu den Patienten 50–59 Jahre zähl-

¹ 2007 wurde die nationale Kohorte des Kompetenznetzes HIV/AIDS verkleinert, alte Kompetenznetz Kohorte bezieht sich auf die Zeit 2004–2007, vgl. 2.1.5 Aktueller Stand des Kompetenznetzes HIV/AIDS

ten in Regensburg 16,9%, in Deutschland 16,3%, über 59 Jahre waren in Regensburg 7,0% und deutschlandweit 9,5%. [17]

In Regensburg gab es in der Studienkohorte keinen Ausbruch des Vollbilds AIDS und keinen Todesfall zu verzeichnen. Bundesweit erkrankten 2007 647 Menschen an AIDS. 461 Personen verstarben infolge ihrer HIV-Infektion, damit ist die Sterblichkeitsrate weiter rückläufig. Die antiretrovirale Therapie ermöglicht den HIV-Patienten heute eine durchschnittliche Lebenserwartung von 50 Jahren, 1997 lag das Sterbealter noch bei 42 Jahren. [10,21]

„Die HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung ist [...] in der Bevölkerung sehr ungleich verteilt und führt daher regional - und hier in bestimmten Altersgruppen - zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität.“ (Marcus und Starker, 2006: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 31 – HIV und AIDS). Aufgrund einer größeren Anonymität u. a. kann man sexuelle Freiheit in Metropolen besser ausleben. Dies führt traditionell zu einem höheren Auftreten von sexuell übertragbaren Krankheiten in Großstädten und somit auch zu einem Stadt-Land-Gefälle der HIV-Prävalenz. Insbesondere in den „Schwulenmetropolen“ Berlin, Hamburg, München, Köln und Frankfurt findet sich eine höhere HIV-Prävalenz in der Bevölkerung. [3,20,18]

4.1.3 Nationalität

Der Anteil der deutschen Patienten ist in der Regensburger Studie mit 87% enorm hoch, obwohl im Kreis Regensburg mit 9,7% Bevölkerungsanteil relativ viele Ausländer leben. Deutschlandweit waren im Jahr 2007 55% der HIV-Positiven deutsch und der Ausländeranteil in der Bevölkerung betrug 8,8%. Aus dem Afrika südlich der Sahelzone stammten 4% der Regensburger Kohortenteilnehmer und 12% in ganz Deutschland. Die Nationalitäten Zentraleuropa, Süd- und Südost-Asien, Zentral-, West- und Osteuropa waren mit 1–3% in Regensburg und Deutschland relativ gleich stark vertreten. [13,23,24]

Aus dem Afrika südlich der Sahara stammt ein geringer Anteil der in Deutschland lebenden Bevölkerung. Der Prozentsatz der HIV-Infizierten, die aus diesem Gebiet in Deutschland leben, ist dafür verhältnismäßig hoch. 68% aller HIV-Betroffenen leben im subsaharischen Afrika. Das südliche Afrika wird auch als das „Epizentrum“ der HIV-Epidemie bezeichnet, die HIV-Prävalenz unter schwangeren Frauen wird zwischen 25% und 30% angegeben. Die

Wahrscheinlichkeit, dass eine Person aus diesem Gebiet mit dem Virus infiziert ist, ist also verhältnismäßig hoch. Die Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet wurde 2007 als dritthäufigstes Infektionsrisiko angegeben. [10,11,23]

Im globalen Vergleich ist der Anteil der in Deutschland lebenden HIV-Kranken mit 0,17% sehr gering. Aber auch im westeuropäischen Vergleich weist Deutschland eine niedrige HIV-Prävalenz auf. Dies ist auf die früh begonnenen und effektiv durchgeführten Präventionsmaßnahmen zurückzuführen. Bereits 1985 startete die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) ihre Kampagnen gegen HIV/AIDS. Das zentrale Anliegen der HIV/AIDS-Bekämpfungsstrategie der Bundesregierung ist „Die Verhinderung von HIV-Neuinfektionen sowie von Infektionen mit anderen STD und eine weitere Optimierung des Beratungs- und Behandlungsangebots“ (BZgA, 2007) auf nationaler und kommunaler Ebene. Diese Erfahrungen in der AIDS- und STI-Prävention sollen auch in anderen Ländern, wo die HIV-Epidemie mit ungebremster Dynamik verläuft, genutzt werden. [11,12,20,22]

4.1.4 Infektionsland

63% der Kohortenteilnehmer zogen sich ihre Infektion in Deutschland zu. Von denen, die sich im Ausland infizierten, geschah dies bei 8% in Afrika südlich der Sahara, 67,7% der HIV-Kranken weltweit leben dort. 6% infizierten sich in Ost-Asien/Pazifik, dort leben 2,6% der HIV-Positiven insgesamt. In West-Europa infizierten sich 4% der Regensburger Patienten, es leben 2,3% der HIV-positiven Weltbevölkerung dort. 3% haben ihre Infektion aus Süd- und Südost-Asien, wo 12% der weltweit Betroffenen leben. 3% der Studienteilnehmer infizierten sich in Ost-Europa, wo eine HIV-Quote von 4,8% vorliegt. 1% der Regensburger Patienten hat die Infektion aus Lateinamerika, wo etwa 4,8% der HIV-positiven Bevölkerung leben. 1% der Infektionen in Regensburg kommt aus dem mittleren Osten und Nord-Afrika, mit 1,1% der HIV-Infizierten. [11]

Einen Zusammenhang zwischen HIV-Prävalenz im Infektionsland und Anzahl der aus diesem Land stammenden Infektionen gibt es nur im subsaharischen Afrika. Aufgrund der hohen HIV-Inzidenz in Süd- und Südost-Asien hätte man vermuten können, dass mehr Infektionen aus dieser Region stammen. Überraschend viele Regensburger Patienten infizierten sich in Ost-Asien/Pazifik, wo eine geringe HIV-Quote in der Bevölkerung vorherrscht.

Durch die zunehmende Mobilität und eine stetig steigende Zahl an Auslandsreisen erschließen sich vor allem für den „Reiseweltmeister“ Deutschland immer mehr Infektionsquellen. Ziel der Reisen sind häufig Länder mit einem rasanten Anstieg der HIV-Infektionen wie Südost-Asien (Thailand), Karibik und das Afrika südlich der Sahelzone. Auch Einwanderer und Wanderarbeiter tragen einen Teil zu den in Deutschland diagnostizierten HIV-Fällen bei. Etwa die Hälfte der heterosexuell übertragenen Neuinfektionen wurde aus einem anderen Land, vor allem aus Hochprävalenzgebieten, eingeführt. Somit beeinflusst die ungünstige Entwicklung der HIV-Epidemie in anderen Ländern entscheidend den Epidemieverlauf in Deutschland. [11,19,22]

4.1.5 Infektionsweg

Die HIV-Infektionen der Regensburger Studienteilnehmer wurden zu 39% über heterosexuelle Kontakte übertragen. In der alten Kompetenznetz Kohorte wurden nur 17,3% der Infektionen auf diesem Weg übertragen. Der häufigste Infektionsmodus in Deutschland mit 61,3% war über Männer, die Sex mit Männern haben; dies gaben in Regensburg jedoch nur 34% an. 8% der Regensburger wurden bei Bluttransfusionen infiziert, deutschlandweit ist dies nur bei 1,2% die Ursache. Intravenöser Drogengebrauch wird von 4% als Übertragungsweg angegeben, ist im gesamten Deutschland für 7% die Ursache der Infektion. Bei 18% der Studienteilnehmer und bei 9,6% der gesamten Kohorte erfolgte keine Angabe zum Infektionsweg. 5,1% der in der deutschen Kohorte erfassten HIV-Infizierten stammen aus einem Hochprävalenzgebiet. [17]

Der erhebliche Unterschied in den Zahlen beim homosexuellen Übertragungsrisiko könnte darin begründet liegen, dass Regensburg ein ländliches Profil zeigt. Ein weiterer Grund könnte in einer unvollständigen Anamnese liegen. Der hohe Anteil an Patienten, die keine Angabe machten, deutet auf einen nicht offenen Umgang mit möglichen Expositionsrisiken hin. Das Infektionsrisiko „Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet“ wurde in Regensburg bei keinem Patienten angegeben, tatsächlich stammen 5 Patienten aus dem subsaharischen Afrika, 4 aus Süd- und Südostasien und 1 aus Osteuropa (vgl. 4.3 Nationalität). Überdurchschnittlich häufig erklärten Patienten über eine Bluttransfusion infiziert worden zu sein, diese Angaben wurden jedoch nicht verifiziert. Seit 1985 werden in Deutschland alle Blutspenden auf HIV-Antikörper getestet. [5,19]

Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten stellten schon seit Beginn der Epidemie die Hauptrisikogruppe in Deutschland dar. Die Zahl der HIV-Neudiagnosen unter MSM hat sowohl 2006 als auch 2007 überproportional zugenommen. Die Zunahme der Neuinfektionen beruht auf einer besseren Datenqualität der Statistiken, auf vermehrter Testdurchführung und auf einer tatsächlichen Zunahme der HIV-Neuinfektionen. Einen wichtigen Katalysator für die tatsächliche Vermehrung der Neuinfektionen stellt die in den letzten Jahren aufgetretene Syphilisepidemie unter MSM dar. Syphilis und andere sexuell übertragbare Krankheiten erhöhen sowohl die Infektiosität als auch die Empfänglichkeit gegenüber dem HI-Virus. [10]

