

**Gründe für eine nicht vollständige Virussuppression trotz HIV-Therapie
Eine Analyse der Bonner HIV-Kohorte**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Anna Caroline Göke geb. Klein
aus Bonn**

2012

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: PD Dr. Jan-Christian Wasmuth**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. Anna Maria Eis-Hübinger**

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.04.2012

**Medizinische Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin,
Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. Tilman Sauerbruch**

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. EINLEITUNG	8
1.1. Entwicklung der HIV-Therapie	8
1.2. Erreichbare Ziele der HIV-Therapie	10
1.3. Erfolg und Versagen der HIV-Therapie in internationalen Studien	12
1.4. Erfolg und Versagen der HIV-Therapie im heutigen Kontext	12
1.5. Forschungsfrage der Arbeit	13
2. METHODIK	14
2.1. Identifikation der Patienten	14
2.2. Definition und Erhebung der Patientendaten	15
2.3. Erfassung, Kategorisierung und Vergleich der Daten	16
3. ERGEBNISSE	18
3.1. Identifizierte Patienten	18
3.2. Therapieversagen in Kategorien	18
3.2.1. Definition der Kategorien	18
3.2.2. Einteilung der Patienten in die Kategorien	19
3.3. Kategorie I – Stabiler Verlauf der HIV-Infektion	22
3.3.1. Gruppe 1: Arzt sieht keine Indikation für eine Therapieumstellung	22
3.3.2. Gruppe 2: Patient lehnt eine Therapieumstellung ab	23

3.4. Kategorie II – Adhärenzproblem	24
3.4.1. Gruppe 1: Gesundheitliche Gründe für das Adhärenzproblem	25
3.4.2. Gruppe 2: Sprachbarriere als Grund für das Adhärenzproblem	28
3.4.3. Gruppe 3: Allgemeine Gründe für das Adhärenzproblem	28
3.5. Kategorie III – Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz	29
3.6. Kategorien im Vergleich	32
3.7. Beschreibung der Gesamtpopulation der Patienten	33
3.7.1. Allgemeine Eigenschaften	34
3.7.2. HIV-Infektion	35
3.7.3. Antiretrovirale Therapie	37
3.7.4. Begleiterkrankungen und -medikation	41
3.7.5. Resistenztest	41
3.7.6. Weitere Merkmale zur Beschreibung der Adhärenz	42
3.7.7. Viruslast und CD4-Zellzahl	43
3.8. Vergleich der Patienten	45
3.8.1. Vergleich mit einem Kontrollkollektiv der HIV-Ambulanz Bonn	45
3.8.2. Vergleich mit den in Deutschland lebenden HIV-Patienten	50
4. DISKUSSION	53
4.1. Therapieansprechen in internationalen Studien mit naiven Patienten	54
4.2. Therapieansprechen in internationalen Studien mit vorbehandelten Patienten	56
4.3. Vergleich des Therapieansprechens	58
4.4. Methodische Einschränkungen	63
5. ZUSAMMENFASSUNG	65
ANHANG	67
CDC-Klassifikation	67
Fragebogen	70

Begleiterkrankungen	72
Begleitmedikation	78
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80
TABELLENVERZEICHNIS	81
LITERATURVERZEICHNIS	82
DANKSAGUNG	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen antiretroviraler Medikamente

ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin
CBV	AZT + 3TC
DDC	Zalcitabin
DDI	Didanosin
DRV/r	Darunavir mit Ritonavir Boosterung
D4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
FPV	Fosamprenavir
IDV	Indinavir
KVX	3TC + ABC
LPV/r	Lopinavir mit Ritonavir Boosterung
NVP	Nevirapin
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
TVD	FTC + TDF
TZV	AZT + 3TC + ABC
3TC	Lamivudin

Sonstige Abkürzungen

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
FACS	Fluorescence activated cell sorting
HAART	Highly active antiretroviral therapy / Hochaktive antiretrovirale Therapie
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HDV	Hepatitis Delta-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex-Virus
IE	Internationale Einheiten
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
KHK	Koronare Herzerkrankung
MSM	Men who have sex with men
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI	Proteaseinhibitor
PI/r	Proteaseinhibitor mit Ritonavir geboostert
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Entwicklung der HIV-Therapie

Bei einer Infektion durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) zerstört das Virus kontinuierlich einen Teil des Immunsystems des Patienten. Ziel der HIV-Therapie ist es, diese Zerstörung aufzuhalten, indem die Virusvermehrung und damit die Viruslast supprimiert werden. Mit Hilfe der HIV-Therapie, genauer der antiretroviralen Therapie (ART), soll folglich die Krankheitsprogression vermindert werden, damit keine durch Immundefizienz bedingten, also AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) definierenden Erkrankungen, oder der Tod des Patienten eintreten.

Die HIV-Erkrankung trat zum ersten Mal im Jahr 1981 im Rahmen einer Häufung von Pneumocystis-Pneumonien und Kaposi Sarkomen bei homosexuellen Männern auf. Beide Krankheitsbilder wurden bis dahin nur bei Patienten mit einer schweren Störung des Immunsystems beobachtet. Die Ursache für diese damals tödlich verlaufenden Erkrankungen wurde bald richtig als eine erworbene Immundefizienz erkannt und das hierfür verantwortliche HI-Virus wurde 2 Jahre später isoliert (Barré-Sinoussi et al., 1983).

Als erstes antiretrovirales Medikament wurde 1987 der Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin (AZT) zugelassen. Die Hoffnungen in das neue Medikament waren groß, aber die Monotherapie mit AZT war nicht sehr erfolgreich (Concorde-Studie, 1994). Auch die in den Jahren 1991 bis 1994 eingeführten NRTIs Zalcitabin (DDC) und Didanosin (DDI) wirkten sich eher nachteilig für die Patienten aus und brachten nicht die erhoffte Therapieverbesserung (Wolf et al., 1999). Diese wurde aber Dank stetiger Forschung mit einer neuen Substanzklasse, den Proteaseinhibitoren (PIs), 1996 erreicht. Seit Einführung der PIs haben Morbidität und Mortalität signifikant abgenommen (Huster und Goebel, 2001). Noch im gleichen Jahr war als dritte Substanzklasse, der Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin (NVP) auf dem Markt erhältlich. Damit hatten sich die heute noch

aktuellen drei Hauptmedikamentenklassen NRTI, NNRTI und PI etabliert. Die Medikamente wurden miteinander kombiniert und es entstand hierfür der Ausdruck: Highly active antiretroviral therapy (HAART). Der erste große Therapieerfolg in der Behandlung der HIV-Erkrankung war erreicht. Die AIDS-Inzidenz in Europa sank zwischen 1994 und 1998 von 30,7 auf 2,5 Indexerkrankungen pro Patientenjahr (Mocroft et al., 2000).

Die hochaktive antiretrovirale Therapie hatte jedoch nicht nur Vorteile. Erstens traten Nebenwirkungen auf. Hierunter sind besonders Stoffwechselstörungen wie die Lipodystrophie zu nennen, mit möglichen Langzeitfolgen für das kardiovaskuläre Risiko. Zudem können sie die Patienten subjektiv so sehr beeinträchtigen, dass der Einsatz bestimmter Medikamente von den Patienten abgelehnt wird (Goebel und Walli, 2001). Zweitens war die Therapiestrategie anfangs sehr aufwändig, denn die meisten Präparate mussten mehrmals täglich in Form von zahlreichen Tabletten eingenommen werden. Dadurch war es notwendig, dass die Patienten teilweise bis zu 30 Tabletten pro Tag einnehmen mussten. Eine korrekte Medikamenteneinnahme setzte somit eine besonders hohe Adhärenz voraus (Volkert, 2002). Es wird deutlich, dass Nebenwirkungen und Therapiestrategie, also Einnahmeverordnungen der HAART, nicht gerade förderlich für eine gute Adhärenz waren. Die Adhärenz gleichbedeutend mit dem Begriff Therapietreue oder dem früher häufiger verwendeten Wort Compliance ist aber elementar wichtig, um das Therapieziel Unterdrückung der Viruslast zu erreichen.

Patienten, bei denen trotz ART keine Virussuppression erreicht wurde, stellten die HIV-Therapie vor neue Probleme. Für eine unzureichende Virussuppression können generell Medikamentenresistenzen verantwortlich sein. Diese sind nach Hoffmann et al. (2007) zu befürchten, wenn eine Replikation des Virus bei unzureichenden Spiegeln der antiretroviralen Medikamente vorliegt. Sagir et al. (2007) berichten aber auch von der Zunahme einer primären Medikamentenresistenz zwischen 2001 und 2005. Dabei handelt es sich um eine

Neuinfektion eines Patienten mit einem HI-Virus, der schon Medikamentenresistenzen aufweist.

Vor dem Hintergrund dieser Probleme wurde weiter geforscht. Es wurden Resistenztests entwickelt, die seit 2005 auch für neu-infizierte Patienten als Kassenleistung erhältlich sind (HIV&more, 2005). Diese neu-infizierten Patienten sind zwar therapienaiv, bedeutet sie wurden bisher noch nicht mit HIV-Medikamenten behandelt, aber wie berichtet, werden auch beim Virus dieser Patienten schon Resistenzen beobachtet. Des Weiteren wurde die Auswahl an antiretroviralen Medikamenten stetig erweitert. Aktuell (Stand von September 2009) gibt es mit den Entry- und Integrase-Inhibitoren insgesamt fünf Substanzklassen, die an unterschiedlichen Abschnitten in den Entwicklungszyklus des HI-Virus eingreifen. Durch diese werden die Therapiemöglichkeiten so erweitert, dass etwa 30 Einzel- und Kombinationspräparate auf dem Markt sind (Hoffmann und Rockstroh, 2009). Auch die Medikamenteneinnahme wurde vereinfacht. Mit Atripla, einem Medikament, das sich aus zwei NRTIs und einem NNRTI zusammensetzt, ist seit 2007 die Therapie mit nur einer Tablette täglich möglich (HIV&more, 2008). Das Prinzip ist immer noch das einer Kombinationstherapie, die zum Ziel die vollständige Virussuppression bzw. eine nicht nachweisbare Viruslast hat. Nach den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sollte diese Kombinationstherapie aus zwei NRTIs plus entweder einem geboosterten PI oder einem NNRTI bestehen (Department of Health and Human Services, 2009) und (European AIDS Clinical Society, 2009).

1.2. Erreichbare Ziele der HIV-Therapie

Die vollständige Virussuppression ist eines der wichtigsten Ziele der HIV-Therapie. Es handelt sich hierbei um einen virologischen Therapieerfolg, von dem man im Jahr der Datenerhebung 2007 spricht, wenn die Viruslast unter 50 RNA Kopien/ml liegt und damit unter der Nachweisgrenze ist. Nach einer antiretroviralen Therapie von drei bis vier Monaten sollte dieses Ziel erreicht werden. Wenn nach sechs Monaten die Viruslast noch nicht unter der Nachweisgrenze liegt, spricht dies meist für ein Therapieversagen (Hoffmann et al., 2007). Hierbei handelt es sich dann um ein virologisches Therapieversagen, denn es wird definiert durch die

Plasmavirämie. Von diesem lassen sich noch zwei weitere Arten des Therapieversagens/-erfolgs unterscheiden: Erstens das immunologische, das von der Anzahl der CD4-Zellen abhängig gemacht wird und zweitens das klinische, bei dem der Gesundheitszustand des Patienten ausschlaggebend ist. Nach der European AIDS Clinical Society (2011) liegt ein virologisches Therapieversagen vor, wenn sechs Monate nach Therapiebeginn oder –Umstellung die Viruslast nicht unter 50 RNA Kopien/ml liegt. Ein immunologisches Versagen wird oft nur durch einen fehlenden Anstieg oder einen Abfall der CD4-Zellzahl definiert (Hoffmann et al., 2007). Die Definition für den immunologischen Erfolg ist etwas präziser. Nach Grabar et al. (2000) liegt er vor, wenn nach sechs Monaten die CD4-Zellzahl über 50/ μ l angestiegen ist. Von einem klinischen Therapieversagen spricht man, wenn der Gesundheitszustand des Patienten sich so sehr verschlechtert, dass er an AIDS erkrankt oder stirbt (Hoffmann et al., 2007).

Die antiretrovirale Therapie hemmt auf unterschiedlichen Wegen, die sich in den Medikamentenklassen widerspiegeln, die Virusvermehrung. Dadurch beeinflusst sie besonders den virologischen Therapieerfolg bzw. das Versagen. Die immunologische und die klinische Antwort folgen sekundär. Es lässt sich also der Erfolg oder das Versagen der antiretroviralen Therapie gut anhand der Viruslast messen. Die Definitionen für die unterschiedlichen Therapieversagen sind international nicht immer einheitlich, deshalb wird insbesondere im Titel der Arbeit der Begriff „nicht vollständige Virussuppression“ statt „virologisches Therapieversagen“ bevorzugt. Wenn eine nicht vollständige Virussuppression trotz Therapie vorliegt, besteht die Möglichkeit einen Resistenztest durchzuführen, um herauszufinden, welche Medikamente noch besser wirken könnten. Solch ein Test ist auch sinnvoll vor dem Beginn einer Therapie durchzuführen. Schließlich sind die Voraussetzungen, um eine vollständige Virussuppression zu erreichen, am größten, wenn gegen die verwendeten antiretroviralen Medikamente beim Virus keine Resistenzen vorliegen (Hoffmann et al., 2007).

1.3. Erfolg und Versagen der HIV-Therapie in internationalen Studien

In internationalen Medikamentenstudien mit naiven Patienten haben in einzelnen Studienarmen etwa 10% der Patienten ein Therapieversagen (Lennox et al., 2009) bzw. es erreichen 89% der Patienten nach 96 Wochen Behandlung weniger als 50 Viruskopien/ml (Riddler et al., 2008). In diesen Studien erscheint aber nur ein ausgewähltes Patientenkollektiv. Die Wahrscheinlichkeit für eine vollständige Virussuppression ist nach Bartlett et al. (2006) am größten, wenn die Therapie zwei NRTIs und einen PI/r oder NNRTI beinhaltet. Dieser Tatsache entsprechen auch die bereits erwähnten Therapieleitlinien. Nach Fournier et al. (2005) haben Patienten mit wenigen oder ohne PI sogar einen noch besseren virologischen Therapieerfolg und Maggiolo et al. (2005) sprechen von einer besseren Adhärenz, wenn im Therapieregime ein NNRTI statt eines PIs vorhanden ist.

1.4. Erfolg und Versagen der HIV-Therapie im heutigen Kontext

Die antiretrovirale Therapie hat, wie im Abschnitt 1.1 beschrieben, in den letzten 20 Jahren enorme Fortschritte gemacht. Es ist möglich die Medikamente aus fünf Substanzklassen auszuwählen. Die HIV-Infektion gilt heutzutage als so gut kontrollierbar, dass bei frühzeitiger Diagnose und unter gewissen Voraussetzungen eine fast normale Lebenserwartung möglich ist (Lohse et al., 2007). Trotzdem gibt es immer noch Patienten, bei denen ein Therapieversagen beobachtet wird. Für diese Patienten, besonders wenn Resistenzen in den drei Medikamentenhauptklassen vorliegen, ist die Gefahr einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes mit den Folgen AIDS und Tod hoch (Mocroft et al., 2004). Die Therapie hat sich zwar insgesamt sehr verbessert, aber die Anzahl der Neuinfektionen in Deutschland hat nach den 90er Jahren wieder zugenommen. In den 90er Jahren wurden etwa 2500 neue Fälle pro Jahr gezählt, im Erhebungsjahr der Arbeit 2007 waren es 3000 Neuinfektionen pro Jahr. Gleichzeitig werden aufgrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten seit 1995 weniger AIDS-Todesfälle registriert (Robert Koch Institut, 2010).

Es steigt jedoch so die HIV-Prävalenz in Deutschland auf zwei Wegen kontinuierlich an. Ende des Jahres 2007 lebten in Deutschland schätzungsweise

59.000 Menschen mit HIV/AIDS und Ende 2010 waren es nach dem RKI etwa 70.000 Menschen, die mit der Erkrankung lebten (Robert Koch Institut, 2007) und (Robert Koch Institut, 2010). Für eine immer größer werdende Anzahl von Patienten ist damit der Erfolg der antiretroviralen Kombinationstherapie nach wie vor sehr wichtig.

