

**HIV-Therapie mit dem Nukleosidanalogen Abacavir:
Hypersensitivitätsreaktionen und HLA-B57-Status**

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

Nicola Tesch
aus Kobe/Japan

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: PD Dr. rer. nat. Oliver Schildgen

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.10.2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Epidemiologie und Übertragung.....	8
1.2 Virologie.....	10
1.3 Diagnostik der HIV-Primärinfektion und Infektionsverlauf.....	11
1.3.1 Antikörpernachweis.....	12
1.3.2 Direkter Nachweis von Virusmaterial.....	12
1.4 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion.....	13
1.5 Antiretrovirale Therapie.....	15
1.5.1 Ziele und Indikationen.....	15
1.5.2 Therapieerfolg.....	16
1.5.3 Substanzklassen.....	17
1.5.3.1 NRTIs.....	18
1.5.3.2 NNRTIs.....	19
1.5.3.3 PIs.....	19
1.5.3.4 Entry-Inhibitoren.....	20
1.5.3.5 Integrase-Inhibitoren.....	21
1.5.4 Die Wahl der „richtigen“ Therapie.....	21
1.6 Abacavir.....	22
1.6.1 Pharmakologie.....	22
1.6.2 Wirksamkeit und Einsatzgebiete.....	22
1.6.3 Die Hypersensitivitätsreaktion.....	23
1.6.3.1 ABC-HSR: Inzidenz und Zeitpunkt.....	23
1.6.3.2 Charakteristika der ABC-HSR.....	24
1.6.3.3 Pathogenese.....	26
1.6.3.4 Umgang mit der ABC-HSR in der Klinik.....	30
1.7 Fragestellung.....	31
2 Patienten und Methoden.....	32
2.1 Identifikation der Fälle: Definition der ABC-HSR.....	32
2.2 Identifikation der Kontrollgruppe.....	33
2.3 Erhobene Daten.....	33

2.3.1	Daten der Fälle	33
2.3.1.1	Epidemiologische/Persönliche Daten.....	33
2.3.1.2	Klinische Daten.....	34
2.3.1.3	Laborparameter	34
2.3.1.3.1	Lymphozytentypisierung.....	34
2.3.1.3.2	HIV-Viruslast	35
2.3.1.3.3	Klinische Chemie.....	35
2.3.1.3.4	Blutbild.....	36
2.3.1.4	HLA-B-Typisierung	36
2.3.2	Daten der Abacavir-toleranten Kontrollpersonen	37
2.4	Auswertung und Statistik	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Ursachen für das Absetzen von Abacavir.....	39
3.2	Risikofaktorenanalyse	40
3.2.1	Risikofaktorenanalyse der Patienten mit Verdacht auf HSR.....	40
3.2.1.1	Modellberechnungen.....	40
3.2.1.1.1	Nominale Variable.....	40
3.2.1.1.2	Stetige Variable	42
3.2.1.2	Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren.....	43
3.2.1.2.1	HLA-Status	43
3.2.1.2.2	Geschlecht	44
3.2.1.2.3	Ethnische Herkunft.....	44
3.2.1.2.4	Bisherige ART-Erfahrung.....	44
3.2.1.2.5	CDC-Klasse	45
3.2.1.2.6	Patientenalter.....	45
3.2.1.2.7	Zellzahlen und Viruslast.....	45
3.2.2	Risikofaktorenanalyse der Patienten mit wahrscheinlicher HSR.....	45
3.2.2.1	Modellberechnungen.....	45
3.2.2.1.1	Nominale Variable.....	45
3.2.2.1.2	Stetige Variable	48
3.2.2.2	Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren.....	49
3.2.2.2.1	HLA-Status	49
3.2.2.2.2	Geschlecht	50
3.2.2.2.3	Weitere mögliche Risikofaktoren.....	50
3.2.3	HLA-B57	51

3.2.4	HLA-B37	53
3.2.5	HLA-B-Typisierung	54
3.3	Symptomatik der Hypersensitivitätsreaktion	56
3.3.1	Klinische Symptomatik im Überblick.....	56
3.3.2	Klinische Symptomatik: wahrscheinliche und fragliche Fälle.....	58
3.3.3	Klinische Symptomatik: die Reexpositionenreaktion	61
3.3.4	Der Abbruchzeitpunkt	62
3.3.5	Laborveränderungen	63
4	Diskussion	64
4.1	Zugrundeliegende Methodik und Limitationen dieser Studie.....	64
4.2	Ursachen für das Absetzen	65
4.3	Risikofaktorenanalyse	66
4.3.1	Kaukasische Abstammung	67
4.3.2	Alter.....	68
4.3.3	Geschlecht	68
4.3.4	Körpergewicht/BMI	68
4.3.5	Erhöhte CD8+-Zellzahl bei Ansetzen von Abacavir.....	69
4.3.6	Erhöhte CD4+-Zellzahl bei Ansetzen von Abacavir.....	70
4.3.7	CDC-Klasse	70
4.3.8	ART-Naivität	71
4.3.9	Gleichzeitige Einnahme von NNRTIs.....	71
4.4	Der HLA-Status als Risikofaktor	72
4.4.1	Der 57.1-Urhaplotyp	72
4.4.2	HLA-B37 und kombiniertes HLA-B57/B37-Screening	80
4.5	Symptomatik der Hypersensitivitätsreaktion	81
4.5.1	Klinische Symptomatik.....	81
4.5.2	Laborveränderungen	83
5	Zusammenfassung.....	84
	Poster für „HIV 8“, Glasgow 2006.....	86
	Literaturverzeichnis.....	87
	Danksagung.....	105

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
ABC-HSR	Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion
abs.	absolut
AIDS	erworbenes Immunschwächesyndrom, acquired immune deficiency syndrome
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ART	antiretrovirale Therapie
AUC	Fläche unter der Kurve, area under curve
bp	Basenpaar
BMI	body mass index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure, complementary deoxyribonucleic acid
CK	Kreatinkinase, creatine kinase
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure, deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFV	Efavirenz
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIT	Gastrointestinaltrakt
gp	Glykoprotein
GSK	GlaxoSmithKline
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	humanes Immunschwächevirus
HLA	humanes Leukozytenantigen
Hsp	Hitzeschockprotein
HSR	Hypersensitivitätsreaktion(en)
HTLV-III	humanes T-Zell-lymphotropes Virus III
IFN- γ	Interferon- γ

IL (-2,-4,-10)	Interleukin (-2,-4,-10)
i.v.	intravenös
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex, major histocompatibility complex
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NPW	negativ prädiktiver Wert
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
NVP-HSR	Nevirapin-Hypersensitivitätsreaktion
OR	Kreuzproduktverhältnis, odds ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion, polymerase chain reaction
PI	Proteaseinhibitor
rel.	relativ
PPW	positiv prädiktiver Wert
RNA	Ribonukleinsäure, ribonucleic acid
RNase H	Ribonuklease H
RF	Risikofaktor
RT	Reverse Transkriptase
STD	sexuell übertragbare Krankheiten, sexual transmitted diseases
TNF (- α)	Tumor-Nekrose-Faktor (- α)
TLR	Toll-like Rezeptor
UEW	unerwünschte Wirkung
V.a.	Verdacht auf

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Übertragung

Den ersten serologischen Hinweis für eine HIV-Infektion zeigt eine Blutprobe aus dem Jahre 1959, die im Kongo, ehemals Zaire, gefunden wurde (Nahmias et al., 1986). Beschrieben wurde das durch das HI-Virus ausgelöste Immunschwächesyndrom AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) jedoch erstmals 1981 in den USA (Gottlieb et al., 1981). Dort war es unter jungen homosexuellen Männern zu einem gehäuften Auftreten von atypischen Pneumonien aufgrund von Pneumocystis carinii- und Cytomegalievirus-Infektionen gekommen – Erkrankungen, die man bisher nur bei deutlich immunsupprimierten Menschen beobachtet hatte. Als sich bei diesen scheinbar gesunden Männern auch deutlich verminderte T-Helferzellzahlen zeigten, wurde der Verdacht einer erworbenen zellulären Immunschwäche geäußert. Bereits 1983 wurde HTLV-III, das später in HIV Typ 1 umbenannt wurde, als Erreger von AIDS identifiziert (Barré-Sinoussi et al., 1983).

In den vergangenen 25 Jahren hat sich das HI-Virus über die gesamte Welt verbreitet. Während die Übertragung in Afrika primär über heterosexuelle Kontakte erfolgte, erkrankten in den übrigen Nationen zunächst sogenannte Risikogruppen – i.v. Drogenabhängige, Menschen in der Prostitution und Männer, die mit Männern Sex haben.

Die Hauptübertragungswege des HI-Virus stellen Sexualverkehr und Blutkontakte dar, in Afrika auch die Übertragung von der Mutter auf das Kind. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung pro Geschlechtsverkehr liegt durchschnittlich bei 0,5%, hängt aber von der Viruslast des Infizierten und vorhandenen Schleimhautläsionen ab. So wird in Afrika die hohe Prävalenz anderer sexuell übertragbarer Krankheiten (STD) für die weite Verbreitung mitverantwortlich gemacht (Kamps, 2007). Ebenso erklärt sich so die höhere Wahrscheinlichkeit der Übertragung bei rezeptivem Analverkehr im Vergleich zur durchschnittlichen Übertragungsrate (Vittinghoff et al., 1999). Die Übertragung auf dem Blutwege ist besonders von der Viruslast abhängig. So können kurz (meist in den ersten 2 Wochen) nach der Primärinfektion extrem hohe Viruslasten erreicht werden, einhergehend mit einem drastischen Abfall der CD4+-Zellen. Mit dem Anspringen der Immunantwort und Auftreten von Antikörpern (ca. 4-6 Wochen nach Infektion) fällt die Viruslast um mehrere Logstufen ab und bleibt in der Folgezeit meist jahrelang stabil (viraler Setpoint, s.u.) (Altfeld und Walker, 2007). Die Übertragung von der Mutter auf das Kind erfolgt vor allem im letzten Trimenon transplazentar und unter der Geburt. Sie spielt vorrangig in Afrika eine große Rolle, wo z. B. in Botswana die Durchseuchung mit dem HI-Virus bei 25-29jährigen Schwangeren zwischenzeitlich 56% erreichte (UNAIDS/WHO, 2002). In Deutschland hingegen

ist dieser Übertragungsweg aufgrund der geringeren Durchseuchung sowie dank pränataler Diagnostik und folgender medizinischer Intervention (Kaiserschnitt, antiretrovirale Therapie) von untergeordneter Bedeutung (Übertragungsrate bei infizierter Mutter <1%).

Ende 2007 betrug die Zahl der mit HIV lebenden Weltbevölkerung nach aktuellen Schätzungen 33,2 Millionen Menschen (UNAIDS/WHO, 2007). In den Vorjahren wurde die weltweite HIV-Prävalenz mit 40,3 Millionen Ende 2005 und 39,5 Millionen Ende 2006 deutlich höher geschätzt (UNAIDS/WHO, 2005 und 2006). Die Korrektur dieser Zahlen beruht auf einer verbesserten Datenlage und repräsentiert keineswegs eine Reduktion der HIV-infizierten Weltbevölkerung um 16% innerhalb eines Jahres (UNAIDS/WHO, 2007). Werden die Vorjahre dem neuen Schätzmodell unterworfen, so zeigt sich ein diskreter Anstieg der Zahl der weltweit HIV-infizierten Menschen. Dabei bewegt sich die globale HIV-Prävalenz seit 2001 trotz längerer Überlebenszeiten auf einem ähnlichen Niveau. 2007 waren 2,5 Millionen HIV-Neuinfektionen zu verzeichnen, die Zahl der jährlichen Neuinfektionen zeigt jedoch erfreulicherweise seit der Jahrtausendwende einen leichten Abwärtstrend. 2,1 Millionen Menschen starben 2007 weltweit an AIDS-assoziierten Erkrankungen, allein 330.000 davon waren Kinder (UNAIDS/WHO, 2007). Während AIDS in den Industrienationen Europas immer noch ein untergeordnetes Gesundheitsproblem darstellt, bleibt die Erkrankung in der Subsahara-Zone Afrikas mit 1,6 Millionen/Jahr weiterhin die häufigste Todesursache (UNAIDS/WHO, 2007). 68% der weltweit infizierten Erwachsenen und nahezu 90% der infizierten Kinder leben in Subsahara-Afrika, 76% der weltweiten AIDS-Todesfälle stammen aus dieser Region. Nach Anwendung des neuen Schätzmodells auf die Vorjahre ergibt sich für Subsahara-Afrika folgender Trend: Ende 2007 lebten dort 22,5 Millionen Menschen mit HIV im Vergleich zu 20,9 Millionen 2001, die durchschnittliche Prävalenz unter der erwachsenen Bevölkerung sank jedoch leicht von 5,8% in 2001 auf 5% in 2007 (UNAIDS/WHO, 2007). Ebenso ließ sich bei der Zahl der Neuinfektionen mit 1,7 Millionen in 2007 im Vergleich zu 2,2 Millionen 2001 ein leichter Rückgang verzeichnen (UNAIDS/WHO, 2007).

Die regionalen Unterschiede der HIV-Prävalenz sind jedoch erheblich: Diese beträgt in manchen Ländern der Sahelzone weniger als 2%, während mehr als 15% der Bevölkerung Südafrikas HIV-infiziert sind. Knapp ein Drittel der weltweiten Neuinfektionen sowie Todesfälle 2007 wurden in Südafrika verzeichnet (UNAIDS/WHO, 2007). Auch haben sich die Zahlen regional unterschiedlich entwickelt: Während in Botswana die HIV-Prävalenz unter schwangeren Frauen von 39% im Jahre 1997 auf 45% im Jahre 2001 stieg und damit Zweifel am Erreichen eines Sättigungsniveaus aufkommen ließ, fiel die Prävalenz unter den schwangeren Frauen Ugandas von nahezu 30% in den frühen 90ern auf 8% im Jahre 2002 (UNAIDS/WHO, 2002). In Uganda

spiegelt auch der Abfall der Gesamtprävalenz von 13% Anfang der 90er auf 4,1% im Jahre 2003 den Erfolg staatlicher Aufklärungsarbeit und finanzieller Investition (Förderung der Akzeptanz von Kondomen, Sexualkundeunterricht in Schulen, Einführung von HIV-Schnelltests und Selbstbehandlungskits für STD) wider (UNAIDS/WHO, 2002; Kamps, 2007). Die Einführung und staatliche Unterstützung dieser Präventionsmaßnahmen wird auch für die in vielen Ländern sinkende oder zumindest stagnierende HIV-Prävalenz verantwortlich gemacht, darunter beispielsweise Kenia, Zimbabwe, Kambodscha und Thailand (UNAIDS/WHO, 2007).

Laut Robert-Koch-Institut lebten Ende 2007 geschätzte 59.000 HIV-infizierte Menschen in Deutschland, Ende 2005 waren es noch 49.000 und Ende 2006 56.000. Die Zahl der Erstdiagnosen betrug 3000 im Jahr 2007 im Vergleich zu 2700 im Jahr 2006 und 2600 im Jahr 2005 (Robert-Koch-Institut, 2005, 2006 und 2007). Aufgrund von Veränderungen in der Schätzmethodik können wiederum die Zahlen aus 2006 und 2007 nicht direkt miteinander verglichen werden. Dennoch muss angenommen werden, dass die deutliche Steigerung der HIV-Prävalenz hierzulande nicht mehr nur Ausdruck einer geringeren Sterberate durch Einführung und Verbesserung der HAART ist, sondern auch einen Anstieg der Zahl der Neuinfektionen repräsentiert.

Während die HIV-Transmission in Subsahara-Afrika vorrangig durch heterosexuelle Kontakte erfolgt, entfallen in Deutschland ca. 70% der Übertragungen auf Männer, die mit Männern Sex haben. Dies spiegelt sich auch im Geschlechterverhältnis wider: In Subsahara-Afrika sind 50% der HIV-infizierten Erwachsenen Frauen, während in Deutschland mit 5:1 deutlich mehr Männer HIV-positiv sind (Robert-Koch-Institut, 2007; UNAIDS/WHO, 2007). Dennoch bleibt hervorzuheben, dass in Deutschland wie in den übrigen Industrienationen die Zahl der heterosexuellen Übertragungen zunimmt. AIDS wird somit auch in den Industrieländern in zunehmendem Maße eine Erkrankung junger Menschen, es wird kein Randgruppenproblem bleiben (Kamps, 2007).

1.2 Virologie

Bei dem HI-Virus handelt es sich um ein Retrovirus, d. h. ein RNA-Virus, das das Enzym Reverse Transkriptase mit sich bringt, um seine RNA in die für die Wirtszelle als Matrize dienende DNA umzuschreiben. Das Virus ist ein ca. 100 nm messender Partikel, dessen Hülle aus Lipiden der Wirtszellmembran besteht, in welche virale Glykoproteine wie gp120 eingelagert wurden (Gürtler, 2000a). Der kegelförmige innere Kern besteht aus p24-Molekülen (Kapsidprotein), deren Nachweis diagnostisch genutzt wird. Er beherbergt 2 Moleküle HIV-RNA sowie die Enzyme Reverse Transkriptase, RNase H und Integrase. Zwischen äußerem und

innerem Kern findet sich die virale Protease. Es sind vor allem Reverse Transkriptase und Protease, die als Angriffspunkte der antiretroviralen Therapie dienen (Gürtler, 2000a).

Das HI-Virus bindet mit seinem gp120 an das CD4+-Molekül der Wirtszelle sowie abhängig vom Virustyp zusätzlich an den Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) oder 5 (CCR5) (Dalglish et al., 1984; Deng et al., 1996; Feng et al., 1996). Entsprechend ihrem Rezeptortropismus werden HIV-Isolate als R5- oder X4-Stämme bezeichnet. Über die nicht Synzytium induzierenden R5-Stämme oder M (Makrophagen) -tropen Stämme erfolgt die sexuelle Übertragung. Im Laufe der Progression der HIV-Erkrankung finden sich zunehmend die Synzytium bildenden X4- oder T (T-Zell) -tropen Isolate (Connor et al., 1997; Schuitemaker et al., 1992). Die Abhängigkeit der Infektion vom Vorhandensein des CD4+-Rezeptors erklärt die Beschränkung des HIV auf T-Helfer-Lymphozyten, auf Makrophagen des Blutes, der Haut (Langerhanszellen) und des Gastrointestinaltraktes sowie auf Gliazellen. Nach Andocken an und Aufnahme in die Zelle über den CD4+-Rezeptor wird die virale RNA durch die RT in provirale DNA umgeschrieben. Diese gelangt in den Zellkern und wird mithilfe der Integrase in die genomische DNA der Wirtszelle aufgenommen und anschließend wie diese von der Maschinerie der Wirtszelle transkribiert und translatiert. Im Zytoplasma an der Zellmembran erfolgt die Formation des neuen Viruspartikels, der durch Ausknospung seine Lipidhülle aus der Wirtszellmembran erhält.

Heute sind verschiedene Subtypen des HI-Virus bekannt. Beim Menschen findet sich vorrangig HIV-1 Gruppe M (mit den Subtypen A-K) sowie HIV-2, seltener dagegen HIV-1 Gruppe N und O. Daneben sind verschiedene bei Affen vorkommende Subspezies als simian immunodeficiency virus (SIV) bekannt (Gürtler, 2000a). Diese zeigen teilweise große Ähnlichkeiten zu bestimmten menschlichen Subtypen, beispielsweise das bei Schimpansen vorkommende SIV-1, das einen gemeinsamen Vorläufer mit HIV-1 hat (Gao et al., 1999).

Das HI-Virus zeigt gegenwärtig eine spezifische Verteilung über die Welt. So findet sich in West- und Südeuropa vor allem HIV-1B, während in Russland HIV-1G und -1H vorherrscht. In Zentralafrika finden sich alle Subtypen, im Westen eher HIV-1A und -1G sowie HIV-2, im Osten HIV-1A und -1D, im Süden HIV-1C. Im Norden Amerikas ist wie in Westeuropa und Australien HIV-1B verbreitet, während im Süden auch HIV-1F häufig zu finden ist. In Indien dominiert HIV-1C, in Südostasien hingegen HIV-1E (Gürtler, 2000a).

1.3 Diagnostik der HIV-Primärinfektion und Infektionsverlauf

Die Diagnose einer HIV-Infektion wird meist indirekt, d. h. über den Nachweis gegen das Virus gerichteter Antikörper gestellt. Diese lassen sich jedoch frühestens 3 Wochen, durchschnittlich nach 5 Wochen und in Ausnahmefällen erst bis zu 6 Monaten nach der Primärinfektion

nachweisen. Dieser zeitliche Abstand zwischen Infektion und nachweisbaren Antikörpern ist Ursache der sogenannten diagnostischen Lücke. Dabei gilt zu beachten, dass die Serokonversion zwar Ausdruck der humoralen Immunantwort auf den Erreger ist, diese Antikörper jedoch keinen protektiven Effekt besitzen, somit keineswegs Ausdruck einer funktionstüchtigen Immunität sind. Neben dem Antikörpernachweis ist auch der direkte Nachweis virologischen Materials möglich, sei es der Nachweis des Virus selbst (Zellkultur, Labore der Sicherheitsstufe 3), seines Genoms oder des p24-Antigens. Der direkte Nachweis dient jedoch meist quantitativen Aspekten. So spiegelt die Zahl der Virusgenomkopien/ml Blut den Infektionsverlauf bzw. den Erfolg einer HAART wider. In Ausnahmefällen werden jedoch auch direkte Verfahren zur Diagnosestellung herangezogen, z. B. beim Verdacht auf eine frische Primärinfektion (diagnostische Lücke) oder zum Ausschluss einer perinatalen Infektion bei Babys HIV-infizierter Mütter (transplazentar übertragene mütterliche HIV-Antikörper).

1.3.1 Antikörpernachweis

Es werden Antikörpersuch- von Antikörperbestätigungstests unterschieden. Den meisten Suchtests liegt das Prinzip des ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) zugrunde. Moderne Suchtests auf HIV-Antikörper weisen eine Sensitivität von nahezu 100% und eine Spezifität von mindestens 99,5% auf (Gürtler, 2000b). Jeder reaktive HIV-Suchtest muss durch einen Westernblot oder einen Immunfluoreszenztest bestätigt werden, in manchen Ländern ist auch eine bestimmte Kombination verschiedener HIV-Suchtests erlaubt.

1.3.2 Direkter Nachweis von Virusmaterial

Die Virusisolierung und Anzucht in Zellkultur erfolgt lediglich bei bestimmten Fragestellungen, beispielsweise der Resistenztestung. Für die Routinediagnostik ist sie zu aufwendig und stellt hohe Sicherheitsanforderungen an das Labor.

Der p24-Antigennachweis erfolgt über einen indirekten ELISA und wird zum Therapiemonitoring, in manchen Ländern auch zur HIV-Diagnostik bei Blutspendern angewendet. Ziel ist dabei die Verkürzung der diagnostischen Lücke.

Zur Beurteilung des Infektionsverlaufes als prognostischer Marker, der Infektiösität eines Patienten oder des Erfolges einer HAART wird meist der quantitative Nachweis des Virusgenoms genutzt. Dieser beruht auf der 1987 von Mullis beschriebenen Polymerase-Kettenreaktion, die die schnelle und einfache Amplifikation von Nukleinsäuresequenzen ermöglicht. Der Nachweis erfolgt durch Auftrennung im Agarosegel oder durch Hybridisierung. Es kann provirale cDNA in

Leukozyten oder aber freie RNA nachgewiesen werden. In letzterem Fall muss zunächst mithilfe einer Reversen Transkriptase die Umschreibung der viralen RNA in DNA erfolgen (RT-PCR). Die Sensitivität der modernen Tests beträgt 50 Kopien/ml Blut.

1.4 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

1-3 Wochen nach Erstinfektion kann bei 10-20% der Infizierten ein sogenanntes „akutes retrovirales Syndrom“ beobachtet werden, welches sich im plötzlichen Auftreten unspezifischer grippeähnlicher Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Fieber, Exanthem und Pharyngitis äußert. Darauf folgt eine klinisch asymptomatische Phase, die mehrere Jahre andauern kann. Typischerweise wird sie durch das Auftreten von Symptomen bzw. Erkrankungen beendet, die der Kategorie B der Einteilung der Centers for Disease Control (CDC B) zuzuordnen sind (CDC, 1993). Diese fallen zwar nicht in die AIDS-definierende Kategorie C, sind jedoch der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen oder weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin. Ohne antiretrovirale Therapie treten im Median 10 Jahre nach Erstinfektion sogenannte AIDS-definierende Erkrankungen (Kategorie C) auf, die in relativ kurzer Zeit zum Tod führen (Rockstroh, 2000a). Die klinischen Kategorien der CDC-Klassifikation werden in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Nach Ablauf der primären Auseinandersetzung zwischen Virus und Wirt im Rahmen der Serokonversion ergibt sich ein individuelles Niveau der Virusaktivität, welches das Gleichgewicht zwischen Virusreplikation und Zerstörung infizierter Zellen repräsentiert. Es wird als „viraler Setpoint“ bezeichnet und ist für den zeitlichen Verlauf der HIV-Infektion von entscheidender Bedeutung. Je höher der virale Setpoint ist (meist zwischen 10.000 und 50.000 Kopien/ml), desto rascher erfolgt der Abfall der CD4+-Zellzahl (O'Brien et al., 1996). Letztere ist neben der Zahl der RNA-Kopien/ml Blut ein wichtiger Parameter für den Infektionsverlauf. Sie wird neben der Klinik im Schema der Centers for Disease Control zur Klassifikation der HIV-Infektion berücksichtigt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1993 (CDC, 1993)

Klinische Kategorie :	A	B	C
Laborkategorie:			
CD4+-Lymphozyten/ μ l	asymptomatisch	symptomatisch, jedoch kein AIDS	AIDS
1: ≥ 500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: < 200	A3	B3	C3

Tabelle 2: Die klinischen Kategorien A-C nach der CDC-Klassifikation

<p>Kategorie A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) • Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion
<p>Kategorie B</p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidosen, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder schlecht therapierbar sind • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 °C oder eine > 4 Wochen bestehende Diarrhoe • Orale Haarleukoplakie • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Listeriose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Periphere Neuropathie
<p>Kategorie C</p> <p>AIDS-definierende Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis carinii-Pneumonie • Toxoplasmose-Enzephalitis • Candidose von Ösophagus, Trachea, Bronchien oder Lungen • Chronische Herpes simplex-Ulzera (> 1 Monat), Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis • CMV-Retinitis • Generalisierte CMV-Infektion (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • Rezidivierende Salmonellen-Septikämien • Rezidivierende bakterielle Pneumonien (> 2 innerhalb eines Jahres) • Extrapulmonale Kryptokokkose • Chronische (> 1 Monat) intestinale Kryptosporidieninfektion • Chronische (> 1 Monat) intestinale Infektion mit Isospora belli • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose • Disseminierte oder extrapulmonale Infektionen mit Mycobacterium avium complex oder M. kansasii • Kaposi-Sarkom • Burkitt´s Lymphom, Immunoblastisches Lymphom, Primär zerebrales Lymphom • Invasives Zervixkarzinom • HIV-Enzephalopathie • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Wasting-Syndrom

Die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression hängt u. a. ab von der Zahl der inokulierten Viren, dem Infektionsweg, der Virulenz des Virusstammes, der Zahl der bei Inokulation vorhandenen infizierbaren Wirtszellen und der Stärke der antiviralen Immunantwort. Auch genetische Faktoren können eine Rolle spielen: Wie bereits erwähnt ist für das Andocken an die Wirtszelle neben dem CD4+-Rezeptor je nach Virusstamm einer der Korezeptoren CCR5 oder CXCR4 notwendig. Es hat sich gezeigt, dass Menschen mit einer homozygoten 32 bp-Deletion im CCR5-Rezeptor weitgehend resistent gegenüber einer HIV-Infektion sind. Sie können nur von solchen Virusstämmen infiziert werden, die den CXCR4-Rezeptor als Korezeptor nutzen (Biti et al., 1997; Kupfer et al., 1999; Liu et al., 1996; Samson et al., 1996). Jedoch auch heterozygote Träger dieser Deletion weisen niedrigere virale Setpoints und eine verlangsamte Krankheitsprogression auf. Neben derartigen Mutationen korreliert die unterschiedliche genetische Suszeptibilität und Progressionsgeschwindigkeit mit bestimmten HLA-Klasse I-Typen: Menschen mit den HLA-Markern B27 und B57 weisen seltener ein akutes retrovirales Syndrom auf, haben niedrigere virale Setpoints und scheinen die Replikation des Virus auch im weiteren Verlauf besser zu kontrollieren (Altfeld et al., 2003 und 2006; Kaslow et al., 1996).

1.5 Antiretrovirale Therapie

1.5.1 Ziele und Indikationen

Die antiretrovirale Therapie dient der Verlängerung der Lebenszeit, der Verbesserung der Lebensqualität und der Verminderung der Infektiösität durch Verminderung der Viruslast und damit einhergehender Erholung des Immunsystems – eine Eradikation des Virus und somit Heilung ist jedoch nicht möglich.

Noch heute ist man sich nicht einig, wann mit einer Therapie begonnen werden sollte. Das Progressionsrisiko auf der einen Seite, Langzeittoxizitäten und die Gefahr der Resistenzentwicklung auf der anderen Seite müssen gegeneinander abgewogen werden. Während viele Leitlinien Mitte der 90er Jahre eine baldige Therapie relativ unabhängig von Klinik, Viruslast und Helferzellzahlen propagierten, stehen amerikanische, britische und deutsch-österreichische Empfehlungen heute einem frühen Therapiebeginn wesentlich zurückhaltender gegenüber. Bezüglich der Therapieindikation wird zunächst zwischen Patienten mit HIV-assoziierten Symptomen, asymptomatischen Patienten sowie solchen mit einem akuten retroviralen Syndrom unterschieden. Diese Patientenklassen werden weitergehend anhand der Viruslast und der T-Helferzellzahl differenziert. Während nach den deutsch-österreichischen Empfehlungen eine eindeutige Therapieindikation für alle symptomatischen Patienten ebenso wie

für alle asymptomatischen Patienten mit deutlichem Helferzellverlust besteht, ist die Lage bei guten Helferzellzahlen und messbarer Virämie weniger klar (Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, 2005). Unabhängig von sämtlichen Leitlinien ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns jedoch eine im Einzelfall zu treffende Entscheidung, bei der weitere Parameter wie das Alter des Patienten beachtet werden sollten (Vogel und Rockstroh, 2007). So wird bei älteren Patienten aufgrund der geringeren Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ein eher früher Therapiebeginn empfohlen (Grabar et al., 2004).

1.5.2 Therapieerfolg

Für die Therapiewirkung gilt zu beachten, dass jede deutliche Absenkung der Viruslast zu einer erkennbaren Verminderung der Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten führt (Grabar et al., 2000). Wird jedoch dabei die Virusvermehrung nicht möglichst vollständig gehemmt, kommt es natürlicherweise zur Selektionierung resistenter Mutanten. Gelingt eine Absenkung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze, ist – sofern die Therapie nicht unterbrochen und damit der Resistenzentwicklung Vorschub geleistet wird – eine langjährige erfolgreiche Therapie mit derselben Wirkstoffkombination möglich (Kempf et al., 1998; Phillips et al., 2001).