Heterosexuell übertragene HIV-Infektionen werden in der Regel am spätesten diagnostiziert. Angaben zum Infektionsrisiko des Partners fehlen häufig oder sind dem Betroffenen auch nicht bekannt. Es fällt auf, dass die Zahl der Männer, die diese Infektionsquelle angeben, überwiegt. Es kann daher angenommen werden, dass sich einige Männer in Wirklichkeit auf einem anderen Übertragungsweg infiziert haben. [3,10]

4.1.6 Infektionsjahr

Vermutlich begann das Virus sich Ende der 70er Jahre in Deutschland auszubreiten. Zunächst kam es zu einem raschen Anstieg der HIV-Infektionen vor allem in den Risikogruppen Männern, die Sex mit Männern haben und Konsumenten intravenös injizierter Drogen. In der Regensburger Studie fehlt dieser rasante Anstieg. Die Zahl der Neuinfektionen in den 80ern verlief relativ konstant mit einer Spitze 1985. Die ersten HIV-Antikörper-Tests kamen 1984 auf. Zwischen HIV-Infektion und –Diagnose liegt ein individuell unterschiedlich langer Zeitraum, die Zahlen der deutschen Bevölkerung spiegeln nicht die tatsächliche HIV-Inzidenz, sondern eine Mischung aus frischen und länger zurückliegenden erstmalig diagnostizierten Infektionen wieder. Die Regensburger Kohorte wurde nach dem vermuteten Infektionsjahr befragt, allerdings erfolgte bei 56% keine Angabe. [4,19]

Als Mitte der 80er der Erreger und seine Übertragungswege bekannt wurden, begannen Menschen mit einem durch ihren Lebensstil bedingt erhöhtem Risiko ihr Verhalten zu ändern und sich zu schützen. Als Folge könnte ein Rückgang der Neuinfektionen in Risikogruppen festgestellt werden. Jedoch fanden neuerdings viele Infektionen innerhalb fester Partnerschaften statt, wo sich konsequenter Kondomgebrauch nicht im selben Ausmaß durchsetzte wie außerhalb fester Partnerschaften. Zusätzlich stieg die HIV-Prävalenz in vielen anderen Ländern und

parallel dazu auch bei Immigranten und Fernreisenden. Gesamt betrachtet ging die Zahl der Neuinfektionen in Deutschland deutlich zurück und stabilisierte sich bis Anfang der 90er. Dagegen stieg in Regensburg die Zahl der Infektionen Ende der 80er an, 1991 und 1992 erfolgte keine Infektion. [4,19]

Zwischen 1993 und 2000 stabilisierten sich die Infektionszahlen in Regensburg auf einem leicht höheren Niveau als während der 80er Jahre. Deutschlandweit wurde in den 90er Jahren eine annähernd konstante Zahl von 2.000 Neuinfektionen jährlich verzeichnet, die zur Jahrtausendwende hin leicht anstieg. Der Hintergrund für den Anstieg ist, dass sich die Behandlungsmöglichkeiten für HIV drastisch verbesserten und die Krankheit somit ihre abschreckende Wirkung ein Stück weit verlor. Dies führte zu einer vermehrten Bereitschaft, HIV-Tests durchführen zu lassen, aber auch zu einem Nachlassen des Schutzverhaltens – beides führt zu einem Anstieg der HIV-Inzidenz. [4,19]

Zwischen 2000 und 2006 stieg die Zahl der Neuinfektionen, besonders unter Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, weiter stetig an. Aufgrund der Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente wurde die „hit hard and early“ - Devise in der Therapie abgelegt, wodurch die Viruslast und die Infektiosität der Patienten wieder anstiegen. Zum anderen kamen in der MSM-Population neue, gefährliche Trends wie das „Serosorting“ auf. Hierbei verabredet man sich beispielsweise via Internet zu ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einem Partner, der angeblich den gleichen HIV-Status aufweist. Ferner breiten sich andere sexuell übertragbare Krankheiten wieder vermehrt aus. Auch in Regensburg infizierten sich seit dem Jahr 2000 wieder mehr Menschen mit HIV. [4,19]

Bis zum Jahr 2005 könnte man sagen, dass die Zahl der Neuinfektionen in Regensburg sich leicht zeitverzögert zum Trend in Deutschland verhält. Ab 2005 sinkt die Zahl in Regensburg, wohingegen sie in Deutschland weiter leicht ansteigt. Seit 2007 scheint sich die Infektionsrate in Deutschland auf 3.000 Neuinfektionen pro Jahr zu stabilisieren, ein im Vergleich zu den 90er Jahren wesentlich erhöhter Wert. [4,19]

4.1.7 CDC-Stadien bei Erstaufnahme

Bei mehr als der Hälfte (53,5%) der Regensburger Studienteilnehmer erfolgte eine frühe Diagnose in der CDC-Klasse A. 16,9% wurden in der klinischen Kategorie B und 28,1% in

der Kategorie C in die Kohorte eingeschlossen, bei 1,5% erfolgte keine Angabe. Im Vergleich zur alten Kohorte des Kompetenznetzes fand eine Aufnahme im Erkrankungsstadium A bei 33,6%, im Stadium B bei 40,1% und in der Klasse C bei 26,2% statt.

Die CDC-Klassifikation dient einerseits als epidemiologisches Instrument. Bestimmte Krankheiten stellen in manchen Regionen eine charakteristische opportunistische Infektion dar, in anderen Gegenden kommen sie jedoch absolut selten vor. Beispielsweise findet man Histoplasmose in Amerika häufig, in Europa äußerst selten. Auch kommen manche Krankheiten vermehrt in bestimmten Risikogruppen vor, wie das Kaposi-Sarkom bei homo- oder bisexuellen Männern. [1,5,25,26,27]

Zum anderen ist die Klassifikation ein hilfreiches Instrument zur Einschätzung der individuellen Situation bezüglich Infektionsstadium und Krankheitsverlauf. Auf ihrer Basis werden Entscheidungen zur Therapie getroffen. Symptomatische Patienten erhalten prinzipiell ein initiales Therapieregime. Bei asymptomatischen Patienten ist die Frage nach dem optimalen Behandlungsbeginn nicht letztlich geklärt, ein Abfallen der CD4-Zellen unter 200/ μ l Blut soll aber unbedingt vermieden werden. [28]

4.1.8 Therapiestatus

Der Therapiestatus der Patienten der alten Kompetenznetzkoohorte im Vergleich zur Regensburger Kohorte ist enorm unterschiedlich: Keine Therapie erhielten in der alten Kompetenznetzkoohorte 12,3% und in der Regensburger Kohorte 30,9% der Studienteilnehmer. In der Initialtherapie befanden sich in der gesamten Kohorte 3,8%, in Regensburg 38%. Diese große Differenz könnte sich damit erklären, dass der Krankheitsverlauf der Regensburger Patienten noch nicht so weit fortgeschritten war. In den Krankheitsstadien A1 und A2 befanden sich 37,3% der Regensburger Patienten (vgl. 4.1.7 CDC-Klassifikation bei Erstaufnahme). Bei ART-naiven Patienten verhält sich die Verteilung in den beiden Kohortengruppen ähnlich: 13,4% der Regensburger und 16,1% der deutschlandweiten Studienteilnehmer waren ART-naiv. [17,62]

Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhalten, sind in der Regel asymptomatisch und weisen eine CD4-Zellzahl über mindestens 200/ μ l und eine geringe Viruslast auf. Es gibt aber auch Patienten, die keine Therapie wünschen oder eine Therapiepause einlegen. Gründe hier-

für sind Unverträglichkeiten der Medikamente, Langzeittoxizitäten und mangelnde Compliance. [5,28]

Die Primärtherapie stellt eine entscheidende Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf dar. „Die Chance einer dauerhaften Virussuppression ist hier am größten.“ (Hoffmann, 2008). Je mehr Vorbehandlung ein Patient erhalten hat, umso schwieriger wird es, eine vollständige Virusunterdrückung zu erreichen. Aus diesem Grund sollte die Initialtherapie sorgfältig ausgewählt werden. Ein Therapiewechsel wird beim Auftreten eines Therapieversagens, das meist auf die Entwicklung von Resistenzen zurückzuführen ist, und bei ausgeprägten unerwünschten Arzneimittelwirkungen notwendig. [2,5,28]

4.2 Beschreibung der Therapieregimes

4.2.1 Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

Die nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren waren die ersten Medikamente in der HIV-Therapie. Zidovudin wurde 1987 zugelassen, es besteht somit eine langjährige Erfahrung mit dieser Substanzklasse. Als Vorteile sind die einfache Einnahme und das geringe Interaktionspotential mit anderen Medikamenten zu nennen. Beschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Symptome treten häufig auf. Lipoatrophie, Myopathie, Polyneuropathie, Steatosis hepatitis und erhöhte Lipid- und Laktatspiegel sind Langzeitnebenwirkungen. Einige dieser Langzeitnebenwirkungen lassen sich über die mitochondriale Toxizität erklären. Die künstlichen Nukleotide konkurrieren mit den physiologischen. Sie werden nicht nur zum Zusammenbau neuer HI-Viren verwendet, sondern auch in die DNA der Mitochondrien integriert. „Der Einbau von falschen Nukleotiden bei der Reduplikation mitochondrialer DNA führt zur Degeneration dieser Zellorganellen“ (Salzberger, 2004). [2,5]