1.5. Forschungsfrage der Arbeit

Mit der vorliegenden Arbeit sollen die Gründe für eine nicht erfolgreiche HIV-Therapie, also ein Therapieversagen analysiert werden. Unter einem Versagen wird in dem Fall eine nicht vollständige Virussuppression trotz HIV-Therapie verstanden. Risikofaktoren hierfür sind eine schlechte Adhärenz (Maggiolo et al., 2005) und eine medikamentöse Vorbehandlung, da beides zur Bildung von Resistenzen führen kann (Kitchen et al., 2001). Die Resistenzbildung ist schließlich ein Hauptgrund für das Therapieversagen. Es müssen jedoch mehrere Resistenzen und diese in mindestens drei Medikamentenklassen vorliegen, damit die Therapieoptionen und damit die Möglichkeiten einer erfolgreichen HIV-Therapie, sehr limitiert sind (Hoffmann et al., 2007).

Hieraus könnte man nun schließen, dass Patienten mit einem Therapieversagen immer ein Virus mit multiplen Resistenzen entwickelt haben. Die Therapieoptionen wären dann also trotz der fortgeschrittenen Entwicklung der HIV-Therapie noch immer eingeschränkt.

In internationalen Medikamentenstudien werden 10% der Patienten mit einem Therapieversagen identifiziert. Nun spiegelt sich in diesen Studien nicht jeder HIV-Patient wider, da ganz bestimmte Voraussetzungen erfüllt werden müssen, um als Studienpatient aufgenommen zu werden. Noch viel weniger, werden in diesen Studien die Gründe des individuellen Patienten für sein Therapieversagen erfasst.

Deshalb ist es Ziel der Arbeit die Gründe des individuellen Patienten für die nicht vollständige Virussuppression bzw. das Therapieversagen zu analysieren, um herauszufinden welche Therapieoptionen noch bestehen.

2. Methodik

2.1. Identifikation der Patienten

In der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik I Bonn werden etwa 900 HIV-infizierte Patienten regelmäßig betreut. Die wichtigsten Verlaufsparemeter dieser Patienten werden in einer wissenschaftlichen Datenbank erfasst. Für diese Datenbank liegt ein positives Ethikvotum vor und alle erfassten Patienten haben eine Einverständniserklärung unterschrieben. Der Beobachtungszeitraum für die vorgelegte Untersuchung liegt zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2007. Durch eine Datenbankabfrage wurden alle Patienten identifiziert, die sich in dieser Zeit mindestens zweimal in der Immunologischen Ambulanz vorstellten und die dauerhaft mit HIV-Medikamenten behandelt wurden. Dabei entstand eine Kohorte von 603 Patienten.

Das Therapieansprechen, also der Erfolg oder das Versagen der HIV-Therapie, wird, wie bereits beschrieben, unterschiedlich definiert. Die Therapie beeinflusst dabei auf direktem Weg besonders die Viruslast. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Patienten untersucht und als Therapieversager bezeichnet: Patienten mit einer anhaltenden, über dem Untersuchungszeitraum auf etwa gleichem Niveau liegenden Virusreplikation trotz antiretroviraler Therapie. Ausgeschlossen wurden dagegen Patienten mit einem kontinuierlichen Abfall der CD4-Zellzahl und einer kontinuierlichen Verschlechterung ihres Gesundheitszustands, also einem immunologischen oder klinischen Versagen.

Von den 603 Patienten, die im Jahr 2007 eine HIV-Therapie erhielten wurden über eine weitere Abfrage die Patienten, deren Viruslast trotz Therapie in diesem Zeitraum nicht unter der Nachweisgrenze war, bestimmt. So entstand eine Kohorte von 118 Patienten. Von diesen 118 Patienten wurden dann noch Folgende ausgeschlossen: Erstens Patienten deren Viruslast nur einmalig bis maximal 400 Kopien/ml erhöht war, zweitens Patienten mit einer permanent steigenden Viruslast, deren Therapie daraufhin umgestellt wurde und drittens Patienten, die erstmals mit einer Therapie begonnen hatten, so dass die Viruslast

zwar fallend, aber noch nicht vollständig supprimiert war. Viertens und fünftens wurden Patienten mit einem immunologischen und klinischen Therapieversagen ausgeschlossen. So wurden schließlich 57 Patienten identifiziert, die im Erhebungszeitraum eine anhaltende virale Replikation trotz ART vorzuweisen hatten.

2.2. Definition und Erhebung der Patientendaten

Zur Datenerhebung wurde ein Fragebogen konzipiert. Dieser entstand durch Literaturrecherche zum Thema Therapieversagen und mit Hilfe eines behandelnden HIV-Mediziners. Aus den Akten der 57 Patienten wurden dann standardisiert anhand des Fragebogens retrospektiv Angaben zu epidemiologischen, klinischen, therapeutischen und laborchemischen Daten gesammelt. Bei den epidemiologischen Daten handelte es sich um folgende Parameter: Geschlecht, Alter, Nationalität und Berufstätigkeit. Die klinischen und therapeutischen Daten umfassten die Parameter: Infektionsdatum, Infektionsdauer, Infektionsrisiko, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – Klassifikation, Alter bei HIV-Diagnose, aktuelle antiretrovirale Therapie, Beginn der ersten Therapie, AZT-Monotherapie, Anzahl jemals erhaltener antiretroviraler Medikamente, Anzahl der Medikamentenklassen, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation sowie zeitlicher Abstand zwischen dem ersten Therapieversagen und der ersten Resistenztestung. Außerdem wurden noch folgende weitere Merkmale erfasst: Adhärenzproblem, Abstand der Arztbesuche, Nikotinkonsum, Drogenkonsum sowie Teilnahme an einer Medikamentenstudie.

Unter den laborchemischen Daten waren folgende Angaben enthalten:

- Viruslast: Zur Bestimmung der HIV-RNA wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn folgendes Testprinzip verwendet: branched DNA, Nachweisgrenze 50 Kopien/ml, Versant TM HIV-1 RNA 3.0 Assay (Bayer Diagnostics, Fernwald, Germany).

- Anzahl der CD4-Zellen: Die Oberflächentypisierung von Lymphozyten erfolgte im immunologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik Bonn (Leitung: Professor Dr. med. Ulrich Spengler / Professor Dr. med. Jürgen Rockstroh) mit Hilfe eines FACS calibur-Flow-Zytometers.
- Resistenztest: Die Resistenztestung erfolgte im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn: Trugene^R HIV-1 Genotypisierungstest durch DNA-Sequenzierung von Bayer HealthCare. Um sicher zu stellen, dass es sich bei den hier diagnostizierten Mutationen auch nur um solche handelt, die Medikamentenresistenzen hervorrufen, wurden sie mit den Resistance Mutations von 2007 der International AIDS Society - USA abgeglichen (Johnson et al., 2007). Bei der Erhebung wurde die Anzahl der Mutationen, die zu Medikamentenresistenzen führen, gezählt. Außerdem wurde erfasst, wie viele Medikamentenklassen durch die Mutationen betroffen sind, also wie viele Klassenresistenzen vorliegen. Wenn sich bei einem Virus Resistenzen gegen mindestens ein Medikament aus jeder Hauptklasse gebildet hatten, wurde dies als Drei-Klassen-Resistenz bezeichnet (Steigbigel et al. 2008).

2.3. Erfassung, Kategorisierung und Vergleich der Daten

Zur Erfassung der Patientendaten wurde das Statistikprogramm SPSS 16.0.1 genutzt. Mit Hilfe der erhobenen Patienteneigenschaften und der Einschätzung des behandelnden Arztes entstand eine Kategorisierung der Patienten. Die Einteilung in die Kategorien diente dabei der Analyse der Gründe für das Therapieversagen. Ein Vergleich der Patienten erfolgte erstens mit einem eigenen Kontrollkollektiv. Dieses bestand aus allen Patienten, die im Erhebungszeitraum in der Immunologischen Ambulanz Bonn antiretroviral behandelt wurden; es umfasste also 603 Patienten. Zweitens erfolgte ein Vergleich mit den HIV-Patienten, die laut dem RKI im Jahr 2007 in Deutschland lebten. Das eigene Kontrollkollektiv wurde mit der bereits beschriebenen Datenbankabfrage identifiziert. Von diesem wurden die folgenden Daten der Patienten erhoben: Geschlecht, Alter, Nationalität, Infektionsdauer, Infektionsrisiko, CDC-Stadium und HCV (Hepatitis C-Virus)-Koinfektion. Die Patientendaten des RKI bestanden aus

den Informationen: Geschlecht, Infektionsrisiko und CDC-Stadium. Drittens wurden im Diskussionsteil der Arbeit die Ergebnisse ausgewählter internationaler Medikamentenstudien zum Therapieansprechen in die Überlegungen und zum Vergleich herangezogen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Ergebnisteil der Arbeit wird im ersten Schritt die Einteilung der 57 Patienten in die Kategorien vorgestellt. Danach erst werden die Eigenschaften der Gesamtpopulation der 57 Patienten, die mit Hilfe des Fragebogens und statistischer Auswertung erhoben wurden, beschrieben. Die Erhebung der Eigenschaften der Patienten lag im zeitlichen Ablauf der Arbeit natürlich vor der Kategorisierung und war unter anderem Grundlage für diese. Am Ende des Abschnitts Ergebnisse erfolgt dann der Vergleich der 57 Patienten mit dem eigenen Kontrollkollektiv und den HIV-Patienten, die laut dem RKI im Jahr 2007 in Deutschland lebten.

3.1. Identifizierte Patienten

Nach der ersten Datenbankanalyse entstand eine Kohorte von 603 (100%) Patienten, die im Jahr 2007 in der Immunologischen Ambulanz Bonn mit einer antiretroviralen Therapie behandelt wurden. Durch weitere Abfragen und die beschriebenen Ausschlusskriterien wurden 57 (9,5%) Patienten identifiziert, die trotz antiretroviraler Therapie eine anhaltende virale Replikation aufwiesen. Diese 57 Patienten mit einem Therapieversagen werden künftig als Gesamtpopulation bezeichnet.

3.2. Therapieversagen in Kategorien

3.2.1. Definition der Kategorien

Die Entstehung der Kategorien und die Einteilung der Patienten in diese basierten auf den Patienteneigenschaften, die mit Hilfe der Fragebögen erfasst wurden, den Ergebnissen der Resistenztests und der Einschätzung des behandelnden Arztes. Bei der Einteilung in Kategorie I und II war die Einschätzung des Arztes mit ausschlaggebend. Die Kategorie III ergab sich durch den Ausfall des Resistenztests der Patienten. Dadurch entstanden die folgenden drei Hauptkategorien:

- Kategorie I: Stabile HIV-Infektion bei nachweisbarer Viruslast
- Kategorie II: Adhärenzproblem
- Kategorie III: Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz

3.2.2. Einteilung der Patienten in die Kategorien

Es werden im Folgenden die Kategorien nur kurz beschrieben und eine Übersicht über die Anzahl der Patienten pro Kategorie gegeben. Tabelle 1 zeigt die Einteilung der Patienten in die Kategorien. Eine ausführliche Beschreibung der Patienten, in ihren Kategorien erfolgt ab Abschnitt 3.3.

Kategorie I:

In die Kategorie I wurden 16 Patienten (28%) eingeteilt. Diese hatten einen klinisch stabilen Verlauf ihrer HIV-Infektion. Das heißt, ihre Viruslast war nachweisbar, aber ihr Gesundheits- und Allgemeinzustand dabei stabil. Sie wurden nochmals unterteilt in zwei Gruppen. Die erste Gruppe setzte sich zusammen aus 14 Patienten, bei denen der Arzt die Risiken einer Medikamentenumstellung bei stabiler HIV-Infektion nicht eingehen wollte. Denn aus ärztlicher Erfahrung wurde die Wahrscheinlichkeit sehr gering eingeschätzt, dass der Patient von der Umstellung profitieren würde. Die Patienten der zweiten Gruppe befanden sich auch in einem klinisch stabilen Zustand ihrer Infektion. Hier war es aber der Patientenwunsch, der gegen die Therapieumstellung sprach.

Kategorie II:

In die Kategorie II wurde die Mehrzahl der Patienten eingeteilt. Bei diesen 32 Patienten (56%) war die Hauptursache ihres Therapieversagens ein Adhärenzproblem - sie nahmen ihre Medikamente also nicht zuverlässig ein. Da bei den Patienten hierfür unterschiedliche Gründe festgestellt wurden, erfolgte auch in dieser Kategorie nochmals eine Unterteilung in drei Gruppen. In der ersten Gruppe waren 16 Patienten, diese hatten aus gesundheitlichen Gründen ein Adhärenzproblem. Hierbei handelte es sich einerseits um somatische Erkrankungen und andererseits um psychische Probleme und Erkrankungen. Der zweiten Gruppe wurden drei Patienten zugeordnet. Bei diesen Patienten

bestanden Sprachprobleme, als Hauptgrund für die schlechte Adhärenz. Der dritten Gruppe wurden 13 Patienten zugeordnet. Bei ihnen waren weder gesundheitliche noch sprachliche Probleme der Hauptgrund für das Adhärenzproblem, deshalb wurde auf allgemeine Gründe geschlossen.

Kategorie III:

Neun Patienten (16%) wurden in die Kategorie III eingeteilt. Bei dem Virus dieser Patienten hatten sich Resistenzen gegen mindestens ein Medikament aus jeder Hauptklasse der HIV-Therapie gebildet. Teilweise lagen auch schon Resistenzen gegen Medikamente aus weiteren Klassen vor. Aufgrund dieser mindestens Drei-Klassen-Resistenz waren für die Patienten nur geringe Therapieoptionen vorhanden und deshalb eine Unterdrückung der Viruslast nicht möglich.

Kategorie	Bezeichnung der Kategorien mit ihren Gruppen	Patienten (n = 57) Anzahl (%)
I	<p>Stabile HIV-Infektion bei nachweisbarer Viruslast</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Arzt sieht keine Indikation für eine Therapieumstellung • Gruppe 2: Patient lehnt eine Therapieumstellung ab 	<p>16 (28%)</p> <p>14</p> <p>2</p>
II	<p>Adhärenzproblem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Gesundheitliche Gründe für das Adhärenzproblem • Gruppe 2: Sprachbarriere als Grund für das Adhärenzproblem • Gruppe 3: Allgemeine Gründe für das Adhärenzproblem 	<p>32 (56%)</p> <p>16</p> <p>3</p> <p>13</p>
III	<p>Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz („Multiresistenter Virus“)</p>	<p>9 (16%)</p>

Tabelle 1: Einteilung der Patienten in Kategorien

3.3. Kategorie I – Stabiler Verlauf der HIV-Infektion

Alle 16 Patienten der Kategorie I hatten bei nachweisbarer Viruslast einen stabilen Verlauf ihrer HIV-Infektion. Eine Umstellung ihrer antiretroviralen Therapie wurde bewusst nicht vorgenommen. Da sich die beiden Gruppen, in die die Patienten nochmals unterteilt wurden, sehr unterschieden, werden sie getrennt beschrieben.

3.3.1. Gruppe 1: Arzt sieht keine Indikation für eine Therapieumstellung

Bei 14 Patienten mit einem stabilen Verlauf der HIV-Infektion sah der Arzt keine Indikation für eine Therapieumstellung. Der stabile Verlauf bei nachweisbarer Viruslast wurde auch durch den Gesundheitszustand der Patienten nach CDC-Klassifikation und den Wert der CD4-Zellen, wie später gezeigt, belegt.

Es handelte sich überwiegend um Patienten, die schon sehr lange mit ihrer Infektion lebten. Sie hatten mit 17,6 Jahren im Durchschnitt die längste Infektionsdauer; die durchschnittliche Infektionsdauer der Gesamtpopulation lag bei 12,8 Jahren. Bei sieben Patienten dieser Gruppe, also 50% wurde die Diagnose der HIV-Infektion in den Jahren 1985 bis 1988 gestellt, bei weiteren fünf in den Jahren 1992 bis 1995 und nur bei zwei Patienten wurde sie später gestellt. Nicht nur das Infektionsdatum sondern auch die erste antiretrovirale Therapie der Mehrzahl dieser Patienten lag, wie sich auch an der Art ihrer Vorbehandlung zeigt, lange zurück. Von 57,1% der Patienten dieser Gruppe war die erste ART eine AZT-Monotherapie gewesen. Dies war in der Gesamtpopulation, in der 29,8% der Patienten mit dieser Therapie begonnen hatten und auch in allen anderen Kategorien seltener der Fall. Das Hauptinfektionsrisiko dieser Gruppe war die Infektion als hämophiler Patient über Blutprodukte. Das Krankheitsstadium nach CDC war im Vergleich zu den anderen Kategorien am wenigsten fortgeschritten. Es waren nach der CDC-Klassifikation nur 35,7% der Patienten im Stadium AIDS (AIDS in der Gesamtpopulation der Therapieversager 45,6%, in Kategorie II: 43,75 %, in Kategorie III: 66,7%). In dieser Gruppe hatte kein Patient weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l, der Median lag bei 359 CD4-Zellen/ μ l. Unter den Patienten mit einem

„multiresistenten Virus“ hatten über 50% weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l und bei den Patienten mit einem Adhärenz Problem waren es 38%, die weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l hatten. Beim Resistenztest dieser Patienten wurden im Durchschnitt 11 Mutationen in mindestens zwei Klassen gezählt. Diese Anzahl war im Vergleich zur Gesamtpopulation höher. Hier lag der Median bei sieben Mutationen und zwei Klassenresistenzen. Nur in der Kategorie III (Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz) lag die Anzahl der Mutationen höher. Der Median betrug hier 17 Mutationen in drei Klassen. Unter den hier beschriebenen Patienten, wurden nur zwei identifiziert, bei denen einmal eine schlechte Adhärenz beschrieben worden war.