Zur Beurteilung des Therapieerfolges werden virologische, immunologische und klinische Kriterien herangezogen:

Der **virologische Erfolg** einer Therapie ist meist relativ früh erkennbar, sodass eine erste Kontrolle nach 4 Wochen empfohlen wird – zum Abschätzen der Therapiewirkung aber auch aus psychologischen Gründen für den Patienten (Hoffmann, 2007). Er wird im Allgemeinen als das Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml definiert und wird meist nach 3 bis 4 Monaten erreicht. Dabei erfolgt der Abfall der Viruslast biphasisch: Nach einem relativ schnellen Absinken innerhalb der ersten Wochen fällt die Virämie anschließend nur langsam weiter ab. Bei einer Viruslast von mehr als 5000/ml in der 4-Wochenkontrolle wird der Therapieerfolg sehr fraglich (Maggiolo et al., 2000). Liegt sie nach 6 Monaten noch oberhalb der Nachweisgrenze, so muss – nach Überprüfung der Compliance – von virologischem Versagen ausgegangen und die Therapie umgestellt werden.

Es ist jedoch zu bedenken, dass bereits ein deutliches Absinken der Virämie zur Reduktion von Mortalität und Morbidität des Patienten führt, auch wenn damit eine Selektionierung resistenter Mutanten möglich wird (Grabar et al., 2000; Mezzaroma et al., 1999). Gerade bei therapeutisch ausgereizten Patienten und Multiresistenz sollte eine Orientierung an der CD4+-Zellzahl und die Stabilisierung derselben vorrangiges Ziel sein. Letztere kann bereits durch Absenken der

Viruslast auf unter 10000 Kopien/ml oder um 1,5 log-Stufen im Vergleich zum individuellen Setpoint erreicht werden (Ledergerber et al., 2004).

Der **immunologische Therapieerfolg** wird anhand des Anstiegs der CD4+-Zellzahlen quantifiziert und stellt sich zeitlich nach dem virologischen Therapieerfolg ein. Auch hier ist ein biphasischer Verlauf erkennbar: Innerhalb der ersten 3-4 Monate kommt es zu einer deutlichen Erholung der CD4+-Zellzahlen, danach geht der Anstieg wesentlich langsamer vonstatten (Le Moing et al., 2002). In der Frage, ob es auch nach Jahren zu einer weiteren Erholung des Immunsystems kommt oder ob die CD4+-Zellzahl nach einiger Zeit stagniert, ist man sich zurzeit noch uneinig (Smith et al., 2004; Viard et al., 2004). Eine vollständige Erholung des Immunsystems wird jedoch umso unwahrscheinlicher, je niedriger die CD4+-Zellzahlen zu Therapiebeginn und je älter der Patient ist (Kaufmann et al., 2003; Lederman et al., 2000).

Steigen die CD4+-Zellzahlen trotz ausreichender Virussuppression nicht an, so spricht man von diskordantem Ansprechen (Hoffmann, 2007). Risikofaktoren sind niedrige Baseline-CD4+-Zellzahl, niedrige Viruslast vor Therapiebeginn und höheres Alter des Patienten. Weitere mögliche Ursachen sind immunsuppressive Therapien, Autoimmunkrankheiten oder Leberzirrhose. Ein weiteres Beispiel für diskordantes Ansprechen auf eine Therapie ist ein Anstieg der CD4+-Zellzahl unter unzureichender Virussuppression. Dies ist häufiger bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten.

Der **klinische Therapieerfolg** lässt sich am schlechtesten objektivieren. Meist wird er anhand klinischer Endpunkte wie z. B. AIDS-definierender Erkrankungen bzw. anhand der Krankheitsprogression (CDC-Klasse) beurteilt, obwohl der Aspekt der Lebensqualität dabei etwas außer Acht gelassen wird. Der klinische Therapieerfolg ist aber in hohem Maße sowohl vom virologischen als auch vom immunologischen Therapieerfolg abhängig, was die starke Orientierung an Viruslast und Zellzahlen rechtfertigt.

1.5.3 Substanzklassen

Zurzeit sind Medikamente aus 6 Substanzklassen auf dem Markt: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Proteaseinhibitoren (PI), Integraseinhibitoren sowie Fusionsinhibitoren und CCR5-Inhibitoren als zwei Vertreter der Entry-Inhibitoren.

Die ersten NRTIs kamen Ende der 80er auf den Markt, jedoch zeigten sich diese in der antiretroviralen Monotherapie (ART) als wenig wirkungsvoll, sodass die Lage Anfang der 90er ziemlich hoffnungslos erschien (Hoffmann, 2007). 1995 konnte zwar gezeigt werden, dass der gleichzeitige Therapiebeginn mit zwei NRTIs einen signifikanten Unterschied bezüglich der

klinischen Endpunkte AIDS und Tod mit sich bringt (Delta Coordinating Committee, 1996). Der Durchbruch kam aber 1996 mit der Entwicklung der PIs und NNRTIs, die eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) durch Kombination der an verschiedenen Stellen angreifenden Substanzklassen möglich machte (Brodt et al., 1997; Cameron et al., 1998; Mocroft et al., 2000). Eine effektive Suppression der Virusreplikation und damit eine Verminderung der Resistenzentwicklung wurde möglich.

1.5.3.1 NRTIs

NRTIs konkurrieren kompetitiv als „falsche Bausteine“ mit den physiologischen Nukleotiden der Zelle um das Enzym Reverse Transkriptase. Baut das Enzym ein NRTI in eine entstehende DNA-Kette ein, so kommt es zum Kettenabbruch, weil die NRTIs aufgrund bestimmter Veränderungen am Zuckermolekül keine stabilen Phosphodiesterbindungen eingehen können. Zuvor werden die Nukleosidanaloga unverändert von der Zelle aufgenommen und durch intrazelluläre Phosphorylierung, bei der die entsprechenden Triphosphate (Nukleotide) entstehen, aktiviert.

Es gibt Analoga zu allen natürlichen Nukleosiden. Bei 3TC (Dideoxy-Thiacytidin, Lamivudin), ddC (Dideoxycytidin, Zalcitabin) und FTC (Emtricitabin) handelt es sich um Cytidinanaloga, bei d4T (Didehydro-Dideoxythymidin, Stavudin) und bei AZT (Azidothymidin, Zidovudin) um Thymidinanaloga. DdI (Dideoxyinosin, Didanosin) ist ein Inosinanalogen, das in Dideoxyadenosin umgewandelt wird und ABC (Abacavir) schließlich ist ein Guanosinanalogen. In der Kombinationstherapie sollten Analoga unterschiedlicher natürlicher Nukleoside zur Anwendung kommen.

Bei den meisten NRTIs reicht die ein- oder zweimal tägliche Einnahme einer Kapsel, und die Verträglichkeit ist im Allgemeinen relativ gut. Sie werden überwiegend renal eliminiert und haben daher ein eher geringes Interaktionsspektrum. Nebenwirkungen beschränken sich zumeist auf in den ersten Wochen der Einnahme auftretende Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Symptome. Letztere sind meist medikamentös gut in den Griff zu bekommen.

Anders sieht es jedoch bei den Langzeitnebenwirkungen aus, die ein breites Spektrum teilweise lebensgefährlicher Folgen umfassen. Es finden sich u. a. Polyneuropathien, Myelotoxizität, Laktatazidosen und Lipodystrophie. Bezüglich letzterer wird als ursächlich eine durch langjährigen Nukleosidmangel hervorgerufene mitochondriale Toxizität diskutiert (Brinkman et al., 1999).

1.5.3.2 NNRTIs

Auch bei dieser Substanzklasse ist die Reverse Transkriptase der Angriffspunkt. Es kommt jedoch nicht zu einer Konkurrenz mit den „richtigen“ Nukleotiden um die Substratbindungsstelle, vielmehr binden diese Substanzen in einem der Substratbindungsstelle benachbarten Bereich und blockieren damit eine katalytisch aktive Bindungsstelle. Die Umsetzungsgeschwindigkeit der Polymerase wird deutlich herabgesetzt.

Im Gegensatz zu NRTIs müssen NNRTIs nicht erst durch die Zelle aktiviert werden. Ihre Eliminierung erfolgt überwiegend nach hepatischer Metabolisierung durch verschiedene Enzyme des Cytochrom P450-Systems, für das Nevirapin ein Induktor darstellt, während Efavirenz sowohl als Induktor als auch als Inhibitor wirken kann. Weitreichende Interaktionen mit anderen Medikamenten z. B. Proteaseinhibitoren sind die Folge und machen Dosisanpassungen notwendig. Neben Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV) findet sich noch Delavirdin (DLV) auf dem Markt, welches heute jedoch kaum noch eingesetzt wird. Auch die NNRTIs werden meist gut vertragen, mögliche Nebenwirkungen sind Exanthem, Transaminasenanstieg, Fieber, Erhöhung der Blutfette und Schlafstörungen.

NNRTIs scheinen den Proteaseinhibitoren als mögliche Partner der NRTIs zumindest gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen zu sein – vorausgesetzt, es erfolgt eine effektive Virussuppression (Friedl et al., 2001; Mocroft et al., 2006; Moyle, 2001; Staszewski et al., 1999). Ist dies nicht der Fall, so kommt es bei dieser Substanzklasse äußerst schnell zu Resistenzentwicklungen (Eshleman und Jackson, 2002). Leider handelt es sich dabei oft um Kreuzresistenzen. Eine einzige Mutation ist in der Lage, den Einsatz der NNRTIs wertlos zu machen, zumal die Replikationsfähigkeit von HIV durch NNRTI-Mutationen nicht so reduziert wird wie bei einigen PI- oder NRTI-Mutationen.

1.5.3.3 PIs

Der Einsatz der Proteaseinhibitoren in Kombination mit NRTIs seit Mitte der 90er Jahre hat die hochaktive antiretrovirale Therapie möglich gemacht und ließ die AIDS-Zahlen besonders in den Industrienationen einbrechen. Ihre klinische Wirksamkeit konnte in mehreren Studien bewiesen werden (Cameron et al., 1998; Hammer et al., 1997).

Die virale Protease findet sich zwischen innerem und äußerem Kern des HIV-Partikels und ist für die Aufspaltung des Gag-pol-Makromoleküls in seine aktiven Untereinheiten verantwortlich. Aus dem Gag-Vorläufer-Protein entstehen schließlich verschiedene virale Proteine (u. a. das p24), aus dem Pol-Vorläuferprotein die Protease, die Reverse Transkriptase und die Integrase. Aus dem Verständnis der entscheidenden Rolle der Protease für die Entstehung neuer infektiöser

Viruspartikel heraus und mit dem Wissen über die genaue Molekülstruktur konnten Anfang der 90er Jahre die ersten Proteaseinhibitoren designt werden. Heute befindet sich eine ganze Palette von Proteaseinhibitoren auf dem Markt, unter ihnen Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Saquinavir (SQV) und Lopinavir (LPV).

Nachteil der PIs sind, nachdem die anfänglich eingesetzte recht hohe Pillenzahl reduziert werden konnte, die nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Neben stärkeren und anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden finden sich in der Langzeittherapie Erhöhungen der Blutfettwerte und wiederum das Problem der Lipodystrophie (Nolan, 2003b). Auch die Proteaseinhibitoren werden durch das hepatische Cytochrom P450-System metabolisiert. Sie sind Inhibitoren des CYP3A4-Systems und daher ebenso wie die NNRTIs Ursache weitreichender Medikamenteninteraktionen. Diese werden im Falle der PI jedoch für eine effektivere Therapie genutzt: Durch Ritonavir werden die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter fast aller PIs deutlich gesteigert ("geboostert") (Kempf et al., 1997). Reduktion der Pillenzahl, eine gesteigerte virale Suppression und somit geringere Resistenzentwicklung sind die gewünschten Folgen (Lichterfeld et al., 2003). In dieser Substanzklasse kommt es insgesamt weniger schnell zur Resistenzentwicklung, Kreuzresistenzen sind jedoch relativ ausgeprägt (Condra et al., 1995).

1.5.3.4 Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren können den Eintritt des HI-Virus in die Zelle grundsätzlich auf 3 Arten hemmen (Hoffmann, 2007):

1. durch Hemmung der Bindung von HIV an den CD4+-Rezeptor (**Attachment-Inhibitoren**). Die Interaktion von gp120 und CD4 kann durch Bindung von gp120 oder CD4 gehemmt werden. Die Klasse der Attachment-Inhibitoren vereint daher Moleküle von sehr unterschiedlicher Struktur, ihre Wirksamkeit wird derzeit im Rahmen von Studien untersucht.
2. durch Hemmung der Bindung von HIV an Korezeptoren (**Korezeptor-Antagonisten**). Neben der Bindung an CD4 benötigt das HI-Virus für den Eintritt in die Zielzelle sogenannte Korezeptoren. Die beiden wichtigsten sind CCR5 und CXCR4. Entsprechend ihrem Rezeptortropismus bezeichnet man HIV-Varianten als R5-Viren bzw. X4-Viren. Erstere infizieren vorwiegend Makrophagen (früher: "M-trope" Viren) und überwiegen in den früheren Phasen der Infektion, letztere infizieren vorwiegend T-Zellen (früher: "T-trope" Viren) und überwiegen im Allgemeinen bei stärker ausgeprägter Immunsuppression. Je nach Spezifität unterscheidet man dementsprechend CCR5- und CXCR4-Antagonisten. Die Entwicklung der CCR5-Antagonisten ist weiter fortgeschritten, da Menschen mit einem

angeborenen CCR5-Rezeptordefekt gesund sind, somit bei der Blockade von CCR5 weniger schwerwiegende Konsequenzen zu befürchten sind (Liu et al., 1996). Nachdem seine Wirksamkeit im Rahmen der Studien Motivate 1 und 2 für therapieerfahrene Patienten mit R5-Stämmen bestätigt wurde, ist mit Maraviroc seit August (USA) bzw. September (EU) 2007 ein erster Vertreter auf dem Markt (Lalezari et al., 2007; Nelson et al., 2007). Weitere vielversprechende Kandidaten befinden sich in der klinischen Prüfung. Jedoch ist nur bei denjenigen Patienten von einer effektiven Virussuppression auszugehen, bei denen R5-Viren (bzw. X4-Viren) deutlich überwiegen.

3. durch Hemmung der Fusion von Virus und Wirtsmembran (**Fusionsinhibitoren**). Bisher ist 2003 mit T-20 (Enfuvirtide) ein erster Fusionsinhibitor auf den Markt gekommen, dessen Wirksamkeit im Rahmen der TORO-1/2-Studien bewiesen wurde (Lalezari et al., 2003; Lazzarin et al., 2003). Enfuvirtide scheint vor allem intensiv vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen einen Vorteil zu bringen, bei weniger therapieerfahrenen Patienten sind die herkömmlichen Substanzklassen überlegen (Rockstroh und Mauss, 2004). Es muss aufgrund seiner Molekülgröße subkutan injiziert werden, Nebenwirkungen sind vor allem die damit verbundenen lokalen Hautreaktionen. Daneben kam es zu Häufungen von Lymphadenopathien und bakteriellen Pneumonien (Trottier et al., 2005).

1.5.3.5 Integrase-Inhibitoren

Die Integrase ist neben der Reversen Transkriptase und der Protease eines der drei Schlüsselenzyme im HIV-1-Replikationszyklus. Sie ist für die Integration viraler DNA in die Wirts-DNA und somit für die Virusreplikation essenziell. Raltegravir wurde als erster Vertreter dieser Substanzklasse im Dezember 2007 (EU) zugelassen, mit Elvitegravir befindet sich ein weiterer vielversprechender Wirkstoff in klinischer Testung (Grinsztejn et al., 2007; Markowitz et al., 2007; Zolopa et al., 2007).

1.5.4 Die Wahl der „richtigen“ Therapie

Bei der Primärtherapie werden meist 2 Nukleosidanaloga mit einem Proteaseinhibitor oder einem NNRTI, gelegentlich auch mit einem 3. Nukleosidanalogen kombiniert (Rockstroh, 2000b). Es sollten jedoch keinesfalls bereits zu Beginn Vertreter aller 3 Wirkstoffklassen zur Anwendung kommen, um sich spätere Therapieoptionen offen zu halten. Neben der Wirksamkeit – hier hat sich bisher keine spezifische Wirkstoffkombination als eindeutig überlegen erwiesen – sollten Pillenzahl und Einnahmemodalitäten in die Entscheidung mit einbezogen werden. Je nach Beruf

kann die Einnahme eines Medikamentes mit einem fettreichen Essen schwierig umzusetzen sein, und bei einem Drogensüchtigen wird das Befolgen eines Therapieplanes mit dreimaliger Einnahme vieler verschiedener Pillen unrealistisch sein. Über die berufliche, soziale und psychische Situation hinaus müssen des Weiteren Begleiterkrankungen und deren Medikation beachtet werden. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis ist der Einsatz von lebertoxischen Medikamenten wie Nevirapin zu vermeiden, bei Patienten mit vorbestehenden gastrointestinalen Beschwerden haben hingegen Proteasehemmer ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil. Ein weiteres Problem stellt die Kumulation toxischer Effekte und allergisierender Wirkungen bestimmter Medikamentenkombinationen dar.

So ist die Wahl der (initialen) Therapie in besonderem Maße eine Individualentscheidung, bei der viele Faktoren und Interaktionen in die Überlegungen mit einbezogen werden müssen.

1.6 Abacavir

1.6.1 Pharmakologie

Abacavir ist ein nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor der HIV Typ 1 Replikation. Es ist ein Guanosinanalogen, das durch intrazelluläre Phosphorylierung in das aktive Agens, Carbovir-Triphosphat, umgesetzt wird. Letzteres hat eine lange Halbwertszeit, sodass Abacavir 2004 auch für die einmal tägliche Einnahme zugelassen wurde. Abacavir wird in der Leber metabolisiert, interferiert jedoch nicht mit Enzymen des Cytochrom P450-Systems (Ravitch et al., 1998). Es hat mit 83% eine relativ hohe orale Bioverfügbarkeit und das Verhältnis der AUC (area under curve) im ZNS zur AUC im Plasma beträgt um die 30%, sodass eine gute ZNS-Penetration gewährleistet ist (Chittick et al., 1999; Daluge et al., 1997).

1.6.2 Wirksamkeit und Einsatzgebiete

Abacavir findet sich mit Lamivudin (3TC) und Zidovudin (AZT) als Bestandteil von Trizivir[®] und zusammen mit Lamivudin in Kivexa[®]. Die in vitro Potenz ist der anderer NRTIs vergleichbar (Daluge et al., 1997; Foster und Faulds, 1998). In klinischen Studien konnte in Kombination mit Lamivudin und Zidovudin eine HIV-RNA-Reduktion um ca. 2 log₁₀ Stufen nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich Trizivir[®] in der 5095-Studie virologisch weniger wirksam als der NNRTI Efavirenz zusammen mit 3TC und AZT (Gulick et al, 2004; Saag et al., 1998; Staszewski et al., 1998). In der doppelblind randomisierten CNA3005-Studie zeigte sich ABC – abgesehen von der Patientengruppe mit hoher initialer Viruslast – dem PI Indinavir

vergleichbar (Staszewski et al., 2001). In der offen randomisierten CNA3014-Studie war Abacavir jedoch wirksamer als Indinavir, was den Einfluss der besseren Compliance beleuchtet (Vibhagool et al., 2004). Die Effektivität von ABC + 3TC/EFV ist der von AZT + 3TC/EFV ebenso wie der von d4T + 3TC/EFV gleichzusetzen, es verursacht aber zumindest im Vergleich zu d4T + 3TC/EFV weniger Lipodystrophie (DeJesus et al., 2004; Podzamczar et al., 2007). In Übereinstimmung mit der These, dass die mitochondriale Toxizität mit für die durch PIs und manche NRTIs hervorgerufene Lipodystrophie verantwortlich ist, konnte nach Umstellung von d4T auf ABC ein Rückgang der Lipodystrophie und eine Zunahme der mitochondrialen DNA beobachtet werden (Carr et al., 2002; John et al., 2003; McComsey 2005).

Abacavir wird daher zum einen bei Patienten mit einem Lipodystrophiesyndrom, zum anderen zur Intensivierung einer virologisch versagenden Therapie eingesetzt (Katlama et al., 2000; Rozenbaum et al., 2001). Ein weiteres häufiges Einsatzgebiet von Abacavir ist die Vereinfachung eines Therapieregimes, es ersetzt dann einen NNRTI oder PI als „Triple-Nuke“-Therapie (Bonjoch et al., 2005; Katlama et al., 2003). Diese Umstellung birgt jedoch besonders bei länger vorbehandelten Patienten die Gefahr des virologischen Versagens (Martínez et al., 2003; Opravil et al., 2002).

1.6.3 Die Hypersensitivitätsreaktion

1.6.3.1 ABC-HSR: Inzidenz und Zeitpunkt

Abacavir ist im Allgemeinen gut verträglich. Es ist im Vergleich zu einigen anderen NRTIs weniger durch Langzeitnebenwirkungen wie Lipodystrophie, Polyneuropathie und Laktatazidose belastet, birgt jedoch andererseits die Gefahr einer potenziell lebensgefährlichen Hypersensitivitätsreaktion (Saag et al., 1998; Staszewski et al., 1998). Die Inzidenz dieser Hypersensitivitätsreaktion schwankt je nach Epidemiologie und Studie zwischen 0 und 14%, durchschnittlich muss in 4-8% der Fälle damit gerechnet werden (Cutrell et al., 2004; Hetherington et al., 2001a; Symonds et al., 2002). Sie tritt in über 90% der Fälle innerhalb der ersten 6 Wochen der Einnahme auf, der Median des Symptombeginns liegt bei 11 Tagen (Easterbrook et al., 2003; Hetherington et al., 2001a). Gemäß einer amerikanischen Studie sollen jedoch rund 5% der Fälle noch nach einer Einnahmedauer von 12 Wochen auftreten (Hetherington et al., 2001a).

1.6.3.2 Charakteristika der ABC-HSR

Es wird angenommen, dass es sich bei der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir um eine sogenannte idiosynkratische Reaktion handelt, eine angeborene Überempfindlichkeit, deren zugrundeliegender Mechanismus noch unklar ist (Hetherington et al., 2001a; Martin et al., 2004b). Solche Reaktionen sind weniger dosisabhängig, schlecht vorhersagbar und eher von genetischen, immunologischen und metabolischen Faktoren des Patienten abhängig als von den pharmakologischen Eigenschaften des auslösenden Agens (Pohl et al., 1988).

Die Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir ist eine Multiorganreaktion. Symptomatisch wird sie meist mit Fieber (73-78%), einem Exanthem (66-71%), gastrointestinalen Symptomen (53%) wie Übelkeit/Erbrechen (46%) und Diarrhoe (22%) sowie Unwohlsein/Abgeschlagenheit (46-66%) (Easterbrook et al., 2003; Hetherington et al., 2001a). Des Weiteren können auftreten: respiratorische Symptome (Husten, Dyspnoe, Angina), muskuloskelettale Symptome (Myalgien, Arthralgien – auch mit Abgeschlagenheit und allgemeinem Krankheitsgefühl als konstitutionelle Symptome zusammengefasst), neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Parästhesien), Stomatitis, Konjunktivitis, Ödeme und Lymphadenopathien (Clay, 2002; Easterbrook et al., 2003; EMEA, 2000; Hetherington et al., 2001a). Zu beachten ist, dass unabhängig von einer HSR Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen gehäuft unter der Therapie mit ABC auftreten (Clay, 2002). Sind innere Organe beteiligt, so sind dies meist Leber oder Niere. Veränderte Laborwerte können die Transaminasen der Leber, Kreatinin, LDH, CK, AP und die Blutzellzahlen betreffen (Hetherington et al., 2001a; Hewitt, 2002). Weiter wurde über Einzelfälle berichtet, in denen eine ABC-induzierte Agranulozytose aufgetreten ist (Sankatsing und Prins, 2001; Tikhomirov et al., 1999). In einem Fall wurde aufgrund der schnellen Regredienz eine Beteiligung des Immunsystems vermutet, im anderen Fall hingegen eine durch ABC ausgelöste Myelosuppression. Im Gegensatz zu einigen anderen medikamenteninduzierten Hypersensitivitätsreaktionen, die oft auch als sogenanntes DRESS-Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) bezeichnet werden, ist die HSR auf Abacavir jedoch nicht mit einer Eosinophilie assoziiert (Hewitt, 2002).

Wird Abacavir nicht abgesetzt, kommt es typischerweise nach jeder weiteren Dosis zu einer Verstärkung der Beschwerden und es kann zu einer anaphylaxieartigen Reaktion mit Tachykardie und Blutdruckabfall kommen (Hewitt, 2002). Selten kann bereits eine Dosis eine schwere, möglicherweise tödliche Hypersensitivitätsreaktion auslösen (de la Rosa et al., 2004). Typisch sind solche rasch nach einer Dosis einsetzenden Symptome eher für eine Reexpositionreaktion (Shapiro et al., 2001). Bei dieser treten meist die gleichen Symptome wie beim Erstkontakt auf. Die Symptomatik ist jedoch erschwert, weitere Symptome können hinzutreten und

anaphylaktische Reaktionen treten in bis zu 30% auf (Clay, 2002; Escaut et al., 1999; Hetherington et al., 2001a; Walensky et al., 1999). Eine Reexposition nach Absetzen aufgrund beginnender Symptome ist daher kontraindiziert.

Es gibt auch Berichte, wonach eine ABC-HSR nach Reexposition bei Patienten aufgetreten ist, die zuvor keine Symptome einer Hypersensitivität gezeigt hatten (El Sahly, 2004; Frissen et al., 2001; Loelinger et al., 2001). Der Verlauf war dabei zumeist der einer Reexpositions-HSR, nur in einem Fall setzten die Symptome entsprechend einer Erstexpositions-HSR verzögert ein. Insgesamt ist dieser Fall zwar ausgesprochen selten, dennoch sollte die Möglichkeit einer HSR im Rahmen eines ABC-Wiederbeginns in bisher toleranten Patienten nicht völlig ausgeschlossen werden. Eine Unterbrechung der ABC-Medikation aus anderen Gründen als dem Verdacht auf HSR scheint dabei nicht zu einer Sensibilisierung zu führen (Berenguer et al., 2002; Clay, 2002).

Wird Abacavir rechtzeitig vor Auftreten eines Blutdruckabfalls abgesetzt, kommt es im Allgemeinen innerhalb von 24-48 Stunden zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik und innerhalb weniger Tage zur völligen Wiederherstellung (Hewitt, 2002; Mallal et al., 2002).

In einer Studie aus dem Jahre 2001 betrug die Mortalitätsrate ca. 0,03% aller mit ABC behandelten Patienten, 32% der Fälle traten nach Reexposition auf (Hetherington et al., 2001a). Obwohl respiratorische Symptome der Häufigkeit nach erst an fünfter Stelle rangieren (ca. 30% der Fälle), so hatten doch 58% der Todesfälle bereits bei initialer Exposition respiratorische Symptome entwickelt. Daher sollte bei jedem Patienten unter ABC-Medikation bei plötzlichem Auftreten respiratorischer Symptome auch dann die Möglichkeit einer ABC-HSR erwogen werden, wenn eine andere Erklärung (Pneumonie, Bronchitis) nicht unwahrscheinlich ist. Eine Entscheidungshilfe gibt eine Studie, wonach es sich immer dann eher um eine ABC-HSR als um eine Grippe handelt, wenn auch gastrointestinale Symptome auftreten (Keiser et al., 2003).

Das Exanthem bei der ABC-HSR tritt häufig erst ein bis zwei Tage nach den gastrointestinalen Symptomen und/oder Fieber auf und es wird meist als leicht bis moderat eingeschätzt. Pruritus steht nicht im Vordergrund (Hewitt et al., 2002). Neben der Tatsache, dass es selten als erstes Symptom auftritt, ist es im Gegensatz zum Exanthem bei einer HSR auf NNRTIs oder Sulfonamide selten die Ursache für den Arztbesuch (Clay; 2002). Es tritt auch keine Progredienz zum Stevens-Johnson-Syndrom auf wie bei der Hypersensitivitätsreaktion auf Nevirapin oder Efavirenz (Hetherington et al., 2001a). Im Gegensatz zur HSR auf NNRTIs beruhen Morbidität und Mortalität bei der ABC-HSR auf den systemischen Reaktionen. Daher sollte die Therapie bei Verdacht auf ABC-HSR auch bei einem diskreten Exanthem nicht fortgesetzt werden, wie man es bei der Nevirapin-Therapie zunächst versuchen würde. Andererseits sind Arzneimittelreaktionen in HIV-positiven Populationen und speziell bei der initialen HIV-Therapie häufig. Weder ist das Exanthem spezifisch für eine ABC-HSR noch ist es als Marker ausreichend sensitiv: Immerhin

tritt die ABC-HSR in über 30% der Fälle ohne Exanthem auf. Umgekehrt wird auch in 10% der ABC-Therapien ein Exanthem beobachtet, ohne dass es zu einer HSR käme (Clay, 2002).

Keines der genannten Symptome erlaubt alleine die Diagnose einer ABC-HSR. Eine Symptomkombination führt zur Verdachtsdiagnose, die definitive Diagnose ist jedoch an eine Reexposition oder eine immunologische Sicherung gekoppelt (Mallal et al., 2008; Phillips et al., 2005).

1.6.3.3 Pathogenese

Medikamenteninduzierte Hypersensitivitätsreaktionen sind immunvermittelte Reaktionen auf ein Medikament. Sie sind klinisch kaum vorhersagbar bezüglich Auftreten, klinischer Manifestation und Therapiefähigkeit. Im Allgemeinen zeichnen sie sich durch einen Symptomenkomplex aus, der Fieber, ein makulopapulöses Exanthem, konstitutionelle Symptome (Krankheitsgefühl, Myalgie, Arthralgie), eine Multiorganbeteiligung (Lymphadenopathie, Hepatitis, interstitielle Nephritis, Myokarditis, Mukositis) und hämatologische Abnormitäten (atypische Lymphozytose, Eosinophilie) umfassen kann (Anderson und Atkinson, 1987). Häufige Auslöser sind aromatische Antikonvulsiva, Sulfonamide und Betalaktamantibiotika (Cribb et al., 1996; deShazo und Kemp, 1997; Hamer und Morris, 1999). Unter den antiretroviralen Medikamenten sind neben Abacavir beispielsweise Nevirapin, Efavirenz und Amprenavir für Hypersensitivitätsreaktionen bekannt (Bossi et al., 2000; Bourezane et al., 1998; Goodgame et al., 2000).

Zu beachten ist, dass HIV-positive Patienten ohnehin ein höheres Risiko haben, Hypersensitivitätsreaktionen zu entwickeln (Coopman et al., 1993; Koopmans et al., 1995; Pirmohamed und Park, 2001). Die gleichen Medikamente lösen bei HIV-positiven Individuen wesentlich häufiger Hypersensitivitätsreaktionen aus als bei HIV-negativen. So kann das Kombinationspräparat Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) allein in 20-30% der HIV-positiven Patienten ein allergisches Exanthem auslösen (andere Symptome einer Hypersensitivität treten in bis zu 65% auf), während die Frequenz bei HIV-negativen Patienten nur 3% beträgt (Bigby et al., 1986; Hennessy et al., 1995; Kovacs et al., 1984). Dies erscheint zunächst paradox, führt doch die HIV-Infektion zu einer Suppression des Immunsystems. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Frequenz einer kutanen Hypersensitivität auf Cotrimoxazol bei anderweitig immunsupprimierten Patienten ebenfalls unter 5% liegt (Kovacs et al., 1984; Lau und Young, 1976; Winston et al., 1980). Die HIV-Infektion muss also auf bislang unbekannt Art und Weise zu einer Störung des Immunsystems i.S. einer „Überreaktion“ führen (Carr und Garsia, 1996; Koopmans et al., 1995). Ähnliche Beobachtungen wurden bereits bei anderen Virusinfektionen gemacht; so führt beispielsweise eine EBV-Infektion sehr häufig zu einer Hypersensitivität gegenüber Amoxicillin und Ampicillin.