4.2.1.1 Triple-Nuk-Regime

Aufgrund der mitochondrialen Toxizität kommen antiretrovirale Therapien, die ausschließlich aus Nukleosid-/Nukleotidanaloga bestehen, nur noch in Einzelfällen zum Einsatz. Gründe hierfür sind Unverträglichkeit der anderen Präparatgruppen, Interaktionen mit Medikamenten oder zusätzliche Erkrankungen. Die virologische Effektivität der Triple-Nuk-Regime bleibt hinter der Kombination mehrerer Substanzklassen zurück. Vorteile dieser Therapie sind

wenige Interaktionen mit anderen Medikamentenfamilien, geringe Pillenzahl und im Fall einer Resistenzbildung stehen noch alle anderen antiretrovirale Wirkstoffe für Folgetherapien zur Verfügung. In der Regensburger Kohorte erhielten zum Ende der Studie 6 Patienten Triple-Nuk-Regime. [2,5,28,29]

Das Regime Zidovudin/Lamivudin/Abacavir wurde in mehreren Studien untersucht und wird in den Deutsch-Österreichischen Therapieleitlinien in Kategorie B „im Allgemeinen ratsam“ eingestuft. Die Präparate sind auch als Fixkombination Trizivir erhältlich. Die virologische Potenz von Trizivir konnte mit den ungeboosterten Proteaseinhibitor-Regimen noch mithalten, doch die Effektivität der geboosterten PIs verdrängte das dreifache Nukleotidanaloga. Gulick verglich die antiretrovirale Regime Zidovudin/Lamivudin mit Abacavir, Zidovudin/Lamivudin mit Efavirenz und Zidovudin/Lamivudin mit Abacavir und Efavirenz an therapie-naiven Patienten. Bei den Patienten, die Zidovudin/Lamivudin/Abacavir erhielten, kam es häufiger und nach kürzerer Zeit zu virologischem Versagen. Das Data and Safety Monitoring Board des NIAID empfahl sogar eine Beendigung dieses Studienarms. Die Kombination Zidovudin/Lamivudin/Tenofovir ist nicht so intensiv erforscht, gilt nach den Deutsch-Österreichischen Therapieleitlinien jedoch als Alternative zu Trizivir. [5,28,29,30]

4.2.1.2 Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren als Basis für andere Regime

Heutzutage stellen die NRTIs die Basis aller klassischen ART-Regime. Als so genanntes „Backbone“ oder Rückgrat der Therapie dienen zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga, die mit einem nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitor oder einem Proteasehemmer kombiniert werden. In der Regensburger Kohorte erhielten zuletzt 74 Patienten eine Dreifachkombination mit 2 nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren.

Die Effektivität der Virusunterdrückung dieser Kombinationen wurde von Bartlett untersucht. 14.264 therapie-naive Patienten wurden eingeschlossen und erhielten als Therapie 2 Nukleosidanaloga mit entweder einem PI, einem NNRTI, einem weiteren NRTI oder einem geboostertem PI. Die Virusunterdrückung unter die Nachweisgrenze war in den PI/r- und NNRTI-Armen signifikant besser. Die momentan gültigen Leitlinien zur HIV-Therapie wurden mit dieser Studie bestätigt. [5,28,32]

Tenofovir mit Emtricitabin oder Lamivudin erzielte in randomisierten Studien gute Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit. Vorteilhaft ist die einfache Applikation von einmal täglich. Pozniak kam in einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen den Präparaten Tenofovir/Emtricitabin mit Efavirenz und Zidovudin/Lamivudin mit Efavirenz an therapienaiven Patienten zu dem Schluss, dass die erstgenannte Kombination bessere Erfolge hinsichtlich der Unterdrückung der HI-Viruslast und dem Ansteigen der CD4-Zellen erzielt. In einer anderen Studie konnte Moyle offen legen, dass lipotrophe Nebenwirkungen nach Umstellung auf Tenofovir (und Abacavir) rückläufig waren. 105 Patienten, die ein erfolgreiches Therapieregime mit thymidin-analogen Nukleosidanaloga erhielten, wurden umgestellt. In beiden Gruppen reduzierte sich das Körperfett und die Viruskontrolle verlief gleich erfolgreich. Bei der Gabe von Tenofovir verbesserten sich auch die Blutfettwerte. [5,28,33,34]

Auch in einer 2008 erschienenen doppelt-blind, randomisierten Studie stellten sich gute Erfolge vor allem bei Patienten mit hohen Viruslasten für Tenofovir/Emtricitabin dar. Die 1.858 Patienten erhielten entweder 1. Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin und Placebo für Abacavir/Lamivudin, 2. Efavirenz/Abacavir/Lamivudin, Placebo für Tenofovir/Emtricitabin, 3. Atazanavir/r/Tenofovir/Emtricitabin, Placebo für Abacavir/Lamivudin oder 4. Atazanavir/r/Abacavir/Lamivudin, Placebo für Tenofovir/Emtricitabin. Neben der schlechten Suppression der Virus-RNA kam es bei Patienten mit hohen Viruslasten auch zu Nebenwirkungen, wie dem Anstieg der Lipidwerte. Diese Patienten sollten die Studie beenden, für Patienten mit niedrigen Viruslasten wurden bei selbiger Therapie keine Bedenken geäußert. Bei der Einnahme von Abacavir kann es zu Hypersensitivitätsreaktionen bei genetisch prädisponierten Menschen kommen. Aus diesem Grund sollte vor der Abgabe dieses Medikaments ein HLA-Test vorgenommen werden. Wie oben bereits erwähnt hat Abacavir einen positiven Einfluss auf Lipoathrophie. [5,28,34,35,36]

4.2.2 Therapieregime aus einem nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) plus 2 nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Diese antiretrovirale Kombination wird allgemein als sehr wirksam gewertet und vor allem auch als Initialtherapie empfohlen. Sie zeichnet sich durch ein hohes antivirales Potential, gute Verträglichkeit, geringe Toxizität und einfache Applikation aus. Als Nebenwirkungen sind besonders kutane Reaktionen und Lebertoxizität zu nennen. Bei der Therapie mit NNRTIs kann es rasch zur Bildung von Resistenzen gegen die gesamte Stoffklasse kommen. Chemisch

gesehen weisen alle nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer eine andere Struktur auf, sie greifen jedoch alle an der selben Substratbindungsstelle des HI-Virus an. Aus diesem Grund reicht eine einzige Mutation am Reverse Transkriptase-Gen, um die umfassende Resistenz auszulösen. [2,5,28,29]

Es hat sich jedoch gezeigt, dass mit NNRTIs in Verbindung mit NRTIs eine sehr effektive Therapie durchgeführt werden kann. Bei ART-naiven Patienten sind die nichtnukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren bezüglich der Virussuppression unter die Nachweisgrenze, der Zeit bis zum virologischen Versagen und Langzeitwirksamkeit den Proteasehemmern mindestens gleichwertig. In einer Studie nach MacArthur wurden zwischen 1999 und 2002 die Regime NNRTI/2NRTIs, PI/2NRTIs und PI/NNRTI/NRTI an therapienaiven Patienten verglichen. Für die Regime NNRTI/2NRTIs und PI/2NRTIs gewann die Studie ähnlich gute Ergebnisse. Von der Dreifachkombination PI/NNRTI/NRTI rät sie für eine Erstlinientherapie ab, in dieser Patientengruppe kam es auch zu den meisten Therapieabbrüchen. Eine „eindeutige Empfehlung“ der Deutsch-Österreichischen Therapieleitlinien gilt für die Substanzen Efavirenz und Nevirapin. In der Regensburger Kohorte wurden 51 Patienten mit Efavirenz oder Nevirapin behandelt. [5,28,39]

Der Wirkstoff Efavirenz ist gut erforscht und schnitt sowohl im Vergleich mit Proteaseinhibitoren als auch mit Nevirapin gut ab. Riddler beschrieb in einer Vergleichsstudie zwischen den Regimen Efavirenz/2NRTIs, Lopinavir/r/2NRTIs und Lopinavir/r/Efavirenz die besten Ergebnisse für die Kombination Efavirenz/2NRTIs bezüglich Wirkung und Verträglichkeit. Bei der Einnahme von Efavirenz kann es zum Auftreten von ZNS-Problemen, kutanen Reaktionen, Gynäkomastie und Fettstoffwechselstörungen kommen. Die Hepatotoxizität ist geringer als bei Nevirapin. In der Schwangerschaft ist dieses Präparat kontraindiziert. [5,28,40]