Es lässt sich zusammenfassen, dass es sich in dieser Gruppe ganz überwiegend um Patienten handelte, die lange Infektionszeiten und aus heutiger Sicht ungenügende Vorbehandlungen vorzuweisen hatten. Außerdem mussten diese Patienten teilweise sehr schlechte Erfahrungen mit den Therapien in der Medizin machen. Hiermit sind erstens die hämophilen Patienten gemeint, die sich über Blutprodukte infiziert hatten und zweitens die Patienten, die unter den starken Nebenwirkungen und oft Misserfolgen der ersten HIV-Therapien gelitten hatten. Im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigten diese Patienten aber den besseren Gesundheitszustand (vgl.: CDC-Klassifikation). Sie hatten auch noch Therapieoptionen, denn keiner von ihnen wurde mit einem Medikament aus einer neuen Substanzklasse behandelt, wie zum Beispiel einem Integrasehemmer und es wurde auch noch keine Mutation in dieser Klasse nachgewiesen.

3.3.2. Gruppe 2: Patient lehnt eine Therapieumstellung ab

Diese zwei Patienten schienen bei Betrachtung ihrer Eigenschaften sehr unterschiedlich. Schließlich hatten sie jedoch eine Gemeinsamkeit: Sie lehnten beide eine Therapieumstellung ab. Der eine Patient befand sich im Stadium AIDS und war in Behandlung aufgrund einer schweren Depression. Die Anzahl der Medikamente mit denen dieser Patient bisher behandelt wurde lag mit sechs Medikamenten aus zwei Klassen eher unter dem Durchschnitt (vgl. Abschnitt 3.7.3 Antiretrovirale Therapie). Im Resistenztest zeigten sich sieben Mutationen

in zwei Klassen. Zu diesem Zeitpunkt waren also noch Therapieoptionen vorhanden. Der andere Patient befand sich erst im Stadium A2 und es waren keine Begleiterkrankungen bekannt. In der Gesamtpopulation wiesen immerhin 91,2% der Patienten eine weitere Erkrankung vor. Dieser Patient hatte aber schon Therapien mit 14 verschiedenen Medikamenten aus allen drei Hauptklassen erhalten.

3.4. Kategorie II – Adhärenzproblem

In diese Kategorie wurde mehr als die Hälfte (56%) der Gesamtpopulation eingeordnet. Diese 32 Patienten mit einem Therapieversagen hatten im Jahr 2007 eine schlechte Adhärenz. Sie werden zuerst gemeinsam als Kategorie II – Adhärenzproblem beschrieben. In einem zweiten Schritt erfolgt dann die Beschreibung in den drei Gruppen, in die sie noch unterteilt wurden.

Die mediane Dauer der HIV-Infektion war in dieser Kategorie am geringsten, sie lag bei etwa 13 Jahren, in Kategorie I lag sie bei etwa 18 Jahren und in Kategorie III bei etwa 15 Jahren. Auch das mediane Alter der Kategorie war mit 38 Jahren das niedrigste. Mehr als die Hälfte dieser Patienten (65,6%) hatte mit ihrer ersten antiretroviralen Therapie nach dem 01.01.1997 begonnen. Zu einer Zeit, in der es neben NRTIs und PIs auch schon NNRTIs und das Prinzip der erfolgreicherer HAART gegeben hat. In allen anderen Kategorien waren das vergleichsweise weniger Patienten. Es gab nur 12,5%, die als erste ART eine AZT-Monotherapie erhalten hatten; in der Gesamtpopulation waren es 29,8%. Eine schlechte Vorbehandlung als Ursache für die Entstehung von Mutationen hatten also die meisten Patienten dieser Kategorie nicht. Alle Patienten der Gesamtpopulation, die sich über einen intravenösen Drogenabusus (IVDA) infiziert hatten waren in dieser Kategorie. Dadurch bildeten sie mit 31,25% das Hauptinfektionsrisiko. Das Krankheitsstadium nach CDC-Klassifikation entsprach in etwa dem Durchschnitt der Gesamtpopulation. Es waren 56% der Patienten noch nicht in der Kategorie C der CDC-Klassifikation, sie waren also noch nicht im Stadium AIDS. In der Gesamtpopulation waren es 54,4% der Patienten, die noch kein AIDS hatten. Nach den Ergebnissen der Resistenztests hatten die Patienten insgesamt die

besten Therapieoptionen. Es gab im Durchschnitt fünf Mutationen; die durchschnittliche Anzahl der Klassenresistenzen lag bei zwei. Die Werte für die Gesamtpopulation lagen bei sieben Mutationen und zwei Klassenresistenzen. Es wurde natürlich bei allen dieser Patienten schon eine schlechte Adhärenz beschrieben.

Zusammenfassend waren die Voraussetzungen dieser Patienten für ein gutes Therapieansprechen, abgesehen von dem Adhärenzproblem, sehr gut. Einen der wichtigsten Risikofaktoren für ein Therapieversagen, nämlich eine schlechte medikamentöse Vorbehandlung (Kitchen et al., 2001), die in der Konsequenz zu Resistenzen führen kann, hatte die Mehrzahl dieser Kategorie nicht. Bei allen Patienten waren noch Therapieoptionen vorhanden, wählbar aus den verfügbaren Medikamenten. Die Patienten werden im Folgenden noch differenzierter in den drei Gruppen, in die sie noch unterteilt wurden, beschrieben.

3.4.1. Gruppe 1: Gesundheitliche Gründe für das Adhärenzproblem

Diese 16 Patienten hatten ein Adhärenzproblem, weil sie aus gesundheitlichen Gründen ihre Medikamente nicht ordnungsgemäß einnahmen. Es spielten somatische und psychische Krankheiten oder Probleme eine Rolle. Die einzelnen Erkrankungen dieser Patienten sind in Tabelle 2 zu finden. Im Folgenden werden sechs Patienten mit ihren gesundheitlichen Gründen genauer beschrieben.

- Patient 21 war neben HIV auch mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) und GB-Virus C infiziert und entwickelte daraufhin eine chronische Hepatitis mit einer Leberzirrhose. Die Beschwerden aufgrund der Lebererkrankung wurden zwischenzeitlich so groß, dass der Patient seine Therapie unterbrach. Bei einer chronischen HBV-Infektion ist das Risiko einer ART-Toxizität etwa dreimal höher (Hoffmann et al., 2007).
- Patient 41 hatte in seinem Therapieschema die Medikamente FTC, TDF, Atazanavir (ATV) und Ritonavir (RTV). Unter dieser Therapie war die Viruslast des Patienten anfangs unter der Nachweisgrenze. Bei der

Kombination von TDF mit ATV sollte das ATV mit RTV geboostert werden (Hoffmann et al., 2007), wie es auch im Therapieschema des Patienten geschah und zu sehen ist. Als die Viruslast wieder nachweisbar war und der ATV Spiegel daraufhin gemessen wurde, stellte man jedoch fest, dass er noch zu niedrig war. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich der Gesundheitszustand des Patienten aber schon sehr verschlechtert, er befand sich im Stadium AIDS. Er hatte eine Pneumonie und eine Plattenepithelmetaplasie der Trachea entwickelt. Diese Begleiterkrankungen erschwerten dann die erfolgreiche ART des Patienten.

- Patient 47 hatte in seiner ersten antiretroviralen Therapie im Jahr 1996 Stavudin (D4T) und Lamivudin (3TC) bekommen und hatte daraufhin eine Polyneuropathie entwickelt. Die Nebenwirkungen von D4T, zu denen eine hohe mitochondriale Toxizität genauso wie ein erhöhtes Risiko für eine Polyneuropathie gehören, sind erst durch Studien in den Jahren ab 2004 bekannt geworden (Gallant et al., 2004). Durch die nun eingetretene Polyneuropathie gestaltete sich die Behandlung des Patienten jedoch schwieriger. Seit 2007 bekam der Patient Emtricitabin (FTC), Tenofovir (TDF) und Lopinavir mit Ritonavir Boosterung (LPV/r), doch aufgrund seiner Polyneuropathie und anderen Begleiterkrankungen, wozu ein Diabetes mellitus II sowie Potenzstörungen gehörten, war seine Adhärenz auch bei diesem Schema nicht sehr gut.
- Patient 48, der sich schon im Stadium AIDS befand, litt immer wieder unter rezidivierendem oralen Soor und einer chronischen Sooroesophagitis. Aufgrund der daraus resultierenden Schluckbeschwerden nahm der Patient seine Medikamente nicht regelmäßig ein.

Folgende zwei Patienten hatten auch somatische Begleiterkrankungen; ihre Adhärenzprobleme hatten aber zum Zeitpunkt der Erhebung ihre Hauptursache in bestimmten psychischen Erkrankungen oder Belastungen.

- Patient 22 gab an, seine Medikamente nicht regelmäßig eingenommen zu haben, weil es ihm aufgrund eines Todesfalls im Bekanntenkreis in der Mitte des Jahres 2007 psychisch sehr schlecht ging. Dieser Patient hatte außerdem eine Hämophilie A und eine HCV-Infektion. Er hatte nicht nur im Jahr 2007, sondern auch im Jahr 2005 ein Therapieversagen gehabt.
- Patient 42 hatte, aufgrund seines ehemaligen Drogenkonsums psychische Probleme mit der täglichen Tabletteneinnahme. Außerdem bestanden eine Depression und eine HCV-Infektion.

Patient	Begleiterkrankungen/-beschwerden
20	HCV-Infektion, Drogen- und Alkoholabusus, rezidivierende zerebrale Toxoplasmose
21	Chronische HBV-Infektion, Leberzirrhose, GB-Virus-C-Infektion
22	HCV-Infektion, Hämophilie A, psychische Belastung wegen Todesfall im Bekanntenkreis
26	Übelkeit, Nachtschweiß
27	HCV-Infektion, Syphilis, Mundsoor, Übelkeit, Schlafstörung
29	HCV-Infektion, chronische HBV-Infektion, Hepatitis Delta-Virus (HDV)-Infektion, Toxoplasmose
30	Depression
31	HCV-Infektion, Depression, Schizophrenie
32	HCV-Infektion, IVDA
37	HCV-Infektion, Leberzirrhose, hepatische Enzephalopathie, chronisch respiratorische Insuffizienz, Depression

39	HCV-Infektion, Alkoholabhängigkeit, Pneumonie, Depression
41	Pneumonie, Plattenepithelmetaplasie der Trachea
42	HCV-Infektion, Depression, Zustand nach Drogenabusus
44	HCV-Infektion, zerebrales Non-Hodging-Lymphom, psychische Probleme mit der Tabletteneinnahme
47	Diabetes mellitus II, Polyneuropathie, Potenzstörungen, Zustand nach Syphilis
48	Sooroesophagitis, Psoriasis, Glaukom, Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) Ila

Tabelle 2: Begleiterkrankungen und -beschwerden der Patienten mit einem Adhärenzproblem aus gesundheitlichen Gründen

3.4.2. Gruppe 2: Sprachbarriere als Grund für das Adhärenzproblem

Diese drei Patienten sprachen und verstanden nicht sehr gut deutsch. Es handelte sich um einen türkischen Patienten, einen Patienten aus Togo und einen aus dem Kongo. Aufgrund der Sprachprobleme gestaltete sich die Therapie schwierig, da nicht sicher war, inwieweit die Erkrankung und die Notwendigkeit der Therapie von den Patienten verstanden wurden.

3.4.3. Gruppe 3: Allgemeine Gründe für das Adhärenzproblem

Diese 13 Patienten hatten weder gesundheitliche noch sprachliche Probleme als Hauptgrund für das Adhärenzproblem, deshalb wurde auf allgemeine Gründe geschlossen. Es lagen aber dennoch bei 10 Patienten Begleiterkrankungen vor. Allgemeine Gründe für ein Adhärenzproblem sind nach Holst (2007) Armut, hohes Alter und eine geringe Bildung.

3.5. Kategorie III – Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz

Die Zuordnung zu dieser Kategorie ergab sich durch die Ergebnisse der Resistenztests. Diese neun Patienten hatten alle Resistenzen gegen mindestens ein Medikament aus jeder Hauptklasse der HIV-Therapie.

Die Diagnose-Zeitpunkte der Patienten lagen schon lange zurück (1984, 1985, 1986, 1992, 1993, 1995, 1996, 1997, 1998), die durchschnittliche Infektionsdauer lag damit bei 15 Jahren. Die Infektionsdauer in der Gesamtpopulation lag bei 12,8 Jahren. Genaue Informationen zur antiretroviralen Therapie dieser Patienten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Wie dort zu sehen ist, hatten vier Patienten (44,4%) mit einer AZT-Monotherapie angefangen, zwei Patienten hatten im ersten ART-Regime AZT und 3TC bekommen, bei zwei Patienten war keine Angabe möglich und nur bei einem Patient bestand die erste Therapie aus NRTIs und PIs. Von den zwei Patienten, bei denen eine Angabe zur ersten Therapie nicht möglich war, hatte sich der eine schon im Jahr 1984 infiziert, der andere im Jahr 1996. In der Gesamtpopulation hatten 29,8% der Patienten mit einer AZT-Monotherapie begonnen. Men who have sex with men (MSM) war das Hauptinfektionsrisiko der Patienten der Kategorie III. Es hatten in keiner anderen Kategorie so viele Patienten AIDS, 66,7% der Patienten waren schon in diesem Stadium, und 56% von ihnen hatte auch aktuell weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l. In Kategorie I bzw. II hatten 35,5% bzw. 43,8% der Patienten AIDS. Die Resistenztests der Patienten ergaben folgende Ergebnisse: Die meisten Mutationen hatte ein Patient mit einer Anzahl von 23. Die wenigsten wies ein Patient mit immerhin 14 Mutationen vor. Im Median gab es 17 Mutationen und drei Klassenresistenzen. In der Gesamtpopulation gab es im Schnitt sieben Mutationen und zwei Klassenresistenzen. Bei zwei Patienten lagen zusätzlich noch Resistenzen gegen eine vierte Substanzklasse vor, bei beiden handelte es sich um Resistenzen gegen den Integrasehemmer Raltegravir. Bei dem einen Patienten bestand auch keine Therapiemöglichkeit mehr mit dem Korezeptor-Antagonist Maraviroc, weil dieser Patient einen CXCR4-tropen HIV-Stamm hatte. Ein Problem mit der Adhärenz war bei zwei Patienten (22,2%) aufgefallen. Diese Anzahl fällt im Vergleich zur Gesamtpopulation (49,1%) gering aus. Bei den zwei Patienten

handelte es sich um die gleichen, bei denen keine Angabe bezüglich des ersten ART-Regime gemacht werden konnte.

In der Zusammenfassung hatten diese Patienten also überwiegend eine lange Infektionsdauer und eine schlechte antiretrovirale Vorbehandlung vorzuweisen. Beides spiegelt sich im Ausfall der Resistenztests dieser Kategorie wider. Zudem war der Gesundheitszustand dieser Patienten nicht gut. Es wurden die neuesten therapeutischen Möglichkeiten der HIV-Therapie berücksichtigt: Sechs Patienten (66,7%) hatten in ihrem Regime unter anderem einen Integrasehemmer. Das sind alle Patienten der Erhebung, die überhaupt einen Integrasehemmer erhielten. Alle neun Patienten hatten schon einmal an einer Medikamentenstudie teilgenommen oder/und waren zum Erhebungszeitpunkt Studienteilnehmer. Trotz dieser Maßnahmen war die Viruslast dieser Patienten nicht unter der Nachweisgrenze, ihr Virus war teilweise „multiresistent“.