Doch welche Zellen vermitteln die Immunreaktion – und auf welchen Wegen? Diese Frage muss – sofern möglich – individuell für jedes Medikament und in Abhängigkeit von der klinischen Manifestation beantwortet werden.

Während anaphylaktische Reaktionen auf Medikamente meist IgE-vermittelt sind, nimmt man bei verzögerten kutanen Reaktionen eine T-Zell-Beteiligung an. Bei der HSR auf Abacavir wie auch bei der auf Nevirapin und Efavirenz handelt es sich um eine verzögerte Reaktion. Dennoch entspricht die ABC-HSR – ebenso wie andere, bei HIV-positiven Patienten auftretende Hypersensitivitätsreaktionen – bezüglich klinischer und Labordaten nicht eindeutig einer der von Gell und Coombs postulierten vier Prinzipien der immunvermittelten Überempfindlichkeit (Carr et al., 1991; Carr und Garsia, 1996). Während bei der HSR auf NVP höhere CD4+-Zellzahlen einen Risikofaktor darstellen, werden bei der ABC-HSR weite Spannen von CD4+-Zahlen gefunden – die CD4+-Zellzahl scheint hier nicht mit der HSR assoziiert zu sein (Easterbrook et al., 2003; Stern et al., 2003; Symonds et al., 2002).

Bei ABC-hypersensitiven Patienten wurde eine im Vergleich zu HIV-positiven Kontrollen höhere IL-4-Produktion gefunden, Hauptprodukt der T2-Zellpopulation und wichtiger Regulator des Verlaufs der HIV-1-Infektion (Easterbrook et al., 2003; Kalinkovich et al., 1999; King et al., 2005). T1-Zellen vermitteln über die Freisetzung von IFN- γ , TNF- α und IL-2 zellvermittelte Immunreaktionen (und somit Viruseradikation). T2-Zellen sezernieren hingegen eine Reihe antiinflammatorischer Zytokine wie IL-4, -5, -10 und -13, die unter anderem für die humorale Immunantwort gegen extrazelluläre Pathogene verantwortlich sind, die Antikörperproduktion durch B-Zellen anregen sowie eosinophile Granulozyten anlocken (Lucey et al., 1996; Spellberg und Edwards, 2001). Nach einem Modell repräsentiert die Expansion IL-4-produzierender Zellen (T0- und T2-Zellen) in ABC-Hypersensitiven die Produktion spezifischer Gedächtniszellen nach Antigenstimulation durch haptenisieretes Abacavir oder einen haptenisierten Abacavirmetaboliten (King et al., 2005). Erhöhte TNF- α und IFN- γ Konzentrationen bei hypersensitiven Individuen nach ex vivo ABC-Exposition sprechen jedoch eher für eine durch T1-Zellen vermittelte Immunantwort (Martin et al., 2004a; Martin et al., 2006a). Des Weiteren wurden in der immunhistochemischen Aufarbeitung von Exanthembiospien ebenso wie in Biopsien von epikutanen Reiztests, sogenannten Patch-Tests, Oberflächenmarker nachgewiesen, die eine Th1-Zellantwort als Vermittler der Hypersensitivität auf Abacavir nahe legen (Phillips et al., 2002). Diese gegensätzlichen Angaben zur Zytokinsekretion und Beteiligung von T1- bzw. T2-Zellpopulationen mögen jedoch auch damit zusammenhängen, dass mit der Progression der HIV-Infektion ein Wechsel von einer zunächst dominierenden T1- hin zu einer dominierenden T2-Antwort angenommen wird (Clerici und Shearer, 1994). Diese geht mit einem reduzierten zytolytischen Potenzial sowie einer gesteigerten IgE-Synthese und Eosinophilie einher und führt

somit zu einer reduzierten Abwehr gegen Viren und intrazelluläre Parasiten und zu einer Disposition für allergieähnliche Reaktionen (Lucey et al., 1996; Maggi et al., 1994).

Die schnelle Reexpositionsreaktion und das deutlich häufigere Auftreten der Symptome Tachykardie (11% bei Reexposition, 1% bei initialer Exposition), Blutdruckabfall (25% bei Reexposition, 5% bei initialer Exposition), Fieber und Ödem könnten bei der Pathogenese der Reexpositionsreaktion zunächst eine IgE-Beteiligung vermuten lassen (Hetherington et al., 2001a). Bronchospasmus, Angioödem und Eosinophilie werden jedoch auch in Fällen mit Blutdruckabfall selten beobachtet und die Reexpositionsreaktion erfolgt nicht innerhalb von Minuten, wie es bei der klassischen anaphylaktischen Reaktion der Fall wäre (Hetherington et al., 2001a). Auch konnten keine ABC-spezifischen IgE-Antikörper nachgewiesen werden (King et al., 2005). Eine Desensibilisierung ist bei der ABC-HSR im Gegensatz zur Hypersensitivität auf Cotrimoxazol, abgesehen von der Gefahr der Resistenzentwicklung, unmöglich und spricht ebenfalls gegen eine IgE-Beteiligung bei dieser Immunantwort (Vilar et al., 2003).

Zumindest für einige Medikamente wird angenommen, dass ein **Ungleichgewicht zwischen Entgiftung und metabolischer Bioaktivierung**, die zu chemisch reaktiven Zwischenprodukten führt, eine Ursache für das Auftreten von Hypersensitivität darstellt (Hess und Rieder, 1997; Koopmans et al., 1995; Shapiro und Shear; 1996). Diese Zwischenprodukte entstehen zu großen Teilen in der Leber und werden mit dem Blutstrom im Körper verteilt; aber auch die Haut besitzt eine nicht zu unterschätzende metabolische Aktivität. In den letzten Jahren wurden zwei Hypothesen aufgestellt, die zu erklären versuchen, wie reaktive Medikamentenmetabolite zu einer Immunreaktion führen können (Pirmohamed et al., 2002; Vilar et al., 2003):

Die **Haptenhypothese** postuliert die kovalente Bindung eines chemisch reaktiven Zwischenproduktes an körpereigene Proteine unter Bildung eines Medikament-Protein-Konjugates, welches groß genug ist, um eine Immunreaktion hervorzurufen. Präsentation dieses Haptens führt zur T-Zell-Aktivierung und diese in Gegenwart passender kostimulatorischer Signale zu Zytokinfreisetzung und einer Hypersensitivitätsreaktion (Coleman, 1998; Park et al., 1998; Park et al., 2001).

Die **Gefahrhypothese** geht davon aus, dass die Primärfunktion des Immunsystems nicht darin besteht, „Selbst“ von „Nicht-Selbst“ zu unterscheiden, sondern vielmehr darin, Gefahr zu identifizieren (Curtsinger et al., 1999; Matzinger, 1994; Uetrecht, 1999). Antigenpräsentation in Abwesenheit von Gefahr resultiert demnach in immunologischer Toleranz. Stress und Zelltod hingegen führen über die Freisetzung von Hitzeschockproteinen und Zytokinen zur Aktivierung ruhender Antigen-präsentierender Zellen (Gallucci et al., 1999). Diese präsentieren den T-Zellen über MHC-Moleküle gebundene Antigene und setzen wiederum Zytokine wie IL-2, TNF- α und

IFN- γ frei. Ein Medikament kann zum einen als Antigenquelle dienen, aber auch toxisch auf die Zielzelle wirken und auf diesem Weg das Gefahrsignal geben, das zur pathogenen Immunantwort führt. Die Gefahrhypothese liefert auch eine mögliche Erklärung für die höhere Frequenz von Hypersensitivitätsreaktionen in HIV-positiven Individuen: Man findet als Ausdruck der Virusinfektion höhere Konzentrationen an IFN- γ , das als kostimulatorisches Signal dienen kann (Baier-Bitterlich et al., 1997).

Abacavir wird über 2 Hauptwege metabolisiert (Walsh et al., 2002): Die Alkoholdehydrogenase katalysiert die Oxidation, bei der im ersten Schritt ein instabiles Aldehyd entsteht. Dieses wird in einem zweiten Schritt zu einer Carboxylsäure weiteroxidiert und ausgeschieden. Das instabile Aldehydzwischenprodukt ist in der Lage, Proteinreste zu binden und könnte so – als Hapten – das antigene Signal darstellen, welches die Hypersensitivität auslöst (Vilar et al., 2003; Walsh et al., 2002). Der zweite Hauptweg der Abacavirmetabolisierung ist die Glucuronisierung, der von der Uridindiphosphat-Glucuronyl-Transferase katalysiert wird und als Entgiftungsweg angesehen wird. Das Gleichgewicht zwischen den beiden Wegen könnte daher von entscheidender Bedeutung sein. Daneben werden von manchen Autoren weitere ungewöhnliche Stoffwechselwege postuliert, die zu einem chemisch reaktiven Metaboliten führen und nur in einem bestimmten Teil der Bevölkerung bzw. bestimmten Subpopulationen zu finden sind (Hewitt, 2002).

Die Entstehung der ABC-HSR wird im weiteren Verlauf sehr wahrscheinlich durch T-Zellen vermittelt. Dabei scheinen in diesem Fall zytotoxische T-Zellen beteiligt zu sein: CD8⁺-Zellen wurden in Hautbiopsien von Exanthem gefunden, die durch Abacavir ebenso wie durch andere Medikamente induziert wurden (Carr et al., 1994; Phillips et al., 2002; Phillips et al., 2005). Bereits früh wurde eine durch die HIV-Infektion ausgelöste, erhöhte CD8⁺-Zell-Sensitivität gegenüber Medikamenten postuliert (Carr und Garsia, 1996). Auch schienen erhöhte CD8⁺-Zellzahlen vor Therapiebeginn einen Risikofaktor für das Auftreten der HSR darzustellen und es konnte gezeigt werden, dass eine Abacavir-Stimulation mononukleärer Blutzellen aus hypersensitiven Patienten zu einer gesteigerten, CD8⁺-Zell-abhängigen TNF-Produktion führt (Easterbrook et al., 2003; Martin et al., 2004a). Unabhängig davon häuften sich Hinweise, dass der HSR auf ABC neben immunologischen und metabolischen Faktoren eine genetische Prädisposition zugrunde liegt. 2002 konnte schließlich nahezu zeitgleich durch zwei Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels mit einer genetischen Empfänglichkeit für das Auftreten der ABC-HSR assoziiert ist (Hetherington et al., 2002, Mallal et al., 2002). Die HLA-B-Allele gehören wie HLA-A und -C dem MHC (major histocompatibility complex)-I-System an und sind auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 kodiert. Deren Proteinkomplexe finden sich auf der Oberfläche nahezu aller kernhaltiger Zellen.

Der Kontakt eines naiven antigenspezifischen CD8+-positiven T-Lymphozyten mit den von MHC-Klasse-I-Molekülen gezeigten Peptiden löst eine Aktivierung des Lymphozyten, eine Differenzierung in eine zytotoxische T-Zelle (CD8+) und eine klonale Expansion dieser Zelle aus. Über den MHC-Klasse-I-Weg werden (viral) infizierte und entartete Zellen, die körperfremde Proteine herstellen, gezielt von T-Killerzellen (CD8+) identifiziert und anschließend eliminiert. Eine Beteiligung von CD8+-T-Zellen an der HSR auf ABC wurde somit durch die Assoziation des HLA-B*5701-Markers mit dem Auftreten der HSR untermauert.

1.6.3.4 Umgang mit der ABC-HSR in der Klinik

Der teilweise unspezifische Symptomenkomplex der Hypersensitivitätsreaktion und die schweren Folgen machen den Umgang mit Abacavir für den behandelnden Arzt schwierig. Besonders wichtig ist das rechtzeitige Erkennen der HSR. Der Patient muss daher über mögliche Symptome und über den zeitlichen Verlauf informiert sein. Er sollte sich mit seinem behandelnden Arzt in Verbindung setzen, sobald ein Exanthem auftritt oder mindestens zwei der folgenden Symptomgruppen betroffen sind: Fieber, gastrointestinale Symptome, konstitutionelle Symptome, respiratorische Symptome. Diesbezüglich wurden Protokolle für den Umgang mit ABC und dem Verdacht auf HSR in der Praxis erarbeitet (Clay, 2000; EMEA, 2000; Hetherington 2001b).

Es gilt zu bedenken, dass ein selbstständiges Absetzen der ABC-Medikation ohne Analyse durch den Arzt aufgrund der potenziell lebensbedrohlich verlaufenden Reepositionsreaktion zum Verlust therapeutischer Optionen führt. Daher sollte die Evaluation bei Verdacht auf ABC-HSR durch einen erfahrenen Kliniker erfolgen, der den Patienten befragt und untersucht, solange dieser die Medikation noch nicht unterbrochen hat.

Vor allem wenn kein Exanthem zu sehen ist, ist die Frage, ob es sich um einen grippalen Infekt oder eine HSR handelt, manchmal kaum zu beantworten. Der behandelnde Arzt muss sehr zurückhaltend damit sein, Symptome anderen Ursachen zuzuordnen – auch wenn sich gerade bei HIV-Patienten eine Vielzahl von Erklärungsmöglichkeiten bietet (Symptome durch die HIV-Infektion, Symptome durch opportunistische Infektionen, Medikamente etc.). So ist ein innerhalb weniger Wochen nach ABC-Beginn auftretendes Fieber wahrscheinlicher auf die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz, Nevirapin oder Cotrimoxazol zurückzuführen. Gleichzeitig auftretende respiratorische oder gastrointestinale Symptome beruhen oft auf einer opportunistischen Infektion und der beginnenden Rekonstitution des Immunsystems. Des Weiteren gibt es Berichte von einem Kawasaki-ähnlichen Syndrom bei HIV-1-infizierten Erwachsenen, das aufgrund der Symptomkombination ähnlich der ABC-HSR eine weitere, wenn auch seltene Differenzialdiagnose darstellt (Johnson et al., 2001; Toerner und Cvetkovich , 2002).

Im Zweifelsfall wird Abacavir abgesetzt, häufig mit der etwas unbefriedigenden Diagnose „Mögliche ABC-HSR“. Bei Verdacht auf HSR in Abwesenheit effektiver Alternativtherapien besteht auch die Möglichkeit, in Absprache mit dem Patienten eine weitere Dosis einzunehmen und sich nach wenigen Stunden wieder zu besprechen. Bei Progredienz der Symptomatik erfolgt das sofortige Absetzen; bleiben die Symptome in gleicher Weise bestehen, kann eine weitere Dosis – wiederum unter engmaschiger Kontrolle – eingenommen werden (Hewitt, 2002).

Die Therapie der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir erfolgt symptomatisch: intravenöse Flüssigkeitssubstitution, Antiemetika, Analgetika und Antihistaminika sofern nötig. Der Einsatz von Kortison hat sich sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe als wirkungslos herausgestellt (Wit et al., 2001).

1.7 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung von Hypersensitivitätsreaktionen, die zwischen 1997 und 2006 in der Betreuung der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn unter Abacavir-Therapie aufgetreten sind.

Dabei sollen folgende Punkte berücksichtigt werden:

1. Wie viele der Bonner HIV-Patienten, die mit Abacavir behandelt wurden, haben die Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen abgebrochen und aus welchen Gründen?
2. Welche Faktoren beeinflussen das Risiko für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir?
 - a. Epidemiologische, klinische und Labordaten der Patienten, bei denen eine ABC-HSR als Abbruchursache anzunehmen oder nicht auszuschließen ist, werden mit den entsprechenden Daten einer ABC-toleranten Kontrollgruppe verglichen und auf mögliche Risikofaktoren untersucht.
 - b. Eine zweite Analyse unter Ausschluss der Fälle, bei denen eine ABC-HSR zwar nicht auszuschließen aber zumindest fraglich ist, wird mit der ersten verglichen.
 - c. Besonderes Augenmerk soll bei beiden Analysen auf den genetischen Marker HLA-B57 gelegt und seine statistische Aussagekraft untersucht werden (Odds Ratio, Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, durch retrospektives HLA-Screening ermittelte mögliche Senkung der HSR-Rate in der Bonner Kohorte).
3. Klinische Symptomatik und Verlauf der Hypersensitivitätsreaktionen sowie Laborveränderungen im Rahmen der Hypersensitivitätsreaktionen werden beschrieben. Dabei werden wiederum wahrscheinliche und unwahrscheinliche Fälle verglichen.

2 Patienten und Methoden

Zwischen 1997 und 2006 wurde bei 233 durch die Immunologische Ambulanz der Universitätsklinik Bonn betreuten HIV-positiven Patienten der NRTI Abacavir angesetzt. Für die vorliegende Arbeit wurden deren Krankenakten gesichtet und abhängig von Einnahmedauer sowie Abbruchursache ausgewertet. Die Patienten wurden anhand der unter 2.1 und 2.2 aufgeführten Kriterien in vier Gruppen eingeteilt:

1. Patienten, die möglicherweise eine ABC-HSR erfahren haben (Fälle, n = 17, davon 12 wahrscheinlich, 5 fraglich)
2. Patienten, bei denen eine ABC-HSR als Abbruchursache nicht auszuschließen ist (n = 2)
3. Patienten, die aus anderen Gründen ABC innerhalb der ersten 12 Wochen der Einnahme abgesetzt haben (n = 16)
4. Patienten, die Abacavir mindestens 12 Wochen ohne Symptome einer ABC-HSR eingenommen haben (Kontrollgruppe, n = 198)

Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung in Bonn bereits mehr als 12 Wochen auf Abacavir eingestellt waren, bei denen somit eine Abacavir-Toleranz anzunehmen ist, wurden nicht in die Untersuchung mit einbezogen. Entsprechend wurden auch die Patienten ausgeschlossen, die anamnestisch bereits bei ihrer Erstvorstellung einen Verdacht auf eine ABC-HSR gehabt hatten.

2.1 Identifikation der Fälle: Definition der ABC-HSR

Waren die folgenden Bedingungen erfüllt, so wurde von einer **wahrscheinlichen** Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir ausgegangen:

1. Symptomatik:
 - a. Anaphylaktische Reaktion und/oder
 - b. ≥ 1 Symptom aus ≥ 2 der folgenden Symptom(gruppen):
 - i. Exanthem
 - ii. Fieber
 - iii. Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Oberbauchschmerzen)
 - iv. Respiratorische Symptome (Husten, Dyspnoe, Pharyngitis)
 - v. Konstitutionelle Symptome (schwere Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Arthralgie, Myalgie, allgemeines Krankheitsgefühl)
2. Auftreten innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Abacavir-Therapie
3. Besserung innerhalb von 72 Stunden nach Absetzen von Abacavir

4. Keine Besserung sofern fortgesetzte Therapie
5. Keine andere sehr wahrscheinliche Ursache
6. Wiederauftreten sofern Reexposition (**definitiver Fall**)

In folgenden Fällen wurde eine Reaktion als **unwahrscheinliche, aber mögliche (nicht auszuschließende)** Hypersensitivitätsreaktion definiert:

1. Symptome erfüllen die Kriterien nicht vollständig
2. Auftreten nach Ablauf der ersten 6 Wochen unter Abacavir-Therapie
3. Keine Besserung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Absetzen von Abacavir
4. Besserung bei fortgesetzter Therapie bzw. keine Symptomatik bei Reexposition (sehr unwahrscheinlich!)
5. Eine andere Erklärung ist mindestens ebenso wahrscheinlich (andere Medikamente, Infektion, Psyche).

2.2 Identifikation der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzt sich aus HIV-positiven und mit Abacavir behandelten Patienten zusammen, die Abacavir mindestens 12 Wochen ohne Entwicklung von Symptomen vertragen hatten.

2.3 Erhobene Daten

2.3.1 Daten der Fälle

2.3.1.1 Epidemiologische/Persönliche Daten

Folgende epidemiologische Daten wurden erfasst:

Geschlecht (w, m), Alter zu Beginn der Abacavir-Exposition (in Jahren: j), ethnische Herkunft (kaukasisch, afrikanisch, andere), Zeitpunkt der Erstdiagnose, Infektionsrisiko (homosexuelle Kontakte, heterosexuelle Kontakte, Endemie, Hämophilie).

Der Begriff „kaukasisch“ bzw. „Kaukasier“ bezeichnet hier wie im Folgenden entsprechend der für diese Arbeit ausgewerteten englischsprachigen Literatur Menschen heller Hautfarbe und indoeuropäischer Abstammung („caucasian“).

2.3.1.2 Klinische Daten

Die klinischen Parameter wurden Untersuchungsbögen und Arztbriefen entnommen. Dabei wurde zwischen klinischen Daten, die vor Beginn der Abacavir-Exposition erhoben worden waren (Status d0), und klinischen Daten zum Zeitpunkt des Abbruchs (d-Abbruch) unterschieden.

Bezüglich des Status vor ABC-Exposition (**d0**) waren von Interesse:

Zeitpunkt des Therapiebeginns mit ABC sowie der Grund für das Ansetzen (Unverträglichkeit/UEW der Vortherapie, Resistenz, Studie), BMI (kg/m²), ART-Erfahrung vor Therapiebeginn mit ABC (ja, nein), CDC-Klasse nach Symptomatik (A, B, C), CDC-Klasse nach Helferzellzahl (≥ 500 , 200-499, < 200), signifikante Vorerkrankungen (insbesondere chronische Hepatitis B und C), regelmäßiger Alkoholkonsum (ja, nein), bekannte Nevirapinallergie (ja, nein), gleichzeitige Therapie mit NNRTI (ja, nein), antivirale Begleitmedikation.

Folgende klinischen Parameter wurden zum Abbruchzeitpunkt (**d-Abbruch**) erhoben:

Zeitpunkt des Abbruchs und Dauer der Einnahme (in Tagen: d), Notwendigkeit einer stationären Aufnahme (ja, nein), Unklarheit bezüglich HSR-Diagnose (ja, nein und Begründung), andere möglicherweise ursächliche Medikamente (die ein Exanthem bzw. HSR-artige Symptome auslösen können), gleichzeitig vorliegende Schwangerschaft (ja, nein), akute Begleiterkrankung/ Infektion (ja, nein und welche), Symptomatik der HSR.

Zur Charakterisierung der Hypersensitivitätsreaktion wurden folgende Symptome bzw. Symptomgruppen abgefragt (ja/nein einschließlich weiterer Erläuterungen): anaphylaktische Reaktion, Exanthem, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome, Abgeschlagenheit/Schwäche, Symptome des Bewegungsapparates, neurologische Symptome, Stomatitis, Konjunktivitis, Lymphadenopathie, Ödem, Urtikaria. Abgeschlagenheit, Schwäche und Symptome des Bewegungsapparates i. S. Myalgie, Arthralgie wurden bezüglich der Definitionskriterien der HSR als „konstitutionelle Symptome“ zusammengefasst.

2.3.1.3 Laborparameter

2.3.1.3.1 Lymphozytentypisierung

Die Lymphozytentypisierung erfolgte im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Bonn per Durchflusszytometrie mithilfe eines FACS Calibur und monoklonaler Antisera des Herstellers Becton & Dickenson (bis 2003 Simultest IMK Kit, anschließend MultiTEST IMK Kit). Erfasst wurden CD4⁺-Lymphozyten, CD8⁺-Lymphozyten

sowie B-Lymphozyten in absoluter (μl) und relativer (%) Menge zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie -abbruchs. Sofern in der Zwischenzeit keine Therapieveränderung stattgefunden hatte, konnten die Daten zum Zeitpunkt d0 bis zu einem halben Jahr alt sein. Den Abbruchzeitpunkt (d-Abbruch) betreffende Daten durften nicht mehr als 7 Tage vor bzw. nach dem Absetzen von Abacavir erhoben worden sein.

2.3.1.3.2 HIV-Viruslast

Die Bestimmung der HIV-Viruslast (Kopien/ml) erfolgte im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie der Universitätsklinik Bonn. Bis 2000 wurde das KIT-System NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) HIV-1-RNA QT (Organon Teknica, Heidelberg) mit dem Test NucliSens HIV-1 QT eingesetzt, anschließend erfolgte die Bestimmung über HIV-b-DNA mit dem Test VersantTM HIV-1 RNA 3.0 Assay der Firma Bayer Diagnostics (Bayer Vital, Leverkusen).

Auch hier durften Werte, die den Zeitpunkt d0 repräsentierten, ein halbes Jahr alt sein, sofern sich am Behandlungsregime in der Zwischenzeit nichts geändert hatte. Die Viruslast zum Zeitpunkt d-Abbruch durfte nicht mehr als 7 Tage vor und maximal 7 Tage nach Abbruch der Therapie bestimmt worden sein.

2.3.1.3.3 Klinische Chemie

Die folgenden Laborwerte wurden im Institut für Klinische Biochemie der Universitätsklinik Bonn bestimmt:

- Kreatinin (Referenzbereich 0,5-1,4 mg/dl)
- Gamma-Glutamyl-Transferase (Referenzbereich Frauen 4-18 U/l, Männer 6-28 U/l bei 25°C)
- Alanin-Amino-Transferase (ALT, früher GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase) (Referenzbereich Frauen -19 U/l, Männer -23 U/l bei 25°C)
- Aspartat-Amino-Transferase (AST, früher GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) (Referenzbereich Frauen -15 U/l, Männer -19 U/l bei 25°C)
- Laktat-Dehydrogenase (LDH) (Referenzbereich 100-240 U/l bei 25°C)
- Kreatinkinase (CK) (Referenzbereich Frauen -70 U/l, Männer -80 U/l bei 25°C)
- Bilirubin gesamt (Referenzbereich 0,1-1,2 mg/dl)
- Laktat (Referenzbereich 0,4-2,2 mmol/l)
- C-reaktives Protein (CRP) (Referenzbereich -3 mg/l)

Wiederum durften die d0-Werte bis zu einem halben Jahr alt sein, sofern sich der Patient unter der gleichen Therapie befunden hatte und keine Besonderheiten (z. B. Infektionen) aufgetreten waren. Die Werte für d-Abbruch hingegen durften maximal 7 Tage vom wahren Zeitpunkt abweichen.

2.3.1.3.4 Blutbild

Das Blutbild der Patienten wurde zum größten Teil im Institut für Klinische Biochemie der Universitätsklinik Bonn bestimmt, das der Hämophiliepatienten hingegen im Hämatologisch-Zytologischen Labor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Bonn. Bezüglich der Datenerhebung wurden erneut die bereits unter 2.3.1.3.1 genannten Kriterien angewandt.

Erfasst wurden:

- Hämoglobin (Referenzbereich: Frauen 12,3-15,3 g/dl, Männer 14,0-17,5 g/dl, hämatologisch-zytologisches Labor: Frauen 11,5-16,5 g/dl, Männer 13,5-18 g/dl)
- Thrombozytenzahl (Referenzbereich: individuell geschlechts- und altersangepasst, hämatologisch-zytologisches Labor allgemein 150-300 G/l)
- Leukozytenzahl (Referenzbereich: 4,3-10,5 G/l, hämatologisch-zytologisches Labor: 4,0-9,0 G/l)
- Neutrophile (rel.) (Referenzbereich: 40-74%, hämatologisch-zytologisches Labor 55-70%)
- Lymphozyten (rel.) (Referenzbereich: 19-48%, hämatologisch-zytologisches Labor: 25-40%)
- Monozyten (rel.) (Referenzbereich: 3-9%, hämatologisch-zytologisches Labor: 2-9%)
- Basophile (rel.) (Referenzbereich: -2%, hämatologisch-zytologisches Labor: -1,5%)
- Eosinophile (rel.) (Referenzbereich: -7%, hämatologisch-zytologisches Labor: -5%)
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Referenzbereich: Frauen 6-11 mm pro 1h / 6-20 mm pro 2h, Männer 3-8 mm pro 1h / 5-18 mm pro 2h)

2.3.1.4 HLA-B-Typisierung

Die HLA-B-Typisierung wurde zunächst mithilfe einer sequenzspezifischen Oligonukleotid-PCR (SSO-PCR) der Firma Innogenetics durchgeführt. Bei der PCR wird zunächst doppelsträngige DNA denaturiert, es kommt zur Anlagerung kurzer komplementärer Nukleinsäuresequenzen (Primer) an das 3'-Ende der Matrize, und eine thermostabile Polymerase verlängert das 3'-Ende des Primers. Mit jedem Zyklus verdoppelt sich die Anzahl der Kopien. Dabei erfolgt in diesem Fall eine Amplifikation des gesamten multivariablen Bereiches des HLA-B-Genlokus mithilfe

biotinylierter Primer. Dieser DNA-Abschnitt wird anschließend mit einem Panel immobilisierter, den hypervariablen Regionen des zu typisierenden DNA-Lokus komplementärer Oligonukleotid-Sonden auf Hybridisierung getestet. Anschließend erfolgt die Hybridvisualisierung über eine enzymatische Chromogenumsetzung durch Alkalische Phosphatase. Diese bindet über Streptavidin an die biotinylierten Hybride und bildet so ein allelspezifisches Bandenmuster.

Erhielt man bei der SSO-PCR ein Doppelergebnis oder fand gar keine Hybridisierung statt, so wurde die SSP-PCR der Firma ONE Lambda durchgeführt. Hier erfolgt die Differenzierung bereits bei der Bindung sequenzspezifischer Primer (SSP) an die Zielsequenz. Nur bei Komplementarität zwischen dem 3'-Ende des Primers und der hypervariablen HLA-Region kommt es zur Amplifikationsreaktion. Deren Produkte werden anschließend elektrophoretisch aufgetrennt und der entsprechende HLA-Genotyp anhand des Bandenmusters bestimmt.

2.3.2 Daten der Abacavir-toleranten Kontrollpersonen

Die klinischen sowie die Labordaten der Kontrollgruppe wurden mit denselben Methoden bestimmt wie die der Fälle (s. 2.3.1). In der Kontrollgruppe wurden jedoch nur diejenigen Daten erfasst, die im Rahmen einer Risikofaktorenanalyse mit der Gruppe der ABC-hypersensitiven Patienten verglichen werden sollten. Aus diesem Grunde waren grundsätzlich nur Daten und Angaben vor Beginn der Abacavir-Therapie (**d0**) von Interesse.

Folgende Faktoren wurden analysiert:

- Geschlecht (m, w)
- Ethnische Herkunft (kaukasisch, afrikanisch, andere)
- HLA-B-Genotyp, insbesondere HLA-B57-Status (positiv, negativ)
- Bisherige ART-Erfahrung (ja, nein)
- Gleichzeitiger Therapiebeginn mit NNRTI (ja, nein)
- CDC-Klasse anhand der Symptomatik (A, B, C)
- CDC-Klasse anhand der Helferzellzahl ($\geq 500/\mu\text{l}$, $200-499/\mu\text{l}$, $< 200/\mu\text{l}$)
- Alter des Patienten zu ABC-Therapiebeginn (j)
- Viruslast (Kopien/ml)
- CD4+-Zellzahl absolut ($/\mu\text{l}$) und relativ (%)
- CD8+-Zellzahl absolut ($/\mu\text{l}$) und relativ (%)
- Ratio der CD4+/CD8+-Zellzahl

2.4 Auswertung und Statistik

Die Auswertung der **Ursachen für frühe Abbrüche der ABC-Therapie (3.1)** sowie die **Analyse der klinischen Symptomatik der HSR-Fälle (3.3.1 und 3.3.2)** erfolgte mit einfacher Prozentrechnung.

Die weitergehende statistische Auswertung erfolgte mithilfe des PC-Programms SPSS Version 14.0. Im Rahmen der **Risikofaktorenanalyse (3.2)** wurde dabei zunächst zwischen nominalen und stetigen Parametern unterschieden:

Der Vergleich zwischen den Verdachts- bzw. wahrscheinlichen HSR-Fällen und der Kontrollgruppe erfolgte bezüglich der nominalen Parameter Geschlecht, ethnische Herkunft, HLA-Status, bisherige ART-Erfahrung, gleichzeitige Therapie mit NNRTI und CDC-Klasse mittels logistischer Regression.

