

Aus der Medizinischen Poliklinik  
Der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Vergleich der Durabilität und Effektivität von Zweitlinien-  
Therapieregimen nach virologischem Versagen der Erstlinien-  
Therapie**

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

vorgelegt von

Juliane Brunner

aus

Berlin

Jahr

2011

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Josef Eberle

Priv. Doz. Dr. Bernd Sporer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ulrich Seybold

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2011

# Gliederung

1.	Einleitung.....	5
1.1.	Medikamente der HIV-Therapie.....	5
1.1.1.	Nukleosidanaloga .....	5
1.1.2.	Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren .....	6
1.1.3.	Protease-Inhibitoren .....	6
1.1.4.	Andere Medikamenten-Klassen .....	7
1.2.	Therapieempfehlungen für therapienaive Patienten .....	7
1.3.	Therapieempfehlungen für die Zweittherapie .....	8
1.4.	Fragestellung .....	8
2.	Patienten und Methodik .....	9
2.1.	Datenquelle .....	9
2.2.	Einschlusskriterien.....	10
2.3.	Einteilung der Therapiegruppen.....	12
2.4.	Vergleichbarkeit der Therapiegruppen .....	12
2.4.1	Demographische Merkmale .....	13
2.4.2.	Merkmale des Ersttherapie-Regimes .....	14
2.4.3.	Merkmale des Therapiewechsels.....	16
2.5.	Vergleich des Zweittherapie-Verlaufs .....	17
2.5.1.	Immunologisches Ansprechen .....	17
2.5.2.	Virologisches Ansprechen .....	18
2.6.	Vergleich des Gesamt-Regimes .....	19
2.7.	Per-Protokoll-Analyse.....	19
3.	Ergebnisse.....	20
3.1.	Patientenkollektiv.....	20
3.2.	Vergleichbarkeit der Therapiegruppen .....	21
3.2.1.	Demographische Merkmale .....	21
3.2.2.	Merkmale des Ersttherapie-Regimes .....	24

3.2.3.	Merkmale des Therapiewechsels .....	30
3.3.	Vergleich des Zweitlinienverlaufs von Gruppe 1 versus Gruppe 2 .....	36
3.3.1.	Immunologisches Ansprechen .....	36
3.3.2.	Virologisches Ansprechen .....	38
3.4.	Vergleich des Gesamtregimes .....	41
3.5.	Per-Protokoll-Analyse.....	43
3.5.1.	Patientenkollektiv.....	43
3.5.2.	Vergleichbarkeit der Therapiegruppen .....	43
3.5.3.	Vergleich des Zweittherapie-Verlaufs von Gruppe 1 vs. Gruppe 2 .....	45
3.5.4.	Vergleich des Gesamtregimes .....	46
4.	Diskussion .....	47
4.1.	Vergleich des Zweittherapie-Verlaufs .....	47
4.1.1.	Immunologisches Ansprechen .....	47
4.1.2.	Virologisches Ansprechen .....	47
4.2.	Vergleich des Gesamt-Regimes .....	49
4.3.	Repräsentativität der Studienpopulation.....	51
4.4.	Limitationen .....	51
4.4.1.	Vergleichbarkeit der Therapiegruppen .....	52
4.4.2.	Datenqualität.....	53
5.	Zusammenfassung.....	55
6.	Literatur .....	56
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	62
7.1.	Abbildungen .....	62
7.2.	Tabellen .....	63
8.	Danksagung .....	64

# 1. Einleitung

Seit der Erstbeschreibung des HI-Virus 1983 durch Luc Montagnier und Françoise Barré-Sinoussi sind in der Erforschung der HIV-Infektion und deren Therapie erhebliche Fortschritte verzeichnet worden. Die Optimierung der Therapiestrategien und die Entwicklung neuer Medikamente haben dazu geführt, dass Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt werden konnten [1].

Während Anfang der 90er Jahre noch die Palliativmedizin und die Schmerztherapie im Mittelpunkt des Management von AIDS standen, stehen derzeit (2010) für die Behandlung der HIV-Infektion 28 Einzel- oder Kombinationspräparate aus insgesamt fünf verschiedenen Wirkstoffklassen zur Verfügung [2]. Mathematische Modelle, die auf Daten aus klinischen Studien und Patientenkohorten basieren, prognostizieren bei der richtigen Kombination der Medikamente, der so genannten „hochaktive antiretrovirale Kombinations-Therapie“ (HAART oder cART), eine Lebenserwartung von > 20 Jahren ab Therapiebeginn [3].

## 1.1. Medikamente der HIV-Therapie

Im Folgenden soll auf die einzelnen Wirkstoffklassen und die Grundzüge der HIV-Therapie eingegangen werden [2,4].

### 1.1.1. Nukleosidanaloga

Die Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) sind die ältesten Substanzen in der HIV-Therapie. Ihre Wirkung basiert auf einer Hemmung der reversen Transkription. Indem die Substanz als „falsche Base“ anstelle des physiologischen Nukleosids in die DNA eingebaut wird, kommt es zu einem Abbruch der DNA-Kette.

Während in den 80er Jahren die NRTIs als Monotherapie verabreicht wurden und hierdurch kaum eine Besserung der Prognose erreicht werden konnte, bilden sie heute den so genannte Backbone der sehr erfolgreichen hoch aktiven antiretroviralen Kombinationstherapie.

Nach anfänglich relativ guter Verträglichkeit können allerdings im Verlauf der Zeit eine Vielzahl von Langzeitnebenwirkungen, wie z.B. Myelotoxizität, Laktatazidose, Polyneuropathie und Lipoatrophie auftreten [5,6].

Wichtige Substanzen der NRTIs sind u.a. Abacavir (ABC, Ziagen®), Zidovudin (AZT, Retrovir®), Lamivudin (3TC, Epivir®), Emtricitabin (FTC, Emtriva®) und Tenofovir (TDF, Viread®). TDF+FTC, ABC+3TC, AZT+3TC und ABC+3TC+AZT sind als Kombinationstabletten in Form von Truvada®, Kivexa®, Combivir® und Trizivir® erhältlich.

### **1.1.2. Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**

Ende der 90er Jahre auf den Markt gebracht, sind Nicht-Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) heute ein wichtiger Bestandteil der HAART.

Der Angriffspunkt dieser Substanzklasse ist ebenfalls die Reverse Transkriptase. Die kompetitive Bindung der NNRTIs an ihrer Substratbindungsstelle führt zu einer Komplexbildung, wodurch das aktive Zentrum der Reversen Transkriptase blockiert wird, was zu einer deutlichen Verlangsamung der Polymerisation der DNA führt.