Patient	Aktuelle Therapie	Anzahl jemals erhaltener Medikamente	Erste Therapie: vor dem 01.01.1997	Erste Therapie: AZT-Monotherapie
❖	AZT, TVD, TPV, RTV, Raltegravir	20	Ja	Ja
❖	AZT, TVD, ATV, RTV, Raltegravir	15	Ja	Ja
❖	AZT, TVD, Raltegravir	13	Ja	Nein
❖	TDF, 3TC, ABC, ATV, RTV	11	Ja	Ja
❖	TVD, RTV, DRV	13	Ja	Ja
❖	TVD, AZT, Etravirin, DRV, RTV	14	Nein	Nein
❖	KVX, TDF, Raltegravir	mindestens 14	Keine Angabe	Keine Angabe
❖	TVD, AZT, DRV, RTV, Raltegravir	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
❖	TVD, AZT, FPV, RTV, Raltegravir	15	Nein	Nein

Tabelle 3: Antiretrovirale Therapie der Patienten mit Drei-Klassen-Resistenz

3.6. Kategorien im Vergleich

In den folgenden Tabellen 4 und 5 sind auffällige Unterschiede der verschiedenen Kategorien einander gegenüber gestellt.

Merkmale	Gesamt- population (n=57)	<u>Kategorie I</u> Stabile HIV- Infektion, Arzt möchte keine Umstellung (n=14)	<u>Kategorie II</u> Adhärenz- problem (n=32)	<u>Kategorie III</u> Virus mit Drei- Klassen- Resistenz (n=9)
Durchschnittliche Infektionsdauer [Jahren]	12,8 Jahre	17,6 Jahre	13,0 Jahre	15,0 Jahre
Hauptinfektionsrisiko	MSM	Hämophiler Patient	IVDA	MSM
Häufigkeit einer AZT-Monotherapie [%]	29,8%	57,1%	12,5%	44,4%
Häufigkeit von AIDS [%]	45,6%	35,7%	43,8%	66,7%
Patienten, die weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l haben [%]	29,8%	0%	37,5%	55,6%
Schlechte Adhärenz [%]	49,1	14,3%	100%	22%

Tabelle 4: Vergleich der Kategorien in bestimmten Merkmalen

Merkmale	Gesamt- population	<u>Kategorie I</u>	<u>Kategorie II</u>	<u>Kategorie III</u>
		Stabile HIV- Infektion	Adhärenz- problem	Virus mit Drei- Klassen- Resistenz
	(n= 57)	(n= 16)	(n= 32)	(n= 9)
Resistenztest durchgeführt				
Anzahl der Patienten (in Prozent)				
Ja	41 (71,9%)	10 (62,5%)	22 (68,75%)	9 (100%)
Nein	16 (28,1%)	6 (37,5%)	10 (31,25%)	-
Anzahl resistenzassoziierter Mutationen	7 (2-23)	11 (3-21)	5 (2-10)	17 (14-23)
Median (Spannweite)				
Anzahl der Klassenresistenzen	2 (1-4)	2 (2-3)	2 (1-3)	3 (3-4)
Median (Spannweite)				

Tabelle 5: Ergebnisse der Resistenztests aller Kategorien im Vergleich

3.7. Beschreibung der Gesamtpopulation der Patienten

Im Folgenden wird die Gesamtpopulation der 57 Patienten mit einem Therapieversagen beschrieben. Aufgrund des Stichprobenumfangs von 57 Patienten dienen die beschriebenen Patienteneigenschaften hauptsächlich als Hintergrundinformation und es soll keine Schlussfolgerung über die Häufigkeiten von bestimmten Eigenschaften erfolgen.

3.7.1. Allgemeine Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften der Patienten umfassten: Geschlecht, Alter, Nationalität und Berufstätigkeit.

Die Patienten setzten sich zusammen aus 46 Männern (80,7%) und 11 Frauen (19,3%). Das mediane Alter lag bei 44 (20-80) Jahren. Deutscher Herkunft waren 80,7% (46 Personen), türkischer 1,8% (eine Person), russischer 3,5% (zwei Personen), italienischer 1,8% (eine Person) und 12,3% (sieben Personen) der Patienten waren afrikanischer Herkunft. 52,6% der Patienten (30 Personen) waren nicht berufstätig. Einen Überblick über diese Eigenschaften der Patienten gibt die folgende Tabelle 6.

Parameter	Patientendaten n = 57
<u>Geschlecht</u> Anzahl (in Prozent)	
Männer	46 (80,7%)
Frauen	11 (19,3%)
<u>Alter [Jahre]</u>	
Median (Spannweite)	44 (20-80)
<u>Nationalität</u> Anzahl (in Prozent)	
Deutsch	46 (80,7%)
Türkisch	1 (1,8%)
Russisch	2 (3,5%)
Italienisch	1 (1,8%)
Afrikanisch	7 (12,3%)
<u>Berufstätigkeit</u> Anzahl (in Prozent)	
Berufstätig	23 (40,4%)
Nicht berufstätig	30 (52,6%)
Keine Angabe möglich	4 (7%)

Tabelle 6: Allgemeine Eigenschaften der Patienten

3.7.2. HIV-Infektion

Die Informationen zur HIV-Infektion umfassten die Angaben: Infektionsdatum, Infektionsrisiko, Alter bei Diagnose und CDC-Stadium.

Der Patient mit der längsten Infektionsdauer infizierte sich am 01.05.1983. Am 26.11.2004 infizierte sich der Patient mit dem jüngsten Diagnose-Zeitpunkt. Dies entsprach einer Infektionsdauer von 296 Monaten (24,7 Jahre) bzw. 37 Monaten (3,1 Jahre). Sie wurde für jeden Patienten ab dem jeweiligen Diagnosedatum bis einschließlich Dezember 2007 berechnet. Die mediane Infektionsdauer lag bei 154 Monaten (13 Jahren). Das Hauptinfektionsrisiko war MSM, auf diesem Weg hatten sich 31,6% der Patienten (18 Personen) infiziert. Über heterosexuelle Kontakte hatten sich 19,3% (11 Personen) infiziert. Es folgten mit jeweils 17,5% (10 Personen) hämophile Patienten und intravenöse Drogengebraucher. Bei 8,8% der Patienten (5 Personen) war das Infektionsrisiko die Herkunft aus einer HIV-Hochprävalenzregion und ein Patient (1,8%) hatte sich über eine Mutter-Kind-Transmission infiziert. Die Patienten waren bei Diagnose zwischen 0-65 Jahre alt, das mediane Alter lag bei 30 Jahren. Einen Überblick über die HIV-Infektion der Patienten gibt Tabelle 7.

Die CDC-Klassifikation dient zur Einstufung der HIV-Infektion. Sie erfolgt nach festgesetzten Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention, diese sind im Anhang der Arbeit aufgeführt. Aus dem Patientenkollektiv der Therapieversager waren mit 54,4% etwas mehr als die Hälfte im Stadium A und B, also noch keine AIDS-Patienten. Es befanden sich 17 Patienten (29,8%) im Stadium A und 14 Patienten (24,6%) im Stadium B. 26 Patienten (45,6%) waren im Stadium C. Es befanden sich in keinem Stadium so viele Patienten wie im Stadium C3. In den Stadien B1 und C1 waren keine Patienten.

Parameter	Patientendaten n = 57
<u>HIV-Diagnose</u>	
Frühestes Datum	01.05.1983
Spätestes Datum	26.11.2004
<u>Dauer der HIV-Infektion [Monate]</u>	
Median (Spannweite)	154 (37-296)
<u>Infektionsrisiko Anzahl (in Prozent)</u>	
MSM	18 (31,6%)
Heterosexuelle Kontakte	11 (19,3%)
IVDA	10 (17,5%)
Hämophile	10 (17,5%)
Hochprävalenzregion	5 (8,8%)
Mutter-Kind-Transmission	1 (1,8%)
Unbekannt	2 (3,5%)
<u>Alter bei HIV-Diagnose [Jahre]</u>	
Median (Spannweite)	30 (0-65)
<u>CDC-Klassifikation Anzahl (in Prozent)</u>	
A1	2 (3,5%)
A2	8 (14%)
A3	7 (12,3%)
B1	-
B2	5 (8,8%)
B3	9 (15,8%)
C1	-
C2	2 (3,5%)
C3	24 (42,1%)

Tabelle 7: HIV-Infektion der Patienten

3.7.3. Antiretrovirale Therapie

Die Informationen zur antiretroviralen Therapie umfassten die Angaben: Aktuelle Therapie, Beginn der ersten Therapie, AZT-Monotherapie, Anzahl verschiedener Medikamente, Anzahl der Medikamentenklassen.

Die antiretrovirale Therapie der Patienten war sehr vielfältig und ist für jeden Patienten in Tabelle 8 einzusehen. In Tabelle 9 ist die Häufigkeit der verschiedenen Therapieschemas aufgelistet. Das häufigste Therapieschema bestand aus mehreren NRTIs und einem PI. Sechs Patienten wurden mit einem Integrasehemmer behandelt, also einem Medikament aus einer neuen Substanzklasse. Der Beginn der ersten antiretroviralen Therapie lag bei 40,4% der Patienten (23 Personen) vor dem 01.01.1997, also noch bevor es die erste erfolgreiche HIV-Therapie gab, die neben NRTIs auch aus einem PI oder einem NNRTI besteht. Als erste antiretrovirale Behandlung hatten 29,8% (17 Personen) eine AZT-Monotherapie erhalten. Die Patienten hatten im Laufe ihrer bisherigen HIV-Therapie im Median neun verschiedene antiretrovirale Medikamente erhalten (Spannweite: 2-20), diese waren im Median aus drei verschiedenen Medikamentenklassen (Spannweite: 1-5).

Patient	Aktuelle Therapie	Anzahl jemals erhaltener Medikamente	Erste Therapie: vor 01.01.1997	Erste Therapie: AZT-Monotherapie
1	CBV	14	Ja	Ja
2	KVX, EFV	6	Nein	Nein
3	TVD, EFV	4	Nein	Nein
4	EFV, LPV, TDF	14	Ja	Ja
5	TVD, LPV	5	Nein	Nein
6	CBV	2	Nein	Nein
7	3TC	9	Ja	Ja

8	CBV, EFV	5	Nein	Nein
9	KVX, TDF, LPV	11	Ja	Ja
10	AZT, 3TC	2	Ja	Ja
11	Elvucitabine, TDF, ATV, RTV	10	Ja	Nein
12	3TC	3	Ja	Ja
13	ABC, 3TC, TDF, APV, RTV	10	Ja	Ja
14	KVX, LPV	8	Ja	Ja
15	LPV, ABC, 3TC, TDF	10	Ja	Ja
16	TDF, 3TC, LPV, RTV	8	Nein	Nein
17	TVD, RTV, ATV	11	Nein	Nein
18	KVX, LPV	4	Nein	Nein
19	TVD, NVP	5	Nein	Nein
20	TVD, LPV	6	Nein	Nein
21	ATV, RTV, TVD	9	Nein	Nein
22	TDF, EFV, LPV	6	Nein	Nein
23	ABC, TDF, ATV, RTV	8	Nein	Nein
24	TVD, LPV	3	Nein	Nein
25	TDF, DDI, ATV, RTV	12	Nein	Nein
26	LPV, 3TC, D4T	8	Ja	Ja
27	NVP, TVD	5	Nein	Nein
28	SQV, TVD	13	Ja	Nein
29	ATV, RTV, TVD	10	Nein	Nein
30	FPV, RTV	12	Ja	Ja
31	ABC, TDF, LPV	6	Nein	Nein
32	ABC, TDF, ATV,	8	Ja	Ja

	RTV				
33	TVD, LPV, RTV		5	Nein	Nein
34	TDF, D4T, ATZ		10	Nein	Nein
35	LPV, AZT, ABC		10	Ja	Nein
36	ATV, K VX, RTV		6	Nein	Nein
37	TVD, FPV, RTV		9	Keine Angabe	Keine Angabe
38	3TC, D4T, LPV		10	Ja	Ja
39	K VX, LPV, RTV	Keine Angabe		Keine Angabe	Keine Angabe
40	LPV, CBV		4	Nein	Nein
41	TVD, RTV, ATV	Keine Angabe		Keine Angabe	Keine Angabe
42	K VX, LPV		5	Nein	Nein
43	TVD, LPV		6	Nein	Nein
44	TVD, AZT, DRV, RTV, Etravirin		12	Ja	Nein
45	K VX, LPV, RTV		10	Nein	Nein
46	TVD, LPV/r		5	Nein	Nein
47	TVD, LPV/r	Keine Angabe		Ja	Nein
48	ABC, AZT, 3TC, TDF		10	Nein	Nein
49	AZT, TVD, TPV, RTV, Raltegravir		20	Ja	Ja
50	AZT, TVD, ATV, RTV, Raltegravir		15	Ja	Ja
51	AZT, TVD, Raltegravir		13	Ja	Nein
52	ATV, TDF, 3TC, ABC, RTV		11	Ja	Ja
53	TVD, RTV, DRV		13	Ja	Ja

54	TVD, AZT, Etravirin, DRV, RTV	14	Nein	Nein
55	KVX, TDF, Raltegravir	14	Keine Angabe	Keine Angabe
56	DRV, RTV, TVD, AZT, Raltegravir	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
57	TVD, RTV, AZT, FPV, Raltegravir	15	Nein	Nein

Tabelle 8: Antiretrovirale Therapie der Patienten

Antiretrovirale Therapie	Anzahl der Patienten (in Prozent)
NRTIs + PI	34 (59,6%)
NRTIs + NNRTI	6 (10,5%)
Nur NRTIs	7 (12,3%)
NRTIs + PI + NNRTI	3 (5,3%)
NRTIs + Integrasehemmer	1 (1,8%)
NRTIs + PIs + Integrasehemmer	5 (8,8%)
Nur Pis	1 (1,8%)

Tabelle 9: Häufigkeit der verschiedenen Therapieschemas der Patienten

3.7.4. Begleiterkrankungen und -medikation

Bei 91,2% der Patienten (52 Personen) waren Begleiterkrankungen vorhanden; diese sind mit ihren Auswirkungen auf die Therapie im Anhang aufgeführt. Die Folgenden wurden auf Grund ihres vermehrten Auftretens auch in ihrer Häufigkeit erfasst. Eine Depression hatten 29,8% der Patienten (17 Personen). Wiederum bei 29,8% (17 Personen) lag eine HCV-Koinfektion vor. Eine Begleitmedikation neben ihrer antiretroviralen Therapie hatten 78,9% der Patienten (45 Personen), davon bekamen 16% (7 Personen) unter anderem Antidepressiva. Auch die Begleitmedikation der Patienten befindet sich im Anhang.

3.7.5. Resistenztest

Die Informationen zum Resistenztest umfassten die Angaben: Ergebnis des Resistenztests, Abstand zwischen dem ersten Therapieversagen und der ersten Resistenztestung.

Um einen Resistenztest durchführen zu können ist eine Mindestmenge an Viren notwendig. Diese sollte über 500-1000 Kopien/ml betragen, sonst lassen sich die für die Untersuchung von Resistenzen erforderlichen Genomabschnitte oft nicht nachweisen (Hoffmann et al., 2007). Dies ist die Erklärung, weshalb bei einem Teil der Patienten kein aktueller Resistenztest vorlag. Bei 71,9% (41 Patienten) lag aber ein aktueller Resistenztest vor. Unter diesen Patienten gab es im Median sieben Mutationen (Spannweite: 2-23) und zwei Klassenresistenzen (Spannweite: 1-4). Die Resistenztestergebnisse sind nach Kategorien sortiert in Tabelle 5 aufgeführt. Die Anzahl der Mutationen der Patienten der Kategorie III war am höchsten. Der Abstand zwischen dem ersten Therapieversagen, das bei der Mehrzahl der Patienten nicht erst im Jahr 2007 lag und der ersten Resistenztestung lag im Median bei 11 Monaten (Spannweite: 0-55 Monaten). Diese Zeitangabe muss jedoch differenziert betrachtet werden, denn in Deutschland kann die Resistenztestung bei Patienten mit ungenügender Virussuppression erst seit 2004 als Kassenleistung abgerechnet werden (Hoffmann et al., 2007). Die meisten Patienten (84%) hatten jedoch ihr erstes Therapieversagen mindestens schon im Jahr 2003. Es gibt nur sieben Patienten,

die ihr erstes Versagen im Jahr 2004 oder später hatten. Unter diesen Patienten lag der Abstand zwischen dem ersten Therapieversagen und der Resistenztestung im Durchschnitt bei 5,2 Monaten.