Bezüglich der stetigen Parameter Alter, CD4+- und CD8+-Zellzahl, CD4+/CD8+-Ratio sowie Viruslast wurde hingegen der Mann-Whitney-Rangsummentest angewandt. Es wurde ein nicht-parametrischer Test gewählt, da bei diesen Variablen keine Normalverteilung anzunehmen ist.

Bezüglich des **zeitlichen Auftretens der Hypersensitivitätsreaktion (3.3.4)** wurde der mediane Abbruchzeitpunkt der wahrscheinlichen bzw. Verdachtsfälle ermittelt.

Die **statistische Auswertung der Laborparameter der Verdachts- bzw. wahrscheinlichen HSR-Fälle im Verlauf der Hypersensitivitätsreaktion (3.3.5)** erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests für verbundene Stichproben. Auch bei diesem Test handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test. Aufgrund der anzunehmenden Normalverteilung der Laborwerte könnte auch ein t-Test für gepaarte Stichproben zur Anwendung kommen (Analyse über Mittelwertvergleich). Ein Wechsel des Testsystems sollte jedoch nach Möglichkeit umgangen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Ursachen für das Absetzen von Abacavir

35 der 233 in Bonn auf Abacavir eingestellten Patienten (15%) brachen ihre Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen ab und waren somit nicht sicher Abacavir-tolerant. Die Tabelle 3 gibt die Abbruchursachen nach Häufigkeit wieder.

Tabelle 3: Die häufigsten Ursachen für einen Abbruch der ABC-Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen

Abbruchursachen	absolut	relativ (%)
V.a. HSR / HSR nicht auszuschließen:	19	54,3
Andere UEW:	9	25,7
Non-Compliance:	2	5,7
UEW und Non-Compliance:	2	5,7
Tod:	1	2,9
Unklar:	2	5,7

In der Anfangsphase der Einstellung auf Abacavir ist eine mögliche Hypersensitivitätsreaktion somit die häufigste Abbruchursache. Dies liegt darin begründet, dass eine solche Reaktion typischerweise innerhalb der ersten 6 Wochen der Einnahme auftritt. Außerdem sind Patient ebenso wie behandelnder Arzt bei entsprechenden Symptomen besonders aufmerksam.

Bei 8,2% (19) der Gesamtpopulation (233) wurde die Abacavir-Therapie abgebrochen, weil der Verdacht auf eine HSR bestand. Im Nachhinein erfüllten 5,2% (12) der Patienten alle Kriterien einer HSR, bei 2,1% (5) war die Diagnose fraglich und bei 0,9% (2) Patienten erschien eine HSR im Nachhinein sehr unwahrscheinlich, da die Reexposition klinisch unauffällig verlief. Diese zwei Patienten wurden daher in der vorliegenden Untersuchung nicht mehr in das Kollektiv der Patienten mit HSR-Verdacht aufgenommen.

198 (85%) Patienten des Bonner „Abacavir-Kollektivs“ führten ihre Abacavir-Therapie über die ersten 12 Wochen hinaus fort, sie fungierten in dieser Untersuchung als Kontrollgruppe. Erwähnenswert ist hier, dass bei keinem Patienten der Bonner Kohorte nach 12 Wochen der Einnahme noch ein Therapieabbruch mit Verdacht auf ABC-HSR erfolgte, obwohl in einer anderen Untersuchung 5% der Hypersensitivitätsreaktionen noch nach zwölf Wochen komplikationsloser Einnahme auftraten (Hetherington et al., 2001a).

3.2 Risikofaktorenanalyse

3.2.1 Risikofaktorenanalyse der Patienten mit Verdacht auf HSR

Die 17 Bonner Patienten, bei denen auch im Nachhinein der Verdacht auf eine Hypersensitivitätsreaktion bestand, wurden mit den Patienten, die sich über mindestens 12 Wochen als Abacavir-tolerant erwiesen hatten, verglichen. Dabei wurden die unter 2.3.2 genannten Parameter berücksichtigt. Bei den nominalen Variablen erfolgte die statistische Analyse mittels logistischer Regression, bei den stetigen Variablen wurde der Mann-Whitney-Rangsummentest (U-Test) für zwei unabhängige Stichproben angewandt.

3.2.1.1 Modellberechnungen

3.2.1.1.1 Nominale Variable

Modell A (vorwärts bedingt - Herausnehmen aller Kreuzeffekte):

Die Tabelle 4 gibt die Signifikanz und die Odds Ratio als Ergebnisse der vorwärts bedingten logistischen Regression möglicher nominaler Risikofaktoren für einen Verdacht auf eine ABC-HSR wieder. Die Odds Ratio (das Kreuzproduktverhältnis) dient bei Ereignissen mit relativ geringer Inzidenz als Näherung für das relative Risiko.

Tabelle 4: Vorwärts bedingte logistische Regression nominaler Risikofaktoren für einen Verdacht auf ABC-HSR

Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
HLA-B57	ja	< 0,001	14,086
Geschlecht (m)	nein	0,130	nm
Ethnische Herkunft, afrikanisch im Vgl. zu kaukasisch	nein	0,561	nm
Bisherige ART-Erfahrung (+)	nein	0,557	nm
CDC-Klasse anhand Symptomatik, B im Vgl. zu A	nein	0,834	nm
CDC-Klasse anhand Symptomatik, C im Vgl. zu A	nein	0,589	nm
CDC-Klasse anhand Helferzahlen, 200-499 im Vgl. zu \geq 500	nein	0,442	nm
CDC-Klasse anhand Helferzahlen, < 200 im Vgl. zu \geq 500	nein	0,537	nm

nm = nicht möglich

Lediglich HLA-B57 erreicht das geforderte Signifikanzniveau von 95% und führt zu einem rund 14fach erhöhten Risiko für den Verdacht auf eine Hypersensitivitätsreaktion auf ABC.

Modell B (Prinzip Einschluss - Zulassen von Kreuzeffekten):

Schließt man in die Statistik zunächst alle Variablen in das Modell ein, lässt man also Kreuzeffekte zu, so ergeben sich andere Signifikanzen für die einzelnen Variablen. Des Weiteren erhält man auch für die nicht signifikanten Variablen die Odds Ratio, die Rückschlüsse auf Zusammenhänge erlaubt, welche nicht das vorgegebene Signifikanzniveau erreichen. Tabelle 5 gibt die Ergebnisse dieser Analyse wieder.

Tabelle 5: Analyse nominaler Risikofaktoren für einen Verdacht auf ABC-HSR mittels logistischer Regression durch Einschluss

Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
HLA-B57	ja	< 0,001	16,079
Geschlecht (m)	ja	0,032	0,195
Ethnische Herkunft, afrikanisch im Vgl. zu kaukasisch	ja	0,186	0,181
Bisherige ART-Erfahrung (+)	ja	0,554	2,052
CDC-Klasse anhand Symptomatik, B im Vgl. zu A	ja	0,311	0,448
CDC-Klasse anhand Symptomatik, C im Vgl. zu A	ja	0,589	0,480
CDC-Klasse anhand Helferzahlen, 200-499 im Vgl. zu \geq 500	ja	0,999	nm
CDC-Klasse anhand Helferzahlen, < 200 im Vgl. zu \geq 500	ja	0,999	nm

nm = nicht möglich

Werden Kreuzeffekte zugelassen, stellt sich das Geschlecht als signifikanter Risikofaktor dar. Das Risiko der Männer für einen Verdacht auf eine ABC-HSR beträgt dabei nur ca. 20% des Risikos der Frauen.

Modell C (nur HLA-B37, vorwärts bedingt):

Tabelle 6 gibt Signifikanz und Odds Ratio als Ergebnisse der vorwärts bedingten logistischen Regression des möglichen Risikofaktors HLA-B37 für einen Verdacht auf eine ABC-HSR wieder. Weitere mögliche Risikofaktoren wurden in die Betrachtung nicht mit einbezogen.

Tabelle 6: Vorwärts bedingte logistische Regression des Risikofaktors HLA-B37 für einen Verdacht auf ABC-HSR

Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
HLA-B37	ja (bei $p \leq 0,10$)	0,076	4,771

Bei herabgesetztem Signifikanzniveau stellt auch HLA-B37 einen Risikofaktor für einen ABC-HSR-Verdacht dar.

Modell D (Aufnahme von HLA-B37 in das Gesamtmodell, vorwärts bedingt):

Die Tabelle 7 gibt die Signifikanz und die Odds Ratio als Ergebnisse der vorwärts bedingten logistischen Regression derjenigen nominalen Risikofaktoren für einen Verdacht auf eine ABC-HSR wieder, die das erweiterte Signifikanzniveau von mindestens 90% erreichen.

Tabelle 7: Analyse nominaler Risikofaktoren einschließlich HLA-B37 für einen Verdacht auf ABC-HSR mittels vorwärts bedingter logistischer Regression

Schritt	Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
1	HLA-B57	ja	< 0,001	14,086
2	HLA-B57	ja	< 0,001	14,378
	HLA-B37	ja (bei $p \leq 0,10$)	0,098	5,160

hier nicht aufgeführt: nicht in die Gleichung aufgenommene Variable (Vgl. Tabelle 4)

Lediglich HLA-B57 erreicht ein Signifikanzniveau von 95% bei einem ca. 14fach erhöhten Risiko für einen Verdacht auf eine ABC-HSR. Bei Erweiterung des Signifikanzniveaus auf 90% kann auch HLA-B37 mit in die Gleichung aufgenommen werden. Das Risiko für einen HSR-Verdacht ist bei Vorhandensein dieses Risikofaktors ca. 5fach erhöht.

3.2.1.1.2 Stetige Variable

Die statistische Analyse möglicher stetiger Risikofaktoren für einen Verdacht auf eine ABC-HSR erfolgte mittels des Mann-Whitney-Rangsummentests (U-Test) für zwei unabhängige Stichproben.

Tabelle 8 gibt die mittleren Ränge der Verdachtsfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie die Signifikanz des Unterschiedes als Ergebnisse der Auswertung wieder.

Tabelle 8: Analyse stetiger Risikofaktoren für einen Verdacht auf ABC-HSR mittels des Mann-Whitney-Rangsummentests

Variable	HSR+	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Mann-Whitney-U	Signifikanz
Alter zu Beginn	nein	198	108,51	21485,50		
	ja	17	102,03	1734,50		
	gesamt	215			1581,50	0,680
Viruslast	nein	190	104,69	19891,50		
	ja	17	96,26	1636,50		
	gesamt	207			1483,50	0,577
CD4+-Zellzahl abs.	nein	186	102,19	19008,00		
	ja	16	93,44	1495,00		
	gesamt	202			1359,00	0,565
CD4+-Zellzahl rel.	nein	186	102,10	18990,00		
	ja	16	94,56	1513,00		
	gesamt	202			1377,00	0,620
CD8+-Zellzahl abs.	nein	178	98,35	17505,50		
	ja	16	88,09	1409,50		
	gesamt	194			1273,50	0,484
CD8+-Zellzahl rel.	nein	179	98,44	17621,50		
	ja	16	93,03	1488,50		
	gesamt	195			1352,50	0,713
CD4+-CD8+-Ratio	nein	179	98,20	17578,00		
	ja	16	95,75	1532,00		
	gesamt	195			1396,00	0,868

Keiner der hier untersuchten möglichen stetigen Risikofaktoren erreicht das geforderte Signifikanzniveau.

3.2.1.2 Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren

3.2.1.2.1 HLA-Status

Es zeigt sich, dass von den oben aufgeführten Faktoren lediglich der HLA-Status einen eindeutig signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion hat. Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ steigt bei einem Patienten mit positivem HLA-B57-Status die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer HSR auf das 14,1fache im Vergleich zu einem Patienten mit negativem HLA-B57-Status (s. Tabelle 4 und 7).

Des Weiteren zeigt sich für den HLA-Marker B37 ebenfalls eine Risikosteigerung für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir. Im Vergleich der HSR-Verdachtsfälle mit der Kontrollgruppe erreicht dieser Faktor jedoch nicht die geforderte Signifikanz (Tabelle 6: $p = 0,076$, OR = 4,8 bei alleiniger Betrachtung von HLA-B37, Tabelle 7: $p = 0,098$, OR = 5,2 bei gleichzeitiger Betrachtung aller Variablen). Da in dieser Analyse lediglich der HLA-B-Status untersucht wurde, konnten keinerlei Rückschlüsse auf eventuell bestehende Zusammenhänge mit anderen HLA-Loci gezogen werden.

3.2.1.2.2 Geschlecht

Wenn alle Faktoren von vornherein in die Analyse mit eingeschlossen werden (Modell B, Tabelle 5), erreicht das Geschlecht ein Signifikanzniveau von 95%. Männer scheinen im Vergleich zu Frauen ein tendenziell geringeres Risiko für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion zu besitzen, es beträgt hier 19,5% des Risikos der Frauen ($p = 0,032$). Wird jedoch jeder Faktor einzeln betrachtet, so lässt sich die statistische Signifikanz nicht mehr nachweisen ($p = 0,13$, s. Tabelle 4). Es muss daher bei dem Faktor Geschlecht davon ausgegangen werden, dass Kreuzeffekte mit anderen Faktoren deutlichen Einfluss ausüben.

3.2.1.2.3 Ethnische Herkunft

Im Bonner Kollektiv hatten nur 3,2% (1 von 31) der Patienten afrikanischer Abstammung einen HSR-Verdacht im Vergleich zu 8,1% (16 von 198) der Patienten kaukasischer Abstammung. Auch betrug die Odds Ratio als Näherung für das relative Risiko für Afrikaner nur 0,18 (vgl. Tabelle 5), der Zusammenhang erreichte jedoch nicht die geforderte statistische Signifikanz. Es ist davon auszugehen, dass Kreuzeffekte mit HLA-B57 sehr ausgeprägt sind.

3.2.1.2.4 Bisherige ART-Erfahrung

Bereits ART-erfahrene Patienten scheinen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir zu besitzen (s. Tabelle 5). Allerdings erreicht dieser Zusammenhang wiederum nicht die geforderte statistische Signifikanz. Außerdem muss angemerkt werden, dass in der vorliegenden Analyse nur eine kleine Minderheit noch keinerlei antiretrovirale Therapie erhalten hatte.

3.2.1.2.5 CDC-Klasse

Hier zeigt sich tendenziell ein geringeres Risiko für das Auftreten einer HSR bei Patienten mit einer symptomatischen Störung der zellulären Immunabwehr (Stadium B) und bei Patienten im Stadium AIDS (C) im Vergleich zu asymptomatischen HIV-Patienten (Stadium A), jedoch erreicht dieser Zusammenhang keinerlei statistische Signifikanz (s. Tabelle 5). Bezüglich der Helferzellzahl konnte keine Korrelation zum Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion ermittelt werden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass in unserem Kollektiv nur wenige Patienten mit guten Helferzellzahlen vertreten waren.

3.2.1.2.6 Patientenalter

Anhand unserer Daten ergibt sich keinerlei Einfluss des Alters auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer HSR (s. Tabelle 8).

3.2.1.2.7 Zellzahlen und Viruslast

Sowohl bezüglich CD4+- und CD8+-Zellzahlen als auch bezüglich der Viruslast zeigt die Gruppe der HSR-Verdachtsfälle vor Ansetzen von Abacavir etwas niedrigere Werte als die Gruppe der Patienten ohne Hypersensitivitätsreaktion (s. Tabelle 8, mittlere Ränge). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lässt sich jedoch nicht darstellen.

3.2.2 Risikofaktorenanalyse der Patienten mit wahrscheinlicher HSR

Die 12 Bonner Patienten, bei denen auch retrospektiv die Kriterien einer HSR vollständig erfüllt werden, die somit wahrscheinlich eine Hypersensitivitätsreaktion erlitten haben, wurden wiederum mittels logistischer Regression bzw. Mann-Whitney-Rangsummentest bezüglich der bereits unter 2.3.2 aufgeführten Parameter mit den Patienten der Kontrollgruppe verglichen.

3.2.2.1 Modellberechnungen

3.2.2.1.1 Nominale Variable

Modell A (vorwärts bedingt - Herausnehmen aller Kreuzeffekte):

Die Tabelle 9 gibt die Signifikanz sowie die Odds Ratio (OR) als Ergebnisse der vorwärts bedingten logistischen Regression möglicher nominaler Risikofaktoren für eine wahrscheinliche ABC-HSR wieder. Dabei werden diejenigen Faktoren mit $p \leq 0,1$ schrittweise auf eine mögliche

Aufnahme in das Modell geprüft. Die Odds Ratio dient dabei der Abschätzung des relativen Risikos eines Faktors.

Tabelle 9: Vorwärts bedingte logistische Regression nominaler Risikofaktoren für eine wahrscheinliche ABC-HSR

Schritt	Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
1	HLA-B57	ja	< 0,001	31,694
	Geschlecht (m)	nein	0,69	nm
	Ethnische Herkunft, afrikanisch im Vgl. zu kaukasisch	nein	0,989	nm
	Bisherige ART-Erfahrung (+)	nein	0,806	nm
	CDC-Klasse anhand Symptomatik, B im Vgl. zu A	nein	0,395	nm
	CDC-Klasse anhand Symptomatik, C im Vgl. zu A	nein	0,127	nm
	CDC-Klasse anhand Helferzahlen, 200-499 im Vgl. zu ≥ 500	nein	0,776	nm
	CDC-Klasse anhand Helferzahlen, < 200 im Vgl. zu ≥ 500	nein	0,841	nm
2	HLA-B57	ja	< 0,001	37,631
	Geschlecht (m)	ja (bei $p \leq 0,10$)	0,084	0,240
	Ethnische Herkunft, afrikanisch im Vgl. zu kaukasisch	nein	0,323	nm
	Bisherige ART-Erfahrung (+)	nein	0,752	nm
	CDC-Klasse anhand Symptomatik, B im Vgl. zu A	nein	0,657	nm
	CDC-Klasse anhand Symptomatik, C im Vgl. zu A	nein	0,179	nm
	CDC-Klasse anhand Helferzahlen, 200-499 im Vgl. zu ≥ 500	nein	0,832	nm
	CDC-Klasse anhand Helferzahlen, < 200 im Vgl. zu ≥ 500	nein	0,876	nm

nm = nicht möglich

Auch bei Betrachtung der wahrscheinlichen Fälle erreicht in Schritt 1 wiederum lediglich HLA-B57 das hier geforderte Signifikanzniveau von 95% und führt zu einem um den Faktor 31,7 erhöhten Risiko für eine Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir.

In Schritt 2 wird das Geschlecht in das Modell mit einbezogen und erreicht dabei ein Signifikanzniveau von 90%. Das relative Risiko für das wahrscheinliche Auftreten einer HSR beträgt dabei für Männer ca. ein Viertel des Risikos der Frauen.

Modell B (Prinzip Einschluss - Zulassen von Kreuzeffekten):

Schließt man in die Statistik zunächst alle Variablen in das Modell ein (Prinzip Einschluss), so führen Kreuzeffekte, d. h. die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Faktoren, zu veränderten Signifikanzen. Die Ergebnisse dieses in Tabelle 10 zusammengefassten Modells sind daher unter Vorbehalt zu betrachten. Dennoch erlauben sie auch für Faktoren, die nicht das geforderte Signifikanzniveau erreichen, Rückschlüsse auf bestehende Zusammenhänge.

Tabelle 10: Analyse nominaler Risikofaktoren für eine wahrscheinliche ABC-HSR mittels logistischer Regression durch Einschluss

Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
HLA-B57	ja	< 0,001	48,583
Geschlecht (m)	ja	0,045	0,101
Ethnische Herkunft, afrikanisch im Vgl. zu kaukasisch	ja	0,216	0,132
Bisherige ART-Erfahrung (+)	ja	0,707	1,631
CDC-Klasse anhand Symptomatik, B im Vgl. zu A	ja	0,383	0,395
CDC-Klasse anhand Symptomatik, C im Vgl. zu A	ja	0,093	0,132
CDC-Klasse anhand Helferzahlen, 200-499 im Vgl. zu \geq 500	ja	0,999	nm
CDC-Klasse anhand Helferzahlen, < 200 im Vgl. zu \geq 500	ja	0,999	nm

nm = nicht möglich

Werden Kreuzeffekte zugelassen, stellt sich wiederum das Geschlecht als signifikanter Risikofaktor dar. Das Risiko der Männer für eine wahrscheinliche ABC-HSR beträgt dabei nur ca. 10% des Risikos der Frauen.

Modell C (nur HLA-B37, vorwärts bedingt):

Tabelle 11 gibt Signifikanz und Odds Ratio als Ergebnisse der vorwärts bedingten logistischen Regression des möglichen Risikofaktors HLA-B37 für eine wahrscheinliche ABC-HSR wieder. Weitere mögliche Risikofaktoren wurden in die Betrachtung nicht mit einbezogen.

Tabelle 11: Vorwärts bedingte logistische Regression des Risikofaktors HLA-B37 für eine wahrscheinliche ABC-HSR

Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
HLA-B37	ja	0,027	7,422

Bei Betrachtung der wahrscheinlichen Fälle erreicht HLA-B37 das geforderte Signifikanzniveau von 95% und stellt sich als Risikofaktor für das Auftreten einer ABC-HSR dar.

Modell D (Aufnahme von HLA-B37 in das Gesamtmodell, vorwärts bedingt):

Die Tabelle 12 gibt die Signifikanz und die Odds Ratio als Ergebnisse der vorwärts bedingten logistischen Regression derjenigen nominalen Risikofaktoren für einen HSR-Verdacht wieder, die das erweiterte Signifikanzniveau von mindestens 90% erreichen. Im Gegensatz zu Tabelle 9 wird hier auch HLA-B37 berücksichtigt. Die Faktoren mit $p \leq 0,1$ wurden dabei mit ansteigendem p schrittweise auf eine mögliche Aufnahme in das Modell geprüft.

Tabelle 12: Analyse nominaler Risikofaktoren einschließlich HLA-B37 für eine wahrscheinliche ABC-HSR mittels vorwärts bedingter logistischer Regression

Schritt	Variable	Aufnahme in Gleichung	Signifikanz	OR
1	HLA-B57	ja	< 0,001	31,694
	HLA-B37	nein	0,19	nm
	Geschlecht	nein	0,69	nm
2	HLA-B57	ja	< 0,001	37,497
	HLA-B37	ja	0,027	12,339
	Geschlecht	nein	0,116	nm

hier nicht aufgeführt: übrige nicht in die Gleichung aufgenommene Variable (vgl. Tabelle 9); nm = nicht möglich

In Schritt 1 wird lediglich HLA-B57 in das Modell aufgenommen und führt zu einem ca. 31,7fach erhöhten Risiko für eine wahrscheinliche Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir.

Im zweiten Schritt wird HLA-B37 mit in das Gesamtmodell aufgenommen. Zu beachten ist, dass bei Aufnahme von HLA-B37 in das Modell der Risikofaktor Geschlecht das vorgegebene Signifikanzniveau von mindestens 90% nicht mehr erreicht.

3.2.2.1.2 Stetige Variable

Die statistische Analyse möglicher stetiger Risikofaktoren für eine wahrscheinliche Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir erfolgte mittels des Mann-Whitney-Rangsummentests (U-Test) für zwei unabhängige Stichproben.

Tabelle 13 gibt die mittleren Ränge der Verdachtsfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie die Signifikanz des Unterschiedes als Ergebnisse der Auswertung wieder.

Tabelle 13: Analyse stetiger Risikofaktoren für eine wahrscheinliche ABC-HSR mittels des Mann-Whitney-Rangsummentests

Variable	HSR+	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Mann-Whitney-U	Signifikanz
Alter zu Beginn	nein	198	105,53	20894,50		
	ja	12	105,04	1260,50		
	gesamt	210			1182,50	0,979
Viruslast	nein	190	101,29	19244,50		
	ja	12	104,88	1258,50		
	gesamt	202			1099,50	0,836
CD4+-Zellzahl abs.	nein	186	99,75	18554,00		
	ja	11	86,27	949,00		
	gesamt	197			883,00	0,446
CD4+-Zellzahl rel.	nein	186	99,43	18493,50		
	ja	11	91,77	1009,50		
	gesamt	197			943,50	0,665
CD8+-Zellzahl abs.	nein	178	95,74	17042,50		
	ja	11	82,95	912,50		
	gesamt	189			846,50	0,452
CD8+-Zellzahl rel.	nein	179	96,14	17209,50		
	ja	11	85,05	935,50		
	gesamt	190			869,50	0,516
CD4+-CD8+-Ratio	nein	179	95,50	17095,00		
	ja	11	95,45	1050,00		
	gesamt	190			984,00	,998

Wie bereits bei Betrachtung der Verdachtsfälle erreicht keiner der untersuchten möglichen stetigen Risikofaktoren das geforderte Signifikanzniveau auch nur näherungsweise.

3.2.2.2 Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren

3.2.2.2.1 HLA-Status

Es zeigt sich, dass von den oben aufgeführten Faktoren wiederum lediglich der HLA-Status einen eindeutig signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion hat. Dieser Zusammenhang wird jedoch bei alleiniger Betrachtung der wahrscheinlichen HSR-Fälle im Vergleich zur Kontrollgruppe noch deutlicher: Ein HLA-B57-positiver Patient hat demnach ein 31,7-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer ABC-HSR im Vergleich zu einem Patienten mit negativem HLA-B57-Status ($p < 0,001$, Tabelle 9 und 12).

Des Weiteren zeigt sich beim Vergleich der Patienten mit wahrscheinlicher HSR mit der Kontrollgruppe auch eine signifikante Risikosteigerung für die HLA-B37-positiven Patienten. Diese haben in der Bonner Kohorte bei alleiniger Betrachtung des Risikofaktors HLA-B37 ein 7,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion ($p = 0,027$, Tabelle 11). Wird HLA-B37 in das Gesamtmodell aufgenommen, so zeigt sich ein 12,3fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer HSR bei HLA-B37-positiven Patienten ($p = 0,027$, Tabelle 12). Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass sich mit der Aufnahme von HLA-B37 in das Modell auch das relative Risiko eines HLA-B57-positiven Patienten von 31,7 auf 37,5 erhöht. Eine gleichzeitige Aufnahme beider HLA-Marker in das Modell ist jedoch nicht ohne Weiteres möglich, da das Auftreten eines Markers die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des anderen mindert, somit dem Modell unweigerlich unzulässige Kreuzeffekte zugrunde liegen.

3.2.2.2.2 Geschlecht

Auch hier erhält man wie schon bei der Analyse der Verdachtsfälle nur dann einen statistisch signifikanten Zusammenhang, wenn alle Faktoren von vornherein in die Analyse mit einbezogen werden (Prinzip Einschluss). Es zeigt sich dann bei Männern eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion, die 10,1 % des Risikos der Frauen entspricht ($p = 0,045$, Tabelle 10). Wird jeder Faktor einzeln betrachtet und werden Kreuzeffekte somit eliminiert, verfehlt das Geschlecht wiederum den hier vorgegebenen p -Wert von $\leq 0,05$. Setzt man jedoch – wie in einigen anderen Risikofaktoranalysen geschehen – das Signifikanzniveau auf 90% herab, so haben die Frauen des Bonner Kollektivs ein vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer HSR ($p = 0,084$, Tabelle 9). Bei Mitaufnahme von HLA-B37 in das Gesamtmodell wird jedoch auch das erweiterte Signifikanzniveau nicht mehr erreicht ($p = 0,116$, Tabelle 12).

3.2.2.2.3 Weitere mögliche Risikofaktoren

Bezüglich der übrigen untersuchten Faktoren (ethnische Herkunft, bisherige ART-Erfahrung, CDC-Klasse, Patientenalter, Zellzahlen, Viruslast) zeigen sich abgesehen von der Viruslast die gleichen Tendenzen wie schon bei der Untersuchung der HSR-Verdachtsfälle und sind teilweise deutlicher ausgeprägt. Dennoch erreicht keiner der genannten Faktoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

3.2.3 HLA-B57

In der Kohorte der 233 Patienten, die in Bonn auf ABC eingestellt wurden, wurde in 35 Fällen (15%) die Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen beendet, in 25 Fällen (10,1%) erfolgte der Abbruch sogar innerhalb der ersten 6 Wochen. Bei 19 Patienten (8,2%) wurde die Therapie bei Verdacht auf HSR beendet; 17 (7,3%) wurden auch retrospektiv als mögliche HSR eingestuft.

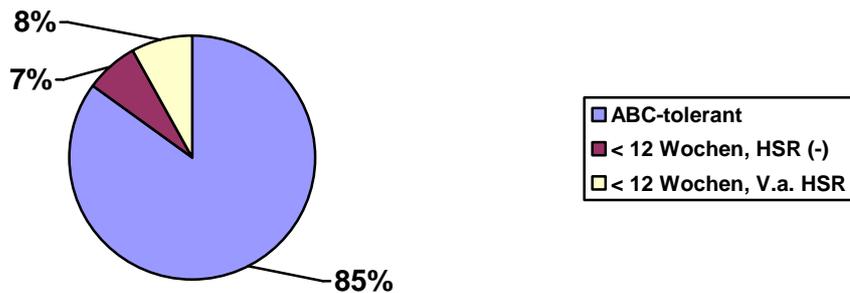


Abbildung 1: Frühzeitige Therapieabbrüche im Bonner Kollektiv

Bei 203 Patienten des Gesamtkollektivs konnte der HLA-Status ermittelt werden (s. Abb. 2). Von den 17 Patienten mit möglicher HSR wurden 16 typisiert, 7 der 16 (43,8%) waren HLA-B57-positiv. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer möglichen HSR erfüllten 12 (5,2% der Gesamtpopulation) einschließlich der 7 HLA-B57-positiven Patienten die Kriterien für eine wahrscheinliche HSR. Somit waren 7 der 12 Patienten (58,3%) mit wahrscheinlicher HSR HLA-B57-positiv.

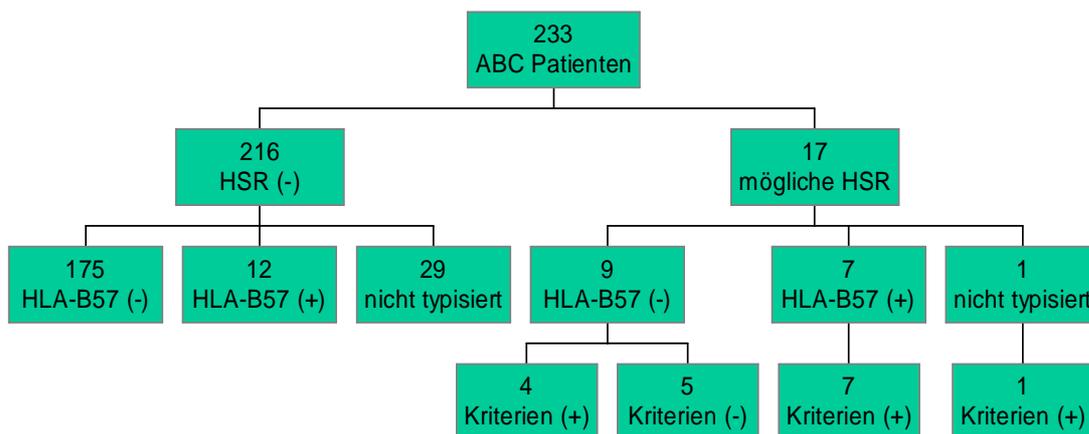


Abbildung 2: Das Bonner Kollektiv im Überblick

Neun von 17 Patienten (52,9%) mit einer möglichen HSR hatten einen negativen HLA-B57-Status. Obwohl eine Hypersensitivitätsreaktion als Abbruchursache dokumentiert wurde, erfüllten 5 dieser Patienten die HSR-Kriterien nicht. Es erschien daher unwahrscheinlich, dass bei diesen

Patienten tatsächlich eine Hypersensitivitätsreaktion aufgetreten ist. Somit besaßen nur 4 von 12 (33,3%) mit wahrscheinlicher HSR einen negativen HLA-B57-Status.