Nevirapin war vor über 10 Jahren der erste nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Hemmer der auf den Markt kam. Mit einschleichendem Therapiebeginn kann die Inzidenz von Exanthemen reduziert werden. Leberwerterhöhungen treten bei bis zu 20% der Patienten auf. In der 2NN-Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der antiviralen Wirkung zwischen der Therapie mit Efavirenz oder Nevirapin. Die Unterschiede der beiden Präparate lagen im Nebenwirkungsprofil. Eine Kombination der beiden Substanzen führte zu keiner gesteigerten Effektivität sondern zu mehr Nebenwirkungen. Zu diesem Ergebnis kamen auch einige andere repräsentative Untersuchungen. Aus diesem Grund sollten bei der Entscheidung

Efavirenz oder Nevirapin die Nebenwirkungsprofile und patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden. [5,41,42]

4.2.3 Therapieregime aus einem Proteaseinhibitor (PI) plus 2 nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren

Dieses Regime eignet sich zur Primärtherapie und auch bei Patienten mit hochvirämischer HIV-Infektion. Durch die Zugabe von Ritonavir (Boostern) wird die Effektivität der Proteaseinhibitoren enorm gesteigert. Auch die Ausbildung von Kreuzresistenzen wird durch die Kombination mit Ritonavir minimiert. Heutzutage werden bis auf Nelfinavir alle PIs geboostert. Nachteilig sind die hohe Anzahl an einzunehmenden Tabletten, gastrointestinale Nebenwirkungen, Lipodystrophie, Dyslipidämie und Interaktionen mit anderen Medikamenten. Für die Substanzen Liponavir/r, Fosamprenavir/r, Atazanvir/r und Saquinavir/r gilt nach den Deutsch-Österreichischen Therapieleitlinien eine „eindeutige Empfehlung“. [2,5,28,29]

Lopinavir/r hat sich als sehr wirksam erwiesen und ist zur Zeit der meist verschriebene Proteaseinhibitor. Er zeigt eine geringe Tendenz zur Ausbildung von Resistenzen und kann selbst bei Resistenzen gegen andere Proteasehemmer erfolgreich eingesetzt werden. Ein Problem stellen die gastrointestinalen Nebenwirkungen, Lipodystrophien und Dyslipidämien dar. In neueren Studien ist, wie oben beschrieben, Lopinavir/r in seiner therapeutischen Wirkung anderen geboosterten PIs nicht überlegen, wirkte sich jedoch schlechter auf die Blutfette aus. In der Studie von Riddler (siehe oben) schnitt Lopinavir/r im Vergleich mit Efavirenz bezüglich Effizienz und Verträglichkeit schlechter ab. [2,5,40,43,45]

Nelfinavir gilt als alternativer Proteaseinhibitor, er wird nach den Deutsch-Österreichischen Therapieleitlinien als „vertretbar“ graduiert. Eine Boosterung mit Ritonavir bringt bei diesem Präparat keine Vorteile. Die häufigste Nebenwirkung von Nelfinavir sind Diarrhöen. Das Medikament wurde lange Zeit häufig eingesetzt, zeigte sich dann aber im Vergleich zu anderen PIs und NNRTIs weniger potent. 2002 verglich Walmsley das damals neue Medikament Lopinavir mit Nelfinavir. Die Patienten, die maximal 14 Tage antiretroviral vortherapiert waren, erhielten entweder Lopinavir/r mit einem Nelfinavir Placebo oder Nelfinavir mit einem Lopinavir/r Placebo, beide Kombinationen mit Stavudin/Lamivudin. Lopinavir/r war Nelfinavir in seiner antiviralen Aktivität überlegen und es wurden weniger

resistente Mutationen des HI-Virus gefunden, beide Substanzen wurden gut toleriert. [2,5,28,47,48]

Ritonavir kommt aufgrund seiner schlechten Verträglichkeit nicht mehr als alleiniger Proteasehemmer zum Einsatz. Als Nebenwirkungen treten starke Störungen des Magen-Darm-Traktes und periorale Parästhesien auf. Ritonavir hemmt das Cytochrom P450-System. Dadurch entstehen zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten. Dieser Effekt kann aber auch dazu benutzt werden, die Bioverfügbarkeit anderer Proteaseinhibitoren zu steigern. In den dafür benötigten kleinen Dosen wird die Substanz besser vertragen. Zudem wird von dem geboosterten Medikament eine geringere Menge benötigt, was zu einer Reduktion der Nebenwirkungen führt. [2,5]

4.2.4 Andere Therapieregime

4.2.4.1 Mehrfachkombinationen

Kann mit den konventionellen Dreifachkombinationen keine ausreichende Virussuppression erreicht werden, wird die Therapie intensiviert. Dies ist nötig, wenn Resistenzen gegen mehrere Substanzklassen bestehen. Für diese Salvage-Therapien gibt es die Möglichkeiten entweder mehr Einzelsubstanzen oder mehr Wirkstoffklassen einzusetzen. Um die Entstehung weiterer Resistenzen zu vermeiden sollte unbedingt versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Therapien aus 4 bis 5 Präparaten erhielten 8 Teilnehmer der Regensburger Kohorte 2007. Darunter 5 Kombinationen mit mehreren Einzelsubstanzen aus den herkömmlichen Wirkstoffgruppen und 3 mit der zusätzlichen Stoffklasse Fusionsinhibitor. In der POWER-Studie wurde vorthera-pierten Patienten mit einem optimierten Hintergrundregime zusätzlich Darunavir/r verabreicht. Es wurden gute Ergebnisse bezüglich Effektivität und Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Proteaseinhibitoren erzielt. [5,28,59]

4.2.4.2 Therapieregime mit Fusionsinhibitoren

Enfuvirtid ist der erste Fusionshemmer, der im Mai 2003 in Europa auf den Markt kam. Er ist nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und zudem sehr teuer. Das große Peptid muss zweimal täglich subkutan injiziert werden, sehr häufig entstehen Hautprobleme an der Einstichstelle. Weitere Nebenwirkungen sind Schlaflosigkeit, Depression, Schwindel, Kopfschmerzen, Polyneuropathie, Gliederschmerzen und gastrointestinale Beschwerden. In Studien zeigte sich eine Häufung von bakteriellen Pneumonien und Lymphadenopathien. Enfu-

virtid wird Patienten zusätzlich zur bestehenden, optimierten HAART verabreicht. Nelson untersuchte 2005 in einer Studie die Effektivität von Enfuvirtid, das zusätzlich zum optimierten Regime gegeben wurde versus das optimierte Regime allein an vorbehandelten Patienten. In der Gruppe mit Fusionshemmer wurde die Viruslast stärker unterdrückt und der Anstieg der CD4-Zellen war doppelt so hoch als in der Vergleichsgruppe. Enfuvirtid wurde 2007 bei 3 Regensburger Studienteilnehmern in Kombination mit verschiedenen Nukleosid-/Nukleotidanaloga und Proteaseinhibitoren eingesetzt. [2,5,49]

4.3 Erfolg der antiretroviralen Therapie

Der Erfolg der antiretroviralen Therapie in der Regensburger Kohorte wurde an 2 Stichtagen überprüft. 80,0% der Studienteilnehmer, die zum 01.07.2005 eine Therapielaufzeit von mindestens 6 Monaten aufwiesen, hatten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA Kopien/ml. Zum 01.07.2007 liegt bei 90,4% die Viruslast unter der Nachweisgrenze, ebenfalls mit einer Therapielaufzeit von mindestens 6 Monaten. 48,6% der Kohortenteilnehmer erfüllten die Studienkriterien zu beiden Zeiträumen, von diesen hatten 78,2% eine Viruslast unter der Nachweisgrenze.

In der deutschlandweiten Kohorte fand sich bei 56% der Patienten mit antiretroviraler Therapie eine Viruslast unter der Nachweisgrenze zum 15.09.2007. Bei dieser Datenerhebung wurde nicht berücksichtigt, ob das Therapieregime länger als 6 Monate eingenommen wurde. Im Vergleich lässt sich sagen, dass die Behandlung der Regensburger Patienten sehr erfolgreich verläuft. Ursächlich für die effektivere Virussuppression in der Regensburger Kohorte könnte sein, dass sich viele der Regensburger Studienteilnehmer in einem frühen Krankheitsstadium befinden (vgl. 4.1.7 CDC-Klassifikation bei Erstaufnahme und 4.1.8 Therapiestatus). [63]

Das Hauptziel der antiretroviralen Therapie ist, das Fortschreiten der HIV-Infektion zu stoppen und somit AIDS und Tod zu verhindern. Wichtigstes Kriterium für den Therapieerfolg ist der virologische Erfolg, messbar am Absinken der Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA Kopien pro ml Blut. Unter Therapie kommt es zu einem biphasischen Abfall der Viruslast. In den ersten Wochen sinkt die Plasmavirämie sehr schnell, dann folgt ein längerer Zeitraum, in dem sie nur langsam abnimmt. Nach 3 bis 4 Monaten sollte ein Wert

unterhalb der Nachweisgrenze erreicht sein, bei Patienten mit sehr hoher initialer HIV-RNA kann dies auch bis zu 6 Monate dauern. Sinkt die Viruslast nach 4 Wochen um weniger als 2 log₁₀-Stufen oder ist sie nach 6 Monaten immer noch über der Nachweisgrenze, sollte ein primäres Therapieversagen in Betracht gezogen werden. Ein sekundäres Therapieversagen liegt vor, wenn es nach einem primären Therapieerfolg zu einem Wiederanstieg der Plasmavirämie kommt. [2,5,28]