3.7.6. Weitere Merkmale zur Beschreibung der Adhärenz

Die weiteren Merkmale zur Beschreibung der Adhärenz umfassten die Angaben: Adhärenzproblem dokumentiert, Abstand der Arztbesuche, Nikotinkonsum, Drogenkonsum, Teilnahme an einer Medikamentenstudie.

Die folgenden weiteren Merkmale geben eine Vorstellung von der Adhärenz der Patienten. Einen Überblick über diese Merkmale liefert Tabelle 10. Bei den Arztbesuchen der Patienten in der HIV-Ambulanz Bonn wird auch die Adhärenz selbst vom Arzt eingeschätzt. Bei den Therapieversagern wurde bei 63,2% (36 Personen) im Laufe der Behandlung schon mal eine schlechte Adhärenz dokumentiert. Als weiterer Anhaltspunkt wurde in der Erhebung der zeitliche Abstand der Arztbesuche und somit die Häufigkeit, mit der sich ein Patient vorstellte, herangezogen. Bei HIV-Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, sollten mindestens alle drei Monate die Laborwerte kontrolliert werden (Hoffmann et al., 2007). Bei den Therapieversagern lag der Abstand der Arztbesuche im Median bei zwei Monaten (Spannweite: 0,5-8 Monate). Unter den Patienten gab es 34 Raucher (59,6%). Bei vier Personen (7%) bestand ein regelmäßiger Drogenkonsum. Von der HIV-Ambulanz Bonn werden viele große Medikamentenstudien betreut. In diese Studien werden nur Patienten eingeschlossen, deren Adhärenz sehr gut ist und häufig solche, deren aktuelle ART nicht erfolgreich ist. Von den Patienten hatten 19 (33,3%) schon mal an einer Studie teilgenommen oder befanden sich zur Zeit der Erhebung in Studienbetreuung.

Parameter	Patientendaten n = 57
Adhärenz Problem dokumentiert Anzahl (in Prozent) - Ja - Nein	36 (63,2%) 21 (36,8%)
Abstand der letzten Arztbesuche [Monaten] Median (Spannweite)	2 (0,5 – 8)
Nikotinkonsum Anzahl (in Prozent) - Ja - Nein - Nicht zu beantworten	34 (59,6%) 22 (38,6%) 1 (1,8%)
Drogenkonsum Anzahl (in Prozent) - Ja - Nein	4 (7%) 53 (93%)
Teilnahme an einer Studie Anzahl (in Prozent) - Ja - Nein	19 (33,3%) 38 (66,7%)

Tabelle 10: Weitere Merkmale zur Beschreibung der Adhärenz

3.7.7. Viruslast und CD4-Zellzahl

Die erhobenen durchschnittlichen Laborwerte der Gesamtpopulation zeigt Tabelle 11. Um die unterschiedliche Viruslast und CD4-Zellzahl der einzelnen Patienten in ihren Kategorien zu verdeutlichen, zeigt Abbildung 1 die Verteilung von Viruslast und CD4-Zellzahl der Patienten in Bezug auf ihre Kategorisierung.

Der Median der Viruslast betrug 1414 RNA Kopien/ml. Vier Patienten hatten eine Viruslast von unter 80 RNA Kopien/ml. Dieser Wert war vor März 2000 noch nicht nachweisbar und damit wären die Patienten damals noch keine Therapieversager gewesen.

- Bei 50% der Patienten lag die Viruslast über 1700 RNA Kopien/ml.
- Etwa 40% der Patienten hatten eine Viruslast von über 5000 RNA Kopien/ml.

Die mediane CD4-Zellzahl lag bei 271 Zellen/ μ l.

- 21,1% der Patienten (12 Personen) hatten eine Zellzahl von über 500/ μ l.
- 49,1% der Patienten (28 Personen) hatten eine CD4-Zellzahl zwischen 200 und 499/ μ l.
- 29,8% der Patienten (17 Personen) hatten eine Zellzahl von unter 200/ μ l.

Bei allen Patienten aus der Kategorie I (stabile HIV-Infektion) lag die Anzahl der CD4-Zellen über 200 Zellen/ μ l und bis auf drei Patienten hatten alle eine Viruslast unter 1000 RNA Kopien/ml. Im Gegensatz dazu hatten aus der Kategorie II (Adhärenzproblem) 12 Patienten eine CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/ μ l und 20 Patienten hatten eine Viruslast von über 1000 RNA Kopien/ml. Bei den Patienten aus der Kategorie III (Virus mit Drei-Klassen-Resistenz) hatten fünf der neun Patienten unter 200 CD4-Zellen/ μ l und wiederum fünf Patienten hatten mehr als 1000 Virus RNA Kopien/ml.

Laborwerte	Median	Minimum	Maximum
Viruslast [Kopien/ml]	1414	51	500 000
CD4-Zellen absolut [Zellen/ μ l]	271	1	1079

Tabelle 11: Laborwerte der Patienten

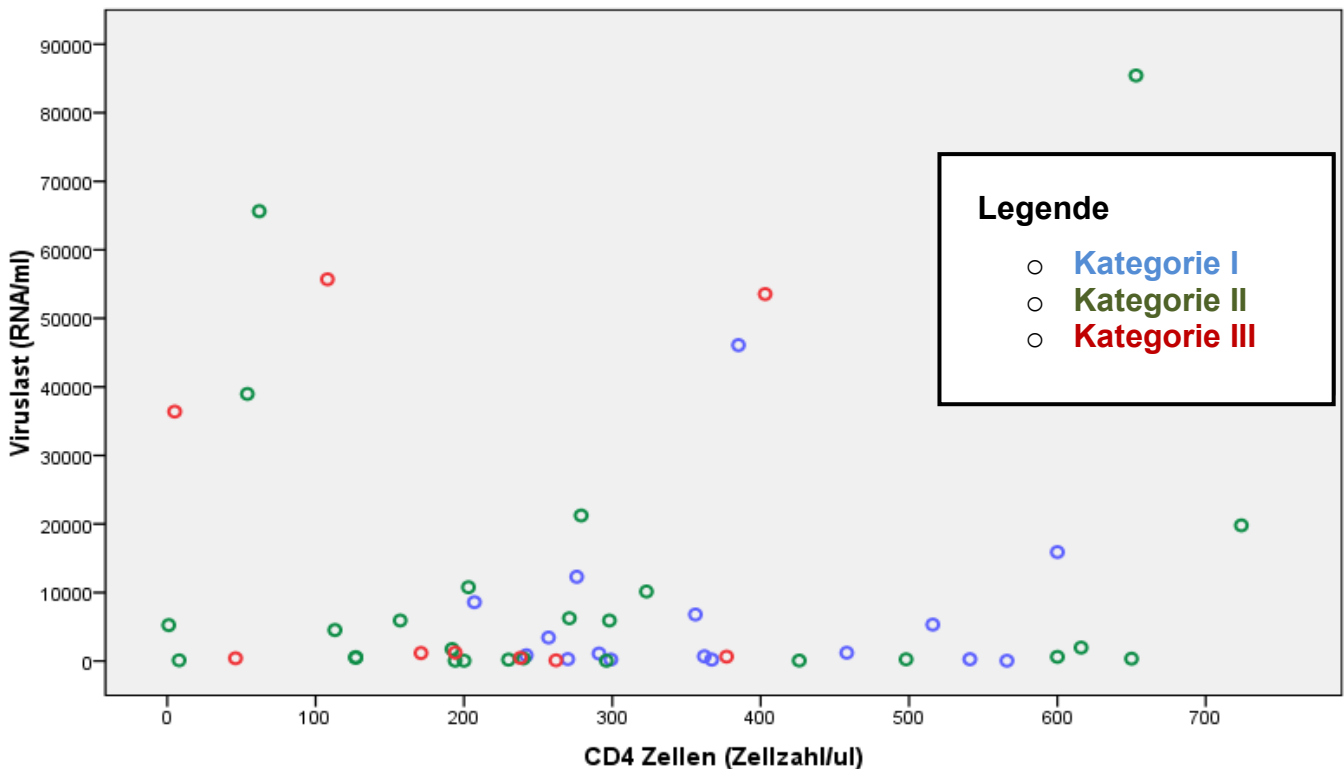


Abbildung 1: Verhältnis von Viruslast und CD4-Zellzahl in Bezug auf die Patientenkategorien

In dieser Abbildung wurden zur besseren Darstellung nur die Patienten berücksichtigt, deren Viruslast unter 90.000 RNA Kopien/ml und deren CD4-Zellzahl unter 800/ μ l lag. Dadurch werden sechs Patienten in der Abbildung nicht aufgeführt. Dabei handelt es sich um vier Patienten, die eine Viruslast von über 90.000 RNA Kopien/ml hatten und um zwei Patienten, deren CD4-Zellzahl über 800/ μ l lag. Diese sechs Patienten gehören der Kategorie Adhärenzproblem an.

3.8. Vergleich der Patienten

3.8.1. Vergleich mit einem Kontrollkollektiv der HIV-Ambulanz Bonn

In diesem Abschnitt werden die 57 Patienten mit einem Therapieversagen mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Bei diesem handelt es sich um alle Patienten die zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2007 durch die Immunologische Ambulanz der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden. Dies umfasst insgesamt

603 HIV-Patienten (Kontrollkollektiv), darunter befinden sich auch die 57 Patienten mit einem Therapieversagen.

Geschlecht und Alter:

Von den 603 Patienten waren 482 Männer (80%) und 121 Frauen (20%). Unter den Patienten mit einem Therapieversagen sah die Verteilung fast gleich aus (80,7% Männer und 19,3% Frauen). So ergaben sich folgende Zahlen: Es hatten 9,5% (46 von 482) der antiretroviral behandelten Männer und 9,1% (11 von 121) der Frauen ein Therapieversagen. Das mediane Alter der 603 Patienten lag bei 43 Jahren, bei den Patienten mit einem Therapieversagen bei 44 Jahren.

Nationalität

Die Vielfalt der Nationalitäten war im Kontrollkollektiv größer. Die Herkunft der Patienten ist der Tabelle 12 zu entnehmen. Die Patienten kamen aus über 50 verschiedenen Ländern, hierunter 21 afrikanische Länder. Von den 461 deutschen Patienten, die im Jahr 2007 behandelt wurden, hatten 46 ein Therapieversagen, dies entsprach 10% der Deutschen. Von den behandelten türkischen Patienten hatten 7% (1 von 14) ein Therapieversagen, von den italienischen 12,5% (1 von 8). Bei den zwei russischen Patienten hatten beide ein Therapieversagen. Unter den afrikanischen Patienten waren es 12,5% (7 von 56), die ein Therapieversagen hatten.

Herkunftsland	Kontrollkollektiv n=603	Patienten mit einem Therapieversagen n= 57
Afrikanische Länder	56	7
Albanien	1	-
Aserbaidshan	1	-
Brasilien	2	-
Deutschland	461	46

Ecuador	2	-
Frankreich	3	-
Griechenland	4	-
Großbritannien	1	-
Haiti	2	-
Iran	1	-
Israel	1	-
Italien	8	1
Kasachstan	1	-
Kroatien	1	-
Mexiko	1	-
Niederlande	2	-
Österreich	2	-
Philippinen	2	-
Polen	5	-
Portugal	1	-
Russland	2	2
Saudi Arabien	1	-
Schweiz	1	-
Slowakische Republik	1	-
Spanien	4	-
Sri Lanka	1	-
Thailand	9	-
Türkei	14	1
Ungarn	1	-
Vietnam	1	-
Unbekannt	10	-

Tabelle 12: Herkunftsländer der Patienten im Vergleich

Infektionsdauer

Die Infektionsdauer lag im Median bei 10 Jahren (120 Monate), Spannweite: 0,5-24 Jahre unter den Patienten im Kontrollkollektiv. Unter den Patienten mit einem Therapieversagen lag sie im Median bei etwa 13 Jahren (154 Monate), Spannweite: 3,1-24,6 Jahre.

Infektionsrisiko

Das Hauptinfektionsrisiko war bei den Patienten mit einem Therapieversagen und im Kontrollkollektiv MSM. Jedoch hieß das nicht, dass Patienten mit diesem Infektionsrisiko häufiger ein Therapieversagen hatten. Es war sogar so, dass unter diesen Patienten ein Versagen mit 6,5% am seltensten vorkam. Auch unter den Patienten mit dem Infektionsrisiko HIV-Hochprävalenzregion war der Anteil der Patienten mit einem Therapieversagen gering, von ihnen hatten 6,8% ein Versagen. Die Patienten, die sich über einen IVDA infiziert hatten, zeigten am häufigsten ein Therapieversagen. Von allen Patienten mit einem IVDA hatten 20% ein Versagen. Als nächstes fielen die Patienten mit dem Infektionsrisiko Hämophilie auf, in dieser kam in 12,5% der Fälle ein Therapieversagen vor. Hierbei sollte angemerkt werden, dass Infektionen über Blutprodukte ganz überwiegend vor dem Jahr 1986 erfolgten (Robert Koch Institut, 2007). Somit haben die heute noch lebenden Patienten, wie sich auch in der vorgelegten Arbeit zeigte, eine sehr lange Infektionsdauer. Durch eine lange Infektionsdauer ist die Wahrscheinlichkeit einer schlechten antiretroviralen Vorbehandlung größer und damit auch das Risiko für ein Therapieversagen erhöht. Die Verteilung des Infektionsrisikos der Patienten im Kontrollkollektiv im Vergleich zu den Patienten mit einem Therapieversagen, ist in der folgenden Tabelle 13 einzusehen.

Infektionsrisiko	Kontrollkollektiv n= 603 Anzahl (%)	Patienten mit einem Therapieversagen n= 57 Anzahl (%)	Anteil des Therapieversagens unter allen Patienten mit einem bestimmten Infektionsrisiko, in Prozent (Anzahl)
Heterosexuelle Kontakte	95 (15,8%)	11 (19,3%)	11,6% (11 von 95)
MSM	276 (45,8%)	18 (31,6%)	6,5% (18 von 276)
IVDA	50 (8,3%)	10 (17,5%)	20% (10 von 50)
Hämophilie	80 (13,3%)	10 (17,5%)	12,5% (10 von 80)
Transfusion	3 (0,5%)	-	-
HIV-Hochprävalenzregion	73 (12,1%)	5 (8,8%)	6,8% (5 von 73)
Mutter-Kind-Transmission	2 (0,3%)	1 (1,8%)	zu niedrige Fallzahl
Unbekannt	24 (4,0%)	2 (3,5%)	8,3% (2 von 24)

Tabelle 13: Infektionsrisiko der Patienten im Vergleich

CDC-Stadium

Beim Vergleich der CDC-Krankheitsstadien der Patienten zeigte sich, dass die Patienten mit einem Therapieversagen sehr viel häufiger schon im Stadium C bzw. AIDS waren. 45,6% von ihnen waren bereits in diesem Stadium. Im Kontrollkollektiv waren es 20,5%. Die CDC-Stadien der Patienten im Kontrollkollektiv und unter den Patienten mit einem Therapieversagen sind in Tabelle 14 einzusehen.

CDC-Stadium	Kontrollkollektiv n=603 Anzahl (%)	Patienten mit einem Therapieversagen n= 57 Anzahl (%)
A1	89 (14,8%)	2 (3,5%)
A2	165 (27,4%)	8 (14%)
A3	68 (11,3%)	7 (12,3%)
B1	13 (2,2%)	-
B2	55 (9,12%)	5 (8,8%)
B3	89 (14,8%)	9 (15,8%)
C1 (AIDS)	2 (0,3%)	-
C2 (AIDS)	15 (2,5%)	2 (3,5%)
C3 (AIDS)	107 (17,7%)	24 (42,1%)

Tabelle 14: CDC-Stadium der Patienten im Vergleich

HCV-Koinfektion

Von den 603 Patienten des Kontrollkollektivs hatten 129 eine HCV-Koinfektion, dies entsprach 21,4%. Unter den 57 Patienten mit einem Therapieversagen waren es 17 (29,8%), die zusätzlich zur HIV- eine HCV-Infektion hatten.

3.8.2. Vergleich mit den in Deutschland lebenden HIV-Patienten

In diesem Abschnitt sollen die 57 Patienten mit einem Therapieversagen und die 603 Patienten der Immunologischen-Ambulanz Bonn (Kontrollkollektiv) mit den im Erhebungszeitraum in Deutschland lebenden HIV-Patienten verglichen werden.