Auf der anderen Seite muss bemerkt werden, dass bei 12 Patienten (5,2% des Gesamtkollektivs) trotz positiven HLA-B57-Status keine Hypersensitivitätsreaktion aufgetreten ist.

Betrachtet man lediglich die typisierten Patienten (s. Abb. 3), so wurde die Therapie bei 16 von 203 (7,9%) unter HSR-Verdacht abgebrochen. Von diesen 16 Patienten erfüllten 11 (5,4% der Gesamtpopulation) die Kriterien für eine wahrscheinliche HSR. Ein Screening bezüglich des HLA-Status hätte bei einer Odds Ratio von 11,3 ($p < 0,001$) eine **Sensitivität** von **43,8%** (entspricht 7/16) und eine **Spezifität** von **93,6%** (entspricht 175/187) erbracht.

Bei Annahme einer Vortestinzidenz von 8% (bzw. 5%, vgl. Rauch et al., 2006) erreicht der positiv prädiktive Wert 37,2% (bzw. 26,4%), der negativ prädiktive Wert 95,0% (bzw. 96,9%).

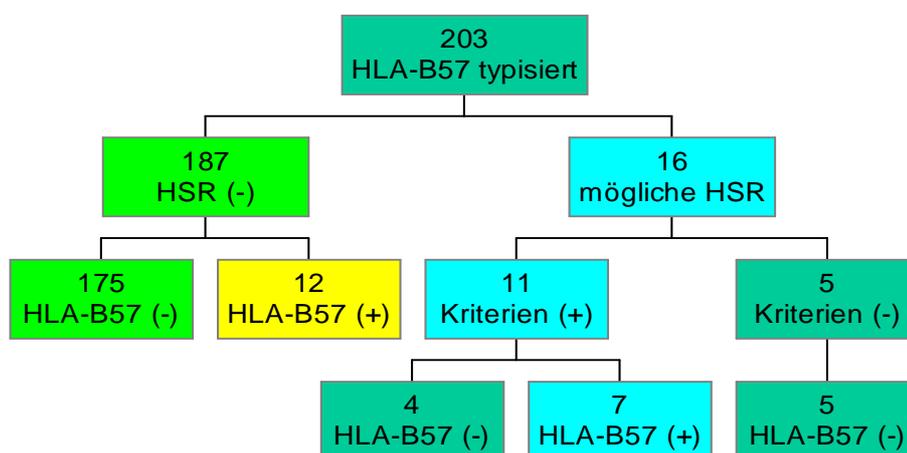


Abbildung 3: Die typisierten Patienten des Bonner Kollektivs und ihr HLA-Status in Abhängigkeit von der Abacavir-Toleranz

Hätte man ABC den HLA-B57-positiven Patienten vorenthalten, so wäre die **Inzidenz** der Hypersensitivitätsreaktion in diesem Kollektiv von **7,9%** (16 von 203, s. Abb. 3) auf **4,9%** (9 von 184, s. Abb. 4) reduziert worden. Auf der anderen Seite hätte man **5,9%** dieser Population (12 von 203, s. Abb. 3 und 4) den Zugang zur Abacavir-Medikation **unnötigerweise verwehrt**.

Betrachtet man nun nur diejenigen Fälle, in denen die Kriterien für eine Hypersensitivitätsreaktion erfüllt wurden (die wahrscheinlichen HSR), so steigt die **Sensitivität** des HLA-B57-Screenings auf **63,6%** (entspricht 7/11, s. Abb. 3) mit einer Odds Ratio von 26,3 und $p < 0,001$. Die **Hypersensitivitätsrate** wäre durch den Test im Bonner Kollektiv von **5,4%** (11 von 203, s. Abb. 3) auf **2,2%** (4 von 184, s. Abb. 4) gesenkt worden. Bei Annahme einer Vortestinzidenz von 8% (bzw. 5%, s.o.) steigt der positiv prädiktive Wert auf 48,8% (bzw. 34,9%), der negativ prädiktive Wert auf 96,7% (bzw. 98%) an.

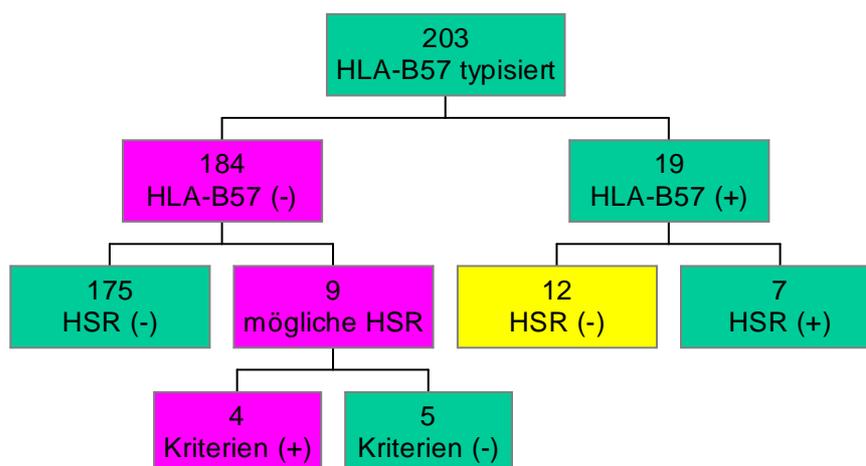


Abbildung 4: Die typisierten Patienten des Bonner Kollektivs und ihre Abacavir-Toleranz in Abhängigkeit vom HLA-Status

Wie bereits unter 3.2.1 und 3.2.2 aufgeführt, erhält man ähnliche Daten bezüglich der Odds Ratio (bzw. des relativen Risikos) von HLA-B57-positiven Patienten, wenn man jeweils nur die Gruppe der Patienten mit Verdacht auf bzw. mit wahrscheinlicher HSR mit der Kontrollgruppe vergleicht. Bei dieser Betrachtung werden alle Patienten, die ohne Verdacht auf HSR vor Abschluss der 12. Woche die ABC-Therapie beendet haben, ausgeschlossen. Ebenso wenig gehen bei der auf wahrscheinlichen HSR-Fällen beruhenden Berechnung des relativen Risikos diejenigen HSR-Verdachtsfälle ein, die nicht die Kriterien einer wahrscheinlichen HSR erfüllen. In diesem Fall erhält man bezüglich HLA-B57 für die Betrachtung der Verdachtsfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Odds Ratio von 14,1 (statt 11,3) und bei Betrachtung der wahrscheinlichen Fälle im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Odds Ratio von 31,7 (statt 26,3).

3.2.4 HLA-B37

Der HLA-Marker B37 zeigte im Bonner Kollektiv eine deutlich geringere Prävalenz als HLA-B57. Von den 203 typisierten Patienten des Gesamtkollektivs waren lediglich 7 HLA-B37-positiv (3,4%), während 9,4% einen positiven HLA-B57-Status aufwiesen. Von den 17 Patienten mit möglicher Hypersensitivitätsreaktion wurden 16 typisiert, 2 der 16 (12,5%) waren HLA-B37-positiv. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer möglichen HSR erfüllten 12 (5,2% der Gesamtpopulation) einschließlich der 2 HLA-B37-positiven Patienten die Kriterien für eine wahrscheinliche HSR. 2 der 12 Patienten (16,7%) mit wahrscheinlicher HSR waren somit HLA-B37-positiv. 14 von 17 Patienten (82,4%) mit einer möglichen und 9 von 12 Patienten (75%) mit einer wahrscheinlichen Hypersensitivitätsreaktion hatten jedoch einen negativen HLA-B57-Status.

Auf der anderen Seite muss bemerkt werden, dass bei nur 5 Patienten trotz positiven HLA-B37-Status keine Hypersensitivitätsreaktion aufgetreten ist (2,1% des Gesamtkollektivs).

Betrachtet man lediglich die typisierten Patienten, so hätte ein Screening auf HLA-B37 nur eine Sensitivität von 12,5%, jedoch eine Spezifität von 97,3 % erbracht (Odds Ratio 5,2, $p = 0,061$). Hätte man ABC den HLA-B37-positiven Patienten vorenthalten, so wäre die Inzidenz der Hypersensitivitätsreaktion in diesem Kollektiv kaum gesunken (von 7,9% auf 7,1%). Man hätte jedoch auch im Vergleich zum HLA-B57-Screening einem deutlich geringeren Prozentsatz der Population unnötigerweise den Zugang zur Abacavir-Medikation verwehrt (2,5% statt 5,9%). Bei Annahme einer Vortestinzidenz von 8% (bzw. 5%, s.o.) erreicht der positiv prädiktive Wert hier 28,9% (bzw. 19,8%), der negativ prädiktive Wert 92,7% (bzw. 95,5%).

Betrachtet man nun nur diejenigen Fälle, in denen die Kriterien für eine HSR erfüllt wurden (die wahrscheinlichen Hypersensitivitätsreaktionen), so steigt die Sensitivität des HLA-B37-Screenings auf 18,2% an (Odds Ratio 8,3, $p = 0,019$) und die Hypersensitivitätsrate wäre durch den Test im Bonner Kollektiv von 5,4% auf 4,6% gesenkt worden.

Bei Annahme einer Vortestinzidenz von 8% (bzw. 5%) erreicht der positiv prädiktive Wert hier 37,8% (bzw. 26,9%), der negativ prädiktive Wert 93,2% (bzw. 95,8%).

Wie bereits unter 3.2.1 und 3.2.2 aufgeführt, erhält man ähnliche Daten bezüglich der Odds Ratio (bzw. des relativen Risikos) von HLA-B37-positiven Patienten, wenn man jeweils nur die Gruppe der Patienten mit Verdacht auf bzw. wahrscheinlicher HSR mit der Kontrollgruppe vergleicht.

In diesem Fall ergibt sich bezüglich des HLA-B37-Status für die Betrachtung der Verdachtsfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Odds Ratio von 4,8 (statt 5,2) und bei Betrachtung der wahrscheinlichen Fälle im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Odds Ratio von 7,4 (statt 8,3).

3.2.5 HLA-B-Typisierung

Welchen Vorteil bringt dann eine HLA-B-Typisierung samt Ausschluss aller HLA-B37 und -B57 (bzw. -B*5701) -positiven Patienten von der ABC-Medikation im Gegensatz zu einem „Schnelltest“ auf HLA-B57/58 (per Durchflusszytometrie) mit nachgeschalteter Typisierung nur der HLA-B57/58-positiven Patienten (Martin et al., 2006b)?

Bei Betrachtung der HSR-Verdachtsfälle haben Patienten mit positivem HLA-B37- und/oder HLA-B57-Status ein 10-fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten, die weder HLA-B37 noch -57-positiv sind ($p < 0,001$). Das relative Risiko steigt bei Untersuchung der wahrscheinlichen HSR-Fälle auf 27,5 an ($p < 0,001$). Wiederholt man diese Berechnungen mit der Gruppe der Verdachts- bzw. wahrscheinlichen Fälle im Vergleich zur Kontrollgruppe, so erhält man bei den Verdachtsfällen eine Odds Ratio von 11,3 ($p < 0,001$) und bei den wahrscheinlichen Fällen eine

Odds Ratio von 7,6 ($p = 0,002$). Vergleicht man diese Zahlen mit denen für HLA-B57 alleine, so steigt die Odds Ratio als Näherung für das relative Risiko durch Hinzunehmen des HLA-B37-Status kaum an bzw. fällt beim Vergleich der wahrscheinlichen Fälle mit der Kontrollgruppe sogar ab. Die Sensitivität des Screenings auf HLA-B57 steigt jedoch in Kombination mit HLA-B37 merklich an. Diese beträgt bei Betrachtung der Verdachtsfälle 50% (im Vgl. zu 43,8%) und bei Betrachtung der wahrscheinlichen Fälle 72,7% (im Vgl. zu 63,6%). Die Inzidenz der Hypersensitivitätsreaktion wäre in diesem Kollektiv einmal von 7,9 auf 4,5% (statt 4,9%) und einmal von 5,4 auf 1,7% (statt 2,2%) gesenkt worden. Auf der anderen Seite sinkt jedoch auch die Spezifität des Screenings (auf 90,9 bzw. 91,1%) und 8,4% der Patienten des Gesamtkollektivs wäre Abacavir fälschlicherweise vorenthalten worden.

Bei Annahme einer Vortestinzidenz von 8% (bzw. 5%) erreicht der positiv prädiktive Wert bei Betrachtung der Verdachtsfälle 32,4% (bzw. 22,5%), der negativ prädiktive Wert 95,4% (bzw. 97,2%). Bei Betrachtung der wahrscheinlichen Fälle erreicht der positiv prädiktive Wert 41,7% (bzw. 30,2%), der negativ prädiktive Wert 97,5% (bzw. 98,4%).

Die Tabelle 14 gibt die Odds Ratio sowie die Testgütekriterien für ein Screening auf HLA-B37, -B57 sowie HLA-B37 und -B57 an.

Tabelle 14: Odds Ratio und Testgütekriterien eines HLA-Screenings vor Einsatz von ABC

	OR	p	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW bei Vortestinzidenz v. 0,08	PPW bei Vortestinzidenz v. 0,05	NPW bei Vortestinzidenz v. 0,08	NPW bei Vortestinzidenz v. 0,05	OR mit Kontrollgruppe	p mit Kontrollgruppe
Screening auf B57 V.a. HSR	11,3	< 0,001	43,8	93,6	37,2	26,4	95,0	96,9	14,1	< 0,001
Screening auf B57 wahrscheinliche HSR	26,3	< 0,001	63,6	93,8	48,8	34,9	96,7	98,0	31,7	< 0,001
Screening auf B37 V.a. HSR	5,2	0,061	12,5	97,3	28,9	19,8	92,7	95,5	4,8	0,076
Screening auf B37 wahrscheinliche HSR	8,3	0,019	18,2	97,4	37,8	26,9	93,2	95,8	7,4	0,027
Screening auf B37 \wedge B57 V.a. HSR	10,0	< 0,001	50,0	90,9	32,4	22,5	95,4	97,2	11,3	< 0,001
Screening auf B37 \wedge B57 wahrscheinliche HSR	27,5	< 0,001	72,7	91,1	41,7	30,2	97,5	98,4	7,6	0,002

Tabelle 15 gibt die Senkung der HSR-Inzidenz im Bonner Kollektiv wieder, wenn man den Patienten mit positivem HLA-B57- bzw. -B37-Status den Zugang zu ABC verwehrt hätte.

Tabelle 15: Retrospektiv angenommene Senkung der Hypersensitivitätsrate durch vorhergehendes HLA-Screening sowie Rate der fälschlicherweise von der ABC-Therapie ausgeschlossenen Patienten

	Vortest-Inzidenz (%)	Nachtest-Inzidenz (%)	fälschlich ausgeschlossen (%)
V.a. HSR Screening auf B57	7,9	4,9	5,9
V.a. HSR Screening auf B37	7,9	7,1	2,5
V.a. HSR Screening auf B37 \wedge B57	7,9	4,5	8,4
wahrscheinliche HSR Screening auf B57	5,4	2,2	5,9
wahrscheinliche HSR Screening auf B37	5,4	4,6	2,5
wahrscheinliche HSR Screening auf B37 \wedge B57	5,4	1,7	8,4

3.3 Symptomatik der Hypersensitivitätsreaktion

3.3.1 Klinische Symptomatik im Überblick

Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit dargestellt, wurden in der Vergangenheit über die in 2.1 aufgeführten, die ABC-HSR definierenden Symptome hinaus einige weitere klinische Symptome und Laborveränderungen im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion beobachtet.

Tabelle 16 gibt die klinische Symptomatik der Bonner Patienten mit Verdacht auf eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion wieder (n = 17).

Am häufigsten traten konstitutionelle Symptome auf (ca.70%), gefolgt von Exanthem, Fieber und gastrointestinalen Symptomen, die jeweils in knapp 60% der Fälle zu finden waren. Neurologische Symptome zeigten sich mit 47,1% überraschend oft; das häufigste Symptom in diesem Komplex waren jedoch Kopfschmerzen, die auch als konstitutionelles Symptom gewertet werden könnten. Respiratorische Symptome traten nur in einem knappen Drittel der Fälle auf.

Tabelle 16: Klinische Symptomatik der Bonner Patienten mit Verdacht auf eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion; fragliche Symptomatik in Klammern

Symptomkomplex	Anzahl	%	Einzel symptom	Anzahl	Bemerkungen
Anaphylaktische Reaktion	2	11,8	Tachykardie	1	stationäre
			Hypotension	1	Aufnahme nötig
Exanthem	10 (11)	58,8 (64,7)			1x fraglich
Fieber	10 (12)	58,8 (70,6)			2x fraglich bei Vaginal-/Flankenabszess
GIT-Symptom	10	58,8	Übelkeit/Erbrechen	6	
			Diarrhoe	3	
			Oberbauchschmerzen	2	
Respiratorische Symptome	5 (7)	29,4 (41,2)	trockener Husten/Hustenreiz	5	1x mit Tachypnoe
			Rhinitis	2	jedoch bei bekannter Pollinosis und chronischer Rhinitis
Konstitutionelle Symptome	12	70,6	Abgeschlagenheit	9	
			Arthralgien, Myalgien	7	1x Rhabdomyolyse bei Reexposition!
Neurologische Symptome	8 (9)	47,1 (52,9)	Kopfschmerzen	8	
			Nackensteife	2	
			Verschwommensehen	1	
			Hautkribbeln	1	
			Konzentrations- und Koordinationsstörungen	1	eher EFV ursächlich
Stomatitis / Konjunktivitis	2 (4)	11,8 (23,5)			1x vorbestehende Soorösophagitis, 1x chronische Konjunktivitis
Lymphknotenschwellungen	2 (4)	11,8 (23,5)	zervikal	2(3)	1x vorbestehend
			abdominell	0(1)	1x vorbestehend
Ödem / Urtikaria	3	17,6			

3.3.2 Klinische Symptomatik: wahrscheinliche und fragliche Fälle

Die Tabellen 17 und 18 geben das Verteilungsmuster der Symptome in der Gruppe der Patienten mit einer wahrscheinlichen im Vergleich zu den Patienten mit einer fraglichen HSR wieder.

Tabelle 17: Klinische Symptomatik der Bonner Patienten mit einer wahrscheinlichen Hypersensitivitätsreaktion; fragliche Symptomatik in Klammern

Symptomkomplex	Anzahl	%	Einzel symptom	Anzahl	Bemerkungen
Anaphylaktische Reaktion	2	16,7	Tachykardie	1	stationäre
			Hypotension	1	Aufnahme nötig
Exanthem	8	66,7			
Fieber	8 (9)	66,7 (75,0)			1x fraglich bei Vaginalabszess
GIT-Symptom	8	66,7	Übelkeit/Erbrechen	5	
			Diarrhoe	2	
			Oberbauchschmerzen	2	
Respiratorische Symptome	4 (5)	33,3 (41,7)	trockener Husten/Hustenreiz	4	1x mit Tachypnoe
			Rhinitis	1	jedoch bei bekannter Pollinosis
Konstitutionelle Symptome	10	83,3	Abgeschlagenheit	7	
			Arthralgien, Myalgien	6	1x Rhabdomyolyse bei Reexposition!
Neurologische Symptome	7 (8)	58,3 (66,6)	Kopfschmerzen	7	
			Nackensteife	2	
			Verschwommensehen	1	
			Hautkribbeln	1	
			Konzentrations- und Koordinationsstörungen	1	eher EFV ursächlich
Stomatitis / Konjunktivitis	2	16,7	Stomatitis	2	
			Konjunktivitis	1	
Lymphknotenschwellungen	2	16,7	zervikal	2	
Ödem / Urtikaria	3	25	Ödem	2	
			Urtikaria	1	

Bei Betrachtung der wahrscheinlichen HSR-Fälle (n = 12) zeigt sich demnach eine ganz ähnliche Verteilung wie in der Gesamtgruppe der Patienten mit Verdacht auf HSR. Konstitutionelle

Symptome waren am häufigsten zu finden, gefolgt von Exanthem, Fieber und gastrointestinales Symptomen, die jeweils bei 2/3 der Bonner Patienten mit wahrscheinlicher Hypersensitivität auftraten. Respiratorische Symptome waren wiederum bei einem Drittel der Patienten vertreten. Alle Fälle von neu aufgetretenen Lymphknotenschwellungen, Stomatitis/Konjunktivitis, Ödemen sowie Kreislaufreaktionen wie Hypotension und Tachykardie zeigten sich in der Gruppe der Patienten, bei denen eine HSR auch retrospektiv als wahrscheinlich erschien.

Tabelle 18: Klinische Symptomatik der Bonner Patienten mit einer fraglichen Hypersensitivitätsreaktion; fragliche Symptomatik in Klammern

Symptomkomplex	Anzahl	%	Einzel symptom	Anzahl	Bemerkungen
Anaphylaktische Reaktion	0	0			
Exanthem	2 (3)	40 (60)			1x fraglich, da sehr flüchtig 1x nur Stirn
Fieber	2 (3)	40 (60)			1x fraglich bei Flankenabszess
GIT-Symptom	2	40	Diarrhoe	1	
			Übelkeit/Erbrechen	1	
Respiratorische Symptome	1 (2)	20 (40)	spastischer Husten, Halsschmerzen, Rhinitis	1	retrospektiv fraglich (nach Abbruch fortbestehend)
			Rhinitis	1	chronisch!
Konstitutionelle Symptome	1 (2)	20 (40)	schwere Beine	1	bei Depression
			Schüttelfrost	1	
Neurologische Symptome	1	20	Kopfschmerzen	1	
Stomatitis / Konjunktivitis	0 (2)	0 (40)			1x vorbestehende Soorösophagitis, 1x chronische Konjunktivitis
Lymphknotenschwellungen	0 (2)	0 (40)	zervikal/ abdominell	1/1	vorbestehend
Ödem / Urtikaria	0	0			

In der Gruppe der Patienten mit einer (retrospektiv) fraglichen HSR (n = 5) sind alle Symptomgruppen in geringerem Prozentsatz vertreten. Des Weiteren fällt auf, dass konstitutionelle Symptome seltener und neu aufgetretene Lymphknotenschwellungen, Stomatitis, Konjunktivitis sowie Kreislaufreaktionen gar nicht auftraten.

Diese fünf „fraglichen“ Fälle sollen im Folgenden näher betrachtet werden:

- 1) Bei einer 34jährigen Patientin im Stadium A3 traten ein Exanthem und respiratorische Symptome in Form von Husten, Halsschmerzen und Rhinitis auf. Es zeigten sich weder gastrointestinale, noch neurologische oder konstitutionelle Symptome, die Patientin fieberte nicht. Als sich die Patientin in der Ambulanz vorstellte, war das Exanthem offensichtlich bereits abgeklungen, der spastische Husten hingegen bestand auch noch vier Tage nach selbstständigem Absetzen von Abacavir. Des Weiteren traten die Symptome bereits 5 Tage nach Beginn der ABC-Medikation auf.
- 2) Bei einem 23jährigen Patienten traten zwar in Form von Fieber und Diarrhoe ebenso Symptome aus zwei der zuvor aufgeführten Symptomenkomplexe auf, der Patient litt jedoch an einer vorbekannten somatoformen Störung. Außerdem befand sich der Patient nicht in der Stadt und berichtete telefonisch von zwei Hautpickelchen, die sich deutlich verschlimmert hätten. Die Tatsache, dass sich die erhobenen Befunde nicht objektivieren ließen, lässt die Diagnose einer Hypersensitivitätsreaktion in der Zusammenschau mit der psychischen Vorerkrankung als fraglich erscheinen.
- 3) Ein weiterer 39jähriger Patient entwickelte bereits nach 2 Tagen, also überdurchschnittlich früh, Fieber und ein Exanthem. Ferner litt er unter einer vorbestehenden Stomatitis und abdominellen Lymphknotenvergrößerungen. Das Exanthem war punktförmig, multilokulär und schließlich konfluierend über den gesamten Körper verteilt, außerdem stark juckend. Sowohl für das Fieber als auch für das Exanthem gab es jedoch wahrscheinlichere Ursachen, da der Patient bei einem Abszess der Flankenregion stationär lag und Cotrimoxazol erhielt, das nicht selten ein Arzneimittelexanthem verursacht. Außerdem waren Proteaseinhibitoren zeitgleich zu Abacavir angesetzt worden.
- 4) Ein 54jähriger Patient im Stadium C3 der Erkrankung entwickelte unter Abacavir Fieber und konstitutionelle Symptome in Form schwerer Beine. Der Patient litt jedoch außerdem an einer reaktiven Depression, die eine durchaus mögliche Alternativursache für die konstitutionellen Symptome darstellt und die Diagnose der ABC-HSR allein aufgrund des Fiebers fraglich macht.
- 5) Ein letzter 37jähriger Patient im Stadium C3 entwickelte gastrointestinale und konstitutionelle Symptome, des Weiteren zeigte sich ein auf die Stirn beschränktes Exanthem. Der Patient litt an einer vorbestehenden chronischen Rhinitis und chronischen Konjunktivitis. Ein derart beschränktes Exanthem ist nicht typisch für die ABC-HSR. Ferner könnten sich die neu aufgetretenen Symptome auch auf die gleichzeitige Toxoplasmosetherapie mit Pyrimethamin (GIT-Symptome), Folsäure (GIT-Symptome, allergische Reaktionen, Schlafstörungen, Erregungszustände, Depression) und Cotrimoxazol (GIT-Symptome, Exanthem, Schwindel, Benommenheit, Stomatitis, Konjunktivitis) zurückführen lassen.

3.3.3 Klinische Symptomatik: die Reexpositionsreaktion

Im Kollektiv der 233 Patienten, die in Bonn auf Abacavir eingestellt wurden, wurde die Therapie bei 19 Patienten mit Verdacht auf eine Hypersensitivitätsreaktion abgebrochen. Bei zwei dieser Patienten war der klinische Verlauf wenig typisch und es wurde unter engmaschiger Betreuung ein Reexpositionsversuch gewagt, der bei beiden Patienten ohne Folgen blieb. Unter der Annahme, dass eine Reexposition bei Hypersensitivität auf Abacavir zu einer eher schwereren, lebensbedrohlichen Reaktion führt, ist eine ABC-HSR bei diesen beiden Patienten nahezu ausgeschlossen. Fünf weitere Patienten erfüllen retrospektiv die Kriterien einer ABC-HSR nicht, eine solche Reaktion kann bei ihnen jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In der Gruppe der Patienten mit einer wahrscheinlichen ABC-HSR (n = 12) wurden drei Patienten reexponiert. Bei zwei dieser Patienten lagen bereits viele Resistenzen vor und man erhoffte sich ein Ansprechen auf Abacavir. Bei dem dritten Patienten wagte man eine Reexposition, da Fieber und Schüttelfrost im Rahmen der ersten Exposition auf einer mit Penicillin therapierten Infektion nach Zahnextraktion hätten beruhen können. Alle drei Patienten zeigten innerhalb von Stunden die bereits bekannten sowie weitere Symptome. Eine Hypersensitivität gegenüber Abacavir lag bei ihnen mit Sicherheit vor.

Tabelle 19 gibt die Symptomatik der drei definitiven Fälle bei der Erst- sowie bei der Reexposition wieder.

Tabelle 19: Klinische Symptomatik der Bonner Patienten mit einer ABC-HSR bei Reexposition

Patient	Grund für Reexposition	Symptomkomplex	Erstexposition	Reexposition
Nr.1	limitierte Therapieoptionen	Anaphylaktische Reaktion:	nein	Tachykardie
		Exanthem:	nein	ja
		Fieber:	ja	ja
		GIT-Symptome:	Diarrhoe	Abdominelle Beschwerden
		Konstitutionelle Symptome:	nein	Rhabdomyolyse!
		Neurologische Symptome:	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen

Patient	Grund für Reexposition	Symptomkomplex	Erstexposition	Reexposition
Nr. 2	limitierte Therapieoptionen	Fieber:	ja	ja
		GIT-Symptome:	nein	Übelkeit/Erbrechen
		Konstitutionelle Symptome:	Gliederschmerzen	Krankheitsgefühl
		Neurologische Symptome:	Kopfschmerzen + Verschwommensehen	stärkste Kopfschmerzen
Nr. 3	während Erstexposition Infektion nach Zahnextraktion (+ Penicillin)	Exanthem:	bereits rezidivierend unter verschiedenen Vor-Therapien (+/- Penicillin)	nein
		Fieber:	ja	nein
		GIT-Symptome:	nein	Übelkeit
		Konstitutionelle Symptome:	Schüttelfrost	Gliederschmerzen
		Neurologische Symptome:	nein	Kopfschmerzen + Hautkribbeln

Es zeigt sich, dass die HSR im Rahmen der Reexposition bei dem einzelnen Patienten grundsätzlich mit einer ähnlichen Symptomatik einherging wie bei der Erstexposition. Darüber hinaus traten jedoch häufig weitere Symptome auf, die in zunehmenden Maße die systemische Beteiligung widerspiegeln. Die bereits zuvor aufgetretenen Beschwerden nahmen in ihrer Ausprägung zu. Des Weiteren setzte die Symptomatik bei den Bonner Patienten mit einer Reexpositions-HSR bereits innerhalb der ersten Stunden nach der ersten Reexpositionsgabe ein.

3.3.4 Der Abbruchzeitpunkt

Alle Patienten mit Verdacht auf HSR brachen ihre ABC-Therapie zwischen dem 2. und 32. Therapietag ab, der mediane Abbruchzeitpunkt lag bei 14 Tagen.

Die Patienten mit wahrscheinlicher HSR brachen ihre Therapie zwischen dem 9. und 32. Tag ab, ihre mediane Behandlungsdauer lag bei 15,5 Tagen. Drei dieser Patienten waren reexponiert worden (definitive Fälle), daher lag der Median der ABC-Einnahme bis zum erstmaligen Abbruch bei 15 Tagen.

3.3.5 Laborveränderungen

Um der Frage nachzugehen, ob mit der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir spezifische Laborwertveränderungen einhergehen, wurden die Werte verschiedener Laborparameter (s. 2.3.1.3.3 und 2.3.1.3.4) am Tag d0 mit den Werten an d-Abbruch mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests für verbundene Stichproben verglichen. Tabelle 20 gibt die Veränderung der untersuchten Laborwerte im Rahmen einer ABC-HSR wieder.