Der Erfolg der Therapie wird maßgeblich durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine anti-retrovirale Vorbehandlung und daraus resultierende Resistenzen sind eine entscheidende Determinante. Ebenso sind die Compliance, die Medikamentenabsorption, der Metabolismus des Patienten, Interaktionen mit anderen Medikamenten und Koerkrankungen von großer Bedeutung. Ob Patienten, die vor Therapiebeginn eine hohe Viruslast und eine geringe CD4-Zellzahl aufwiesen, ein erhöhtes Risiko für virologisches Therapieversagen haben, ist nicht endgültig geklärt. In einer Studie von Phillips hatte dies bei 3.430 therapienaiven Patienten keinen Einfluss auf den virologischen Erfolg der Therapie. Das Alter der Patienten spielt ebenfalls eine Rolle. Die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ist bei älteren Patienten eingeschränkt. Grabar legte in einer Studie offen, dass, trotz virologisch gutem Ansprechen, die CD4-Zellen bei Patienten über 50 Jahren wesentlich langsamer anstiegen als bei jüngeren. [28,50,51,52]

Maggiolo stellte an einer unselektierten Kohorte fest, dass die Wahrscheinlichkeit für Therapieversagen steigt, wenn 1 Monat nach Therapiebeginn die Viruslast noch über 5.000 Kopien/ml liegt. Anhand der initialen Virussuppression und Immunregeneration kann man den Langzeiterfolg in gewisser Weise abschätzen. Nach den Deutsch-Österreichischen Therapieleitlinien soll die virologische Effektivität der Therapie alle 2 bis 4 Monate kontrolliert werden. Ein kurzfristiger Anstieg der Plasmavirämie auf 50–200 Kopien/ml ist in der Regel nicht mit Therapieversagen und Resistenzbildung assoziiert. Beim Auftreten eines solchen „Blips“ sollten häufigere Kontrollen durchgeführt werden, um einen möglichen Therapiemisserfolg frühzeitig zu erkennen. Erhöht sich die Viruslast auf über 1.000 Kopien/ml, sollte das Therapieregime überdacht werden und nach der Ursache für diese Entwicklung gesucht werden. Es ist zu klären, ob die Medikamente regelmäßig eingenommen werden und es sollte eine Resistenztestung und/oder eine Plasmaspiegelkontrolle erfolgen. [5,28,55]

Nicht bei jedem Patienten kann eine Repression der Viruslast unter die Nachweisgrenze erreicht werden. Eine klinisch signifikante Prognoseänderung ist ab einem Absinken der Viruslast um 0,5–0,7 log₁₀-Stufen anzunehmen. Bei AIDS-Patienten mit hochaktiver antiretroviraler Therapie zeigten sich weniger AIDS-Komplikationen, längeres Überleben und ein immunologischer Erfolg, trotz unvollständiger Virusunterdrückung. [28,54]

Unter dem immunologischen Therapieerfolg versteht man das Zunehmen der CD4-Zellen. Auch hier verläuft der Anstieg biphasisch, nach einer stärkeren Zunahme in den ersten 3 bis 4 Monaten verlangsamt sich die Geschwindigkeit. Ein signifikanter Abfall der CD4-Lymphozyten kann ein Zeichen für Therapieversagen sein. Die Rekonstruktion des Immunsystems erfolgt individuell sehr variabel und steht nicht unbedingt im Zusammenhang mit der Virussuppression. Kaufmann analysierte über 4 Jahre die Immunrekonstruktion an Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und HAART. Die Hauptfaktoren, die einen negativen Einfluss auf den Anstieg der CD4-Lymphozyten hatten, waren Therapiepausen, unzureichende Virussuppression und höheres Alter. Bei CD4-Zellzahlen unter 200/μl kam es häufiger zu opportunistischen Infektionen. [2,5,53]

Opportunistische Infektionen und Malignome sind Zeichen einer klinischen Progression der HIV-Erkrankung und können ebenfalls ein Hinweis auf Therapieversagen sein. Der klinische Therapieerfolg zeigt sich anhand eines asymptomatischen Patienten und ist abhängig von der Virämie und den CD4-Lymphozyten. Der Erfolg der hochaktiven antiretroviralen Therapie ist enorm, Morbidität und Mortalität unter HIV-Infizierten sind drastisch zurückgegangen. Lohse verglich die Lebenserwartung von 3.990 Patienten der dänischen HIV-Kohorte mit 379.872 Personen aus der Allgemeinbevölkerung über 10 Jahre hinweg. Der Unterschied in der Lebenserwartung betrug 30 Jahre, sie konnte bei HIV-Patienten ohne Hepatitis C Infektion jedoch zwischen 2000 und 2005 von 20 auf 38 Jahre nahezu verdoppelt werden. [5,28,56]

4.4 Therapiewechsel

Ein Wechsel der Kombination kann aufgrund von Therapieversagen, akuten Nebenwirkungen, Langzeittoxizitäten, Adhärenzproblemen, Begleiterkrankungen, Medikamenteninteraktionen oder Schwangerschaft notwendig werden. Der Wunsch des Patienten nach Therapievereinfachung ist häufig ausschlaggebend für die Umstellung eines effektiven antiretroviralen

Regimes. Die Gründe für den Wechsel sollten klar, die neue Therapie gut durchdacht sein und die Umstellung von einem erfahrenen Behandler durchgeführt werden. [5,28]

In der Regensburger Kohorte wurden insgesamt 63 Therapiewechsel im Lauf der Studie dokumentiert. Davon ist bei 58,7% der Umstellungen der Grund unbekannt/nicht erhoben. Sonstige Gründe wurden bei 23,8% der Medikamentenwechsel genannt. Begleiterkrankungen wurden bei 9,5% und unerwünschte Arzneimittelwirkung bei 7,9% angegeben. 7,9% der Therapiewechsel fanden aufgrund von Lipodystrophie statt. Bei nur 1,5% der Studienteilnehmer war ein Viruslastanstieg ausschlaggebend. Weitere Gründe waren Stuhlverhalten, Leukopenie, neurologische und psychotrope Nebenwirkungen, Lipoatrophie und Exanthem. Mehrfachangaben waren möglich. Die genauere Analyse der Krankengeschichte der 6 Patienten, bei denen als Grund der Therapieumstellung unbekannt/nicht erhoben angegeben wurde, zeigte bei denen 6 Patienten einen Viruslastanstieg zeitgleich zum Regimewechsel.

Patienten der Regensburger Kohorte, die zu beiden Stichtagen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze hatten und zwischenzeitlich die Therapie gewechselt haben, hatten das erste Regime im Durchschnitt 3½ Jahre eingenommen. Der längste Zeitraum betrug 8¼ Jahre, der kürzeste 10 Monate. Bei 1 Patienten ist nicht bekannt, wann mit der ersten Therapie begonnen wurde. Der Grund des Wechsels ist nicht gut dokumentiert. Bei 76,9% aus dieser Gruppe ist der Grund unbekannt bzw. nicht erfasst, 7,6% gaben Lipodystrophie, 7,6% Stuhlverhalten und 7,6% sonstige Gründe an.

Das Kompetenznetz untersuchte bei einer Gruppe von Patienten mit auffällig vielen Therapiewechseln die Ursache für die Umstellungen. In die Analyse wurden 15.974 Regimewechsel bei 1.165 Studienteilnehmern aus 36 Zentren im Zeitraum 01.07.2004 bis 31.08.2007 eingeschlossen. Auch hier wurde bei einem großen Anteil von 44,89% der Medikamentenwechsel keine Ursache angegeben bzw. keine Dokumentation vorgenommen. 14,93% der Umstellungen erfolgten aus sonstigen Gründen, 13,02% wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und 8,13% auf Patientenwunsch. Bei 6,28% wurde eine strukturierte Therapiepause durchgeführt. Therapieversagen war bei 4,88% der Medikamentenumstellungen, Viruslastanstieg bei 4,26% und Lipodystrophie bei 1,37% Hintergrund des Wechsels. Bei 1,34% der Regimeumstellungen wurde mangelnde Adhärenz, bei 0,51% immunologisches Therapieversagen und bei 0,14 % Schwangerschaft genannt. [64]

Im Vergleich der oben aufgeführten Auswertungen lässt sich sagen, dass in der Regensburger Studie häufiger keine Angabe erfolgte und öfter sonstige Gründe genannt wurden als in der Analyse der Patienten mit vielen Therapiewechseln aus der nationalen Patientenkohorte. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in etwa im gleichen Ausmaß auf. Lipodystrophie wurde in Regensburg häufiger als Wechselgrund angegeben, Viruslastanstieg seltener. In der Regensburger Auswertung wurde kein Regimewechsel mit einem Therapieversagen begründet. Eine Umstellung auf Patientenwunsch wurde ebenso wie eine strukturierte Therapiepause in Regensburg nicht dokumentiert. [64]

Es wäre sinnvoll, sich in Zukunft bei der Patientenbefragung mehr Zeit für die Dokumentation der Gründe für Therapieumstellungen zu nehmen. Dies ist eine wichtige Information, aus der die Forschung hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit der Präparate gerade bei Patienten, die über einen so langen Zeitraum beobachtet werden, aufschlussreiche Erkenntnisse ziehen könnte.