Die wichtigsten Substanzen sind Nevirapin (NVP, Viramune®), Efavirenz (EFV, Sustiva®) und der erste Zweit-Generationen-NNRTI Etravirin (Intelence®).

Ein Nachteil der NNRTIs ist die rasche Entwicklung von Resistenzen, die dann meist die gesamte Klasse, mit Ausnahme von Etravirin, betreffen [7,8]. Nichtsdestotrotz sind die NNRTIs in Kombination mit NRTIs sehr effektiv und u.a. aufgrund ihrer guten Verträglichkeit ein wichtiger Bestandteil antiretroviraler Therapien.

### **1.1.3. Protease-Inhibitoren**

Angriffspunkt der Protease-Inhibitoren (PIs) ist das aktive Zentrum der HIV-Protease, die das virale Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein, in seine Untereinheiten spaltet. Ohne diese Spaltung entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel.

Die Einführung der PIs Mitte der 90er Jahre ging mit einem rasanten Rückgang der AIDS-Inzidenz von 30,7 auf 2,5/100 Patientenjahre einher [9].

Inzwischen werden sie gleichwertig mit den NNRTIs in der Standardtherapie von HIV eingesetzt. Die Kombination mit niedrigdosiertem Ritonavir (Norvir®), die so genannte Boosterung, führt dabei durch die Hemmung des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 zu einer gesteigerten Wirkung des Proteaseinhibitors, wodurch eine Dosis-Reduktion möglich ist [10].

Als bedeutende Langzeitnebenwirkungen sind v.a. Lipodystrophie und Dyslipidämie [11], sowie die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit [12] und sexuelle Dysfunktion bekannt [13].

Wichtige Vertreter der Substanzklasse sind u.a. Lopinavir (LPV, Kaletra®), Nelfinavir (NFV, Viracept®), Indinavir (IDV, Crixivan®), Atazanavir (ATV, Reyataz®) und Fosamprenavir (FPV, Telzir®).

#### **1.1.4. Andere Medikamenten-Klassen**

Zu den neueren Substanzklassen gehören u.a. die Entry-Inhibitoren, die die Einschleusung des Virus in die Wirtszelle über verschiedene Mechanismen hemmen. Der Korezeptor-Antagonist Maraviroc (Celsentri®) wurde 2007 für vorbehandelte Patienten mit CCR5-tropen Viren zugelassen. Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) ist als Fusionsinhibitor ebenfalls ein Entry-Inhibitor für vorbehandelte Patienten, der bereits 2003 auf den Markt gekommen ist. Er ist wegen häufigerer unerwünschter Wirkungen und einem höheren Preis den anderen Medikamenten im Salvage-Bereich allerdings unterlegen.

2007 wurde mit Raltegravir (Isentress®) der erste Integrase-Inhibitor für die Therapie vorbehandelter Patienten zugelassen. Diese Substanzklasse hemmt durch Blockade der Integrase den Einbau der viralen DNA in das Wirts-Genom.

## **1.2. Therapieempfehlungen für therapienaive Patienten**

Dank zahlreicher randomisierter Studien können klare evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Initialtherapie von HIV gegeben werden [4].

Aktuell wird der Beginn einer antiretroviralen Therapie bei symptomatischen Patienten und bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 350 Zellen/µl empfohlen. Bei Patienten mit einer sehr hohen Viruslast, mit einem rasanten Abfall der CD4-Zellen, gleichzeitig bestehender Hepatitis oder anderen Komorbiditäten wird ein individuelles Vorgehen mit gegebenenfalls vorgezogenem Therapiebeginn angeraten.

Nach Therapiebeginn sollte die Viruslast im ersten Monat um mindestens eine Log-Stufe absinken, nach spätestens 24 Wochen sollte die Viruslast unter 50 HIV-RNA-Kopien/ml supprimiert sein [14].

Die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie (HAART bzw. cART), bestehend aus zwei NRTIs in Kombination mit einer dritten Substanz aus einer weiteren Substanz-Klasse, üblicherweise entweder einem Protease-Inhibitor oder einem NNRTI, gilt seit 1996 als Therapiestandard für die Initialtherapie. Hierbei werden PIs und NNRTIs als gleichwertige Medikamentenklassen angesehen [4].

Die Verwendung des Integraseinhibitors Raltegravir in der Initialtherapie wird nur unter besonderen Umständen empfohlen und der CCR5-Rezeptorantagonist Maraviroc sollte derzeit Patienten mit multiresistenten Viren vorbehalten bleiben [14].

### **1.3. Therapieempfehlungen für die Zweittherapie**

Trotz des sehr guten Ansprechens der Initialtherapie kommt es häufig im Verlauf der Zeit zu virologischem Versagen, so dass ein Therapiewechsel notwendig wird. Die dazu in den Europäischen Therapierichtlinien gegebenen Empfehlungen zur Auswahl der Zweit-cART ist nicht eindeutig: ein neues Regime sollte sowohl einen geboosterten Protease-Inhibitor als auch eine Substanz einer neuen Klasse beinhalten [4]. Trotz der Entwicklung neuer Medikamentenklassen wie CCR5-Antagonisten (z.B. Maraviroc) und Integrase-Inhibitoren (z.B. Raltegravir) überwiegen derzeit auch in der Zweit-Therapie noch Kombinationen aus NRTI mit NNRTI oder PI. Somit ist nur nach NNRTI-basierter Initialtherapie die Folgetherapie eindeutig: den Leitlinien entsprechend wird der Klassenwechsel und damit die Verwendung von geboosterten PI empfohlen. Grund hierfür ist die praktisch vollständige Kreuzresistenz von HIV gegenüber Nevirapin und Efavirenz [7,15], beides NNRTI der ersten Generation. Nach initialer PI-basierter Therapie kann hingegen sowohl auf einen anderen geboosterten PI umgestellt werden, als auch ein Klassenwechsel zu einem NNRTI durchgeführt werden.

Welche der Umstellungen zu besseren Langzeit-Ergebnissen führt, wurde bisher nicht untersucht.

### **1.4. Fragestellung**

Da die europäischen Therapierichtlinien zur Folgetherapie nach Versagen einer initialen Protease-Inhibitor basierten Therapie keine eindeutigen Empfehlungen geben, wurden in der vorliegenden Studie verschiedene Strategien hierfür verglichen. Es sollte geklärt werden ob nach Versagen einer Protease-Inhibitor basierten Ersttherapie der Wechsel innerhalb der Protease-Inhibitoren oder der Klassenwechsel auf einen NNRTI zum längerfristigen Therapieerfolg führt.