Tabelle 20: Vergleich der Mittelwerte einiger Laborwerte der Bonner Patienten mit Verdacht auf ABC-HSR zwischen Therapiebeginn und -abbruch sowie Signifikanz der Änderung

	Mittelwert an d0	Mittelwert an d-Abbruch	Signifikanz der Änderung
LDH (U/l)	217,47	333,00	0,012
Kreatinin (mg/dl)	1,19	1,90	0,013
CRP (mg/l)	4,71	39,63	0,068
BSG (mm/1h)	17,09	21,17	0,093
BSG (mm/2h)	33,36	41,50	0,116
Thrombozyten (G/l)	203,35	186,92	0,100
Laktat (mmol/l)	1,55	1,93	0,109
CK (U/l)	43,20	107,36	0,168
AST/GOT (U/l)	28,13	69,38	0,307
ALT/GPT (U/l)	45,94	80,23	0,363
Hämoglobin (g/dl)	13,82	14,19	0,421
Lymphozyten (%)	29,13	30,98	0,515
Monozyten (%)	7,35	6,81	0,515
GGT (U/l)	95,71	112,92	0,594
Neutrophile (%)	57,19	56,73	0,594
Eosinophile (%)	3,02	3,31	0,594
Basophile (%)	0,77	0,74	0,635
Leukozyten (G/l)	5,49	5,59	0,889
Bilirubin (mg/dl)	0,93	0,80	0,906

Es zeigen sich sowohl für den Kreatininwert als auch für die LDH signifikante Steigerungen im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir. Die Änderungen sämtlicher anderer Parameter erreichen nicht das vorgegebene Signifikanzniveau von 95%. Bei Betrachtung der Mittelwerte ergibt sich ferner eine deutliche Steigerung der Transaminasen, der Kreatinkinase sowie der Entzündungsparameter. Der CRP-Anstieg erfüllt dabei ein auf 90% herabgesetztes Signifikanzniveau.

4 Diskussion

4.1 Zugrundeliegende Methodik und Limitationen dieser Studie

Für die hier vorliegende Arbeit wurden die Krankenakten derjenigen Patienten der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn gesichtet, die in den Jahren zwischen 1997 und 2006 in Bonn auf den NRTI Abacavir eingestellt wurden.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, daher konnte für viele Patienten kein vollständiger Datensatz erhoben werden. So fehlen allein von 30 Patienten, d. h. knapp 13% des Gesamtkollektivs, die HLA-Typisierungen, da sie initial nicht durchgeführt wurden und von diesen Patienten kein Blut mehr entnommen werden konnte. Ferner wurden die klinischen Untersuchungen im Rahmen von Kontrollen und bei Therapieabbruch nicht nach einem festen Standardprotokoll durchgeführt. Andere Patienten wiederum hatten die ABC-Therapie auswärtig aufgrund von Symptomen selbstständig beendet, sich aber nicht zur klinischen Untersuchung und Blutentnahme vorgestellt.

Mit der retrospektiven Betrachtung gingen weitere Limitationen einher: Es gab keine Placebokontrolle, die Patienten konnten nicht randomisiert werden und die Kohorte war hinsichtlich einiger der untersuchten Risikofaktoren sehr homogen. Aussagen über die Situation in Populationen nicht-kaukasischer Abstammung mit einer anderen Prävalenz des Hauptrisikofaktors HLA-B57 sind daher kaum möglich. Darüber hinaus war die Erkrankung bei vielen Patienten der Kohorte bereits relativ weit fortgeschritten: Besonders in den ersten Jahren wurde Abacavir vor allem bei Patienten eingesetzt, die sich bereits im Stadium C3 nach CDC befanden. Nur bei einem geringen Prozentsatz der Kohorte fanden sich Helferzahlen von $> 500/\mu\text{l}$ und ein geringer Anteil des Kollektivs war ART-naiv. Dies schränkt die Aussagekraft der Betrachtung von Helferzahlen, Krankheitsstadium und bisheriger ART-Erfahrung als mögliche Risikofaktoren für eine ABC-HSR ein.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist die nicht durchgeführte Unterscheidung von HLA-B*5701, -B*5702 und -B*5703, wobei lediglich HLA-B*5701 mit dem Auftreten einer ABC-HSR assoziiert ist. Dies fällt jedoch aufgrund der ethnischen Homogenität der Kohorte und der geringen Verbreitung von HLA-B*5702 und -B*5703 unter Kaukasiern kaum ins Gewicht.

Ferner hätte die Durchführung von epikutanen Reiztests der Sicherung der klinischen Diagnose gedient und die Sensitivität des HLA-Screenings gesteigert. Dabei hätte die Sicherung der klinischen Diagnose besonders zur Bestätigung der Annahme beitragen können, dass der gleichzeitige Therapiebeginn mit einem NNRTI oder einem PI einen Risikofaktor für die Erhebung eines HSR-Verdachtens, nicht aber für das Auftreten einer HSR darstellt.

Bezüglich der Analyse der Laborwertveränderungen im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir ist zu bemängeln, dass die Daten der Kontrollgruppe nicht ausgewertet wurden. Somit gibt es keine interne Vergleichsstudie, die sich mit Laborwertveränderungen unter Abacavir-Medikation ohne Hypersensitivität befasst. Man verließ sich auf die Herstellerinformationen zu den unter ABC-Therapie auftretenden Nebenwirkungen.

Zusammenfassend sind die größten Beschränkungen dieser Arbeit in der retrospektiven Analyse und der (ethnischen) Homogenität der untersuchten Kohorte zu sehen.

Erst vor Kurzem wurden die Ergebnisse des ersten prospektiven HLA-Screenings veröffentlicht, das die hohe Aussagekraft des Risikofaktors HLA-B*5701 bestätigt (Mallal et al., 2008). Aber auch in dieser Studie waren Rückschlüsse auf nicht-kaucasische Populationen aufgrund des hohen Kaukasieranteils erschwert.

4.2 Ursachen für das Absetzen

Von den 233 Bonner Patienten mit erstmaliger Abacavir-Medikation brachen 15% die Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen ab, gut die Hälfte mit Verdacht auf ABC-HSR. Der Verdacht auf eine Hypersensitivitätsreaktion ist somit mit Abstand die häufigste Ursache für die Beendigung einer Abacavir-Therapie in den ersten Wochen. Dies spiegelt zum einen die Furcht vor der potenziell lebensbedrohlichen Reaktion wider; bei 34,3% der frühen Therapieabbrüche ist aber auch retrospektiv die Diagnose einer Hypersensitivitätsreaktion wahrscheinlich und unterstreicht die Wichtigkeit einer engmaschigen Betreuung während der ersten Wochen der Einnahme.

In einer anderen Untersuchung wurden die Ursachen für die Beendigung einer ABC-Therapie innerhalb der ersten sechs Monate analysiert (Peyrière et al., 2003). Die Ergebnisse werden unseren Daten in Tabelle 21 gegenübergestellt.

Wie nicht anders zu erwarten, liegt die Zahl der Abbrüche bei Betrachtung über sechs Monate deutlich höher. Der Anteil der Abbrüche bei Verdacht auf HSR sinkt ebenfalls; dafür treten virologisches Versagen und Drug Holiday als Abbruchursachen auf, die bei einer Betrachtung über die ersten Wochen keine Rolle spielen. Trotz der unterschiedlichen Kollektivgrößen und Beobachtungszeiträume zeigen sich jedoch große Ähnlichkeiten in der Verteilung. Auch bei Betrachtung über einen längeren Zeitraum bleibt der Verdacht auf eine Hypersensitivitätsreaktion Abbruchursache Nr.1 bei der Therapie mit Abacavir.

Tabelle 21: Ursachen für einen frühzeitigen Abbruch der ABC-Therapie: Vergleich der Bonner Kohorte mit einem französischen Kollektiv (Peyrière et al., 2003).

Ursachen für Abbrüche	Abbruch ≤ 12 Wochen in Bonn in % (n = 35 ± 15% der Kohorte)	Abbruch ≤ 6 Monate in Montpellier in % (n = 113 ± 34,1% der Kohorte)
V.a. HSR	54,3	37,2
Wahrscheinliche HSR	34,3	keine Unterscheidung
Andere UEW	25,7	23,9
Non-Compliance	5,7	8,0
UEW/Non-Compliance	5,7	-
Virologisches Versagen	0	9,7
Drug Holiday	0	8,0
Tod	2,9	5,3
Andere	5,7	8,0

4.3 Risikofaktorenanalyse

Seitdem die ersten Hypersensitivitätsreaktionen im Rahmen der Zulassung von Abacavir in den Jahren 1998 (USA) / 1999 (Deutschland) bekannt wurden, werden mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer HSR analysiert. Im Laufe der letzten Jahre wurden einige prägnante und in weiteren Studien nachvollziehbare Zusammenhänge aufgedeckt, andere wiederum zeigten sich nur in bestimmten Kohorten und waren in anderen Studien nicht mehr nachweisbar.

Bereits in der ersten Risikofaktorenanalyse zu Hypersensitivitätsreaktionen auf Abacavir konnte herausgestellt werden, dass dunkelhäutige Patienten afrikanischer Abstammung ein geringeres Risiko für das Auftreten einer ABC-HSR aufweisen (Symonds et al., 2002). Diese retrospektive Untersuchung schloss verschiedene – randomisierte wie einarmige – Studien ein. 3,7% der insgesamt 5332 untersuchten Patienten hatten eine HSR entwickelt, jedoch variierte die ABC-HSR-Inzidenz je nach Studie zwischen 0 und 14%. Bei der zunächst durchgeführten univariaten Analyse (individueller prädiktiver Wert jedes Faktors) konnten einige demographische und klinische Charakteristika herausgearbeitet werden, die das Auftreten einer HSR zu beeinflussen schienen (Abweichung von OR = 1 mit $p \leq 0,1$), so z. B. die ethnische Herkunft (kaukasische Abstammung = RF), das Geschlecht (weiblich = RF), die CDC-Klasse (CDC A + B = RF, geringeres Risiko bei CDC C), vorherige ART-Erfahrung (ART-naiv = RF) und die gleichzeitige Einnahme von NNRTIs (= RF). Diese Subpopulationen wiesen jedoch alle Hypersensitivitätsraten zwischen 3 und 6% auf (entsprechend der Schwankungsbreite zwischen den Studien), die Assoziationen erreichten keine statistische Signifikanz. In der multivariaten Analyse jedoch, in der der unabhängige prädiktive Wert jedes potenziellen Risikofaktors

berechnet und mögliche Risikofaktoren schrittweise selektioniert wurden, konnte neben der afrikanischen Abstammung die vorherige ART-Erfahrung als prognostischer Faktor herausgearbeitet werden: Beide reduzierten das Hypersensitivitätsrisiko. Die gleichzeitige Einnahme von NNRTIs als Risikofaktor zeigte sich zunächst auch in der multivariaten Analyse. Diese Assoziation basierte jedoch allein auf einer Studie (die eine ABC-HSR von 14% aufwies) und konnte bei Ausschluss dieser nicht mehr nachgewiesen werden. Aufgrund der hohen Rate von kutanen Reaktionen bei der Einnahme von NNRTIs ist das Verwechslungspotenzial sehr hoch und somit ein Zusammenhang zwischen der Dokumentation einer ABC-HSR und der gleichzeitigen Einnahme von NNRTIs durchaus möglich.

Eine weitere Risikofaktorenanalyse stellte im univariaten Vergleich folgende mögliche Risikofaktoren heraus: „weiße Rasse“, geringes Körpergewicht, geringer BMI, höhere CD8+-Zellzahl und die gleichzeitige Einnahme von NNRTIs bzw. NNRTIs und PIs (Easterbrook et al., 2003). Ferner schienen die ABC-hypersensitiven Patienten im Schnitt geringere CD4+-Zellzahlen und eine höhere Viruslast aufzuweisen, dieser Trend erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In der multivariaten Analyse erreichten lediglich die Risikofaktoren „weiße Rasse“ und höhere CD8+-Zellzahl das vorgegebene Signifikanzniveau von 95%. Bezüglich Alter, Geschlecht, eigener/familiärer Prädisposition für Allergien, aber auch ART-Erfahrung konnte keinerlei Assoziation festgestellt werden. Im Gegensatz zu der ersten Analyse wurden hier geringere Fallzahlen untersucht, für diese lagen allerdings vollständigere Datensätze vor und ein Teil der Patienten wurde prospektiv verfolgt. Unterschiede in den Ergebnissen können daher sowohl auf den unterschiedlichen Patientenzahlen beruhen als auch im Studiendesign begründet sein. Während die erste Analyse alle Patienten einschloss, die bis zu dem betreffenden Zeitpunkt Abacavir erhalten hatten und zu denen man Datenmaterial sammeln konnte (welches teilweise unvollständig und nicht standardisiert war), handelte es sich bei der zweiten Untersuchung um ausgewählte Kollektive, deren Daten standardisiert erfasst wurden.

4.3.1 Kaukasische Abstammung

Die Frage, ob kaukasische Abstammung unabhängig von der höheren Prävalenz des 57.1-Urhaplotyps (s.u.) einen Risikofaktor für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir darstellt, ist noch nicht endgültig geklärt – die ethnische Herkunft als prognostischer Faktor für das Auftreten einer HSR gilt jedoch als wahrscheinlich und wurde in mehreren Studien herausgearbeitet (Cutrell et al., 2004; Easterbrook et al., 2003; Symonds et al., 2002).

In unserer Analyse zeigt sich ebenfalls eine höhere Inzidenz der Hypersensitivitätsreaktion unter den Kaukasiern (8,1% versus 3,2%), der Zusammenhang erreicht jedoch nicht die hier geforderte

Signifikanz von 95%. Eine Ursache hierfür mag darin liegen, dass im Bonner Kollektiv der Anteil von Patienten afrikanischer Abstammung geringer ist als in den Populationen, die den anderen Risikofaktoranalysen zugrunde lagen (13,1% versus 85% Kaukasier). Weitere ethnische Gruppen wie z. B. Asiaten sind dabei gar nicht vertreten.

4.3.2 Alter

In keiner der bisher durchgeführten Analysen ebenso wenig wie im Bonner Kollektiv konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem ABC-HSR-Risiko hergestellt werden.

4.3.3 Geschlecht

Während eine Analyse keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir aufzeigen konnte, war bei einer anderen Untersuchung ausschließlich im univariaten Vergleich eine Assoziation zu sehen (Easterbrook et al., 2003; Symonds et al., 2002). In einer weiteren Analyse schien aber weibliches Geschlecht eindeutig einen Risikofaktor für das Auftreten einer ABC-HSR darzustellen (Cutrell et al., 2004). Dabei lag das Signifikanzniveau in manchen Analysen bei 95%, in anderen hingegen nur bei 90%.

In unserer Analyse zeigte sich ebenfalls ein höherer Anteil an Hypersensitivitätsreaktionen beim weiblichen Geschlecht. Statistische Signifikanz erreicht dieser Zusammenhang jedoch nur dann, wenn alle Faktoren vorneweg in das Modell eingeschlossen (und somit Kreuzeffekte zugelassen) werden oder aber, wenn das Signifikanzniveau auf 90% reduziert wird.

Des Weiteren muss bedacht werden, dass Frauen möglicherweise aufmerksamer bezüglich des Auftretens von Symptomen sind. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Einführung und Benutzung des standardisierten ABC-HSR-Falldokumentationsformulars, das die Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Symptome steigert, einen starken prognostischen Faktor für die Dokumentation einer HSR darstellt (Cutrell et al., 2004).

4.3.4 Körpergewicht/BMI

In einer Risikofaktorenanalyse schienen im univariaten Vergleich ein geringeres Körpergewicht und ein geringerer BMI mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer HSR assoziiert zu sein (Easterbrook et al., 2003). In der multivariaten Analyse zeigte sich in der Gruppe der

Hypersensitiven nur ein Trend zu geringerem Gewicht, ein geringerer BMI als Risikofaktor erreichte keinerlei statistische Signifikanz.

Aufgrund der breiten Streuung beider Parameter unter den Verdachtsfällen wurde in unsere Risikofaktorenanalyse weder das Körpergewicht noch der BMI einbezogen.

4.3.5 Erhöhte CD8+-Zellzahl bei Ansetzen von Abacavir

Wie bereits unter 1.6.3.3 dargelegt, wurde eine Beteiligung von CD8+-T-Zellen bei der Vermittlung der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir vermutet, als man in Hautläsionen von Patienten mit einem ABC-assoziierten Exanthem bzw. positivem Patch-Test (epikutaner Reiztest) eine Infiltration von CD8+-T-Zellen fand (Phillips et al., 2002). Gestärkt wurde diese Vermutung durch einen in einer Studie nachgewiesenen Zusammenhang zwischen erhöhten CD8+-Zellzahlen vor Beginn der ABC-Therapie und dem Auftreten einer HSR (Easterbrook et al., 2003).

Des Weiteren zeigten sich erhöhte TNF- α und IFN- γ -Konzentrationen nach ABC-Stimulation von Kulturen mononukleärer Blutzellen aus hypersensitiven Individuen (Martin et al., 2004a). Diese sprechen zum einen für eine durch T1-Zellen vermittelte Immunantwort, zum anderen konnten die TNF- α und IFN- γ -Konzentrationen durch CD8+-T-Zelldepletion, nicht jedoch durch Depletion der CD4+-T-Zellen gesenkt werden und erhärteten somit den Verdacht einer Beteiligung der CD8+-T-Zellen bei der Vermittlung der ABC-HSR.

In einer späteren Untersuchung wurden ABC-hypersensitive Patienten ebenso wie Kontrollen epikutanen Reiztests unterzogen und HLA-genotypisiert. In einem Proliferationsassay nach ABC-Stimulation mononukleärer Blutzellen zeigte sich bei der Mehrzahl der Reiztest-positiven Fälle eine CD8+-T-Zellproliferation, während sich die CD4+-T-Zahlen nicht unterschieden (Phillips et al., 2005).

Obwohl eine Beteiligung der CD8+-Zellpopulation an der Vermittlung der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir und hier insbesondere am Exanthem als gesichert gilt, zeigt sich im Bonner Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der CD8+-Zellen und dem Risiko für das Auftreten einer HSR; im Schnitt fanden sich jedoch bei den hypersensitiven Patienten vor Ansetzen von ABC eher niedrigere CD8+- sowie CD4+-Zellzahlen. Eine Ursache mag darin liegen, dass CD8+-Zellen als Reaktion auf eine Stimulation durch Abacavir proliferieren und besonders auf Hautniveau an der Ausbildung des Exanthems beteiligt sind, jedoch vor Abacavir-Exposition nicht in erhöhter Zahl in der Blutbahn zirkulieren. In diesem Zusammenhang wäre ein Vergleich der CD8+-Zellzahlen vor Ansetzen und zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs von Interesse. Diese Betrachtung war jedoch anhand des Bonner

Kollektivs nicht möglich, da zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs bei einem zu großen Teil der Fälle die Lymphozytenzahlen nicht innerhalb einer Woche bestimmt worden waren.

4.3.6 Erhöhte CD4+-Zellzahl bei Ansetzen von Abacavir

Obwohl man annehmen könnte, dass höhere CD4+-Zellzahlen als Zeichen eines noch bzw. wieder weitgehend funktionstüchtigen Immunsystems einen Risikofaktor für das Auftreten einer ABC-HSR darstellen, konnte in keiner Risikofaktorenanalyse ein Zusammenhang zwischen erhöhten CD4+-Zahlen und der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir hergestellt werden – im Gegenteil: In einer Analyse zeigte sich sogar ein Trend in Richtung niedrige CD4+-Zahlen bei ABC-hypersensitiven Patienten (Easterbrook et al., 2003).

Auch im Bonner Kollektiv hatten die hypersensitiven Patienten vor Ansetzen des Abacavirs im Schnitt niedrigere CD4+-Zellzahlen als die Patienten, die sich als ABC-tolerant erwiesen. Dieser Trend zeigte sich jedoch ebenfalls für die CD8+-Zellzahlen und erreicht keine statistische Signifikanz. Außerdem hatte der Großteil der Bonner Patienten vor Ansetzen von Abacavir eher niedrige Helferzahlen, nur ein äußerst geringer Anteil hatte CD4+-Zellzahlen von über 500/ μ l.

Im Gegensatz dazu erhöhen hohe CD4+-Zellzahlen bei Ansetzen von Nevirapin signifikant die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Hypersensitivitätsreaktion (Stern et al., 2003). Im Gegensatz zur ABC-HSR scheint bei der NVP-HSR eher die MHC-Klasse-II vermittelte Aktivierung von CD4+-Zellen (T-Helferzellen) eine Rolle zu spielen (Martin et al., 2004b).

4.3.7 CDC-Klasse

Ein Zusammenhang zwischen ABC-HSR-Risiko und Krankheitsstadium ergab sich bisher insofern, als eine fortgeschrittene Erkrankung (CDC C) die Wahrscheinlichkeit für eine Hypersensitivitätsreaktion zu senken schien (Cutrell et al., 2004; Symonds et al., 2002). Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch lediglich in der univariaten Analyse, Kreuzeffekte zwischen CDC-Klasse und ART-Erfahrung sind nicht auszuschließen.

Auch innerhalb des Bonner Kollektivs hatten die Patienten im Stadium B bzw. C der Erkrankung im Vergleich weniger HSR-Fälle zu verzeichnen als die asymptomatischen Patienten, eine statistisch signifikante Risikosteigerung lässt sich für diese Patienten jedoch nicht nachweisen.

Eine mögliche Erklärung für eine geringere HSR-Inzidenz in fortgeschrittenen Krankheitsstadien könnte darin bestehen, dass das Immunsystem im CDC-Stadium C bereits stark angegriffen und somit das Risiko einer immunvermittelten Hypersensitivitätsreaktion reduziert ist. Dagegen spricht jedoch, dass es sich bei der Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir

offensichtlich nicht um eine CD4+-T-Zell-vermittelte Reaktion handelt und die Zahl der CD8+-T-Zellen auch bei einer fortgeschrittenen HIV-Krankheit lange stabil bleibt.

4.3.8 ART-Naivität

Bisher konnte lediglich im Rahmen einer Risikofaktorenanalyse ein Zusammenhang zwischen ART-Naivität und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir hergestellt werden (Symonds et al., 2002).

Dieser Trend kann innerhalb des Bonner Kollektivs nicht bestätigt werden, im Gegenteil, hier scheinen eher ART-erfahrene Patienten ein höheres Risiko für eine HSR aufzuweisen. Diese Tendenz erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Des Weiteren war der Anteil ART-naiver Patienten in der Bonner Kohorte sehr gering.

4.3.9 Gleichzeitige Einnahme von NNRTIs

In der ersten Risikofaktorenanalyse zeigte sich sowohl im univariaten als auch im multivariaten Vergleich ein erhöhtes Hypersensitivitätsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von NNRTIs (Symonds et al., 2002). Dies überrascht insofern nicht, als sich aufgrund der ähnlichen Symptomatik der Hypersensitivitätsreaktionen auf NNRTIs bzw. Abacavir Differenzierungsschwierigkeiten ergeben. So tritt das Exanthem bei NNRTI-HSR typischerweise nach 7-10 Tagen auf und fällt somit in ein ähnliches Zeitfenster wie der Symptombeginn bei der ABC-HSR (Clay, 2002). Die scheinbare Assoziation zwischen gleichzeitiger Einnahme von NNRTIs und ABC-HSR beruhte jedoch allein auf dem Einfluss einer Studie. Diese Assoziation konnte in einer anderen Risikofaktorenanalyse nicht bestätigt werden (Easterbrook et al., 2003). Die unserer Arbeit zugrundeliegenden Daten konnten in dieser Hinsicht nicht sinnvoll ausgewertet werden, da nur während der ersten Zeit des ABC-Einsatzes NNRTIs gleichzeitig angesetzt wurden. In den letzten Jahren wurde dies aufgrund des möglichen Verwechslungspotenzials der Hypersensitivitätsreaktionen vermieden.

4.4 Der HLA-Status als Risikofaktor

4.4.1 Der 57.1-Urhaplotyp

Die Suche

Folgende Beobachtungen führten zu der Annahme, dass genetische Faktoren das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir beeinflussen:

Zunächst fiel auf, dass eine ABC-HSR fast immer innerhalb der ersten Wochen der Einnahme auftritt. Wird Abacavir 6 Wochen gut vertragen, ist das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion in der Folgezeit unwahrscheinlich.

Zweitens zeigte sich eine höhere Inzidenz der ABC-HSR in Patienten kaukasischer Abstammung im Vergleich zu dunkelhäutigen Patienten afrikanischer Abstammung und es wurde über den Fall einer familiären Prädisposition berichtet (Peyrière et al., 2001; Symonds et al., 2002).

Drittens war eine Präsentation von Medikamenten und ihren Metaboliten durch genetisch variierende Proteine des MHC-Systems bereits bei anderen Multisystem-Hypersensitivitätsreaktionen postuliert worden. Dabei muss beachtet werden, dass gerade im Bereich der MHC-Gene ein Ungleichgewicht der Rekombination besteht („linkage disequilibrium“), sodass bestimmte Allelkombinationen, sogenannte „Stamm-“ oder „Ur-Haplotypen“ über Generationen vererbt werden.

Auf der Suche nach einem Zusammenhang zwischen bestimmten MHC-Allelen und Hypersensitivität auf Abacavir konnte 2002 nahezu zeitgleich durch eine australische und eine amerikanische Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels mit einer genetischen Empfänglichkeit für das Auftreten der ABC-HSR assoziiert ist (Hetherington et al., 2002; Mallal et al., 2002).

In der ersten australischen Analyse von 200 Patienten, die auf Abacavir eingestellt wurden, war HLA-B57 in 78% (= Sensitivität) der ABC-hypersensitiven Patienten zu finden, jedoch nur in 3% der ABC-toleranten (Spezifität = 97%). Es ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 74% bei einem negativ prädiktiven Wert von 98% (OR=117) (Mallal et al., 2002).

Die HLA-B-Allele gehören dem MHC-I-System an, dessen Genprodukte den zytotoxischen T-Zellen als Oberflächenmoleküle gebundene Antigene präsentieren. Durch das Aufdecken der Assoziation von HLA-B*5701 mit dem Auftreten einer ABC-HSR wurde somit die bereits zuvor vermutete Beteiligung von CD8⁺-T-Zellen an der Vermittlung der ABC-HSR untermauert.

Das HLA-B*5701-Allel gehört zum 57.1-Urhaplotyp und ist für diesen haplospezifisch. Im Gegensatz dazu findet sich das HLA-DR7-Allel sowohl beim 57.1- als auch beim 47.1 und 13.1-Haplotyp. In Kombination mit dem HLA-DQ3-Allel ist es jedoch spezifisch für den 57.1-

Urhaplotyp, sodass die Kombination dieser beiden Marker wiederum stark mit dem Auftreten einer ABC-HSR assoziiert ist. Die Kombination von HLA-B*5701, HLA-DR7 und HLA-DQ3 wies in der australischen Studie mit 100% den höchsten positiv prädiktiven Wert für das Auftreten einer ABC-HSR auf (negativ prädiktiver Wert 97%). Die Kombination dieser 3 Marker des 57.1-Urhaplotyps war in 72% der ABC-Hypersensitiven zu finden (\triangleq Sensitivität), jedoch in keinem ABC-toleranten Patienten (Spezifität = 100%, OR = 822) (Mallal et al., 2002). Hätte man Abacavir denjenigen Patienten vorenthalten, die die Kombination dieser 3 Marker aufwiesen, so hätte dies die Inzidenz der ABC-HSR innerhalb der australischen Kohorte von 9 auf 2,5% gesenkt. Es entstand die Idee eines genetischen Screenings auf Abacavir-Hypersensitivität, das das Auftreten der Reaktion vermindern sollte.

Bereits in die zweite australische Analyse wurden 48 Patienten integriert, die prospektiv einer HLA-Typisierung unterzogen wurden (Martin et al., 2004a). Den HLA-B*5701-positiven Individuen wurde der Zugang zu Abacavir verwehrt. Die bereits eingeschlossenen Patienten wurden außerdem reevaluiert; dabei wurden alle Patienten, die die Kriterien einer Hypersensitivitätsreaktion nicht sicher erfüllten, einem Epikutantest unterzogen. Im Ergebnis stiegen Sensitivität und Spezifität des HLA-B*5701-Screenings auf 94% bzw. 98%, positiv und negativ prädiktiver Wert erreichten 81 bzw. 99%.

Statistik

In dem amerikanischen Kollektiv betrug hingegen die Sensitivität sowohl für HLA-B57 als auch für HLA-B*5701 nur 46% bei Betrachtung aller Fälle und 55% bei alleiniger Betrachtung der Kaukasier (Hetherington et al., 2002). Die Spezifität erreichte bezüglich HLA-B57 96,5% bei Betrachtung des Gesamtkollektivs und 97% unter den Kaukasiern, bezüglich HLA-B*5701 betrug sie in beiden Fällen 99%.

Die Ursachen für die deutlichen Unterschiede zwischen dem australischen und dem amerikanischen Kollektiv bezüglich der Testgütekriterien sind u. a. im Studiendesign zu suchen:

Die Patienten der australischen Kohorte stammten aus nur einem Zentrum, die Kohorte war mit nahezu 90% Kaukasiern ethnisch sehr homogen und aufgrund des Studiendesigns war der Anteil der hypersensitiven Patienten deutlich geringer (9% \triangleq Prävalenz in der Gesamtpopulation). Außerdem wurden die eingeschlossenen Patienten nach Studieneinschluss regelmäßig standardisiert befragt und untersucht. In den ergänzenden Arbeiten mit Integration erster prospektiver HLA-Typisierungen wurden des Weiteren unklare Fälle einem epikutanen Reiztest unterzogen und so die Anzahl falsch-positiver Fälle gesenkt (Martin et al., 2004a; Rauch et al., 2006).

Das amerikanische Kollektiv umfasste nordamerikanische Patienten, die aus der GSK-Datenbasis für klinische Studien als Fall-Kontroll-Studie zusammengestellt wurden. Kaukasier stellten 74% der Patienten, 14% waren Amerikaner afrikanischer Abstammung und 11% Hispanoamerikaner, 42% des Gesamtkollektivs bestand aus ABC-hypersensitiven Patienten.

In der vor Kurzem veröffentlichten, ersten doppelblind randomisierten Mehrzentrumsstudie (PREDICT-1) ergab sich in der Kontrollgruppe (retrospektives Screening) für eine klinisch diagnostizierte ABC-HSR wiederum nur eine Sensitivität von 45,5%, während die Sensitivität des HLA-Screenings für eine klinisch diagnostizierte und dann immunologisch per Reiztest gesicherte HSR 100% betrug (Mallal et al., 2008). Entsprechend betrug die klinische HSR-Rate im prospektiven Screeningarm nur 3,4% im Vergleich zu 7,8% im Kontrollarm. Es wird angenommen, dass es sich bei den übrigen, nicht immunologisch bestätigten Fällen (3,4%) um falsch-positive Diagnosen handelt, somit der negativ prädiktive Wert des prospektiven Screenings 100% beträgt. Unterstützt wird diese Annahme durch Doppelblindstudien, in denen auch unter den nicht mit Abacavir behandelten Patienten in 2-7% der Fälle eine HSR dokumentiert wurde (DeJesus et al., 2004; Gulick et al., 2006; Staszewski et al., 2001).

Innerhalb des Bonner Kollektivs hätte ein HLA-Screening eine Sensitivität von 43,8% und eine Spezifität von 93,6% gezeigt. Bei einer Vortestinzidenz von 8% hätten positiv bzw. negativ prädiktiver Wert 37,2% bzw. 95,0% betragen und die Inzidenz der HSR wäre von 7,9% auf 4,9% reduziert worden. Betrachtet man nun nur diejenigen Fälle, in denen die Kriterien für eine HSR erfüllt wurden, so beträgt die Sensitivität des HLA-B57-Screenings innerhalb des Bonner Kollektivs 63,6% und die HSR-Rate wäre durch den Test im Bonner Kollektiv von 5,4% auf 2,2% gesenkt worden. Im Vergleich zur ersten australischen Studie zeigt sich auch im Bonner Kollektiv eine geringere Sensitivität des HLA-B57-Markers. Die Sensitivität für einen HSR-Verdacht stimmt jedoch nahezu mit der Sensitivität im Kontrollarm der PREDICT-1-Studie überein, in dem eine HSR klinisch, ohne Zuhilfenahme festgelegter Kriterien diagnostiziert wurde und das HLA-Screening retrospektiv erfolgte (Mallal et al., 2008.).