Der triftigste Grund für einen Regimewechsel ist virologisches Therapieversagen. Durch eine zügige Umstellung können weitere Resistenzen, die bei unzureichender Virussuppression besonders gut generieren, vermieden werden. Die Intensivierung der Therapie durch Gabe eines zusätzlichen Medikaments führt meist zu einer raschen Resistenzbildung. Dies wird nur für Patienten mit wenigen Therapieoptionen empfohlen, um die klinische Progression zu bremsen. Die Entscheidung für ein Alternativregime sollte nach einer aktuellen Resistenztestung erfolgen. Die neue Therapie sollte mindestens 2 neue, vorzugsweise 3, voll aktive Substanzen, wenn möglich aus neuen Substanzklassen, enthalten. [5,28,57]

Leichte Nebenwirkungen können gut behandelt werden und bessern sich häufig. Bei schweren Nebenwirkungen wie starke gastrointestinale Beschwerden, Polyneuropathie, schwere Anämie, progrediente Muskelschwäche, Pankreatitis, Laktatazidose, schwere Allergie, Niereninsuffizienz, Hepatotoxizität, manifester Ikterus, rezidivierenden Nagelbettentzündungen und Psychosen sollte eine Umstellung erfolgen. Die häufigsten Langzeitnebenwirkungen, die bei Proteaseinhibitoren auftreten, sind Lipodystrophie, gastrointestinale Probleme und Dyslipidämien. Bei Nukleosidanaloga ist es die mitochondriale Toxizität, die langfristig Probleme bereitet, besonders bei Stavudin. Im Fall von Nebenwirkungen oder Langzeittoxizitäten genügt es, das ursächliche Präparat durch ein verträglicheres zu ersetzen, es muss nicht auf eine andere Substanzklasse ausgewichen werden. [5,28,57]

Die Therapievereinfachung hat das Ziel, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern und somit seine Compliance zu steigern. Es wird auf Medikamente umgestellt, die seltener einzunehmen sind, einfachere Einnahmemodalitäten haben, weniger Nebenwirkungen, weniger Langzeittoxizitäten und eine geringere Wahrscheinlichkeit für Therapieversagen aufweisen. Das neue Regime sollte gründlich untersucht sein und sowohl eine hohe Effektivität als auch gute Verträglichkeit bewiesen haben. Bei einer Befragung von Patienten, die eine HAART erhalten, wurden Pillenzahl, Dosierungsfrequenz und Nebenwirkungen als Hauptkriterien für Therapietoleranz genannt. [57,58]

5. Zusammenfassung

Die retrospektive Arbeit über die Regensburger Kompetenznetz HIV/AIDS-Kohorte beschäftigt sich mit der Analyse der Daten, die über 39 Monate aus dieser Kohorte gewonnen wurden. Die Zielkriterien waren die Beschreibung des Patientenkollektivs, die Darstellung der Therapieregimes, der Erfolg der antiretroviralen Therapie und Häufigkeit und Gründe für Therapiewechsel.

Die Datenerhebung dokumentierte Krankheitsverlauf, Therapie und soziodemographische Informationen von 142 Patienten, die aufgrund ihrer HIV-Infektion in der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg behandelt wurden und zu einer Studienteilnahme bereit waren. Hintergrund war die Etablierung einer nationalen Patientenkohorte, an der das Regensburger Zentrum im Zeitraum 09/2004 bis 10/2007 beteiligt war.

Das Regensburger Patientenkollektiv bestand zu 77% aus Männern und zu 23% aus Frauen, dies entspricht in etwa der deutschlandweiten Geschlechterverteilung unter HIV-Infizierten. Am stärksten betroffen war die Altersgruppe der 40 bis 49-jährigen. Keiner der Studienteilnehmer erkrankte an AIDS oder verstarb im Zeitraum der Erfassung. Der Anteil der deutschen Patienten war mit 87% sehr hoch und 63% der Kohortenteilnehmer infizierten sich in Deutschland, obwohl Deutschland im internationalen Vergleich eine geringe HIV-Inzidenz und –Prävalenz aufweist. Die häufigsten Infektionsmodi waren mit 39% heterosexuelle Kontakte und mit 34% über Männer die Sex mit Männern haben. Im Vergleich zur nationalen Kohorte (HET: 17%, MSM: 61%) besteht hier ein deutlicher Unterschied. Die Zahl der Neuinfektionen pro Jahr verlief leicht zeitverzögert zum deutschlandweiten Trend. Ab 2005 sank die Zahl der Neuinfektionen in Regensburg, wohingegen sie in Deutschland leicht anstieg. Die Aufnahme in die Kohorte erfolgte bei 54% der Regensburger Patienten in CDC-Klasse A, in der gesamten Kohorte wurden 34% in diesem frühen Erkrankungsstadium aufgenommen. Auch bezüglich des Therapiestatus gab es enorme Unterschiede im Vergleich zur nationalen Kohorte. Keine Therapie erhielten 31% der Regensburger und 12% der deutschlandweiten Kohorte, in der Primärtherapie befanden sich in Regensburg 38% und national 4%.

Zum Ende der Datenerfassung im Oktober 2007 nahmen die Studienteilnehmer folgende anti-retroviralen Kombinationen ein: Eine Triple-Nuk-Kombination erhielten 6 Patienten; diese Therapiestrategie wurde von moderneren Präparaten verdrängt und kommt heute als Alternative zum Einsatz. Klassische HAART-Regime aus 2 Nukleosidanaloga mit einem Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitor oder einem Proteaseinhibitor erhielten 74 Studienteilnehmer. NNRTI/2NRTI-Therapien sind gut erforscht und haben sich vor allem in der Primärtherapie bewährt. Regime aus PI/2NRTIs eignen sich ebenfalls zur Primärtherapie und auch bei Patienten mit hochvirämischem AIDS.

12 Kohortenteilnehmer wurden mit anderen Medikamentenzusammenstellungen behandelt. Bei 5 Patienten wurde eine Salvage-Therapie verabreicht, um eine maximale Virussuppression zu erreichen. 3 Studienteilnehmer erhielten den Fusionsinhibitor Enfuvirtid als zusätzliche Substanzklasse.

Der Erfolg der antiretroviralen Therapie in der Regensburger Kohorte wurde an 2 Stichtagen überprüft. Nach einer Therapielaufzeit von mindestens 6 Monaten hatten zum 01.07.2005 61,2% der Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze und zum 01.07.2007 67,3%. 42% der Studienteilnehmer hatten eine erfolgreiche Virussuppression zu beiden Zeitpunkten ohne Therapiewechsel. Bei einer ähnlichen Überprüfung in der nationalen Kompetenznetz-kohorte war die Viruslast bei 56% der Studienteilnehmer zum Stichtag nicht nachweisbar, die Behandlung der Regensburger Patienten verläuft also durchaus erfolgreich. Eine Therapieumstellung erfolgte bei 13,2% der Regensburger Kohortenteilnehmer mit einer maximalen Virusunterdrückung zu beiden Stichtagen. Die Zeit bis zum Regimewechsel betrug bei diesen Patienten im Mittel 41,4 Monate. Gründe für die Umstellung waren Lipodystrophie und Stuhlverhalten, in den meisten Fällen aber unbekannt. In der gesamten Regensburger Kohorte wurden 63 Therapiewechsel dokumentiert. Als häufigste Ursachen wurden Begleiterkrankungen, Lipodystrophie, unerwünschte Arzneiwirkung und Sonstiges angegeben. Bei 58,7% der Regimeumstellungen war der Grund allerdings unbekannt/nicht erhoben. Auch in einer Vergleichsgruppe aus der nationalen Kohorte erfolgte bei 44,89% der Medikamentenwechsel keine Angabe, als weitere häufige Ursachen wurden hier Sonstiges, unerwünschte Arzneiwirkung und Patientenwunsch angeführt.