Desweiteren wurde untersucht ob Unterschiede im Erfolg eines Therapieregimes bestehen, je nach dem in welcher Reihenfolge NNRTI und PI im Erst- und Zweitregime Verwendung fanden.



## 2. Patienten und Methodik

### 2.1. Datenquelle

Die verwendeten Daten stammen aus der Clinsurv-Datenbank des Robert-Koch-Instituts.

Das Projekt „Klinische Surveillance der HIV-Erkrankung“ (ClinSurv) wurde 1999 ins Leben gerufen, als nach Einführung der antiretroviralen Therapie das AIDS-Fall-Register die HIV-Epidemie durch den deutlichen Rückgang des Vollbilds AIDS nicht mehr vollständig abbilden konnte. Patienten in den Krankheitsstadien A und B der CDC-Klassifikation von 1993 [16], d.h. ohne AIDS-definierende Erkrankungen, wurden durch das AIDS-Fall-Register nicht erfasst.

Die Daten aller HIV infizierten, volljährigen Patienten, unabhängig vom Krankheitsstadium, werden an 11 Zentren in Deutschland in einer verbindlich vorgegebenen Struktur erhoben und halbjährlich anonymisiert an das Robert-Koch-Institut übersendet. Dokumentationsassistenten und Datenmanager bereiten hier die Daten auf und sichern durch regelmäßige Überprüfungen und Rückfragen die Qualität.

Zu den erhobenen Daten gehören demographische Angaben der Patienten, Infektionsweg, HIV-Nachweis, AIDS-Diagnosen sowie Tod, verschiedene Laborparameter und Informationen zur antiretroviralen Therapie [17].

Seit 1999 wurden insgesamt 14.377 PatientInnen (61527 Beobachtungsjahre) aus insgesamt 11 verschiedenen Behandlungszentren Deutschlands in die Datenbank eingeschlossen (Stand 31.12.2008). Die Patienten waren zu 80% männlich und zu 20% weiblich. Das mediane Alter lag bei Erstvorstellung bei Männern bei 39 Jahren und bei Frauen bei 34 Jahren [17].

## 2.2. Einschlusskriterien

Aus der Clinsurv-Datenbank wurden die Patienten nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt

- 1) Primär erfolgreiche HAART-Therapie
- 2) Virologisches Versagen unter der Primärtherapie
- 3) Wechsel auf ein neues Regime bei virologischem Versagen
- 4) Ausreichende Dokumentation und Beobachtungszeit des Zweitlinien-Regimes von > 3 Monaten

### **Primär erfolgreiche HAART**

Alle Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, mussten nach dem seit 1996 geltenden Standard, der „hochaktiven antiretroviralen Kombinations-Therapie“ (HAART) behandelt worden sein.

Studien haben belegt, dass Therapieerfahrungen in Form einer Monotherapie vor Beginn einer HAART mit wesentlich schlechteren Langzeitergebnissen und einem höheren Risiko eines virologischen Versagens einhergehen. Daher wurden diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen, um eine Verfälschung aufgrund dieses Faktors zu vermeiden [18].

Eine primär erfolgreiche Therapie wurde definiert, als eine Therapie bei der die Viruslast innerhalb von 180 Tagen auf einen Wert von < 50 Kopien/ml gesenkt werden konnte.

Diese Definition begründet sich folgendermaßen: Die Viruslast stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar, um frühzeitig den Erfolg einer Therapie und damit die Langzeitprognose der Erkrankung abschätzen zu können. Je stärker die Viruslast reduziert werden kann, umso besser ist die klinische und immunologische Langzeitprognose [19,20]. Die derzeitige Nachweisgrenze der gängigsten Verfahren zur Bestimmung der Viruslast liegt bei 50 Kopien/ml, weshalb diese Grenze als das optimale Therapieziel definiert wurde.

Innerhalb von drei bis vier Monaten nach Therapiebeginn ist die Viruslast in der Regel auf unter 50 Kopien/ml gesunken. Bei hoher Ausgangsviruslast kann die Virusreduktion verzögert sein, in der Regel kann man aber bei Nichterreichen der Nachweisgrenze innerhalb von 6 Monaten nach Therapiebeginn von einem Versagen der Therapie

ausgehen [14]. Die zeitliche Begrenzung der Virus-Reduktion unter die Nachweisgrenze innerhalb von 180 Tagen war deshalb ein Teil der Definition.

Kam es innerhalb der ersten 180 Tage nach Therapiebeginn jedoch zu einer Therapiepause, verlängerte sich die maximale Zeit innerhalb derer es zu einem virologischen Erfolg kommen musste um die Dauer der Pause.

#### **Virologisches Versagen unter Ersttherapie**

Als Erstlinien-Therapie galten alle Therapieregime ab Therapiebeginn bis zum Wechsel aufgrund eines virologischen Versagens.

Virologisches Versagen wurde definiert als eine Viruslast-Messung von > 50 HIV-RNA-Kopien/ml, gefolgt von einer weiteren Messung > 50 Kopien HIV-RNA-Kopien/ml, oder einer einmaligen Messung von > 500 HIV-RNA-Kopien/ml.

Diese Definition minimierte das Risiko, dass so genannte Blips fälschlicherweise als virologisches Versagen verkannt wurden.

Unter einem Blip versteht man eine einmalige Erhöhung der Viruslast auf Werte zwischen 50 und 500 HIV-RNA-Kopien/ml. Diese Schwankungen können durch Messungsartefakte, Immunaktivierung aufgrund einer anderen Erkrankung, zeitweilige Adhärenz-Probleme oder statistische Zufälle zustande kommen und sind ohne prognostische Bedeutung. Steigt die Viruslast allerdings auf > 500 HIV-RNA-Kopien/ml an oder hält die Virämie länger an, ist dies ein Hinweis auf virologisches Versagen [21,22].

#### **Wechsel auf ein neuwertiges Regime bei virologischem Versagen**

Eingeschlossen wurden diejenigen Patienten, die von einer PI-basierten Erstlinientherapie auf einen NNRTI oder eine neue Substanz innerhalb der Protease-Inhibitoren wechselten. Desweiteren wurden die Patienten integriert, die von einem NNRTI-basierten Erstregime auf einen Protease-Inhibitor wechselten.