Dazu dienen die offiziellen Daten des Robert Koch Instituts, nach denen Ende des Jahres 2007 in Deutschland 59.000 Menschen mit HIV/AIDS lebten (Robert Koch Institut, 2007).

Geschlecht

Unter den 59.000 HIV-Patienten in Deutschland gab es 83% Männer und 17% Frauen (Robert Koch Institut, 2007). Von den Patienten mit einem Therapieversagen waren 80,7% Männer und im Kontrollkollektiv gab es 80% Männer.

Infektionsrisiko

Nach den Daten des RKI war das Hauptinfektionsrisiko der im Jahr 2007 in Deutschland lebenden Patienten MSM (Robert Koch Institut, 2007). 58,4% der Patienten hatten sich in Deutschland über dieses Risiko infiziert. Unter den Patienten mit einem Therapieversagen hatten sich 31,6% und im Kontrollkollektiv 45,8% über MSM infiziert. Das seltenste Infektionsrisiko laut dem RKI war mit 0,85% Hämophilie (Robert Koch Institut, 2007), der Vergleich zu den 17,5% hämophilen Patienten mit einem Therapieversagen wirkt da erheblich. Dies muss jedoch differenziert betrachtet werden, da die Universitätsklinik Bonn als Hämophiliezentrum sehr viele dieser Patienten betreut. Es hatten schließlich 13,3% aller in Bonn im Jahr 2007 behandelten Patienten (Kontrollkollektiv) eine Hämophilie. Abbildung 2 zeigt die Verteilung des Infektionsrisikos der Patienten mit einem Therapieversagen und aller Patienten mit einer HIV-Infektion, die nach dem RKI im Jahr 2007 in Deutschland lebten.

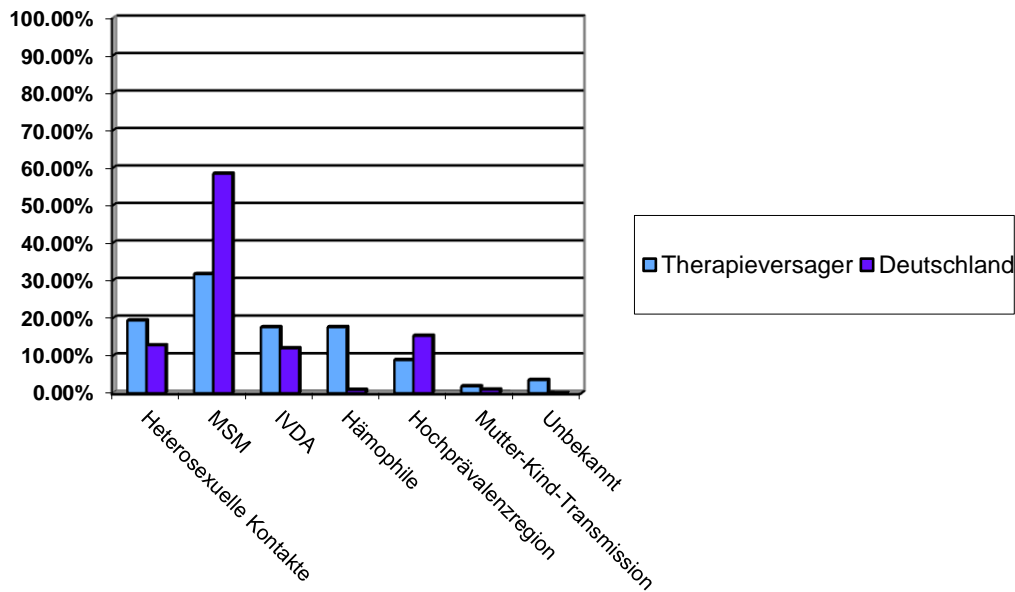


Abbildung 2: Vergleich des Infektionsrisikos der Bonner Patienten mit einem Therapieversager mit allen HIV-Patienten in Deutschland in 2007

CDC-Stadium

Ende des Jahres 2007 lebten in Deutschland von den 59.000 HIV-Patienten laut dem RKI 9.500 mit AIDS (16,1%) (Robert Koch Institut, 2007). Unter den Therapieversagern hatten 45,6% AIDS und im Kontrollkollektiv waren 20,9% der Patienten in diesem Stadium ihrer Erkrankung.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden Gründe analysiert, warum HIV-Patienten in der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Bonn trotz antiretroviraler Therapie eine anhaltend messbare Viruslast hatten. Dabei wurde im ersten Schritt die Häufigkeit einer anhaltend messbaren Viruslast unter den Bonner Patienten bestimmt. Hierbei wurden für das Jahr 2007 57 von 603 behandelten HIV-Patienten (9,5%) identifiziert, deren Viruslast im Jahr 2007 trotz antiretroviraler Therapie dauerhaft nachweisbar war und die deshalb als Therapieversager bezeichnet wurden. Von diesen 57 Patienten wurden relevante Eigenschaften erfasst. In ausgewählten Eigenschaften wurden die 57 Patienten mit einem Kontrollkollektiv der Immunologischen Ambulanz Bonn verglichen, sowie mit allen HIV-Patienten Deutschlands. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Nationalität oder anderer offensichtlicher Faktoren. Es war lediglich auffällig, dass das Infektionsrisiko Hämophilie unter den Bonner Patienten sowohl bei den Therapieversagern wie auch im Kontrollkollektiv sehr viel häufiger vorkam. Dies ließ sich mit dem Standort Bonn als Hämophiliezentrum erklären.

Bei der Analyse der Gründe für das Therapieversagen dient die Einteilung der Patienten in drei Kategorien als Hilfe: Kategorie I - Stabiler Verlauf der HIV-Infektion, Kategorie II - Adhärenzproblem, Kategorie III - Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz. Die Diskussion der Kategorien und damit der Gründe für das Therapieversagen erfolgt nachdem zum Vergleich die Häufigkeit des Therapieversagens bzw. –Ansprechens in internationalen Studien erst vorgestellt wird.

In der Immunologischen Ambulanz Bonn hatten also 9,5% der Patienten im Jahr 2007 ein Therapieversagen, umgekehrt betrachtet waren also über 90% der Patienten dauerhaft mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze. Bei diesen erfolgreich behandelten Patienten handelte es sich um eine heterogene Gruppe. Es gab sowohl Patienten, die ihre erste antiretrovirale Therapie erhielten, als auch Patienten, die wegen Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit schon Therapiewechsel

hinter sich hatten, nun aber mit ihrer aktuellen Therapie unter der Nachweisgrenze waren.

Um die Häufigkeit des Therapieversagens bzw. -Ansprechens der Bonner Patienten im Vergleich zu anderen Studien besser einordnen zu können, werden die Ansprechraten internationaler Medikamentenstudien im Folgenden vorgestellt. Dabei handelt es sich vorwiegend um Zulassungsstudien für neue Medikamente, bei denen je nach untersuchtem Patientenkollektiv zu unterscheiden ist zwischen Studien, die therapienaive Patienten oder Patienten mit einem vorhergehenden Therapieversagen untersuchen. Diese Studien werden nacheinander vorgestellt, um danach die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu diskutieren.

4.1. Therapieansprechen in internationalen Studien mit naiven Patienten

In diesen ausgewählten internationalen Studien erreichten je nach Studie und Medikament zwischen 70% und 90% der Patienten nach 48 bzw. 96 Wochen eine Viruslast von unter 50 Kopien/ml. Es hatten etwa 10% der Patienten ein Therapieversagen.

- **ACTG study A5142: Efavirenz vs. LPV/r vs. NRTI-Sparing** (Riddler et al., 2008)

Die ACTG Studie A5142 war als strategischer Vergleich zwischen drei Therapie-Armen angelegt. In einem Arm wurde eine NNRTI-basierte Therapie verwendet (Efavirenz + 2 NRTIs), im zweiten Arm eine PI-basierte Therapie (LPV/r + 2 NRTIs), im dritten Arm sollte eine Kombination ohne Nukleosidanaloga getestet werden (Efavirenz+LPV/r). Die Patienten waren nicht vorbehandelt und ihre Viruslast lag vor Therapiebeginn über 2000 RNA Kopien/ml.

Der Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 96 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag belief sich auf:

- 89% im Efavirenz Arm (Efavirenz plus 2 NRTIs)
- 77% im LPV/r Arm (LPV/r plus 2 NRTIs)
- 83% im NRTI-Sparing Arm (Efavirenz plus LPV/r)

○ **MERIT study: Maraviroc vs. Efavirenz** (Vandekerckhove et al., 2009)

In der MERIT Studie wird Maraviroc, das erste Medikament aus der neuen Klasse der Entry-Inhibitoren, mit Efavirenz als NNRTI verglichen. Es wurden Patienten ohne Vorbehandlung und mit mehr als 2000 RNA Kopien/ml eingeschlossen, außerdem musste ihr Virus im Tropismus-Test als R5 klassifiziert worden sein.

Der Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 48 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag belief sich auf:

- 65,3% im Maraviroc Arm (Maraviroc plus zwei NRTIs)
- 69,3% im Efavirenz Arm (Efavirenz plus zwei NRTIs)

Während der Behandlung wechselte bei einigen Patienten der HI-Virustyp von einem R5 zu einem gemischten R5/X4. Wenn nur die Patienten, die ein R5-Virus behielten in der Auswertung beachtet werden, ergibt sich ein fast gleichwertiges Ergebnis für die zwei Therapien.

Der Prozentsatz an Patienten, die einen R5 Tropismus behielten und deren Viruslast nach 48 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag, belief sich auf:

- 68% im Maraviroc Arm
- 69,3% im Efavirenz Arm

Die MERIT-Studie war ursprünglich als Zulassungsstudie für die Substanz Maraviroc bei naiven Patienten gedacht. Es konnte aber keine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie mit Efavirenz gezeigt werden, so dass die Zulassung für Maraviroc für therapienaive Patienten nicht erteilt wurde.

- **STARTMRK study: Raltegravir vs. Efavirenz** (Lennox et al., 2009)

Die STARTMRK Studie vergleicht Raltegravir, ein Medikament aus der neuen Substanzklasse der Integrasehemmer, mit Efavirenz als NNRTI. Es nahmen naive Patienten mit einer Viruslast von über 5000 RNA Kopien/ml teil.

Der Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 48 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag, belief sich auf:

- 86,1% im Raltegravir Arm (Raltegravir plus TDF und FTC)
- 81,9% im Efavirenz Arm (Efavirenz plus TDF und FTC)

Ein Teil der Patienten war vorher ausgeschieden und schließlich hatten insgesamt 12% ein Therapieversagen, davon 10% im Raltegravir Arm und 14% im Efavirenz Arm.

4.2. Therapieansprechen in internationalen Studien mit vorbehandelten Patienten

In diese ausgewählten internationalen Studien wurden nur medikamentös vorbehandelte Patienten mit einem Therapieversagen und mit Resistenzen gegen Medikamente der drei Hauptklassen einbezogen. Solche Patienten haben grundsätzlich eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, so dass die Ansprechraten niedriger sind als bei naiven Patienten. In diesen Studien erreichten 46% bis 62% der Patienten nach einem Zeitraum von 48 Wochen eine Viruslast unter der Nachweisgrenze.

- **DUET study: Etravirin** (Katlama et al., 2009)

In die DUET Studie wurden Patienten einbezogen, die ein Therapieversagen hatten, mit einer Viruslast von über 5000 RNA Kopien/ml. Außerdem mussten mindestens eine NNRTI Mutation vorliegen und drei PI Mutationen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit des neuen NNRTI Etravirin. Alle Patienten erhielten als Background-Therapie Darunavir mit Ritonavir Boosterung (DRV/r) sowie zwei NRTIs. Die Etravirin-Gruppe erhielt im Gegensatz zur Placebo-Gruppe zusätzlich 200 mg Etravirin.

Der Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 48 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag belief sich auf:

- 61% in der Etravirin Gruppe
- 40% in der Placebo Gruppe

Weder Geschlecht noch ethnische Herkunft oder Vorbehandlung mit Efavirenz oder Nevirapin hatten einen Einfluss auf das Therapieansprechen der Patienten.

Ein Therapieversagen kam in der Placebo-Gruppe sehr viel häufiger vor.

Die Häufigkeit eines Therapieversagens unter den Patienten betrug:

- 14,2% in der Etravirin Gruppe
- 28,3% in der Placebo Gruppe

○ **MOTIVATE study: Maraviroc** (Gulick et al., 2008)

Die MOTIVATE Studie testete, wie die MERIT Studie, den neuen Entry-Inhibitor Maraviroc, jedoch an vorbehandelten Patienten. An der Studie nahmen Patienten mit einem Therapieversagen teil, deren Viruslast über 5000 RNA Kopien/ml lag und die eine Drei-Klassen-Resistenz vorwies. Wie auch in der MERIT Studie musste der Tropismus-Test ein R5-Virus ergeben. Alle Patienten erhielten eine Background Therapie, die je nach Patient vom behandelnden Arzt ausgewählt wurde. Es gab einen Studienarm, in dem Maraviroc einmal täglich eingenommen wurde und einen, bei dem es zweimal täglich eingenommen wurde. Bei den folgenden Zahlen handelt es sich um die Ergebnisse der MOTIVATE 2-Studie, die in den USA, Australien und Europa durchgeführt wurde.

Der Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 48 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag, belief sich auf:

- 45% in der Maraviroc-Gruppe einmal täglich
- 45% in der Maraviroc-Gruppe zweimal täglich
- 18% in der Placebo Gruppe

Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde die Substanz Maraviroc für die Behandlung von vorbehandelten HIV-Patienten zugelassen.

○ **BENCHMARK study: Raltegravir** (Steigbigel et al., 2008)

Die BENCHMARK Studie testete vergleichbar mit der STARTMRK Studie das Medikament Raltegravir aus der neuen Klasse der Integrasehemmer, aber an vorbehandelten Patienten. Es wurden Patienten mit einem Therapieversagen und mehr als 1000 RNA Kopien/ml sowie einer Drei-Klassen-Resistenz einbezogen. Die Background-Therapie, die alle Patienten erhielten, wurde vom behandelnden Arzt für jeden Patienten ausgewählt.

Der Prozentsatz an Patienten, deren Viruslast nach 48 Wochen unter 50 RNA Kopien/ml lag, belief sich auf:

- 62,1% in der Raltegravir Gruppe
- 32,9%, in der Placebo Gruppe

4.3. Vergleich des Therapieansprechens

Der Vergleich der Ergebnisse mit denen internationaler Studien soll dazu dienen, das Therapieansprechen bzw. das Versagen unter den Bonner HIV-Patienten besser einordnen zu können. Es ist offensichtlich, dass sich die Ergebnisse aus kontrollierten randomisierten Studien, in denen die Wirksamkeit von einzelnen Substanzen untersucht wird, nicht direkt auf die Ergebnisse von Patienten, die verschiedene Medikamentenkombinationen erhalten, übertragen lassen. Somit ist ein unmittelbarer Vergleich nicht möglich. Mangels anderer Parameter geben die Ansprechraten aus kontrollierten Studien aber den besten verfügbaren Anhalt. Die Betrachtung der Ergebnisse soll auch bei der Beantwortung der eingangs gestellten Frage helfen: Was sind die Gründe für eine nicht vollständige Virussuppression trotz HIV-Therapie?

Bei diesem Vorgehen ist zu berücksichtigen, dass in den internationalen Medikamentenstudien sowohl die Unwirksamkeit der Therapie, d.h. die Viruslast wurde nicht unter die Nachweisgrenze gesenkt, als auch Unverträglichkeiten oder

andere Gründe wie z.B. Wohnortwechsel zu einem Ausschluss aus der Behandlung führten. Dies alles wurde dann als Versagen der Therapie gewertet, bedeutete aber nicht, dass keine Therapieoptionen mehr vorlagen.

Es zeigte sich, dass die Bonner HIV-Patienten insgesamt ein ähnlich gutes Therapieansprechen vorwiesen wie naive Patienten in internationalen Studien. In der ACTG Studie im Efavirenz Arm lag bei 89% der Patienten nach 96 Wochen die Viruslast unter 50 RNA Kopien/ml, in der STARTMRK Studie waren es im Raltegravir Arm nach 48 Wochen 86,1%, die dieses Ergebnis erreichten. Die Häufigkeit eines Therapieversagens lag im Raltegravir Arm bei 10% (siehe 4.1: Therapieansprechen in internationalen Studien mit naiven Patienten). Im Vergleich dazu zeigten in der HIV-Ambulanz Bonn 90,5% der Patienten ein gutes Therapieansprechen bzw. es lag bei 9,5% ein Therapieversagen vor.