Literaturverzeichnis

- [1] Dietel, M., Dudenhausen, J., Suttorp, N. (Herausgeber), 2002: Harrisons Innere Medizin 2, 15. Auflage, Deutsche Auflage in Zusammenarbeit mit der Charité; Berlin: ABW Wissenschaftsverlag
- [2] Salzberger, B., Fäktenheuer, G., 2004: Aktuelle HIV-Therapie, 2. Auflage; Bremen: UNI-MED
- [3] Robert Koch-Institut, 2005: Epidemiologisches Bulletin 25.11.2005, Nr. 47, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health; http://www.rki.de/cln_100/nn_196438/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/47__05
- [4] Robert Koch-Institut, 2006: Epidemiologisches Bulletin 24.11.2006, Nr. 47, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health; http://www.rki.de/cln_100/nn_197444/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/47__06
- [5] Hoffmann, Ch., Rockstroh, J. K., Kamps, B. S. (Herausgeber), 2008: HIV.NET 2008; Steinhäuser Verlag, www.hiv.net
- [6] Altfeld M., Walker B. D., 2006: Die akute HIV-1-Infektion 2006; <http://www.hiv.net/2010/buch/akutinf.htm>
- [7] Balanovsky, O., Pocheshkhova, E., Pshenichnov, A., et al., 2005: Is spatial distribution of the HIV-1-resistant CCR5Delta32 allele formed by ecological factors?; Journal of Physiological and Anthropology and Applied Human Science, 2005 Jul; 24(4):375-82; PMID: 16079584
- [8] Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 2005: Kompe-

- tenznetz HIV/AIDS Erhebungshandbuch Erwachsene, Version 1.1; Universitätsklinikum Essen
- [9] Kompetenznetz HIV/AIDS, 2008: Homepage des Kompetenznetzes HIV/AIDS; www.kompetenznetz-hiv.de
- [10] Robert Koch-Institut, 2008: Epidemiologisches Bulletin 02.05.2008, Sonderausgabe A, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health; http://www.rki.de/cln_100/nn_208946/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Sonderausgaben/A__08
- [11] World Health Organistaion, 2007: UNAIDS Epidemic Update 2007; <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp>
- [12] Robert Koch-Institut, 2008: HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten, Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts Stand Ende 2007; http://www.rki.de/cln_100/nn_196014/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten__und__Berichte/Eckdaten.html
- [13] Robert Koch-Institut, 2008: graphische Darstellung zu HIV/AIDS, HIV/AIDS Folien, Stand 01.03.2008/31.12.2007; http://www.rki.de/cln_100/nn_196014/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten__und__Berichte/HIV-AIDS-Folien
- [14] Hanses, F., 06.10.2006: Assistenzarzt der Inneren Medizin I und Betreuer der Doktorandin, Universitätsklinikum Regensburg; persönliches Interview
- [15] Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, 2005: Kompetenznetz HIV/AIDS, Informationsblatt, Patienteninformation und –einwilligungserklärung; Universitätsklinikum Essen
- [16] Thomas, L., 2005: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Auflage; Frankfurt: TH-Books

- [17] Kompetenznetz HIV/AIDS, 2008: Bilanz 2008; http://www.kompetenznetz-hiv.de/knhiv/media/KompNet_HIV-AIDS_Bilanz_Juni08.pdf
- [18] Robert Koch-Institut, 2007: Epidemiologisches Bulletin 23.11.2007, Nr. 47, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health; http://www.rki.de/cln_100/nn_208946/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/47__07
- [19] Robert Koch-Institut, 2008: Epidemiologisches Bulletin 21.11.2008, Nr. 47, Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health; http://www.rki.de/cln_100/nn_208946/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/47__08
- [20] Marcus, U., Starker, A., 2006: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 31 – HIV und AIDS, Robert Koch-Institut, 2006; www.gbe-bund.de
- [21] Statistisches Bundesamt Deutschland, 2008: Zahl der AIDS-Toten tendenziell rückläufig, Pressemitteilung Nr. 454 vom 28.11.2008; www.destatis.de
- [22] Müller, W., 2007: AIDS Dokumentation: Die Kampagne zur AIDS-Prävention in Deutschland 1985-2007; Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, www.bzga.de
- [23] Statistisches Bundesamt Deutschland, 2008: Ausländische Bevölkerung, Stand 31.12.2007; <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/AuslaendischeBevoelkerung>
- [24] Stadt Regensburg, 2008: Statistisches Jahrbuch 2008 (Berichtsjahr 2007); <http://www.statistik.regensburg.de/menue/publikationen.html>
- [25] Rockstroh, J. K., Hachmann, A., Molitor, E., et al., 1991: Ein Fall von AIDS-assoziiertes Histoplasmosis in Deutschland; *Klinische Wochenschrift* (1991) 69:325-329; Heidelberg: Springer Verlag

- [26] Centers for Disease Control, 1992: 1993 Revised Classification for HIV Infections and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults; Morbidity and Mortality Weekly Report 1992/41(RR-17), <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- [27] Centers for Disease Control, 1985: Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome – United States; Morbidity and Mortality Weekly Report 1985/34(18);254-8, www.cdc.gov/hiv/resources/reports/mmwr/1985.htm
- [28] Deutsche AIDS Gesellschaft, 2008: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand September 2008); <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>
- [29] Gazzard, B. and BHIVA Treatment Guidelines Writing Group, 2008: British HIV Association Guidelines, British HIV Association; HIV Medicine, 2008/ 9, 563-608; <http://www.bhiva.org/files/file1030835.pdf>
- [30] Gulick, R.M., Ribaud, H.J., Shikuma, et al., 2003: ACTG 5095: A Comparative Study of 3 Protease Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimes for the Initial Treatment of HIV Infection; IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Antiviral Therapy, 2003/8 (Suppl.1): abstract no. 41; <http://gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/ma?f=102262372.html>
- [31] Gulick, R.M., Lalama, C.M., Ribaud, H.J., et al., 2007: Intensification of a Triple-Nucleoside Regimen with Tenofovir or Efavirenz in HIV-1-Infected Patients with Virological Suppression; AIDS, 2007 Apr 23; 21(7):813-23; PubMed, PMID: 17415036, www.pubmed.gov
- [32] Bartlett, J.A., Fath, J., Demasi, R., et al., 2006: An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults; AIDS, 2006 Oct 24; 20(16):2051-64; PubMed, PMID: 17053351, www.pubmed.gov
- [33] Pozniak, A.L., Gallant, J.E., DeJesus, E., et al., 2006: Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz

- in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms*, 2006 Dec 15; 43(5):535-40; PubMed, PMID: 17057609, www.pubmed.gov
- [34] Moyle, G.J., Sabin, C.A., Cartledge, J., et al., 2006: A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy; *AIDS*, 2006 Oct 24; 20(16):2043-50; PubMed, PMID: 17053350, www.pubmed.gov
- [35] National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2008: Bulletin: NIAID Modifies HIV Antiretroviral Treatment Study – Combination Therapy that Includes ABC/3TC Found Less Effective in Subgroup of Antiretroviral-Naive Individuals; National Institutes of Health USA, www.niaid.nih.gov
- [36] Rauch, A., Nolan, D., Martin, A., et al., 2006: Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study; *Clinical Infectious Diseases*, 2006 Jul 1; 43(1):99-102; PubMed, PMID: 16758424, www.pubmed.gov
- [37] Crespo, M., Ribera, E., Suárez-Lozano, I., et al., 2008: Effectiveness and safety of didanosine, lamivudine and efavirenz versus zidovudine, lamivudine and efavirenz for the initial treatment of HIV-infected patients from the Spanish VACH cohort; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, published online on Nov 6, 2008, <http://jac.oxfordjournals.org>
- [38] Manosuthi, W., Chimsuntorn, S., Likanonsakul, S., et al., 2007: Safety and efficacy of a generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine antiretroviral therapy between HIV-infected patients with baseline CD4 <50 versus CD4 \geq 50 cells/mm³; *AIDS Research and Therapy*, 2007; 4: 6; PubMed, PMID: 17352834, www.pubmed.gov
- [39] MacArthur, R.D., Novak, A.M., Peng, G., et al., 2006: A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of

- nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial; *The Lancet*, 2006 Dec 16; 368(9553):2125-35; PubMed, PMID: 17174704, www.pubmed.gov
- [40] Riddler, S.A., Haubrich, R., DiRienzo, G., et al., 2006: A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimes for initial treatment of HIV-1 infection – ACTG 5142; International Conference AIDS, 2006 Aug 13-18; 16 Abstract No. ThLB0204; <http://www.aegis.com/conferences/iac/2006/ThLB0204.html>
- [41] van Leth F., Phanuphak, P., Ruxrungtham, K., et al., 2004: Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimes including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study; *The Lancet*, 2004 Apr 17; 363(9417):1253-63; PubMed, PMID: 15094269, www.pubmed.gov
- [42] Sheran, M., 2005: The Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Efavirenz and Nevirapine in the Treatment of HIV; *HIV Clinical Trials* 2005; 6(3):158-168; PubMed, PMID: 16192249, www.pubmed.gov
- [43] Walmsley, S., Bredeek, U., Avihingsanon, A., et al., 2007: Evaluation of the impact of highly antiretroviral therapy (HAART) on lipid profiles – data from the 24-week interim analysis of the Gemini Study: saquinavir/r (SQV/r) BID vs lopinavir/r (LPV/r) BID plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD in ARV-naive HIV-1-infected patients; 4th International AIDS Society Conference 2007, <http://www.ias2007.org/PAG/Abstracts.aspx?AID=4617>
- [44] Stephan, C., Carganico, A., Glaessel, F., et al., 2007: Antiretroviral Tolerability and Efficacy after Switch to Saquinavir 500 mg Film-coated Tablets in Protease Inhibitor(PI)-Experienced Patients: 24 Week Interim Analysis of the German Rainbow – Cohort; 11th European AIDS Conference/EACS 2007, http://www.abstractserver.com/eacs2007/oa/documents/P7.3-23_2.pdf
- [45] Molina, J-M., Andrade-Villanueva, J., Echevarria, J., et al., 2008: Efficacy and

Safety of Once-daily Atazanavir/Ritonavir Compared to Twice-daily Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination with Tenofovir and Emtricitabine in ARV-naive HIV-1-infected Subjects: The CASTLE Study, 48-week Results; 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Oral Abstracts, <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/31137.htm>