Die im Zweitregime verwendete Substanz, bzw. bei Wechsel auf einen NNRTI die gesamte Klasse, durfte im Erstregime nicht verwendet worden sein.

Eine Substanz wurde als verwendet betrachtet, wenn sie zumindest 14 Tage ununterbrochen eingenommen wurde.

Der Therapiewechsel musste während des virologischen Versagens erfolgt sein, d.h. zwischen der letzten Viruslastmessung über der Nachweisgrenze und dem Wechsel durfte es nicht zu einer erneuten Virussuppression gekommen sein.

#### **Ausreichende Dokumentation**

Die Kenntnis über alle eingesetzten Therapieregime, auch die vor Erfassung durch die Clinsurv- Datenbank war Voraussetzung für den Einschluss in die Analyse.

Um eine valide Aussage über den Verlauf der Zweitlinien-Therapie machen zu können, wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen die Beobachtungszeit nach Therapiewechsel kürzer als drei Monate war.

### **2.3. Einteilung der Therapiegruppen**

Um die Effektivität und Durabilität von Zweitlinien-Regimen in Abhängigkeit ihrer Zusammensetzung und der vorangegangenen Therapie beurteilen zu können, wurden die Patienten anhand ihrer Erst- und Zweit-Therapie in drei Gruppen eingeteilt:

Therapiegruppe	Erstlinien-Regime	Zweitlinien-Regime
1	PI	PI
2	PI	NNRTI
3	NNRTI	PI

Die Zuordnung der Patienten erfolgte nach dem Intent-to-treat-Prinzip, d.h. die Patienten wurden unter der Therapie-Gruppe weitergeführt, in die sie aufgrund ihres initialen Regimes eingeteilt worden waren, auch wenn es zwischenzeitlich bei nicht nachweisbarer Viruslast zu Substanz- oder Klassenwechseln kam.

Zur Beantwortung der Fragestellung ob nach einer PI-basierten Ersttherapie innerhalb der Protease-Inhibitoren gewechselt oder ein Klassenwechsel erfolgen sollte, wurde Gruppe 1 mit Gruppe 2 verglichen. Die erfolgreichere Abfolge von PI und NNRTI im Erst- und Zweitlinien-Regime wurde anhand eines Vergleichs von Gruppe 2 und Gruppe 3 ermittelt.

### **2.4. Vergleichbarkeit der Therapiegruppen**

Die Therapiegruppen wurden zunächst hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit untersucht, um verschiedene Zweitlinien-Verläufe aufgrund hier bestehender Unterschiede auszuschließen.

Neben demographischen Merkmalen, wurden verschiedene Faktoren des Erst-Therapie-Verlaufs, des Therapieversagens und des Therapiewechsels verglichen.

Zum Vergleich der Mediane von Alter, Baseline-Viruslast, Baseline-CD4-Zellzahl, Beobachtungszeit und Dauer des Erstlinien-Regimes wurden die jeweiligen p-Werte durch den Kruskal-Wallis-H-Test berechnet. Bei kategorialen Zielgrößen wie Geschlecht, Herkunft, Risikogruppe und CDC-Stadium wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Verglichen wurden jeweils Gruppe 1 mit Gruppe 2 (=p1) und Gruppe 2 mit Gruppe 3 (=p2).

Die Rationale zur Auswahl der einzelnen Faktoren soll im Folgenden erläutert werden.

### **2.4.1 Demographische Merkmale**

Folgende demographische Merkmale wurden erfasst und verglichen:

- 1) Alter bei Therapiewechsel
- 2) Geschlecht
- 3) Herkunft und Infektionsmodus

#### **Alter bei Therapiewechsel**

Das Alter hat vor allem einen negativen Einfluss auf die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems. Experten erklären dies durch die Abnahme des Thymusgewebes [23]. Außerdem hat das Alter, wie auch Geschlecht und Herkunft, einen Einfluss auf die Plasmaspiegel der antiretroviralen Medikamente. Einen positiven Einfluss hat ein höheres Alter allerdings auf die Adhärenz. Je jünger ein Patient, umso schlechter ist die Therapietreue eines Patienten [24] und umso höher wird das Risiko des virologischen Versagens [25].

#### **Geschlecht**

Verschiedene Studien kamen bisher zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Einflusses des Geschlechts auf Viruslast und CD4-Zellzahl. Während einige Studien zu dem Schluss kamen, dass die Plasma-Viruslast üblicherweise bei Frauen etwas geringer und die CD4-Zellzahl etwas höher ist als bei Männern, konnten andere Studien diesen Unterschied nicht feststellen [26,27].

#### **Herkunft und Infektionsmodus**

Unterschiedliche Infektionswege korrelieren mit unterschiedlich hohem Risiko eines virologischen Versagens. Patienten, die sich durch Sexualverkehr zwischen Männern mit HIV infiziert haben, haben ein geringeres Risiko des virologischen Therapieversagens.

Patienten, die sich durch die Verwendung von injizierbaren Drogen infiziert haben, haben hingegen, vermutlich aufgrund einer schlechteren Adhärenz und verschiedener Komorbiditäten, eine deutlich schlechtere Prognose [25].

## **2.4.2. Merkmale des Ersttherapie-Regimes**

### **Therapiebeginn, Therapiewechsel**

Kaum ein medizinischer Bereich hat sich in den letzten Jahren so schnell weiterentwickelt, wie das Gebiet der HIV-Therapie. Lange geltende Therapiekonzepte sind überholt, viele Medikamente sind innerhalb kürzester Zeit auf den Markt gekommen und völlig neue Medikamentenklassen wurden entwickelt [2].

Während keiner der eingeschlossenen Patienten vor 1999, dem Gründungsjahr des Clinsurv-Projekts, die Therapie begonnen hat und die Verwendung von neuen Substanzklassen wie Fusionsinhibitoren, Integrase-Inhibitoren oder CCR5-Antagonisten, in dieser Studie ein Ausschlusskriterium war, könnten Veränderungen im Therapie-Management, zu denen es im Verlauf der Jahre gekommen ist, trotzdem zu großen Unterschieden des Krankheitsverlaufs geführt haben.

Dementsprechend wurde untersucht welcher Anteil der Patienten in welchem Jahr die Erstlinien-Therapie begonnen hat bzw. auf die Zweitlinien-Therapie gewechselt hat.