Eine Hauptursache für die beobachteten Sensitivitätsunterschiede zeigt sich bereits anhand unserer statistischen Daten: Je nachdem, wie die Definition einer HSR erfolgt – ob man die Ersteinschätzung des behandelnden Arztes (oder sogar des Patienten, der ABC in Eigenregie abgesetzt hat) zugrunde legt (Verdacht auf HSR) oder festgelegte Kriterien (wahrscheinliche HSR) – bewegt sich die Sensitivität des Screenings im Bonner Beispiel zwischen 43,8 und 63,6%! Weitere Ursachen sind im Studiendesign und möglicherweise auch in echten genetischen Populationsunterschieden zu suchen. Der Einfluss des Studiendesigns erfolgt dabei nicht nur über die pro- oder retrospektive Betrachtung, über die ethnische Diversität, über die Vollständigkeit der Datensätze und die Definitionskriterien sondern auch über die „Verblindung“: Für die geringe

Sensitivität des HLA-Screenings bezüglich einer klinisch diagnostizierten HSR wurde in der PREDICT-1-Studie (s.o.) der aufgrund des doppelblinden Studiendesigns relativ hohe Anteil falsch-positiver HSR-Diagnosen unter den HLA-B57-Negativen verantwortlich gemacht (Mallal et al., 2008). Dementsprechend scheint der Einfluss der Populationsunterschiede eher in der unterschiedlichen HLA-B*5701-Prävalenz zu bestehen als darin, dass HLA-B*5701 in manchen Populationen nicht an der Vermittlung der ABC-HSR beteiligt ist. Die „wahre“ Sensitivität des HLA-B57-Screenings für das Auftreten einer „sicheren“, immunologisch bestätigten ABC-HSR wird demnach bei 100% angenommen. Die Spezifität des Markers erreicht hingegen aufgrund des in jeder Kohorte vorhandenen Anteils HLA-B57-positiver, aber ABC-toleranter Menschen nie 100%. Dabei dient die klinische Diagnose als bester Schätzer für die Spezifität, sie ist der immunologischen Diagnose bei der Identifikation der ABC-toleranten Patienten überlegen (Mallal et al., 2008).

Das Vorhandensein von HLA-B*5701 scheint somit zumindest unter Kaukasiern eine notwendige, jedoch keine hinreichende Bedingung für das Auftreten einer ABC-HSR zu sein.

Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft

Bereits im Rahmen der ersten Analyse der australischen Kohorte fiel auf, dass alle HSR-Fälle bei Patienten kaukasischer Abstammung aufgetreten waren. Auch fanden sich die Marker HLA-B*5701 und/oder HLA-DR7 nur bei Kaukasiern (Mallal et al., 2002). Die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Patienten war jedoch kaukasischer Abstammung, sodass der Zusammenhang ebenso wie bei der vorliegenden Untersuchung des Bonner Patientenkollektivs statistisch nicht verwertbar war. Andere Untersuchungen haben sich bereits der Verteilung der MHC-Allele in verschiedenen Bevölkerungsgruppen gewidmet (Balakrishnan et al., 1996; Cao et al., 2001; Nolan et al., 2003a; Williams et al., 2001): Der 57.1 Urhaplotyp findet sich zwar in den meisten Populationen, bei Kaukasiern ist er jedoch mit 5-8% durchschnittlich am häufigsten vertreten. Die Häufigkeit variiert zwischen <1% bei Japanern, Chinesen und in Subsahara-Afrika, und bis zu 15% in manchen indischen Subpopulationen kaukasischer Abstammung. Dies bietet eine Erklärung für die regional unterschiedlichen HSR-Raten im Rahmen der ABC-Therapie.

In einer zweiten Analyse des amerikanischen Kollektivs wurden GSK-Daten zusammengefasst, die auf verschiedenen klinischen Studien mit dem Ziel der Identifikation potenzieller genetischer Marker der ABC-HSR beruhten (Hughes et al., 2004a). Auch hier zeigte sich im Vergleich zur australischen Kohorte eine geringere und breit gestreute Sensitivität von 48-60% unter den Kaukasiern und 20-22% unter den Hispanoamerikanern. 5 der 8 Marker aus der HLA-B-Region, die sich in einer ersten Studie als ABC-HSR-assoziiert erwiesen hatten, konnten für die kaukasische Subpopulation bestätigt werden. In der hispanischen Subpopulation konnte neben

HLA-B57 lediglich für den Marker MICA (MHC class 1 polypeptide-related sequence A) ein Zusammenhang zur HSR hergestellt werden. Innerhalb der afrikanischen Subpopulation zeigte sich zwar ein Zusammenhang zwischen dem TNF- α -308A-Promotorpolymorphismus und dem Auftreten einer ABC-HSR, jedoch keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem HLA-B*5701-Allel und der ABC-HSR. Somit schien die Präsenz des HLA-B*5701-Allels in der afrikanischstämmigen Bevölkerung – unabhängig von der geringeren Prävalenz dieses Genotyps – keine HSR zu vermitteln. Während bei Kaukasiern Produkte anderer Genloci sowie nicht genetische Faktoren das Auftreten einer ABC-HSR mit beeinflussen, wurde ihnen in anderen Populationen eine dominierende Rolle zugeschrieben.

Die jüngsten Ergebnisse der PREDICT-1-Studie und einer retrospektiven amerikanischen Fall-Kontroll-Studie widersprechen dieser Annahme (Mallal et al., 2008; Saag et al, 2008). In der Fall-Kontroll-Studie erreichte die Sensitivität des Screenings für eine immunologisch gesicherte HSR unter Kaukasiern ebenso wie unter den Patienten afrikanischer Abstammung 100%, während die Sensitivität für eine klinisch diagnostizierte HSR nur 44% bzw. 14% betrug (Saag et al, 2008). Die geringere Sensitivität des Markers in Populationen geringer HLA-B*5701-Prävalenz beruht demnach auf einem noch höheren Anteil falsch-positiver klinischer Diagnosen.

Zur endgültigen Klärung dieser Frage stehen prospektive Studien mit größeren Fallzahlen in Populationen mit einem nicht dominierenden Kaukasieranteil weiterhin aus. Eine der wesentlichen Restriktionen des Markers HLA-B*5701 liegt demnach in seiner – noch – beschränkten klinischen Anwendbarkeit in Abhängigkeit von der ethnischen Zusammensetzung einer Population.

In unserer Untersuchung der Bonner Patienten wurde keine weitere Differenzierung des HLA-B57-Markers in HLA-B*5701, -B*5702 und -B*5703 durchgeführt. Dies war insofern möglich, als die Kohorte zu 85% kaukasischer Abstammung war. Es konnte daher bei den HLA-B57-positiven Patienten angenommen werden, dass es sich um HLA-B*5701 handelte. Auch hier zeigte sich die bereits erwähnte unterschiedliche Verteilung des MHC-Allels in verschiedenen Bevölkerungsgruppen: 3,8% der Bonner Patienten afrikanischer Abstammung waren HLA-B*57-positiv im Gegensatz zu 10,3% der Patienten kaukasischer Abstammung (9,4% der Gesamtpopulation). Im Gegensatz zur amerikanischen Analyse kann jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass das HLA-B*5701-Allel in der afrikanischen Subpopulation nicht mit dem Auftreten einer ABC-HSR assoziiert ist: Von 26 typisierten Patienten afrikanischer Abstammung war eine Patientin HLA-B*57-positiv; diese entwickelte als einzige eine HSR. Da diese Patientin ebenso gut HLA-B*5702 oder -B*5703-positiv sein könnte, lassen unsere Daten keine Aussage zur Assoziation zwischen dem Auftreten von HLA-B*5701 und Hypersensitivitätsreaktionen bei Afrikanern zu.

Der Test – Screening: ob und wenn ja, wie?

Ein genetischer Test auf HLA-B*5701 vor Einsatz von Abacavir ist zumindest in der kaukasischen Subpopulation sinnvoll:

1. hat sich HLA-B*5701 als Marker mit hohen positiv und negativ prädiktiven Werten gezeigt,
2. sind relativ große Patientenzahlen betroffen,
3. ist die ABC-HSR mit einer erheblichen Morbidität und sogar Mortalität verbunden und
4. ist Abacavir – von der HSR abgesehen – ein gut verträgliches, wenig toxisches Medikament.

In einer Analyse der australischen Kohorte wurde allein aufgrund des retrospektiven Ausschlusses HLA-B*5701-positiver Patienten eine Senkung der ABC-HSR-Inzidenz von 7,3 auf 0,4% angenommen - bei 1,6% Patienten, die fälschlicherweise kein Abacavir einnehmen durften (Nolan et al., 2003a). Der protektive Effekt des genetischen Screenings wurde für diese Kohorte anschließend in einer prospektiven Studie bestätigt: Die Inzidenz der ABC-HSR konnte von 8% auf 2% aller Patienten und auf 0% der HLA-B*5701-negativen Patienten gesenkt werden (Rauch et al., 2006). Ferner sank durch Einführung des prospektiven Screenings auch die Zahl der Therapieabbrüche aufgrund von Symptomen, die den Kriterien einer ABC-HSR nicht genügten, von 8,5 auf 4%. Dies offenbart den psychologischen Sicherheitsfaktor, den ein solches Screening mit sich bringt. Der Wert dieses Tests wurde in größerem Rahmen durch die bereits vorgestellte PREDICT-1-Studie belegt (Mallal et al., 2008).

Wie bereits angesprochen wäre die Inzidenz im Bonner Kollektiv entsprechend der retrospektiven Berechnung durch das HLA-Screening von 7,9 auf 4,9% bzw. von 5,4 auf 2,2% gesenkt worden. Die geringere Absenkung der Inzidenz in der Bonner Kohorte liegt teilweise in dem retrospektiven Studiendesign begründet: Unklare Fälle konnten nicht reevaluiert werden, es herrschte Unwissenheit um den HLA-Status. Auch wurden die fraglichen Fälle im Bonner Kollektiv nicht einem epikutanen Reiztest unterzogen.

Eingeschränkt wird die Aussagekraft der australischen Studien wie auch dieser Untersuchung durch den überwiegenden Anteil kaukasischer Männer. Zur Einschätzung der klinischen Implikationen eines Screenings in ethnisch diversen Populationen sind daher weitere prospektive Studien notwendig. Solange darf die Abwesenheit von HLA-B*5701, insbesondere bei Patienten nicht-kaukasischer Abstammung, keine herabgesetzte Aufmerksamkeit zur Folge haben – auch bei HLA-B*5701-negativen Patienten sollte zunächst die Klinik über eine weitere Einnahme entscheiden!

Kritik an einem Test auf HLA-B*5701 zielt neben der in manchen Populationen geringen Sensitivität des Markers vor allem auf dessen Kosten und die Durchführbarkeit ab. Das HLA-B*5701-Gen musste bisher mit genetischen Methoden nachgewiesen werden, da serologische Methoden lediglich den Nachweis von HLA-B17 und die Unterscheidung dieses Markers in seine Subtypen HLA-B57 und HLA-B58 erlauben – nicht jedoch die weitere Differenzierung des HLA-B57-Allels (Nolan et al., 2003a). Dieses kann nur aufgrund DNA-basierter Methoden weiter in HLA-B*5701, HLA-B*5702 und HLA-B*5703 differenziert werden. Dabei ist lediglich HLA-B*5701 mit dem Auftreten einer ABC-HSR assoziiert, während die anderen Allele zu falsch-positiven Ergebnissen führen könnten. Auf der anderen Seite sind HLA-B*5702 und HLA-B*5703 insbesondere bei den Zulu (2% bzw. 4%) zu finden, während beide Marker so gut wie gar nicht in Populationen kaukasischer Abstammung vertreten sind. Einer weiten Verbreitung des Screenings stand bisher entgegen, dass die HLA-Typisierung nur in bestimmten Laboren durchgeführt werden kann und relativ kostenintensiv ist. Es wurde daher ein alternatives Protokoll erdacht, welches diese Bedenken aus dem Weg räumt (Martin et al., 2006b): Mithilfe monoklonaler B17-Antikörper wurde per Durchflusszytometrie die HLA-B57/58-Subpopulation detektiert. Bei HLA-B57/58-positiven Patienten wurde anschließend eine HLA-Typisierung durchgeführt. Dabei wurde die kostenintensivere Sequenzierung durch eine PCR-Typisierung mit sequenzspezifischen Primern ersetzt (Martin et al., 2005). Die Methode kann in die normalen Arbeitsgänge eines Labors, das auch zytometrisch T-Helfer-Zellzahlen bestimmt, integriert werden und ist sehr kosteneffizient. HLA-Typisierungen müssten in einer kaukasischen Kohorte dann nur noch in rund 10% der Fälle erfolgen und in Populationen afrikanischer Abstammung ist ein noch geringerer Anteil HLA-B57/58-positiver Patienten zu erwarten.

Unabhängig von diesen Bemühungen konnte eine britische Studie die Kosteneffektivität des prospektiven HLA-B*5701-Screenings belegen (Hughes et al., 2004b).

Der bereits 2002 entwickelte epikutane Reiztest zur Identifizierung hypersensitiver Individuen stellt derzeit keine Alternative zu genetischen bzw. serologischen Tests im Sinne einer Screening-Methode dar, da er nur bei bereits durch ABC-Exposition „geprägten“ Patienten anwendbar ist, somit einer weiteren Analyse fraglicher Verdachtsfälle dient (Phillips et al., 2002; Phillips et al., 2005). Er hat sich in der westaustralischen und kanadischen HIV-Kohorte als ein hochspezifischer Indikator für HLA-B*5701-assoziierte ABC-HSR erwiesen: Es konnte gezeigt werden, dass Reiztest-positive Patienten im Median 2 Jahre nach dem ursprünglichen Test immer noch positiv reagierten, der Test somit dauerhaft ist (Phillips et al., 2005). Des Weiteren zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Reiztest und genetischen Markern: 6 von 7 im Reiztest positiven Patienten waren sowohl HLA-B*5701- als auch Hsp70-Hom M493T-positiv, lediglich ein Patient wies allein das HLA-B*5701-Allel auf. Eine der 11 im Reiztest negativen Kontrollen

zeigte jedoch sowohl das HLA-B*5701- als auch das Hsp70-Hom M493T-Allel und stützt somit die Vorstellung, dass ein positiver HLA-B*5701-Status keine hinreichende Bedingung für das Auftreten einer ABC-HSR ist. Auch unter den Kaukasiern müssen weitere immunologische und/oder metabolische Faktoren an der Entstehung einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir beteiligt sein.

Wie könnte die Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir vermittelt werden?

Bereits in der ersten australischen Kohortenstudie wurde die Region, die mit der genetischen Empfänglichkeit für eine ABC-HSR assoziiert ist, weiter eingengt. Dazu wurde die Ausdehnung des nicht rekombinanten Haplotyps in ABC-Hypersensitiven und Kontrollen mithilfe verschiedener zentraler MHC-Marker des 57.1-Urhaplotyps untersucht (Mallal et al., 2002). Alle ABC-hypersensitiven Patienten besaßen den 57.1-Urhaplotyp zwischen den Markern C4A6 und HLA-Cw6. Diese Region schließt neben HLA-B*5701 als möglichen Vermittler der MHC-Klasse I vermittelten Antigenpräsentation eine Familie von Hitzeschockproteinen ein, die an der Antigenfaltung oder auch direkt immunstimulatorisch beteiligt sein könnten, sowie einen möglicherweise die Schwere des Hypersensitivitätssyndroms beeinflussenden Polymorphismus der TNF- α -Promotorregion (TNF- α -238A) (Hetherington et al., 2002; Mallal et al., 2002; Martin et al., 2004a). Die Kooperation von zwei oder mehr Genprodukten dieser Region bei der ABC-spezifischen Antigenerkennung durch das Immunsystem wurde postuliert. Dabei ist zu beachten, dass sich die verschiedenen HLA-B17-Subtypen, d. h. HLA-B*5701-5709 sowie HLA-B58 nur in wenigen Aminosäureresten im Bereich der C- und F-Tasche unterscheiden, die ihr unterschiedliches Peptidbindungsreservoir determinieren.

Mithilfe der Kartierung rekombinanter 57.1-Haplotypen von ABC-hypersensitiven und toleranten Patienten konnte eine mögliche, zwischen den Markern C4A6 und MEGT1 gelegene Suszeptibilitätsregion identifiziert werden, die nur bei ABC-Hypersensitiven zu finden war und das Hsp-Gencluster einschloss. Bei einer näheren Untersuchung dieser Kandidatenregion wurde neben HLA-B*5701 eine nichtsynonyme Nukleotidsubstitution gefunden, die den meisten ABC-hypersensitiven Fällen gemeinsam war (Martin et al., 2004a). Diese befindet sich an Position 493 des Hsp70-Hom-Gens und führt zu einem Austausch der Aminosäure Methionin durch Threonin. Bei Untersuchung der Gesamtkohorte auf diesen Polymorphismus fand sich dieser – ebenso wie das HLA-B*5701-Allel – in 94,4% der ABC-Hypersensitiven. Er war jedoch auch in 22,2% der ABC-toleranten Patienten (OR = 59,7) zu finden, während sich das HLA-B*5701-Allel nur in 1,7% der Kontrollen zeigte. Durch Kombination beider Marker konnte die Spezifität bis auf 99,6% gesteigert werden (OR = 3893).

Es wurde eine Hypothese entwickelt, nach der ABC oder seine Metabolite an der Haptenisierung endogener Peptide beteiligt sind und die Präsentation dieses „veränderten Selbst“ durch HLA-B*5701 zu einer starken CD8+-T-Zell-Reaktion führt. Ein Modell postuliert eine Interaktion der Genprodukte beider Loci, indem die Hsp70-Variante die HLA-B*5701-gebundene Präsentation ABC-spezifischer Immunogene erleichtert, möglicherweise durch eine direkte Rolle in der Beladung von HLA-B*5701 mit einem haptensierten Peptidsubstrat (Martin et al., 2004a; Martin et al., 2007). Neuere Untersuchungen zur Funktion der zu den genetischen Suszeptibilitätsloci gehörigen Proteine zeigten eine ABC-stimulierte, über die Signaltransduktionskaskaden des TLR2- und CD14-Rezeptors vermittelte subzelluläre Umverteilung von Hsp70 (Martin et al., 2007). Es wird postuliert, dass Umverteilung und Freisetzung von Hsp70 über eine positive Rückkopplungsschleife mit einer Immunstimulation und Reifung der Antigen-präsentierenden Zellen einhergeht. Diese präsentieren anschließend den CD8+-T-Zellen ABC-spezifische, HLA-B*5701-gebundene Liganden. Die Rolle von Hsp70 könnte dabei sowohl in der Kreuzpräsentation als auch in der Vermittlung eines Gefahrsignals bestehen.

Es bleibt zu klären, ob und inwiefern ein Zusammenhang zwischen der Funktion von HLA-B57 bei der Vermittlung der ABC-HSR und der bei HLA-B57-positiven Patienten verlangsamten Krankheitsprogression bestehen könnte (Altfeld et al., 2003 und 2006). Letztere beruht ebenfalls auf einer starken CD8+-Zellantwort, die im Rahmen der primären HIV1-Infektion einen niedrigeren viralen Setpoint zur Folge hat.

4.4.2 HLA-B37 und kombiniertes HLA-B57/B37-Screening

Ein Zusammenhang zwischen dem HLA-Marker B37 und dem Auftreten einer ABC-HSR war bislang nicht bekannt, das Allel ist jedoch bekanntermaßen mit einer erhöhten Psoriasiswahrscheinlichkeit assoziiert.

Zusammenfassend muss man sagen, dass ein Screening auf HLA-B37 nicht die finanziellen Mittel rechtfertigt, die man bei einer kompletten HLA-B-Typisierung im Vergleich zu der oben ausgeführten Durchflusszytometrie auf HLA-B57/58 aufwenden muss. Durch Ergänzung des Screenings um den Marker HLA-B37 wird die Sensitivität erhöht. Ferner steigt der negativ prädiktive Wert des Screenings und die Inzidenz der HSR wird bei Ausschluss der HLA-B57 sowie der HLA-B37-positiven Patienten von der ABC-Therapie weiter gesenkt. Eine Mitbetrachtung von HLA-B37 bringt somit mehr Sicherheit in der Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen, jedoch sinken Spezifität und positiv prädiktiver Vorhersagewert merklich und der Prozentsatz der Patienten, denen Abacavir fälschlicherweise vorenthalten wird, steigt weiter an. Andererseits liegt die Prävalenz von HLA-B37 in manchen indischen

Subpopulationen bei nahezu 15% im Vergleich zu rund 2% unter Kaukasiern und beispielweise 3,4% im Bonner Kollektiv (Cao et al., 2001; Crawford et al, 2001). Ein (zusätzliches) Screening auf HLA-B37 könnte daher in Populationen anderer ethnischer Zusammensetzung durch Steigerung der Sensitivität im Vergleich zum (alleinigen) HLA-B57-Screening einen wesentlich größeren Vorteil mit sich bringen.

4.5 Symptomatik der Hypersensitivitätsreaktion

4.5.1 Klinische Symptomatik

Die Tabelle 22 vergleicht orientierend die Verteilung der bei einem Verdacht auf Abacavir-Hypersensitivität aufgetretenen Symptome der Bonner Patienten mit den Daten eines durch GlaxoSmithKline zusammengestellten Kollektivs. Das GSK-Kollektiv umfasst die Daten von 1803 Hypersensitivitätsreaktionen aus aller Welt, die zwischen 1996 und 2000 aufgetreten sind (aus klinischen Studien, expanded-access-Programmen sowie Berichten nach Zulassung) (angelehnt an Table I aus Hetherington et al., 2001a).

Zur Vergleichbarkeit der Aufstellung wurden die Symptome der GSK-Studie an unsere Aufstellung angepasst (Zusammenfassung von Abgeschlagenheit, Myalgie und Arthralgie als konstitutionelle Symptome, Zusammenfassung von Husten, Dyspnoe und Erkältungssymptomen als respiratorische Symptome sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen als gastrointestinale Symptome). Dies ist bezüglich der Statistik problematisch, da es unweigerlich zu Symptomüberlappungen kommt. Die Häufigkeiten in den zusammengefassten Symptomenkomplexen der GSK-Gruppe sind daher niedriger anzusetzen. Um die Daten wirklich vergleichbar zu machen, müsste man auch die genauen Daten des GSK-Kollektivs kennen und beispielsweise wissen, bei wie vielen Patienten nur Diarrhoe und bei wie vielen sowohl Diarrhoe als auch Erbrechen aufgetreten sind. Zudem ist zu beachten, dass in der Arbeit von Hetherington nur diejenigen Symptome aufgelistet sind, die in mindestens 5% der Fälle auftraten. In der folgenden Auflistung zugrunde liegenden Tabelle fehlten daher die Symptome Tachykardie, Lymphknotenschwellungen, Urtikaria und Konjunktivitis. Des Weiteren wurden in der Kategorie „Neurologische Symptome“ nur Kopfschmerzen genannt. Die Tabelle 22 darf daher nur der Orientierung dienen.

Trotz dieser Einschränkung und der sehr viel kleineren Fallzahl zeigt sich überraschenderweise eine sehr ähnliche Symptomverteilung, die die Aussagekraft kleiner Kohortenstudien untermauert.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der klinischen Symptomatik der Bonner ABC-hypersensitiven Patienten mit dem GlaxoSmithKline Kollektiv

Symptom komplex	V.a. HSR Bonn (n = 17) (%)	Wahrscheinliche HSR Bonn (n = 12) (%)	GSK- Kollektiv (n = 1803) (%)
Hypotonie / Tachykardie	11,8	16,7	7 (nur Hypotonie)
Exanthem	58,8	66,7	66
Fieber	58,8	66,7	78
GIT-Symptom	58,8	66,7	81 (mit 46% Übelkeit/ Erbrechen, 22% Diarrhoe, 13% Bauchschmerzen)
Respiratorische Symptome	29,4	33,3	28 (mit 10% Husten, 12% Dyspnoe, 6% Pharyngitis)
Konstitutionelle Symptome	70,6	83,3	73 (mit 46% Unwohlsein/ Abgeschlagenheit, 27% Myalgie/Arthralgie)
Neurologische Symptome	47,1	58,3	23 (nur Kopfschmerzen)
Stomatitis / Konjunktivitis	11,8	16,7	5 (nur Stomatitis)
Lymphknotenschwellungen	11,8	16,7	nicht aufgeführt
Ödem / Urtikaria	17,6	25	8 (nur Ödem)

Häufigkeitsunterschiede sind bezüglich neurologischen Symptomen, Lymphknotenschwellungen und Ödem/Urtikaria anzunehmen, die jeweils in der Bonner Kohorte häufiger beobachtet wurden. Dies sind jedoch Symptome, die nicht zur Definition einer Hypersensitivitätsreaktion herangezogen werden während die Symptomgruppen, die eine ABC-HSR bedingen, in beiden Kollektiven sehr ähnlich verteilt sind. Anaphylaktische Reaktionen im Sinne von Hypotonie und/oder Tachykardie traten ebenfalls im Bonner Kollektiv häufiger auf. Dabei handelt es sich jedoch nicht um statistisch signifikante Unterschiede. Beide Patienten des Bonner Kollektivs, bei denen Kreislaufsymptome auftraten, mussten stationär aufgenommen werden. In einem Fall handelte es sich um einen schweren Verlauf einer HSR bei Reexposition.

Die Symptomatik einer HSR bei Reexposition war wie erwartet im Vergleich zur Erstexposition stärker ausgeprägt und trat innerhalb kurzer Zeit nach der ersten Gabe auf. Diese Beobachtung untermauert die Annahme, dass es sich bei der ABC-HSR um eine verzögerte Immunreaktion auf zellulärer Basis handelt und entsprechend geprimte Zellen für das rasche Wiederauftreten von Symptomen bei Reexposition sorgen.

Bemerkenswert ist, dass in der amerikanischen Kohorte ca. 5% der Fälle noch nach 12 Wochen auftraten, im Bonner Kollektiv trat hingegen der letzte HSR-Verdacht nach 32 Tagen auf.

4.5.2 Laborveränderungen

Im Rahmen der ABC-HSR veränderte Laborwerte betreffen nach bisherigen Untersuchungen zumeist die Transaminasen der Leber, die AP und die LDH (Clay, 2002; Easterbrook et al., 2003; Hetherington et al., 2001a; Hewitt, 2002). Des Weiteren können Leukopenie, Lymphozytopenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie auftreten. Serumkreatinin und CK sind seltener betroffen.

Interessanterweise zeigt sich im Bonner Kollektiv unter ABC-Medikation entgegen der erwarteten Häufigkeitsverteilung neben einer LDH- auch eine statistisch signifikante Kreatinin-Erhöhung bei den Patienten mit Verdacht auf eine ABC-HSR. Außerdem sanken die Thrombozytenzahlen, während das übrige Blutbild nahezu unverändert blieb. CK und Transaminasen ebenso wie serologische Entzündungsparameter stiegen bei Betrachtung der Mittelwerte deutlich an. Aufgrund der großen Streuung der erhobenen Werte und einer entsprechend hohen Standardabweichung erreichen diese Veränderungen jedoch nicht die hier geforderte Signifikanz. Lediglich das CRP erfüllt ein auf 90% erweitertes Signifikanzniveau.

Da nur für die Patienten mit Verdacht auf eine HSR alle Parameter erhoben wurden, lässt sich nicht sicher nachweisen, dass der Kreatinin- und der LDH-Anstieg Charakteristika der ABC-HSR darstellen. Solche Veränderungen der Laborwerte als direkte Nebenwirkung der ABC-Therapie sind jedoch bisher nicht bekannt und daher mit hoher Wahrscheinlichkeit der HSR zuzuordnen.

Das Ergebnis steht bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Laborwertveränderungen im Rahmen der ABC-HSR in einem gewissen Widerspruch zur bisherigen Literatur. Dieser kann man jedoch nicht entnehmen, welchen statistischen Auswertungen die Häufigkeitsangaben unterzogen wurden. Es fehlen prospektive Studien, die sich auch der Analyse des zeitlichen Zusammenhangs annehmen. Dabei stellt sich die Frage, ob bestimmte Laborveränderungen wie beispielsweise eine LDH-Erhöhung der eigentlichen Symptomatik vorausgehen und somit zumindest in fraglichen oder Hochrisikofällen als diagnostische Marker herangezogen werden können.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv alle Abacavir-Ersteinstellungen untersucht, die zwischen 1997 und 2006 in der Immunologischen Ambulanz der Bonner Universitätsklinik erfolgten. Bei Abacavir handelt es sich um einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor der HIV-1-Replikation, der in 4-8% der Fälle eine potenziell lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktion auslöst. Das Hauptaugenmerk lag auf der Analyse möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion. Ergänzt wurde diese durch eine Auswertung der mit der HSR einhergehenden klinischen Symptomatik und Laborwertveränderungen.

Bei 8,2% der 233 Patienten des Gesamtkollektivs wurde die Therapie bei Verdacht auf eine Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion abgebrochen, bei 7,3% bestand auch retrospektiv der Verdacht auf eine HSR, 5,2% erfüllten die zuvor festgelegten Kriterien. Die im Bonner Kollektiv im Rahmen einer ABC-HSR aufgetretenen Symptome stimmten weitgehend mit der in vorhergehenden Veröffentlichungen beschriebenen Symptomatik überein. Interessanterweise traten jedoch konstitutionelle Symptome mit 70-80% am häufigsten auf. Exanthem, Fieber und gastrointestinale Symptome folgten mit einem Auftreten in 60-70% der Fälle. Neurologische Symptome waren mit 47% der Verdachts- und 58% der wahrscheinlichen Fälle überraschend häufig vertreten, respiratorische Symptome traten in rund 30% der Fälle auf. Alle Fälle von Lymphknotenschwellungen, Stomatitis, Konjunktivitis, Ödemen sowie Kreislaufreaktionen wie Hypotension und Tachykardie waren in der Gruppe der Patienten zu finden, bei denen eine Hypersensitivitätsreaktion auch retrospektiv als wahrscheinlich erschien. Insgesamt unterstreicht dies die Schwierigkeiten der klinischen Diagnose einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir: Kein Symptom ist in besonderer Weise kennzeichnend, jedes einzelne der oben aufgeführten Symptome tritt regelmäßig im Rahmen der Grunderkrankung, bei Infektionen und als Nebenwirkung anderer Medikamente auf.

Die im Rahmen der Reexpositionsreaktion rasch wieder auftretende Symptomatik untermauert die Annahme einer zellulär vermittelten verzögerten Immunreaktion.

Veränderungen der Laborwerte zeigten sich in einer Erhöhung der Transaminasen, der CK, der LDH, des Kreatinins, des Laktats sowie der serologischen Entzündungsmarker. Die Thrombozyten fielen etwas ab, während Erythrozyten- und Leukozytenzahlen unerwartet stabil blieben. Lediglich die LDH- und die Kreatininerhöhung sind dabei statistisch signifikant.

Im Rahmen der Risikofaktorenanalyse der Verdachtsfälle erreicht im Bonner Kollektiv nur HLA-B57 das geforderte Signifikanzniveau von 95%. Ein positiver HLA-B57-Status erhöht hier das Risiko für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion um das 14,1 fache. Weitere Faktoren, die tendenziell das Risiko einer HSR steigern, sind HLA-B37, weibliches Geschlecht sowie kaukasische Abstammung. Dass diese Faktoren nicht das geforderte Signifikanzniveau erreichen, mag teilweise an dem hohen Anteil kaukasischer Männer im Bonner Kollektiv liegen.