Aus zwei Gründen ist diese Beobachtung bemerkenswert. Erstens haben therapienaive Patienten generell bessere Voraussetzungen für ein erfolgreiches Therapieansprechen. Denn bei ihnen ist die Wahrscheinlichkeit, dass Resistenzen bestehen, geringer, da keine medikamentöse Vorbehandlung stattgefunden hat. In der HIV-Ambulanz Bonn kommen jedoch auch zahlreiche vorbehandelte Patienten vor, so dass eigentlich unter diesen Patienten ein schlechteres Ergebnis zu erwarten gewesen wäre. Zweitens werden für internationale Studien in aller Regel optimale Patienten ausgewählt. Damit ist gemeint, dass Patienten mit einem bekannten Adhärenzproblem oder einem aktiven Drogenabusus meist nicht in die Studien aufgenommen werden. Diese Patienten waren im untersuchten Kollektiv der HIV-Ambulanz Bonn aber vertreten, da es sich um einen Querschnitt aller behandelten Patienten des Jahres 2007 handelte. Aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit den genannten Kriterien sind die Voraussetzungen unter Studienbedingungen also besser.

Wie kann es also sein, dass bei diesen schlechteren Voraussetzungen die Patienten einer HIV-Ambulanz etwa gleiche Ergebnisse erreichten, wie therapienaive Patienten in internationalen Studien?

Der wesentliche Grund wurde schon erläutert: Für die meisten Patienten, die in internationalen Studien, als Therapieversager bewertet werden, bestehen in der Realität noch Optionen. Gemeint sind Patienten, die die Studie abbrechen, weil sie die Medikation nicht vertragen oder die aufgrund eines Wohnortwechsels ausscheiden. Diese Patienten werden als Therapieversager gewertet, obwohl sie noch auf andere Medikamente umgestellt werden könnten. So ergeben sich in den internationalen Studien höhere Zahlen von Patienten mit einem schlechten Therapieansprechen als in der HIV-Ambulanz Bonn.

Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, die Gründe eines individuellen Patienten zu ermitteln, warum eine nicht vollständige Virussuppression vorliegt. Dies erfolgt so in den großen internationalen Studien nicht. Es werden zwar die Häufigkeiten von Nebenwirkungen beschrieben, dies geschieht jedoch nicht speziell für die Patienten mit einem Therapieversagen. Man erfährt insgesamt wenig über den einzelnen Patienten. Außerdem wird in den internationalen Studien, wie bereits bemerkt, nur eine bestimmte Patientenklientel berücksichtigt. In der vorliegenden Arbeit findet sich aber jeder Patient einer HIV-Ambulanz wieder, wodurch sie der Realität und dem gewöhnlichen HIV-Patienten näher kommt.

Die genaue Betrachtung des einzelnen Patienten mit einem Therapieversagen zeigte nun, dass es oft noch Therapieoptionen für den jeweiligen Patienten gab, diese aber bewusst nicht genutzt wurden. Hierbei handelte es sich um eine Entscheidung für den individuellen Patienten mit seiner Vorgeschichte und seinen Begleiterkrankungen. Daraus ist zu schließen, dass es Patienten mit einer nicht supprimierten Viruslast bei HIV-Therapie gibt, die trotz offener Therapieoptionen nicht umgestellt werden.

Zu diesen Patienten gehörten die der Kategorie I. Diese hatten zwar eine Viruslast über der Nachweisgrenze, insgesamt war ihre HIV-Infektion und ihr Gesundheitszustand aber stabil. Die Patienten der Kategorie I (stabile HIV-Infektion: 28% = 16 Patienten) ließen sich in der Mehrzahl wie folgt beschreiben:

- Es handelte sich um Patienten mit einer langen Infektionsdauer (durchschnittliche Infektionsdauer der Patienten aus Kategorie I: 17,6 Jahre). Die Patienten mussten deshalb auch schon schlechte Erfahrungen mit den Nebenwirkungen der ersten HIV-Medikamente machen (57,1% der Patienten aus Kategorie I hatten mit einer AZT-Monotherapie begonnen). Diese medikamentöse Vorbehandlung mit den ersten HIV-Medikamenten ist generell ein Risikofaktor für Resistenzen. Seit einigen Jahren erhielten die Patienten eine ART, die sie gut vertrugen und unter der der Gesundheitszustand relativ stabil war. Vgl. hierzu die CD4-Zellzahl der Patienten, die immer über 200 CD4-Zellen/ μ l lag. Die Viruslast lag jedoch bei dieser ART nicht unter der Nachweisgrenze. Es bestanden aber noch Therapieoptionen für diese Patienten, bei deren Ausnutzung die Viruslast womöglich unter der Nachweisgrenze gewesen wäre. Diese wurden, aufgrund des Risikos und der Angst des Patienten, auf neue Medikamente wieder mit Nebenwirkungen zu reagieren, nicht genutzt. Man akzeptierte deshalb das Therapieversagen.

Von den Patienten der Kategorie I wurden über ein Drittel (6 von 16) durch verseuchte Blutkonserven infiziert. Diese hatten sie im Rahmen der Behandlung ihrer Hämophilie bekommen. Deshalb bestand besonders bei diesen Patienten Angst und Zurückhaltung gegenüber neuen Behandlungen.

Auch die Patienten der Kategorie II - Adhärenzproblem (56% = 32 Patienten) gehörten zu den Patienten mit nicht supprimierter Viruslast trotz offener Therapieoptionen. In der Kategorie II ließen sich besonders zwei Patiententypen erkennen.

- Erstens handelte es sich um Patienten, bei denen Begleiterkrankungen vorlagen, durch die die tägliche Tabletteneinnahme erschwert wurde (16 von 32 Patienten der Kategorie II haben eine Begleiterkrankung). Die Patienten waren betroffen von somatischen Erkrankungen wie zum Beispiel einer Polyneuropathie, einer chronischen HBV-Infektion, einer HCV-Infektion, oder einer chronischen Sooroesophagitis. Es spielten aber auch psychische

Probleme eine Rolle. In der Mehrzahl hatten die Patienten ihre Erkrankungen im Rahmen des Fortschreitens ihrer HIV-Infektion bekommen. Man kann davon ausgehen, dass bei den heutigen therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung von therapienaiven Patienten der Gesundheitszustand dieser Patienten sehr viel besser wäre und somit auch ihre Adhärenz. Da die Tabletten aber nun nicht regelmäßig eingenommen wurden, war auch eine Therapieumstellung nicht sinnvoll.

- Zweitens fanden sich in der Kategorie II viele Patienten, die sich über einen IVDA (10 von 32 Patienten) infiziert hatten. Die Gründe dieser Patienten für die schlechte Adhärenz hingen unter anderem mit der Suchterkrankung zusammen. Auch bei ihnen war eine Therapieumstellung bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme nicht sinnvoll. Die Patienten mit einem IVDA gibt es heute wie damals, ihnen fehlen nicht die medikamentösen Therapiemöglichkeiten, sondern sie brauchen mehr Unterstützung im verantwortungsvollen Umgang mit ihren Erkrankungen.

Wie gezeigt bestanden für die Mehrzahl der Patienten der HIV-Ambulanz Bonn mit einem Therapieversagen noch Therapieoptionen. Die individuellen Gründe, dass die Therapie trotzdem nicht umgestellt wurde, fanden sich in der persönlichen Vorgeschichte der einzelnen Patienten. Diese war geprägt durch die Entwicklung der HIV-Therapie, die am Anfang nicht so erfolgreich war, wie sie es heute ist. Denn trotz medikamentöser Behandlung befanden sich viele Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung und mussten schon viele Nebenwirkungen erleiden. Außerdem wiesen viele dieser Patienten in ihrer Vorgeschichte ein Infektionsrisiko auf, das heute kaum noch, aber beim ersten Auftreten der HIV-Erkrankung eine große Rolle gespielt hat, gemeint ist die Hämophilie. Dieses Risiko hatten 17,5% aller Patienten mit einem Therapieversagen. Heutzutage leben aber insgesamt nur noch 0,85% Patienten mit dem Infektionsrisiko Hämophilie. Vgl. hierzu Abschnitt 3.8.2 Vergleich der Patienten mit den in Deutschland lebenden HIV-Patienten.

Daraus lässt sich schließen, dass die Patienten, die sich heute mit dem HI-Virus infizieren, nicht mehr in die gleiche Situation, wie die 57 Patienten mit einem Therapieversagen gelangen müssen. Sie können von Anfang an mit einer erfolgreicheren und nebenwirkungsärmeren Therapie behandelt werden. Bei einer heutigen HIV-Infektion sollten also Therapieängste geringer, die Krankheitsprogression weniger schnell und damit die Ausschöpfung von Therapieoptionen höher sein, als unter den 57 Patienten mit einem Therapieversagen. Eine vollständige Virussuppression kann dann häufiger erreicht werden.

Insgesamt bietet also die heutige HIV-Therapie schon für viel mehr Patienten Therapieoptionen als es vermuten lässt. Auf Grund der Situation und der Vorgeschichte des individuellen Patienten werden diese aber nicht immer vollständig genutzt. Die Therapie wird also nicht um jeden Preis umgestellt, auch wenn eine nicht vollständige Virussuppression vorliegt, den Grund hierfür liefert der individuelle Patient.

4.4. Methodische Einschränkungen

Da es sich bei der Erhebung um eine retrospektive Studie handelt, wurde auf bereits vorhandenes Datenmaterial zurückgegriffen. Dazu dienten einheitlich geführte Ambulanzakten. In einigen Punkten mussten aber die Einschränkungen dieser Art der Datenerhebung akzeptiert werden. So war bei 5 von 57 Patienten die erste antiretrovirale Therapie unbekannt und es lag bei 16 Patienten kein aktueller Resistenztest vor.

Die Einteilung der Patienten in die Kategorien erfolgte nicht mit Hilfe einer statistischen Auswertung. Denn aufgrund der zu geringen Patientenzahl, die vielen Einflussfaktoren unterlag, war eine systematische oder statistische Faktorenanalyse nicht möglich. Die Kategorie III wurde definiert durch den Ausfall des Resistenztests. Kategorie I und II ergaben sich aus der Meinung des behandelnden Arztes und dem Ergebnis des Fragebogens. Damit war diese Einteilung zum größten Teil eine subjektive Einschätzung. Jedoch waren die

Patienten dem behandelnden Arzt seit Jahren gut bekannt, und es war somit die beste Möglichkeit, um die Gründe für ein Therapieversagen systematisch zu erfassen.

5. Zusammenfassung

Die Gründe für eine nicht vollständige Virussuppression trotz HIV-Therapie sollen mit der vorliegenden Arbeit besser verstanden werden. Von den HIV-Patienten der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn hatten 57 von 603 Patienten (9,5%) trotz HIV-Therapie eine anhaltend messbare Viruslast. Diese Patienten wurden als Therapieversager bezeichnet und untersucht. Nicht mit einbezogen wurden Patienten, deren Viruslast nur einmalig bis 400 RNA Kopien/ml erhöht war, Patienten mit einer permanent steigenden Viruslast, die umgestellt wurden, Patienten, die erstmals mit einer ART begonnen hatten oder bei denen zusätzlich ein aktuelles immunologisches oder klinisches Versagen vorlag.

Beim Vergleich der 57 Patienten mit erstens allen 603 Patienten, die im Erhebungszeitraum in der Immunologischen Ambulanz behandelt wurden und mit zweitens den zu dieser Zeit in Deutschland lebenden HIV-Patienten, zeigten sich keine bemerkenswerten Unterschiede.

Die Patienten der Bonner HIV-Kohorte zeigten erstaunlicherweise etwa gleich gute Ergebnisse im Therapieansprechen wie therapienaive Patienten internationaler Studien. Dies liegt an einer anderen Methodik der internationalen Studien mit der Konsequenz, dass die Gründe des individuellen Patienten für sein Therapieversagen nicht im gleichen Maße, wie in der vorgelegten Arbeit, analysiert werden.

Die Analyse der Gründe für die nicht vollständige Virussuppression geschah mit Hilfe der Erstellung und Einteilung der 57 Patienten in drei Kategorien. Der Kategorie I - Stabiler Verlauf der HIV-Infektion wurden 16 Patienten zugeordnet. In die Kategorie II - Adhärenzproblem wurden 32 Patienten eingeteilt. Von diesen 32 hatten 18 Patienten gesundheitliche Gründe, die die regelmäßige Medikamenteneinnahme erschwerten. In die Kategorie III - Virus mit einer Drei-Klassen-Resistenz fielen neun der 57 Patienten.

Durch die Betrachtung der einzelnen Patienten in ihren Kategorien stellte sich heraus, dass für die Mehrzahl noch Therapieoptionen bestanden, die aus individuellen Gründen nicht genutzt wurden. Die Resistenztests zeigten, dass bei nur 9 von 603 (1,5%) Patienten, Mutationen in drei oder mehr Medikamentenklassen vorlagen. Es waren also nur für diese Patienten die Therapieoptionen sehr eingeschränkt. Unter optimalen Bedingungen könnte somit hypothetisch bei mehr als 98% der Bonner HIV-Kohorte eine vollständige Virussuppression erreicht werden.

Da es sich bei der Arbeit um eine retrospektive Studie handelt und deshalb gewisse Einschränkungen dieser Art der Datenerhebung in Kauf genommen werden mussten, wäre es für künftige Forschungsvorhaben ein Ziel die Fragestellung prospektiv zu bearbeiten. Auch wenn wahrscheinlich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt werden würden. Schließlich war für die Einteilung in die Kategorien I und II die Einschätzung des behandelnden Arztes elementar und diese würde bei einer prospektiven Studie nicht anders ausfallen.

Damit zeigt schon die vorliegende Arbeit, wie fortgeschritten die heutige HIV-Therapie ist und dass sie schon für viel mehr Patienten Therapieoptionen bietet als es auf den ersten Blick scheint. Es wird deutlich, dass in der Behandlung von HIV-Patienten nicht nur das Erreichen bestimmter Zahlen im Vordergrund steht, sondern, wie in jeder Therapie, der individuelle Patient mit seiner Vorgeschichte wichtiger ist.

Anhang

CDC-Klassifikation

Die CDC-Klassifikation dient zur Einstufung der HIV-Infektion, sie erfolgt nach den festgesetzten Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention. Sobald sich ein Patient mit einem neuen Krankheitssymptom vorstellt, wird er dementsprechend neu eingestuft, hierfür dient die Einteilung in A, B, C. Die Kategorie C entspricht dem Krankheitsstadium AIDS. Je nach Menge der CD4-Zellen erfolgt dann eine Einteilung in A1, A2, A3 oder B1, B2, B3 oder C1, C2, C3. Eine einmal erfolgte Einteilung eines Patienten kann in ihrem Grad nicht wieder abgestuft werden.

CD4-Zellen/μl	A (asymptomatisch)	B (symptomatische HIV-Infektion, kein AIDS)	C (AIDS)
≥ 500	A1	B1	C1
200 - 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Tabelle 15: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

- Kategorie A: Asymptomatische HIV-Infektion
 - Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
 - Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

- Kategorie B: Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen.