### **Krankheitsdauer**

Von prognostischer Bedeutung ist außerdem, wie lange die HIV-Erkrankung bei Therapiebeginn bzw. -wechsel bereits bestand und in welchem Krankheitsstadium der CDC-Klassifikation sich die Patienten befanden [28].

### **Laborwerte zu Therapiebeginn**

Eine hohe Baseline-Viruslast ist ein starker prädiktiver Faktor für die Entstehung von Mutationen und damit für die Resistenzentwicklung mit Einfluss auf das laufende, sowie auch auf zukünftige Regime [29]. Insbesondere eine Viruslast über 5 log<sub>10</sub> Kopien/ml geht mit einem deutlich schlechteren Ansprechen der Therapie einher [30]. Desweiteren ist auch die Rekonstitutionsfähigkeit des Immunsystems abhängig von der Viruslast zu Therapiebeginn [27], außerdem aber auch von der initialen CD4-Zellzahl [31]. Studien haben darüberhinaus gezeigt, dass sich eine Baseline-CD4-Zellzahl von > 100 Zellen/μl positiv auf den virologischen Erfolg auswirkt [30].

Dementsprechend wurden die Mediane der logarithmierten Viruslasten und der absoluten CD4-Zellzahlen bei Therapiebeginn der einzelnen Gruppen verglichen und die Anteile der Patienten mit Viruslasten  $> 5 \log_{10}$  Kopien/ml bzw.  $< 100$  CD4-Zellzahlen/ $\mu$ l berechnet. Genauso wurde mit den Viruslasten und CD4-Zellzahlen bei virologischem Versagen verfahren.

Als Baseline-Wert für die Viruslast bzw. CD4-Zellzahl galt der Wert am Tag des Therapiebeginns. War hier kein Wert vorhanden, wurde der letzte zuvor vorhandene Wert herangezogen. Der erste gemessene Wert bis zu 14 Tage nach Therapiebeginn wurde verwendet, wenn vor Therapiebeginn überhaupt kein Wert vorhanden war. Gab es zu keinem dieser Zeitpunkte einen Wert, galt die Baseline-Viruslast bzw. die Baseline-CD4-Zellzahl als fehlend.

Als Viruslast bei Versagen wurde der höchste gemessene Wert im Rahmen der Virämie verwendet, während der der Therapiewechsel erfolgte. Für die CD4-Zellzahl galt dementsprechend die niedrigste CD4-Zellzahl während des virologischen Versagens.

#### **Verwendete Substanzen**

Wie bereits im Abschnitt „Therapiebeginn, Therapiewechsel“ beschrieben, sind im Verlauf der Jahre viele neue Medikamente mit unterschiedlichster Wirksamkeit auf den Markt gekommen. Die Gruppen wurden deswegen auch dahingehend verglichen, welche Einzelsubstanzen im Erstlinien-Regime jeweils verwendet wurden.

#### **Therapiewechsel ohne virologisches Versagen**

Während des Erstlinien-Regimes kam es bei vielen Patienten zu Substanz- und Klassenwechseln bei unterdrückter Viruslast. Während Substanzwechsel innerhalb der NRTI erfahrungsgemäß keinen Einfluss auf die folgende Therapie haben, da die entstehenden Resistenzen unabhängig vom jeweilig verwendeten NRTI sind [32], können Wechsel von NNRTI oder PI – insbesondere Klassenwechsel – von prognostischer Bedeutung sein.

Je mehr Substanzen insgesamt bereits verwendet wurden, umso mehr unterschiedliche Resistenzen können entstanden sein, wodurch die Erfolgsrate der nachfolgenden Regime eingeschränkt wird [30].

Dementsprechend wurden die Häufigkeiten der Substanz- bzw. Klassenwechsel verglichen. Außerdem wurde untersucht auf welchem Regime die jeweiligen Gruppen virologisch versagten.

### **Virologisches Versagen ohne Therapiewechsel**

Die Entstehung von Resistenzmutationen ist einer der wichtigsten Mechanismen, die zu Therapieversagen führen können. Das Risiko der Resistenzentstehung ist bei nachweisbarer Viruslast unter laufender Therapie stark erhöht, da zufällig entstandene Mutationen selektiert werden und akkumulieren können. Wiederholte Phasen der Virämie während laufender Therapie gehen daher mit einem erhöhten Risiko der Resistenzentwicklung und damit mit schlechteren Therapieergebnissen einher [33]. Aus diesem Grund wurde verglichen, wie häufig Virämien ohne Therapiemodifizierung in den einzelnen Gruppen vorkamen.

### **2.4.3. Merkmale des Therapiewechsels**

#### **Dauer der Virämie bis zum Therapiewechsel**

Die mediane Dauer der Virämie bis zum Therapiewechsel wurde aus folgendem Grund in den einzelnen Gruppen miteinander verglichen: Eine verzögerte Modifizierung der Therapie bei virologischem Versagen verschlechtert durch die lang andauernde hohe Virämie die Rekonstitution des Immunsystems [34], führt zur vermehrten Entstehung von Resistenzen [35] und geht insgesamt mit einer erhöhten Mortalität einher [36].

#### **Laborwerte bei Therapiewechsel**

Da Viruslast und CD4-Zellzahl bei Therapiewechsel denselben prognostischen Einfluss wie die Laborwerte bei Therapiebeginn haben, wurden auch diese Werte wie oben beschrieben analysiert.

#### **Verwendete Substanzen, Backbonewechsel**

Analog zur Erstlinien-Therapie wurden auch im Zweitlinien-Regime die Gruppen dahingehend verglichen, welche Einzelsubstanzen jeweils verwendet wurden.

Desweiteren wurde untersucht wie viele Patienten beim Wechsel auf das Zweitlinien-Regime entsprechend der allgemeinen Empfehlungen zur HIV-Therapie [4] zusätzlich mindestens eine Substanz der NRTI wechselten.

#### **Booster der PI-Regime**

Durch das Hinzufügen von niedrig dosiertem Ritonavir als so genannten „Booster“ zu einem PI-Regime, wird die Wirkung des Protease-Inhibitors durch Hemmung dessen Abbaus deutlich verbessert [37]. Außerdem wird die Stabilität gegenüber Resistenzmutationen erhöht [14]. Allgemein wird empfohlen, insbesondere im Zweitlinien-Regime immer geboosterte PIs zu verwenden [25], da sie in ihrer virologischen und immunologischen Effektivität den ungeboosterten Regimen deutlich überlegen sind [38]. Da diese Empfehlung aber nicht bei



allen Patienten dieser Studie umgesetzt wurde, wurden die Therapiegruppen dahingehend verglichen, welcher Anteil der einzelnen Gruppen ein geboostertes PI-Regime verwendet hat, um dadurch entstehende Unterschiede auszuschließen. Nelfinavir-Regime wurden aus dieser Analyse ausgenommen. Sie sind die einzigen Protease-Inhibitoren, bei denen ein Hinzufügen von Ritonavir nicht sinnvoll ist, da der Plasmaspiegel hierdurch nur unwesentlich gesteigert wird.