- [46] Eron, J. Jr., Yeni, P., Gathe, J. Jr., et al., 2006: The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial; *The Lancet*, 2006 Oct 7; 368(9543):1238; PubMed, PMID: 16890834, www.pubmed.gov
- [47] Walmsley, S., Bernstein, B., King, M., et al., 2002: Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection; *New England Journal of Medicine*, 2002 Jun 27; 346(26):2039-46; PubMed, PMID: 12087139, www.pubmed.gov
- [48] van Leeuwen, R., Katlama, C., Murphy, R.L., et al., 2003: A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients; *AIDS*, Volume 17(7)2 May 2003pp 987-999; PubMed, PMID: 12700448, www.pubmed.gov
- [49] Nelson, M., Arasthe, K., Clotet, B., et al., 2005: Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials; *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms*, 2005 Dec 1; 40(4):404-12; PubMed, PMID: 16280694, www.pubmed.gov
- [50] Deeks, S.G., 2000: Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies; *Clinical Infectious Diseases*, 2000 Jun; 30 Suppl 2:S177-84; PubMed, PMID: 10860903, www.pubmed.gov
- [51] Phillips, A.N., Staszewski, S., Weber, R., et al., 2001: HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load;

Journal of the American Medical Association, 2001 Nov 28; 286(20):2560-7;
PubMed, PMID: 11722270, www.pubmed.gov

- [52] Grabar, S., Kousignian, I., Sobel, A., et al., 2004: Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV; AIDS, 2004 Oct 21; 18(15):2029-38; PubMed, PMID: 15577624, www.pubmed.gov
- [53] Kaufmann, G.R., Perrin, L., Pantaleo, G., et al., 2003: CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study; Archives of Internal Medicine, 2003 Oct 13; 163(18):2187-95; PubMed, PMID: 14557216, www.pubmed.gov
- [54] Mezzaroma, I., Carlesimo, M., Pinter, E., et al., 2000: Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy; Clinical Infectious Diseases, 1999 Dec; 29(6): 1423-30; PubMed, PMID: 10585790, www.pubmed.gov
- [55] Maggiolo, F., Migliorino, M., Pirali, A., et al., 2000: Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2000 Sep 1; 25(1):36-43; PubMed, PMID: 11064502, www.pubmed.gov
- [56] Lohse, N., Hansen, A.B., Pedersen, G., 2007: Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2000: Annals of Internal Medicine, 2007 Jan 16; 146(2):87- 95; <http://www.annals.org/cgi/content/abstract/146/2/87>
- [57] Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), 2008: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, updated 3. Nov. 2008; Department of Health and Human Services; <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- [58] Stone, V.E., Jordan, J., Tolson, J., et al., 2004: Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the

- relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimes in predicting adherence; *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndroms*, 2004 Jul 1; 36(3):808-16; PubMed, PMID: 15213564, www.pubmed.gov
- [59] Clotet, B., Bellos, N., Molina, J.M., et al., 2007: Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials; *The Lancet*, 2007 Apr 7; 369(9568):1169-78; PubMed, PMID: 17416261, www.pubmed.gov
- [60] Steigbigel, R.T., Cooper, D.A., Kumar, P.N., et al., 2008: Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection; *New England Journal of Medicine*, 2008 Jul 24; 359(4):339-54; PubMed, PMID: 18650512, www.pubmed.gov
- [61] Fischl, M.A., Collier, A.C., Mukherjee, A.L., et al., 2007: Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three of four-drug regimen; *AIDS*, 2007 Jan 30; 21(3):325-33; PubMed, PMID: 17255739, www.pubmed.gov
- [62] Michalik, C., 11.03.2009: Projektmanagerin, Zentrum für Klinische Studien Köln; telefonisches Interview
- [63] Kompetenznetz HIV/AIDS, 2008: KN HIV CD4, VL, Baseline_12022008_4, Datenstand 15.09.2007; Zentrum für Klinische Studien Köln
- [64] Kompetenznetz HIV/AIDS, 2008: KN_ART_Wechsel_2008-06-13_v1-00, Datenstand 31.08.2007; Zentrum für Klinische Studien Köln
- [65] Simon, V.; D Ho, D.; Karim, Q. A., et al.: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment; *The Lancet*; Volume 368; Issue 95; 05.08.2006; <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673606691575/abstract>

- [66] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies; *The Lancet*, Volume 372, Issue 9635, Pages 293 - 299, 26 July 2008; <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608611137/abstract>

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen ein herzliches Dankeschön. Ein besonderes Wort des Dankes geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. Salzberger, der mit viel Geduld auf die Abgabe meiner Doktorarbeit gewartet hat und mir in einer angenehm unkomplizierten Weise hilfreich zur Seite stand. Ein großer Dank geht an meinen Betreuer Dr. Frank Hanses, der sich sehr viel Zeit nahm, meiner Kollegin Annett Leonhardt und mir die Studiensoftware näher zu bringen. Herr Hanses gab mir außerdem mit seinem fundierten Fachwissen viele gute Anregungen für das Gelingen der Arbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei der Studiensekretärin Birgit Fritsch und den Mitarbeitern der Mikrobiologie für das Bereithalten und Heraussuchen von Patienteninformationen. Ein weiteres Dankeschön gilt allen Ärzten der Inneren Medizin I, die am Ausfüllen der Patientenbögen beteiligt waren.

Einen sehr großen Dank möchte ich den HIV-Patienten aussprechen, die ihre Daten für diese Studie bereitstellten. Vielen Dank sage ich ebenfalls den Mitarbeitern des KKS Köln, die sich immer die Zeit nahmen, meine Anfragen zu beantworten und für fast alle Probleme mit der Software eine Lösung fanden.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Mutter Lucia Wagner für ihre finanzielle und moralische Unterstützung über all die Jahre der Ausbildung hinweg. Ich danke meinen Brüdern für ihre Hilfe bei Computerproblemen. Des Weiteren geht ein herzliches Dankeschön an Peter Fauter für gewissenhaftes Korrekturlesen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Lebensgefährten Andreas Fauter, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am 17.06.1979 in Augsburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch



Beruf

Seit Februar 2010:
Assistenz Zahnärztin bei Dr. Klaus Prockl in Kempten

Seit Januar 2010:
Fortbildung zur Kinder- und Jugend Zahnärztin

Februar 2009 – Februar 2010:
Mutterschutz und Elternzeit

Mai 2008 - Februar 2009:
Assistenz Zahnärztin bei Dr. Klaus Prockl in Kempten

Studium

Juli 2007 - Februar 2008:
Zahnärztliche Prüfung mit Erteilung der Approbation

März 2006:
Auslandsaufenthalt zu einer vierwöchigen Famulatur in der Praxis von Dr. Franklin Pineda in Mexiko Stadt

März 2005:
Zahnärztliche Vorprüfung

Oktober 2004:
Beginn meiner Doktorarbeit zum Thema HIV-Therapie am Lehrstuhl der Inneren Medizin I in Regensburg. Retrospektive Aufarbeitung des Therapieverlaufs der Regensburger HIV-Patienten im Vergleich zur deutschlandweiten Erfassung des Kompetenznetzes HIV und anderen Patientenkohorten.

März 2003:
Naturwissenschaftliche Vorprüfung

April 2002 – Juli 2007:
Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg

Berufsausbildung

1997 - 1999:
Ausbildung zur Zahnarzhelferin in der Zahnarztpraxis Dr. Martin Steinbauer in Sonthofen

Schule

- 1999 - 2001:
Berufsoberschule in Augsburg, sozialer Zweig
Abschluss: allgemeine Hochschulreife
- 1995 - 1997:
Fachoberschule in Sonthofen, sozialer Zweig
Praktika im Altenheim Distriktspitalstiftung, Sonthofen und im Kindergarten St. Franziskus, Fischen
Abschluss: Fachhochschulreife
- 1994 - 1995:
Staatliche Realschule Sonthofen, sozialer Zweig
Abschluss: Mittlere Reife
- 1989 - 1994:
Gertrud-von-Le-Fort Gymnasium in Oberstdorf, neusprachlicher Zweig
- 1985 - 1989:
Grundschule in Augsburg und Oberstdorf

Weitere berufliche Erfahrungen

- 1999 - 2007: Zahnarzhelferin in verschiedenen Praxen im In- und Ausland mit den vorrangigen Tätigkeiten: Assistenz, Verwaltung, Organisation und Qualitätsmanagement
- 2003 - 2007: Mitglied der Fachschaft Zahnmedizin
Hauptaufgabengebiet: Betreuung der Famulanten
- 2002: Praktikum im Dental-Labor Haas in Sonthofen
- 2000 - 2001: Betreuerin in einem Wohnheim der Arbeiterwohlfahrt für psychisch Erkrankte in Augsburg
- 2001 - 2007: Skilehrerin in der Ski- und Snowboardschule Ostrachtal in Bad Hindelang
- 2004: Rafting Guide bei der Event-Agentur Natur Pur in Bad Hindelang
- 2001: Pizzabäckerin bei Joey´s Pizzaservice in Sonthofen
- 2001: Fließbandarbeiterin bei der Firma Bosch in Seifen

Sprachkenntnisse

- Englisch: fließend in Wort und Schrift
Spanisch: Grundkenntnisse
Französisch: Grundkenntnisse

Hobbies

Sport, Reisen, Lesen

Sonthofen, den 10.07.2010