Bei Betrachtung der wahrscheinlichen Hypersensitivitätsfälle führt das Vorhandensein von HLA-B57 zu einer Risikosteigerung um das 31,7fache, auch HLA-B37 erhöht innerhalb dieser Gruppe signifikant das Risiko (7,4fach). Weibliches Geschlecht und kaukasische Herkunft erreichen bei Ausblenden von Kreuzeffekten wiederum nicht ganz die geforderte Signifikanz, tendenziell ist das Risiko für das Auftreten einer HSR bei Frauen jedoch um das 5-10 fache erhöht.

Entgegen manchen bisherigen Untersuchungen zeigt sich im Bonner Kollektiv kein Einfluss der CD4+- oder CD-8-Zellzahlen auf das Auftreten einer HSR. Ebenso wie in vorhergehenden Analysen kann kein Zusammenhang zu Viruslast oder Patientenalter festgestellt werden. ART-Erfahrung und ein noch weitgehend intaktes Immunsystem scheinen das HSR-Risiko tendenziell zu erhöhen, das Signifikanzniveau liegt jedoch deutlich unter dem geforderten Wert.

Bei 203 Patienten des Bonner Gesamtkollektivs wurde der HLA-B-Status erhoben. Die Prävalenz von HLA-B57 liegt mit 9,4% des Gesamtkollektivs (und 10,3% der Bonner kaukasischer Abstammung) noch über der durchschnittlichen HLA-B57-Prävalenz unter Kaukasiern (5-8%). Bei Betrachtung aller Patienten waren 41,2% der Verdachtsfälle und 58,3% der wahrscheinlichen Hypersensitivitätsfälle HLA-B57-positiv. Die Sensitivität eines Screenings hätte 43,8% bzw. 63,6% betragen, die Spezifität hätte 93,6% bzw. 93,8% erreicht. Die Inzidenz der ABC-HSR wäre durch ein HLA-Screening vor Medikamenteneinsatz von 7,9% auf 4,9% bzw. von 5,4% auf 2,2% gesenkt worden. Dabei wäre 5,9% der Patienten die Abacavir-Therapie fälschlicherweise verwehrt worden. Trotz der im Vergleich zu manchen vorhergehenden Veröffentlichungen geringeren Sensitivität des Screenings im Bonner Kollektiv hätte es das Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen halbiert. In Anbetracht der potenziell lebensbedrohlichen Symptomatik ist der Benefit eines Screenings vor Einsatz von Abacavir in Populationen mit einem signifikanten Anteil HLA-B57-positiver Patienten nicht zu bestreiten. Dies wird durch die Entwicklung kostengünstiger und weit zu verbreitender Screeningverfahren unterstützt.

Abacavir-associated drug hypersensitivity is strongly associated with the human leukocyte antigen B-57 allele

N Tesch, M Vogel, JC Wasmuth, M Schulz, E Althausen, JK Rockstroh
Department of Medicine I, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Germany

Introduction

Abacavir (ABC) is a potent nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor of HIV-1 replication.

In approximately 8% of recipients abacavir therapy is associated with significant drug hypersensitivity. The hypersensitivity reaction (HSR) usually occurs within the first 6 weeks after initiation and is characterized by a systemic reaction. Symptoms tend to increase with each successive dose and the potentially life-threatening ABC-HSR recurs rapidly on rechallenge.

Genetic factors such as the HLA-B-57 allele are believed to confer susceptibility by influencing the immune response to the drug.

Objective

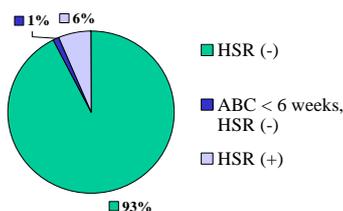
In a retrospective study we tried to assess the association between the HLA-B-57 allele and the emergence of a hypersensitivity reaction (HSR) under abacavir treatment in the Bonn HIV-cohort.

Methods

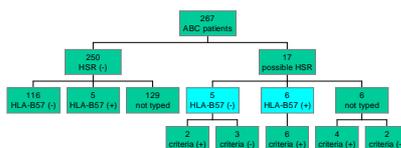
- All patients in the Bonn HIV-cohort who received ABC were assessed with regard to treatment outcome and adverse event development under newly initiated ABC therapy.
- A distinction had to be made between HSR initially documented as possible termination reason and probable HSR defined by the following clinical criteria:
 - anaphylactic reaction or b) ≥ 1 symptom from ≥ 2 of the following groups: rash, fever, constitutional symptoms, gastrointestinal symptoms, or respiratory symptoms
 - occurrence within the first 6 weeks of treatment
 - no symptom resolution on continued therapy
 - resolution within 72 hours after treatment discontinuation
 - no diagnosis of an alternative cause
 - no negative rechallenge
- In addition, HLA-B-57 status was determined, no further distinction between HLA-B-5701, 5702 or 5703 was made. As a limitation, skin patch testing to confirm ABC-HSR was not available in this retrospective analysis.

Results

6,4 % (n=267) of ABC treated patients had a possible HSR



54,5 % of the HLA-B57 typed patients with a possible HSR were HLA-B-57 (+)



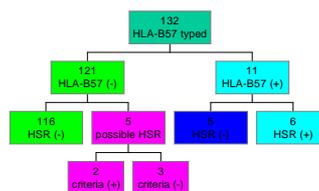
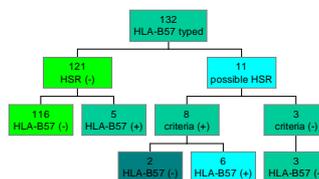
- 267 patients received an episode of abacavir treatment, 132 were HLA-typed.
- Treatment termination occurred in 20 (7.5%) patients within the first 6 weeks.
- 17 (6.4%) were documented as possible HSR with 11 being typed, 6 of 11 (54.5%) had presence of HLA-B-57.
- Within the group of patients with a diagnosis of possible HSR, 12 (4.5%) including all 6 HLA-B-57 positive patients were fulfilling the criteria for probable HSR.
- Five of 17 (29.4%) patients with documented possible HSR had a negative HLA-B-57. Although HSR was documented as the termination reason, HSR-criteria were not met in 3 patients. Therefore HSR appears unlikely to have occurred in these patients.
- No HSR under ABC was noted in 5 HLA-B-57 positive patients (1.9% of the ABC treated patients).

Acknowledgements

We would like to thank Melanie Neuhaus and Arite Müller from the immunology ambulance, GlaxoSmithKline for supporting the poster presentation and all our patients for their cooperation.

95,9 % probability for HSR (-) if HLA-B-57 (-) and 54,5 % probability for HSR (+) if HLA-B-57 (+)

- Considering the typed patients 11 of 132 (8.3%) were documented as possible HSR with 8 (6.1%) fulfilling the criteria for probable HSR.
- HLA-B-57 screening provided a sensitivity of 54.5% and a specificity of 95.9%. Positive and negative predictive value reached respectively 53.4% and 96% (odds ratio 28, $p=0.000027$ in two-sided Fisher's Exact Test).



- If ABC was withheld from all patients with HLA-B-57, the prevalence of hypersensitivity would be reduced to 4.1% (5 of 121), but 3.8% of the population (5 of 132) would be inappropriately denied access to abacavir.
- If taking into account only such cases where HSR-criteria were met, the sensitivity of HLA-B-57 rises to 75% (odds ratio 71, $p=0.0000018$) and the HSR-rate would be reduced to 1.5%.

Conclusions

- Overall we found a striking association between the presence of HLA-B-57 and the occurrence of ABC-related HSR.
- The lower sensitivity of HLA-B-57 for predicting hypersensitivity in the Bonn cohort in comparison to previous studies may partly be explained by differences in study design, such as the smaller typed sample number in our study and its retrospective nature. It may also represent true population differences and external factors influencing the occurrence of a HSR.
- The definition of HSR still remains a clinical challenge. However, prospective screening of HLA-B-57 may be helpful to reduce the number of ABC-associated HSRs.

Literaturverzeichnis

- Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, Hecht FM, Lee PK, Vogel M, Yu XG, Draenert R, Johnston MN, Strick D, Allen TM, Feeney ME, Kahn JO, Sekaly RP, Levy JA, Rockstroh JK, Goulder PJ, Walker BD. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS* 2003; 17: 2581-2591
- Altfeld M, Kalife ET, Qi Y, Streeck H, Lichterfeld M, Johnston MN, Burgett N, Swartz ME, Yang A, Alter G, Yu XG, Meier A, Rockstroh JK, Allen TM, Jessen H, Rosenberg ES, Carrington M, Walker BD. HLA Alleles Associated with Delayed Progression to AIDS Contribute Strongly to the Initial CD8(+) T Cell Response against HIV-1. *PLoS Med* 2006; 3: e403
- Altfeld M, Walker BD. Die akute HIV-1 Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, Hrsg. *HIV.NET 2007 Wuppertal-Beyenburg*: Steinhäuser Verlag, 2007: 87-92
- Anderson JA, Adkinson NF Jr. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987; 258: 2891-2899
- Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 755-763
- Balakrishnan K, Pitchappan RM, Suzuki K, Kumar US, Santhakumari R, Tokunaga K. HLA affinities of Iyers, a Brahmin population of Tamil Nadu, South India. *Hum Biol* 1996; 68: 523-37
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet 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
- Berenguer J, Padilla B, Estrada V, Martín C, Domingo P, Kindelán JM, Ruiz-Guiardin JM. Safety of abacavir therapy after temporary interruptions in patients without hypersensitivity reactions to the drug. *AIDS* 2002; 16:1299-1301
- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*, 1986; 256: 3358-3363
- Biti R, Ffrench R, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat Med* 1997; 3: 252-253

- Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martínez E, Miranda J, Muñoz-Moreno JA, De la Torre J, Prieto A, Vilades C, Clotet B; and the SimplifiHAART Study Group. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 313-316
- Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 227-228
- Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandell S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1321-1322
- Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731-1738
- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115
- Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351: 543-549
- Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol* 2001; 62: 1009-1030
- Carr A, Cooper DA, Penny R. Allergic manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Clin Immunol* 1991; 11: 55-64
- Carr A, Vasak E, Munro V, Penny R, Cooper DA. Immunohistological assessment of cutaneous drug hypersensitivity in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 260-265
- Carr A, Garsia R. Managing HIV. Part 3: Mechanisms of disease. 3.5 How HIV leads to hypersensitivity reactions. *Med J Aust* 1996; 164: 227-229

- Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, Doong N, Martin A, Amin J, Freund J, Law M, Cooper DA; Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 207-215
- Centers For Disease Control and Prevention (1993). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17): 1-19
- Chittick GE, Gillotin C, McDowell JA, Lou Y, Edwards KD, Prince WT, Stein DS. Abacavir: absolute bioavailability, bioequivalence of three oral formulations, and effect of food. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 932-942
- Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 247-249
- Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther*. 2002; 24: 1502-1514
- Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994; 15: 575-581
- Coleman JW. Protein haptentation by drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 4: 79-82
- Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, Gabryelski LJ, Graham DJ, Quintero J, Rhodes A, Robbins HL, Roth E, Shivaprakash M, Titus D, Yang T, Tepplert H, Squires KE, Deutsch PJ, Emini EA. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995; 374:569-571
- Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185: 621-628
- Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1670-1674
- Crawford MH, Reddy BM, Martinez-Laso J, Mack SJ, Erlich HA. Genetic variation among the Golla pastoral caste subdivisions of Andhra Pradesh, India, according to the HLA system. *Hum Immunol* 2001; 62: 1031-1041
- Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA, Spielberg SP. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996; 15: 9-50

- Curtsinger JM, Schmidt CS, Mondino A, Lins DC, Kedl RM, Jenkins MK, Mescher MF. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *J Immunol*, 1999; 162: 3256-3262
- Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH, Scott TR. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 2171-2172
- Dagleish AG, Beverley PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312: 763-767
- Daluge SM, Good SS, Faletto MB, Miller WH, St Clair MH, Boone LR, Tisdale M, Parry NR, Reardon JE, Dornsife RE, Averett DR, Krenitsky TA. 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1082-1093
- de la Rosa R, Harris M, Uyeda L, Goodison K, Keown P, Montaner JS. Life-threatening reaction after first ever dose of abacavir in an HIV-1-infected patient. *AIDS* 2004; 18: 578-579
- DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038-1046
- Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-291. Erratum in: *Lancet* 1996; 348: 834
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-666
- deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-1906
- Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. (Stand Juni 2005).
http://www.rki.de/cln_048/nn_196070/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Therapie/Leitlinie_n/D__A__antiretroviral__06__05.html

- Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D, Vyakarnam A, Thorburn D. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med* 2003; 4: 321-324
- El Sahly HM. Development of abacavir hypersensitivity reaction after rechallenge in a previously asymptomatic patient. *AIDS* 2004; 18: 359-360
- EMA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2000 (EMA/CPMP/23842/00): EMA PUBLIC STATEMENT ON ZIAGEN (abacavir). Abacavir hypersensitivity cases following an interruption of therapy. www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/2384200en.pdf (22.05.2008)
- Escut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999; 13: 1419-1420
- Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. *AIDS Rev* 2002; 4: 59-63
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-877
- Foster RH, Faulds D. Abacavir. *Drugs* 1998; 55: 729-736
- Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, Hirschel B, Telenti A, Furrer H, Bucher HC, Bernasconi E, Weber R; Swiss Cohort Study. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2001; 15: 1793-1800
- Frissen PH, de Vries J, Weigel HM, Brinkman K. Severe anaphylactic shock after rechallenge with abacavir without preceding hypersensitivity. *AIDS* 2001; 15: 289
- Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med*, 1999; 5: 1249-1255
- Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature* 1999; 397: 436-441
- Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, Hardy WD, Stein A, Fischl M, Morrow P, Feinberg J, Brothers CH, Vafidis I, Nacci P, Yeo J, Pedneault L. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected

antiretroviral-naive adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. *Antivir Ther* 2000; 5: 215-225

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1431

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

Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, Jung C, Mahamat A, Lang JM, Costagliola D. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18: 2029-2038

Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, Gonzalez CJ, Chen J, Harvey CM, Isaacs RD; Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:1261-1269

Gürtler L. Virologie. In: Gürtler L, Rockstroh JK. *Klinischer Leitfaden HIV*. Wiesbaden: Abbott GmbH Diagnostika, 2000a: 12-20

Gürtler L. Diagnostik der HIV-Infektion. In: Gürtler L, Rockstroh JK. *Klinischer Leitfaden HIV*. Wiesbaden: Abbott GmbH Diagnostika, 2000b: 21-31

Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR; AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-1861

Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schouten J, Squires KE, Pilcher CD, Murphy RL, Koletar SL, Carlson M, Reichman RC, Bastow B, Klingman KL, Kuritzkes DR; AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5095 Study Team. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 769-781

- Hamer HM, Morris HH. Hypersensitivity syndrome to antiepileptic drugs: a review including new anticonvulsants. *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 239-245
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-733
- Hennessy S, Strom BL, Berlin JA, Brennan PJ. Predicting cutaneous hypersensitivity reactions to cotrimoxazole in HIV-infected individuals receiving primary *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 380-386
- Hess DA, Rieder MJ. The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1378-1387
- Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001a; 23: 1603-1614
- Hetherington S. Understanding drug hypersensitivity: what to look for when prescribing abacavir. *AIDS Read* 2001b; 11: 620-622
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359: 1121-1122
- Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1137-1142
- Hoffmann C. Antiretrovirale Therapie. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, Hrsg. HIV.NET 2007 Wuppertal-Beyenburg: Steinhäuser Verlag, 2007: 95-263
- Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, Nangle K, Scott T, Spreen WR, Warren LL, Roses AD; CNA30027 Study Team; CNA30032 Study Team. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004a; 5: 203-211
- Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004b; 14: 335-342

- John M, McKinnon EJ, James IR, Nolan DA, Herrmann SE, Moore CB, White AJ, Mallal SA. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 29-33
- Johnson RM, Little JR, Storch GA. Kawasaki-like syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1628-1634
- Kalinkovich A, Weisman Z, Bentwich Z. Chemokines and chemokine receptors: role in HIV infection. *Immunol Lett* 1999; 68: 281-287
- Kamps BS. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS, Hrsg. HIV.NET 2007 Wuppertal-Beyenburg: Steinhäuser Verlag, 2007: 27-46
- Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2: 405-411
- Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, Jost J, Arasteh K, Bernasconi E, Jeantils V, Cutrell A, Stone C, Ait-Khaled M, Purdon S. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. CNA3002 European Study Team. *AIDS* 2000; 14: 781-789
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, Lafeuillade A, Mamet JP, Beauvais L; AZL30002 European study team. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003; 4: 79-86
- Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, Hirschel B, Ledergerber B, Vernazza P, Bernasconi E, Rickenbach M, Egger M, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study Group. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2187-2195
- Keiser P, Nassar N, Skiest D, Andrews C, Yazdani B, White A, Hetherington S. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 478-481
- Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, Kukulka MJ, Hsu A, Granneman GR, Baroldi PA, Sun E, Pizzuti D, Plattner JJ, Norbeck DW, Leonard JM.

Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 654-660

Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J, Japour AJ, Danner S, Boucher C, Molla A, Leonard JM. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998; 12: F9-F14

King D, Tomkins S, Waters A, Easterbrook PJ, Thurmond LM, Thorborn DE, Raffi F, Kemeny DM, Vyakarnam A. Intracellular cytokines may model immunoregulation of abacavir hypersensitivity in HIV-infected subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1081-1087

Koopmans PP, van der Ven AJ, Vree TB, van der Meer JW. Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with HIV infection: allergic or toxic? *AIDS* 1995; 9: 217-222

Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, Lane HC, Urmacher C, Honig C, Longo DL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE, Fauci AS, Pizzo PA, Masur H. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100: 663-671

Kupfer B, Kaiser R, Brackmann HH, Effenberger W, Rockstroh JK, Matz B, Schneweis KE. Protection against parenteral HIV-1 infection by homozygous deletion in the C-C chemokine receptor 5 gene. *AIDS* 1999; 13: 1025-1028

Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, Walmsley S, Cohen C, Kuritzkes DR, Eron JJ Jr, Chung J, DeMasi R, Donatucci L, Drobnes C, Delehanty J, Salgo M; TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-2185
Erratum in: *N Engl J Med* 2003; 349: 1100

Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, Lampiris H, Gulick R, Saag M, Ridgway C, McHale M, van der Ryst E, and Mayer H. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. 14th CROI 2007, Los Angeles; Abstract 104bLB

- Lau WK, Young LS. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults. *N Engl J Med*, 1976; 295: 716-718
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, Katlama C, Stellbrink HJ, Delfraissy JF, Lange J, Huson L, DeMasi R, Wat C, Delehanty J, Drobnes C, Salgo M; TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186-2195
- Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, Mussini C, Wit F, d'Arminio Monforte A, Weber R, Fusco G, Staszewski S, Law M, Hogg R, Lampe F, Gill MJ, Castelli F, Phillips AN; PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4+-positive T-cell count and mortality among HIV-1- infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004; 364: 51-62
- Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, Cutrell A, Mellors J, Neisler M, Cooney E, Haas DW, Haubrich R, Stanford J, Horton J, Landay A, Spreen W. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000; 14: 2635-2642
- Le Moing V, Thiébaud R, Chêne G, Leport C, Cailleton V, Michelet C, Fleury H, Herson S, Raffi F; APROCO Study Group. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002; 185: 471-480
- Lichterfeld M, Wöhrmann A, Schmeisser N, Fätkenheuer G, Salzberger B, Wyen C, Schmitz K, Sauerbruch T, Rockstroh JK. Superior virological efficacy of ritonavir-boosted protease inhibitor regimens compared to single protease inhibitor therapy. *Eur J Med Res* 2003; 8: 56-60
- Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-377
- Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. *AIDS* 2001; 15: 1325-1326
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532-562
- Maggi E, Giudizi MG, Biagiotti R, Annunziato F, Manetti R, Piccinni MP, Parronchi P, Sampognaro S, Giannarini L, Zuccati G, Romagnani S. Th2-like CD8+ T cells showing B

cell helper function and reduced cytolytic activity in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Exp Med* 1994; 180: 489-495

Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 36-43

Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-732

Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-579

Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, Prada G, Morales-Ramirez JO, Crumpacker CS, Isaacs RD, Gilde LR, Wan H, Miller MD, Wenning LA, Tepler H; Protocol 004 Part II Study Team. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 125-133

Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J, Mallal S. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004a; 101: 4180-4185

Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Phillips E, Mallal S. Pharmacogenetics of antiretroviral therapy: genetic variation of response and toxicity. *Pharmacogenomics* 2004b; 5: 643-655

Martin AM, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 typing by sequence-specific amplification: validation and comparison with sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2005; 65: 571-574

Martin A, Nolan D, Almeida CA, Rauch A, Mallal S. Predicting and diagnosing abacavir and nevirapine drug hypersensitivity: from bedside to bench and back again. *Pharmacogenomics* 2006a; 7: 15-23

- Martin AM, Krueger R, Almeida CA, Nolan D, Phillips E, Mallal S. A sensitive and rapid alternative to HLA typing as a genetic screening test for abacavir hypersensitivity syndrome. *Pharmacogenetics* 2006b; 16: 353-357
- Martin AM, Almeida CA, Cameron P, Purcell AW, Nolan D, James I, McCluskey J, Phillips E, Landay A, Mallal S. Immune responses to abacavir in antigen-presenting cells from hypersensitive patients. *AIDS* 2007; 21: 1233-1244
- Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczek D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Riera M, Pedrol E, Force L, Llibre JM, Segura F, Richart C, Cortés C, Javaloyas M, Aranda M, Cruceta A, de Lazzari E, Gatell JM; Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1036-1046
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045
- McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, Hesselthaler SM, Hoppel CL, Williams VC, Fisher RL, Cherry CL, White-Owen C, Thompson KA, Ross ST, Hernandez JE, Ross LL. Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005; 19: 15-23
- Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, Muratori DS, Di Sora F, Chiarotti F, Cunsolo MG, Sacco G, Aiuti F. Clinical and immunologic response without decrease in viral load in patients with AIDS after 24 months of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1423-1430
- 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, Horban A, Clumeck N, Stellbrink HJ, d'Arminio Monforte A, Zilmer K, Kirk O, Gatell J, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Comparison of single and boosted protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing cART regimens in antiretroviral-naïve patients starting cART after January 1, 2000. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 271-284
- Moyle G. The emerging roles of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy. *Drugs* 2001; 61: 19-26
- Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol* 1987; 155: 335-350

- Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, Lee F, Kodosi R, Schanfield M, Matthews T, Bolognesi D, Durack D, Motulsky A, Kanki P, Essex M. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. *Lancet* 1986; 1: 1279-1280
- Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, Lazzarin A, Clumeck N, Horban A, Tawadrous M, Sullivan J, Mayer H, and van der Ryst E. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results. 14th CROI 2007, Los Angeles; Abstract 104aLB
- Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003a; 8: 36-41
- Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003b; 63: 2555-2574
- O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, Luban N, Hatzakis A, Aledort LM, Rosenberg PS, Miley WJ, Kroner BL, Goedert JJ. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA* 1996; 276: 105-110
- Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, Bisset LR, Fischer M, Vernazza P, Bernasconi E, Battegay M, Ledergerber B, Günthard H, Howe C, Weber R, Perrin L; Swiss HIV Cohort Study. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185: 1251-1260
- Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular, and clinical perspective. *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 969-988
- Park BK, Naisbitt DJ, Gordon SF, Kitteringham NR, Pirmohamed M. Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology* 2001; 158: 11-23
- Peyrière H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1291-1292
- Peyrière H, Guillemin V, Lotthe A, Baillat V, Fabre J, Favier C, Atoui N, Hansel S, Hillaire-Buys D, Reynes J. Reasons for early abacavir discontinuation in HIV-infected patients. *Ann Pharmacother*. 2003; 37: 1392-1397

- Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klauke S, Bickel M, Doerr HW, Hill A, Staszewski S. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS* 2001; 15: 2379-2384
- Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002; 16: 2223-2225
- Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, Shahabi K, Nolan DA, Knowles SR, Martin AM, Mallal SA, Shear NH. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005; 19: 979-981
- Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 311-316
- Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis--potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology* 2002; 181-182: 55-63
- Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, Lonca M, Sanz J, Niubo J, Veloso S, Llibre JM, Barrufet P, Ribas MA, Merino E, Ribera E, Martínez-Lacasa J, Alonso C, Aranda M, Pulido F, Berenguer J, Delegido A, Pedreira JD, Lérica A, Rubio R, del Río L; ABCDE (Abacavir vs. d4T (stavudine) plus efavirenz) Study Team. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 139-147
- Pohl LR, Satoh H, Christ DD, Kenna JG. The immunologic and metabolic basis of drug hypersensitivities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 367-387
- Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 99-102
- Ravitch JR, Bryant BJ, Reese M J, Boehlert CC, Walsh JS, McDowell JP, Sadler BM. In vivo and in vitro studies of the potential for drug interactions involving the anti-retroviral 1592 in humans. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1998; Abstract 634: P 199
- Robert-Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. *Epidemiologisches Bulletin* 2005; Nr. 47: 439
- Robert-Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; Nr. 47: 413

- Robert-Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; Nr. 47: 431
- Rockstoh JK. Klinik und Pathogenese der HIV-Infektion. In: Gürtler L, Rockstroh JK. *Klinischer Leitfaden HIV*. Wiesbaden: Abbott GmbH Diagnostika, 2000a: 32-42
- Rockstoh JK. Therapie der HIV-Infektion. In: Gürtler L, Rockstroh JK. *Klinischer Leitfaden HIV*. Wiesbaden: Abbott GmbH Diagnostika, 2000b: 43-49
- Rockstroh JK, Mauss S. Clinical perspective of fusion inhibitors for treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 700-702
- Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, Bentata M, Zucman D, Delfraissy JF, Trepo C, David F, Lanier ER, Vavro C, Mamet JP. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. *Antivir Ther* 2001; 6: 135-142
- Saag MS, Sonnerborg A, Torres RA, Lancaster D, Gazzard BG, Schooley RT, Romero C, Kelleher D, Spreen W, LaFon S. Antiretroviral effect and safety of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV-infected adults. Abacavir Phase 2 Clinical Team. *AIDS* 1998; 12: F203-F209
- Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Sutherland-Phillips D, Mallal S, Shaefer M; Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1111-1118
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382: 722-725
- Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. *AIDS* 2001; 15: 2464-2465
- Schuitemaker H, Koot M, Kootstra NA, Dercksen MW, de Goede RE, van Steenwijk RP, Lange JM, Schattenkerk JK, Miedema F, Tersmette M. Biological phenotype of human immunodeficiency virus type 1 clones at different stages of infection: progression of

disease is associated with a shift from monocytoprotic to T-cell-tropic virus population. *J Virol* 1992; 66: 1354-1360

Shapiro LE, Shear NH. Mechanisms of drug reactions: the metabolic track. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 217-227

Shapiro M, Ward KM, Stern JJ. A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir: case report and literature review. *AIDS Read* 2001; 11: 222-226

Smith K, Aga E, Bosch RJ, Valdez H, Connick E, Landay A, Kuritzkes D, Gross BH, Francis IR, McCune JM, Kessler H, Lederman M. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1953-1956

Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 76-102

Staszewski S, Katlama C, Harrer T, Massip P, Yeni P, Cutrell A, Tortell SM, Harrigan RP, Steel H, Lanier RE, Pearce G. A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment-naive subjects. *AIDS* 1998; 12: F197-F202.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873

Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, Hicks C, Hammer SM, Cooper D, Johnson M, Tortell S, Cutrell A, Thorborn D, Isaacs R, Hetherington S, Steel H, Spreen W; CNAAB3005 International Study Team. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001; 285: 1155-1163. Erratum in: *JAMA* 2001;285: 2858

Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1: S21-33

Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G, McGuirk S, Hetherington S. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002; 24: 565-573

- Tikhomirov V, Namek K, Hindes R. Agranulocytosis induced by abacavir. *AIDS* 1999; 13: 1420-1421.
- Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 131-133
- Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, Montaner J, Lazzarin A, Lalezari J, Katlama C, Henry K, Cooper D, Clotet B, Arastéh K, Delfraissy JF, Stellbrink HJ, Lange J, Kuritzkes D, Eron JJ Jr, Cohen C, Kinchelow T, Bertasso A, Labriola-Tompkins E, Shikhman A, Atkins B, Bourdeau L, Natale C, Hughes F, Chung J, Guimaraes D, Drobnes C, Bader-Weder S, Demasi R, Smiley L, Salgo MP. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 413-421
- Utrecht JP. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the "danger hypothesis" and innate immune system. *Chem Res Toxicol* 1999; 12: 387-395
- UNAIDS/WHO, 2002: AIDS Epidemic Update 2002.
http://www.who.int/entity/hiv/facts/en/epiupdate_en.pdf
- UNAIDS/WHO, 2005: AIDS Epidemic Update 2005.
http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epi-update2005_en.pdf
- UNAIDS/WHO, 2006: AIDS Epidemic Update 2006.
http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf
- UNAIDS/WHO, 2007: AIDS Epidemic Update 2007.
http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf
- Viard JP, Burgard M, Hubert JB, Aaron L, Rabian C, Pertuiset N, Lourenço M, Rothschild C, Rouzioux C. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004; 18: 45-49
- Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Smaill F, Soto-Ramirez L, Carosi G, Montroni M, Pharo CE, Jordan JC, Thomas NE, Pearce G. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1103-1114

- Vilar FJ, Naisbitt DJ, Park BK, Pirmohamed M. Mechanisms of drug hypersensitivity in HIV-infected patients: the role of the immune system. *J HIV Ther* 2003; 8: 42-47
- Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 306-311
- Vogel M, Rockstroh JK. Chronische HIV-Infektion. Aktuelle Aspekte der Therapie. *Internist* 2007; 48: 519-524
- Walensky RP, Goldberg JH, Daily JP. Anaphylaxis after rechallenge with abacavir. *AIDS* 1999; 13: 999-1000
- Walsh JS, Reese MJ, Thurmond LM. The metabolic activation of abacavir by human liver cytosol and expressed human alcohol dehydrogenase isozymes. *Chem Biol Interact.* 2002; 142: 135-154
- Williams F, Meenagh A, Darke C, Acosta A, Daar AS, Gorodezky C, Hammond M, Nascimento E, Middleton D. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Hum Immunol* 2001; 62: 645-650
- Winston DJ, Lau WK, Gale RP, Young LS. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1980; 92: 762-769
- Wit FW, Wood R, Horban A, Beniowski M, Schmidt RE, Gray G, Lazzarin A, Lefeuille A, Paes D, Carlier H, van Weert L, de Vries C, van Leeuwen R, Lange JM. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 2423-2429
- Zolopa AR, Mullen M, Berger D, Ruane P, Hawkins T, Zhong L, Chuck S, Enejosa J, Kearney B, Cheng A. The HIV integrase inhibitor GS-9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients. 14th CROI 2007, Los Angeles; Abstract 143LB

Danksagung

Ganz herzlich danken möchte ich

- Prof. Jürgen Rockstroh für die Überlassung des Themas, für die konstruktive Kritik bei der Planung, der Durchführung und der Korrektur dieser Arbeit und nicht zuletzt für die Ermöglichung des Kongressbesuches in Glasgow
- allen MitarbeiterInnen der Immunologischen Ambulanz für ihre ausgesprochene Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft
- insbesondere Monika Schulz für die HLA-Typisierungen sowie Arite Eicker und Melanie Neuhaus für ihre Hilfe beim Aktensuchen, für Kaffee und Kuchen und die stets aufmunternden Worte
- Christian Höppner für zahlreiche hilfreiche Anregungen und die Unterstützung im Kampf mit der Software
- meinen Eltern für die langjährige Unterstützung, insbesondere meiner Mutter für das unermüdliche Korrekturlesen