## **2.5. Vergleich des Zweittherapie-Verlaufs**

Nachdem die Therapiegruppen hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit untersucht worden sind, wurde der immunologische und virologische Erfolg des Therapieregimes mit Klassenwechsel verglichen mit dem des Therapieregimes ohne Klassenwechsel. Da nach einem NNRTI basierten Erst-Regime aufgrund der entstehenden Kreuzresistenzen lediglich ein Klassenwechsel sinnvoll ist [7,15], wurden für diese Fragestellung ausschließlich Gruppe 1 und Gruppe 2 betrachtet.

### **2.5.1. Immunologisches Ansprechen**

Neben der Fähigkeit eines Therapieregimes die Viren bis unter die Nachweisgrenze zu reduzieren, gibt es noch weitere Faktoren, die die Güte eines Regimes bestimmen.

Die Regeneration des Immunsystems ist zwar von vielen verschiedenen Faktoren abhängig und daher als alleiniges Merkmal für den Therapieerfolg eher ungünstiger als die Betrachtung der Viruslast [39,40]. Eine niedrigere CD4-Zellzahl geht aber mit einem erhöhten Risiko der Progression zu AIDS bzw. Tod einher und sollte daher trotzdem zur ganzheitlichen Bewertung eines Therapieregimes herangezogen werden.

Um zur Verlaufsbeurteilung des immunologischen Ansprechens den Einfluss der fehlenden CD4-Werte zu reduzieren, wurde nach Therapiewechsel die Beobachtungszeit in Drei-Monats-Intervalle eingeteilt und der jeweilige Median der CD4-Zellzahl pro Drei-Monatsintervall bestimmt. Waren in einem Drei-Monats-Intervall mehrere CD4-Werte vorhanden, wurden hieraus die Mittelwerte gebildet. Desweiteren wurde untersucht bei welchem Anteil der Patienten es innerhalb von 6 Monaten nach Therapiewechsel zu einem Anstieg der CD4-Zellen kam und wie hoch dieser Anstieg im Median war. Abschließend wurde berechnet bei welchem Anteil der Patienten die CD4-Zellzahl  $< 100$  CD4-Zellen/ $\mu$ l lag.

## 2.5.2. Virologisches Ansprechen

Um die virologische Effektivität der Therapieregime beurteilen zu können, wurde berechnet wie schnell nach Therapiewechsel die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte und bei wie vielen Patienten es innerhalb der Beobachtungszeit zu einem virologischen Versagen kam. Desweiteren wurde unter Berücksichtigung von Zensierungen die jeweilige Dauer des erfolgreichen Zweitlinien-Therapieregimes anhand einer Kaplan-Meier-Analyse ermittelt. Verglichen wurde die jeweilige Dauer der Zweittherapie durch den Log-Rank-Test.

Virologisches Versagen war in der Zweitlinien-Therapie analog zur Primärtherapie definiert als ein ausbleibendes Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze nach 180 Tagen, oder ein erneuter Anstieg der Viruslast auf  $> 50$  HIV-RNA-Kopien/ml nach primärem Erfolg. Wurde das Zweitlinien-Regime weniger als 180 Tage beobachtet, erfolgte eine Einzelfallbetrachtung der Viruslastdynamik, da in der Regel bereits ab der 8. Woche der zukünftige Verlauf des Therapieerfolgs verlässlich prognostiziert werden kann [41].

Die Ergebnisse wurden im Anschluss mit einer strengeren Definition des erneuten virologischen Versagens, nämlich als Anstieg der Viruslast auf zwei aufeinander folgende Werte von  $> 200$  HIV-RNA-Kopien/ml oder einen einmaligen Wert von  $> 1000$  HIV-RNA-Kopien/ml überprüft.

Zur Kontrolle möglicher Störfaktoren des Zusammenhangs von Therapiegruppe und Dauer der Zweitlinien-Therapie wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Analyse beruht auf einer Hazard-Funktion, die durch die Berechnung des Ereignisrisikos zu einzelnen Zeitintervallen annäherungsweise ein relatives Risiko unter Berücksichtigung von Zensierungen berechnet. Der Hazard kann hierbei unter Einfluss verschiedener Kovariaten berechnet werden.

Zunächst wurde in univariaten Analysen der Einfluss der einzelnen Faktoren auf das Risiko des virologischen Versagens analysiert. In das Modell wurden Alter, Geschlecht, Vorkommen von Virämie im Erst-Regime, Dauer der Virämie vor Therapiewechsel, sowie Höhe der CD4-Zellzahl und Viruslast bei Therapiebeginn und -wechsel als Kovariaten für die Cox-Regressionsanalyse integriert. Anschließend wurde der Einfluss der Therapiegruppen auf das Risiko des virologischen Versagens unter gleichzeitiger Berücksichtigung der genannten Kovariaten untersucht.

## **2.6. Vergleich des Gesamt-Regimes**

In einer zweiten Analyse wurde untersucht, ob Unterschiede in der Prognose bestehen, je nachdem in welcher Reihenfolge NNRTI und PI verwendet werden. Hierzu wurde der Erfolg des Gesamtregimes von Gruppe 2 mit Gruppe 3 verglichen.

Analog zur Analyse der virologischen Effektivität des Zweitlinien-Regimes wurde die Dauer bis zur vollständigen Suppression und die Häufigkeit des virologischen Versagens während der Beobachtungszeit ermittelt. Die Kaplan-Meier-Analyse mit dem Endpunkt des erneuten virologischen Versagens, wurde entsprechend für das Gesamtregime durchgeführt. Auf einen statistischen Vergleich wurde allerdings verzichtet, da Patienten, die bei Beobachtungsende noch auf einem erfolgreichen Erstlinien-Regime waren, in unsere Studie nicht eingeschlossen wurden. Hierdurch könnte ein Selektionsbias entstanden sein.