- Bazilläre Angiomatose
 - Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses.
 - Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura
 - Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
 - Listeriose
 - Orale Haarleukoplakie (OHL)
 - Oropharyngeale Candidose
 - Vulvovaginale Candidose (entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar)
 - Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
 - Periphere Neuropathie
- Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen
- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen, Ösophagus
 - CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten), CMV-Retinitis
 - Enzephalopathie, HIV bedingt
 - Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis
 - Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
 - Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
 - Kaposi-Sarkom
 - Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
 - Kryptokokkose, extrapulmonal
 - Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
 - Lymphome (Burkitt- L., immunoblastisches- L., primär zerebrales- L.)
 - Mycobacterium avium complex / Kansasii / andere nicht identifizierte (disseminiert oder extrapulmonal)

- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

Fragebogen

<u>Allgemeines:</u>	
1. Geschlecht	
2. Geburtsdatum / Alter	
3. Nationalität	
4. Berufstätigkeit	
<u>HIV-Infektion:</u>	
5. Datum HIV-Erstdiagnose und Infektionsdauer	
6. Alter bei HIV-Erstdiagnose	
7. Infektionsrisiko	
8. CDC-Klassifikation	
<u>Antiretrovirale Therapie (ART):</u>	
9. Aktuelle ART	
10. Beginn der ersten ART	
11. AZT-Monotherapie als erste ART	
12. Anzahl jemals erhaltener antiretroviraler Medikamente	
13. Anzahl der Medikamentenklassen	
<u>Begleiterkrankungen und Medikation:</u>	
14. Begleiterkrankungen	
15. Depression	
16. HCV-Koinfektion	
17. Begleitmedikation	

18. Antidepressiva	
<u>Therapieversagen:</u>	
19. Resistenztest (Ja / Nein)	
20. Anzahl resistenzassoziierter Mutationen	
21. Anzahl der Klassenresistenzen	
22. Abstand zwischen erstem Therapieversagen und erster Resistenztestung	
<u>Weitere Merkmale:</u>	
23. Adhärenzproblem	
24. Abstand der Arztbesuche	
25. Nikotinkonsum	
26. Drogenkonsum	
27. Teilnahme an einer Medikamentenstudie	
28. <u>Labor</u>	

Abbildung 3: Fragebogen

Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen/-beschwerden	Konsequenzen
1. Latente Hyperthyreose	1. Keine Angabe
2. HCV-Infektion, Hämophilie A, MAI-Infektion, Zustand nach Thyreoidektomie, narzistische und schizoide Persönlichkeitsstörung, Depression	2. Patient lehnt Therapieumstellung ab
3. Keine	3. Keine Angabe
4. Lipodystrophie, Wasting-Syndrom, chronische HBV-Infektion, Depression, Zustand nach Resektion eines Plattenepithelcarcinoms	4. Grund für aufgeschobene Therapieumstellung
5. HBV-Infektion, Neuropathie, Zustand nach Kaposi-Sarkom	5. Therapieumstellung
6. HCV Infektion, Hämophilie A, Lipoatrophie, Arthropathie	6. Keine Angabe
7. Diabetes mellitus II, Lipodystrophie, Nephrolithiasis, Zustand nach Myokardinfarkt und Pankreatitis, M. Bechterew	7. Antiretrovirale Monotherapie wegen KHK Risiko
8. Rezidivierende Zosterinfektionen, ZNS-Nebenwirkungen durch Efavirenz	8. Dosisreduzierung wegen Efavirenz Nebenwirkungen
9. HCV-Infektion, PAVK, Arthropathie, Polyneuropathie, Reiter Krankheit	9. Angst vor ART Nebenwirkungen

10. Hämophilie B, koronare Dreigefäßerkrankung, Pseudoarthrose	10. Keine Angabe
11. Keine	11. Keine Angabe
12. Arterielle Hypertonie, Osteoporose, Lumboischialgie, Polyneuropathie, Depression	12. Keine Angabe
13. HCV-Infektion, Hämophilie A, Arthropathia hämophilica, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Depression	13. Keine Angabe
14. Lipodystrophie, Depression	14. Keine Angabe
15. HCV-Infektion, Hämophilie A, Wasting Syndrom	15. Schwankende Medikamentenspiegel
16. Lymphknoten Tuberkulose, arterielle Hypertonie, Depression	16. Unregelmäßige Einnahme der ART
17. Neurologische Defektheilung nach Toxoplasmose und tuberkulöser Meningitis, Nocardiose, Zustand nach Zervixkarzinom, Sooroesophagitis	17. Keine Angabe
18. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, Lipodystrophie, Zustand nach Kaposi-Sarkom, Zervixkarzinom, Depression	18. Keine Angabe
19. HCV-Infektion, Zervikale Dysplasie (CIN III)	19. Keine Angabe
20. HCV-Infektion, Drogen- und Alkoholabusus, rezidivierende zerebrale Toxoplasmose	20. Unregelmäßige Einnahme der ART

21. Chronische HBV-Infektion, Leberzirrhose, GB-Virus-C-Infektion	21. Unterbrechung der ART wegen Leberbeschwerden
22. HCV-Infektion, Hämophilie A, psychische Belastung wegen Todesfall im Bekanntenkreis	22. Wegen Todesfall im Bekanntenkreis Mitte 2007 ART ausgesetzt
23. HIV- assoziierte Thrombopenie, Cotrim-Allergie	23. Keine Angabe
24. Herpes analis, HIV-assoziierte Anämie, Wasting Syndrom	24. Negierung der Krankheit, unregelmäßige Einnahme der ART
25. Keine	25. Unregelmäßige Einnahme der ART
26. Übelkeit, Nachtschweiß	26. Unregelmäßige Einnahme der ART
27. HCV-Infektion, Syphilis, Soor, Übelkeit, Schlafstörung	27. Unregelmäßige Einnahme der ART
28. Keine	28. Keine Angabe
29. HCV-Infektion, chronische HBV-Infektion, HDV-Infektion, Toxoplasmose	29. Unregelmäßige Einnahme der ART
30. Depression	30. Unregelmäßige Einnahme der ART
31. HCV-Infektion, Depression, Schizophrenie	31. Unregelmäßige Einnahme der ART
32. HCV-Infektion, IVDA	32. Unregelmäßige Einnahme der ART
33. Alpha Thalassämia minor	33. Keine Angabe

34. Chronische HBV-Infektion, Zustand nach Myokardinfarkten, KHK, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie	34. Unregelmäßige Einnahme der ART während Türkeiaufenthalten
35. KHK, arterielle Hypertonie, Neurodermitis, Zustand nach Myokardinfarkt	35. Keine Angabe
36. Parästhesien, Schlafstörung, arterielle Hypertonie, Zustand nach Syphilis, Tuberkulose, Depression	36. Keine Angabe
37. HCV-Infektion, Leberzirrhose, hepatische Enzephalopathie, chronisch respiratorische Insuffizienz, Depression	37. Unregelmäßige Einnahme der ART
38. Zustand nach Pneumocystis und Cytomegalievirus Pneumonie, Kaposi Sarkom, Condyloma acuminata	38. Keine Angabe
39. HCV-Infektion, Alkoholabhängigkeit, Pneumonie, Depression	39. Unregelmäßige Einnahme der ART
40. Lymphadenopathie, Nachtschweiß, Kraftverlust	40. Keine Angabe
41. Pneumonie, Plattenepithelmetaplasie Trachea	41. Niedriger ATV-Spiegel
42. HCV-Infektion, Depression , Zustand nach Drogenabusus	42. Psychische Probleme mit der Tabletteneinnahme wegen Drogenabusus

43. HCV-Infektion, chronisch venöse Insuffizienz, Psychose, Depression	43. Unregelmäßige Einnahme der ART
44. HCV-Infektion, zerebrales Non-Hodging-Lymphom	44. Psychische Probleme mit Tabletteneinnahme und Nebenwirkungen
45. Keine	45. Keine Angabe
46. Chronische HBV-Infektion, Syphilis, Depression	46. Keine Angabe
47. Diabetes mellitus II, Polyneuropathie, Potenzstörungen, Zustand nach Syphilis	47. HAART(D4T) in niedriger Dosierung genommen wegen Polyneuropathie
48. Sooroesophagitis, Psoriasis, Glaukom, PAVK IIa	48. Schluckbeschwerden durch Oesophagitis
49. Lipodystrophie, Hyperlipidämie, periphere Polyneuropathie, Hepatopathie	49. Keine Angabe
50. Rezidivierende Pankreatitis, Wasting Syndrom, rezidivierende Herpes simplex Infektion	50. Keine Angabe
51. Sooroesophagitis, Diabetes mellitus II	51. Keine Angabe
52. HCV-Infektion, Arthropathia hämophilica, Lipodystrophie	52. Keine Angabe
53. Zustand nach Syphilis	53. Keine Angabe
54. Lungenemphysem, HIV-Enzephalopathie, Dermatitis, Candidose, Depression	54. Keine Angabe

55. Atypische Pneumonie, rezidivierende Sooroesophagitis, Neuropathie, Depression	55. Keine Angabe
56. Zustand nach Tuberkulose 1998, arterielle Hypertonie, Schlafstörung, Sinusitis, Exanthem	56. Keine Angabe
57. Zustand nach Syphilis, Lipodystrophie, Durchfall	57. Keine Angabe

Tabelle 16: Begleiterkrankungen und -beschwerden der Patienten von 1 – 57

Begleitmedikation

Auflistung der Begleitmedikation der Patienten von 1 – 57.

1. Metformin
2. Esomeprazol
3. Keine
4. Keine
5. Mefloquin
6. Keine
7. ASS, Bisoprolol, Ramipril, Gilbenclamid, Sildenafil
8. Keine
9. ASS, Pantoprazol, Pregabalin
10. Lisinopril, Bisoprolol, Faktor 8
11. Keine
12. Bisoprolol, Morphin, Ramipril, Alendronsäure
13. Cotrimoxazol, Ramipril, Loperamid, Ranitidin, Citalopram
14. Venlafaxin, Loperamid, Bromazepam
15. Pantoprazol, Tramadol, Gabapentin
16. Amlodipin, Bisoprolol, Triamteren + Hydrochlorothiazid
17. Folsäure, Gentamicin - Augentropfen
18. Citalopram, Penbutolol, Piretanid
19. Keine
20. Levetiracetam, Pantoprazol, Dimenhydrinat, Pyrimethamin
21. Pantoprazol
22. Cotrimoxazol
23. Keine
24. Pantoprazol, Diflucan, Aciclovir
25. Keine
26. Methadon, Diazepam, Metoclopramid, Hydrochlorothiazid
27. Fluconazol
28. Cotrimoxazol

29. Pentamidin
30. Cotrimoxazol
31. Risperidon, Methadon
32. Keine
33. Keine
34. Cotrimoxazol, ASS, Pantoprazol, Metoprolol
35. ASS, Cotrimoxazol, Ramipril
36. Keine
37. Pantoprazol, Spironolacton, Cotrimoxazol, Doxepin, Methadon
38. Bezafibrat
39. Methadon, Clarithromycin, Fluconazol
40. Keine
41. Ambroxol
42. Loperamid, Ibuprofen, Sertralin
43. Ziprasidon, Amitryptilin, Methadon, Fraxiparim
44. Cotrimoxazol
45. Loperamid, Pantoprazol
46. Penicillin
47. Insulinglargin
48. Pantoprazol
49. Pantoprazol , Diclofenac
50. Valaciclovir, Tinzaparin, Ferrosanol
51. Gilbenclamid, Metformin, Diflucan, Cotrimoxazol
52. Interferon alpha 2a, Ribavirin, Acemetacin, Bezafibrat
53. Sildenafil, Loperamid
54. Metoclopramid, Cotrimoxazol
55. Ranitidin, Voriconazol
56. Omeprazol, Zopiclon, Bisoprolol
57. Keine

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verhältnis von Viruslast und CD4-Zellzahl in Bezug auf die Patientenkategorien	45
Abbildung 2: Vergleich des Infektionsrisikos der Bonner Patienten mit einem Therapieversagen mit allen HIV-Patienten in Deutschland in 2007	52
Abbildung 3: Fragebogen	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Patienten in Kategorien	21
Tabelle 2: Begleiterkrankungen und -beschwerden der Patienten mit einem Adhärenzproblem aus gesundheitlichen Gründen	28
Tabelle 3: Antiretrovirale Therapie der Patienten mit Drei-Klassen-Resistenz.....	31
Tabelle 4: Vergleich der Kategorien in bestimmten Merkmalen	32
Tabelle 5: Ergebnisse der Resistenztests aller Kategorien im Vergleich	33
Tabelle 6: Allgemeine Eigenschaften der Patienten.....	34
Tabelle 7: HIV-Infektion der Patienten	36
Tabelle 8: Antiretrovirale Therapie der Patienten	40
Tabelle 9: Häufigkeit der verschiedenen Therapieschemas der Patienten	40
Tabelle 10: Weitere Merkmale zur Beschreibung der Adhärenz	43
Tabelle 11: Laborwerte der Patienten	44
Tabelle 12: Herkunftsländer der Patienten im Vergleich	47
Tabelle 13: Infektionsrisiko der Patienten im Vergleich.....	49
Tabelle 14: CDC-Stadium der Patienten im Vergleich	50
Tabelle 15: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation.....	67
Tabelle 16: Begleiterkrankungen und - beschwerden der Patienten von 1 – 57	77

Literaturverzeichnis

Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, Rousseau F. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20: 2051-2064

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871

Concorde – Studie (1994): “Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee.” *Lancet* 1994; 343: 871-881

Department of Health and Human Services, 01.12.2009: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (Zugriffsdatum: 03.01.2010)

European AIDS Clinical Society, 2009: EACS Guidelines – Version 5. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. http://www.europeanidsclinicalociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf (Zugriffsdatum: 20.11.2009)

European AIDS Clinical Society, 2011: EACS Guidelines – Version 5-2. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. http://www.europeanidsclinicalociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf (Zugriffsdatum: 10.02.2011)

Fournier S, Chaffaut C, Maillard A, Loze B, Lascoux C, Gerard L, Timsit J, David F, Bergmann JF, Oksenhendler E, Sereni D, Chevret S, Molina JM. Factors associated with virological response in HIV-infected patients failing antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *HIV Med* 2005; 6: 129-134

Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3 year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201

Goebel FD, Walli R. Stoffwechselstörungen als Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie. *Dtsch Ärzteblatt* 2001; 98: A 459-462 (Heft 8). <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=26132> (Zugriffsdatum: 06.12.2010)

Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 401-410

Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, Mayer H. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-1441

HIV&more, 2005: Dr. Mark Oette, Neue Kassenleistung: Genotypischer Resistenztest für frisch Infizierte. www.hivandmore.de/archiv/2005-4/04-HIV&mA4MeldOette.pdf (Zugriffsdatum: 06.12.2010)

HIV&more, 2008: *Atripla* – Symbol für Normalität. www.hivandmore.de/archiv/2008-1/FoBiAtripla.shtml (Zugriffsdatum: 06.12.2010)

Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV.NET 2007. Wuppertal-Beyenburg: Steinhäuser Verlag, 2007

Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2010. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2009

Holst J. Therapietreue: „Auch eine Bringschuld des Versorgungssystems“. Dtsch Arztebl 2007; 104(15): A-996 / B-886 / C-843. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/55242/> (Zugriffsdatum: 18.06.2009)

Huster KM, Goebel FD. Die Bedeutung der HIV Proteaseinhibitoren in der Kombinationstherapie: Gute, allerdings nebenwirkungsreiche Medikamente. Pharmazie in unserer Zeit 2001; 30: 217-220

Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: 2007. Top HIV Med 2007; 15: 119-125

Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, Schechter M, Peeters M, Picchio G, Vingerhoets J, Woodfall B, De Smedt G. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. Aids 2009; 23: 2289-2300

Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. Clin Infect Dis 2001; 33: 466-472

Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 796-806

Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV –infected persons: consequences and perspectives. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 461-463

Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, Airoldi M, Suter F. Similar Adherence Rates Favor Different Virologic Outcomes for Patients Treated with Nonnucleoside Analogues or Protease Inhibitors. *CID* 2005; 40: 158-163

Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A, Phillips AN, Kirk O, Lundgren JD. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-296

Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A, Horban A, Hansen AB, Phillips AN, Lundgren JD. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis* 2004; 190: 1947-1956

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095-2106

Robert Koch Institut, 2007: Epidemiologische Kurzinformation. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten. http://www.aids-kampagne.de/fileadmin/Downloads/Zahlen_Statistiken/EckdatenDeutschland.pdf (Zugriffsdatum: 19.05.2010)

Robert Koch Institut, 2010: Epidemiologisches Bulletin 46/2010. http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reIMeRcwf8zQQ/PDF/24ZNf9TFple7E.pdf (Zugriffsdatum: 16.02.2011)

Sagir A, Oette M, Kaiser R, Däumer M, Fätkenheuer G, Rockstroh JK, Knechten H, Schmutz G, Hower M, Emmelkamp J, Pfister H, Häussinger D. Trends of prevalence of primary HIV drug resistance in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 843-848

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell J. M, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Zhao J, Chen J, Ryan D. M, Rhodes R. R, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda D. J, Nessler ML, DiNubile MJ, Isaacs RD, Nguyen BY, Teppler H. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339-354

Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: perspectives for use in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1087-1096

Volkert R. HIV-Therapie: Auf dem Weg zur einmal täglichen Gabe. *Dtsch Ärzteblatt* 2002; 99: A 2209 (Heft 33). <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?scr=suche&p=HIV+therapietreue&id=32646> (Zugriffsdatum: 06.12.2010)

Wolf E, Mauss S, Jäger H. Die antiretrovirale Behandlung der HIV-Erkrankung: Grundlagen und praktische Anwendung der Kombinationstherapie. Stuttgart: Thieme, 1999

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Rockstroh, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erarbeiten.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. J.C. Wasmuth für die ausgezeichnete, stetige und herzliche Betreuung bedanken.

Schließlich gilt mein großer Dank meinem Mann Stefan Göke, der mich in meinem Vorhaben über die Jahre begleitet und bestärkt hat.