## **2.7. Per-Protokoll-Analyse**

Durch den Ansatz der Intent-to-treat-Methode, also dass jeder Patient in der Gruppe weitergeführt wird, in die er bei Studienbeginn eingeteilt worden ist, wird v.a. der in der Praxis zu erwartende Effekt einer Behandlungsstrategie gemessen und weniger der rein biologische Effekt. Letzterer wird durch die Intent-to-treat Analyse eher unterschätzt, was in Vergleichsstudien den Nachteil mit sich bringt, dass zwei Therapiestrategien leichter als äquivalent angesehen werden.

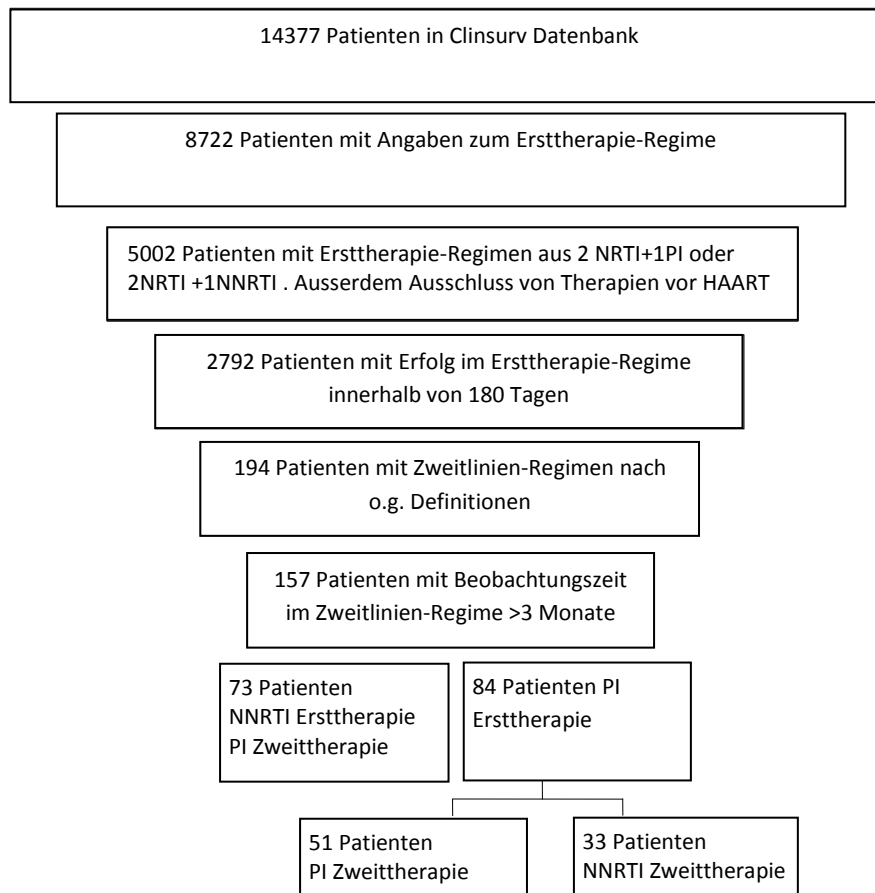
Aus diesem Grund wird empfohlen, als eine Art „Sensitivitätsanalyse“ für die Robustheit des Therapieeffekts im Anschluss an die Intent-to-treat-Methode eine Per-Protokoll-Analyse durchzuführen, bei der alle Patienten die nicht-protokollgemäß behandelt worden sind ausgeschlossen werden [42]. Dies entspricht in diesem Fall dem Ausschluss aller Patienten, bei denen es in ihrem Erst-oder Zweittherapie-Regime zu einem Klassenwechsel kam.

Für alle Analysen galt das Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$

Für die Datenorganisation und Berechnung wurde die Statistiksoftware SPSS® 16.0 und Microsoft Office Excel® 2007 verwendet.

### 3. Ergebnisse

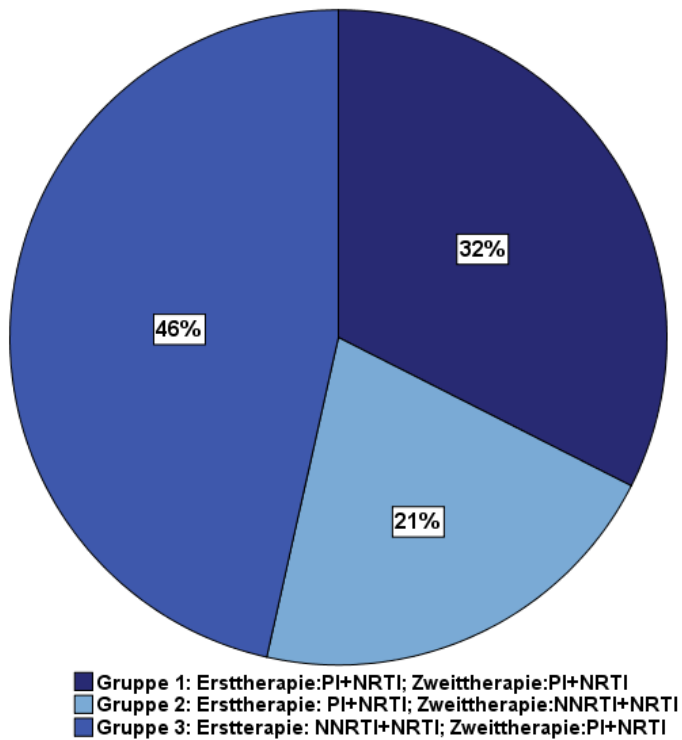
#### 3.1. Patientenkollektiv



**Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation**

Von den 14377 Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse in der Clinsurv-Datenbank geführt wurden, waren bei 8722 Patienten Angaben zum Ersttherapie-Regime vorhanden. 5002 Patienten hatten ein Ersttherapie-Regime bestehend aus zwei NRTI plus einem NNRTI oder zwei NRTI plus einem PI. Eine Monotherapie vor HAART-Beginn konnte bei ihnen ausgeschlossen werden. Bei 2792 dieser Patienten trat innerhalb von 180 Tagen ein virologischer Erfolg ein. Hiervon wurde bei 194 Patienten bei virologischem Versagen auf ein Zweitlinien-Regime nach unseren Kriterien gewechselt. Von den 194 Patienten hatten 157 eine Beobachtungszeit im Zweitlinien-Regime von > 90 Tagen, so dass diese 157 Patienten die Studienpopulation darstellten.

## Therapiegruppen



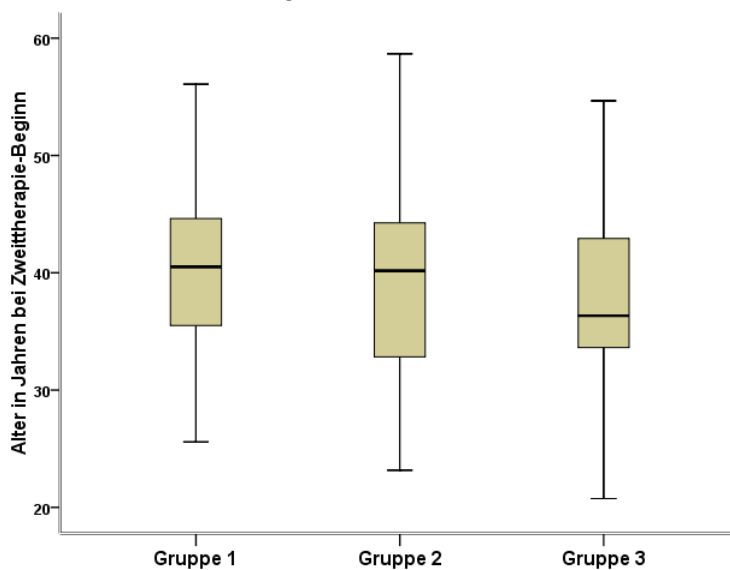
Von diesen 157 analysierten Patienten wechselten 51 von einem PI-basierten Ersttherapie-Regime auf einen anderen Protease-Inhibitor (Gruppe 1), 33 Patienten wechselten von einem PI-Ersttherapie-Regime zu einem NNRTI basierten Zweitlinien-Regime (Gruppe 2). Weitere 73 Patienten erhielten in der initialen Therapie einen NNRTI und im Zweitlinien-Regime einen PI (Gruppe 3).

Abbildung 2: Therapiegruppen

## 3.2. Vergleichbarkeit der Therapiegruppen

### 3.2.1. Demographische Merkmale

Zwischen den drei Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Alters- und Geschlechtsverteilung.



Das mediane Alter zum Beginn der Zweitlinien-Therapie lag in Gruppe 1 und 2 bei 40 Jahren. In Gruppe 3 lag es bei 36 Jahren ( $p_1=0,51$ ;  $p_2=0,50$ ).

Abbildung 3: Medianes Alter zu Beginn der Zweittherapie

78% in Gruppe 1, 79% in Gruppe 2 und 64% in Gruppe 3 waren männlich ( $p_1=0,97$ ;  $p_2=0,14$ ).

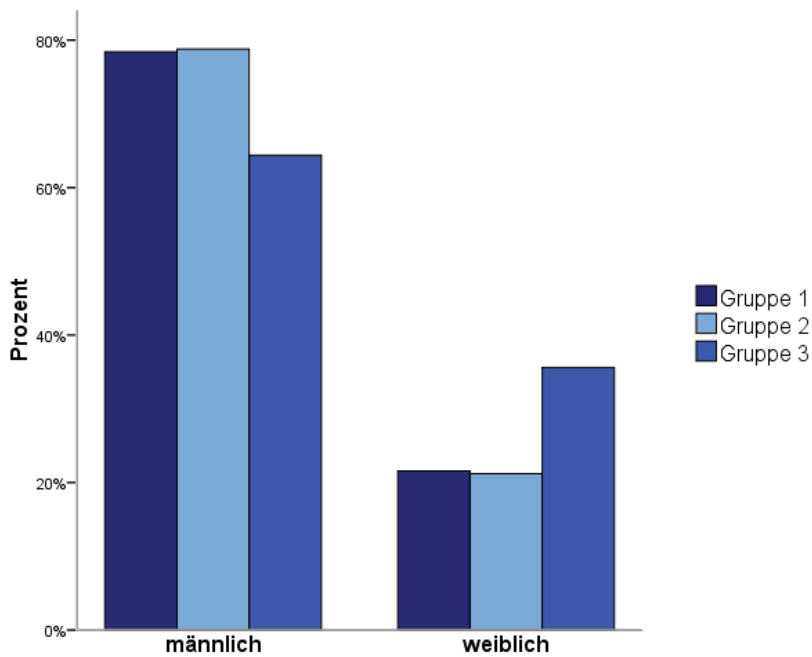


Abbildung 4: Geschlechterverteilung

Nicht aus Deutschland kamen in Gruppe 1 39%, in Gruppe 2 33% und in Gruppe 3 47% ( $p_1=0,84$ ;  $p_2=0,17$ ).

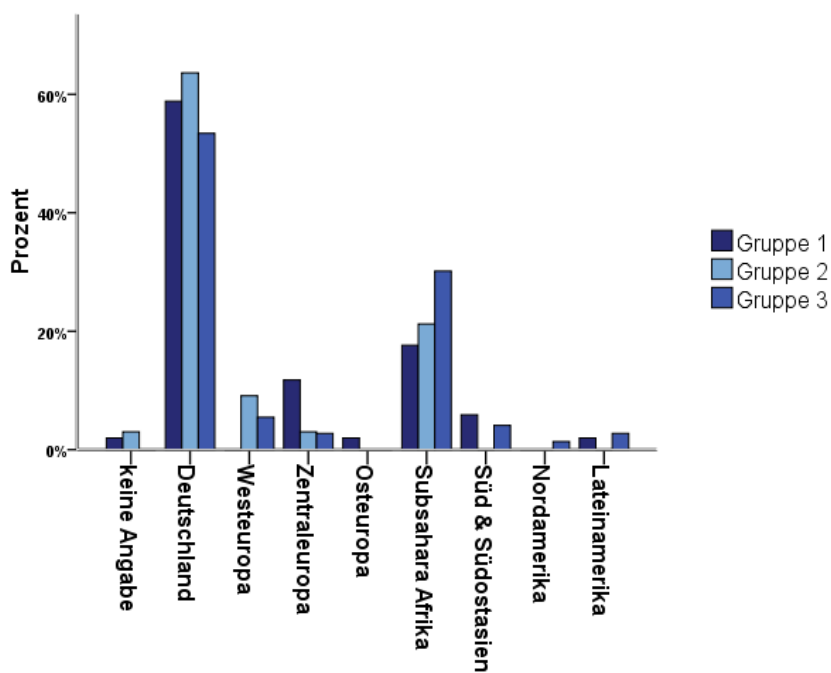


Abbildung 5: Herkunftsregion

Auch die verschiedenen Infektionswege waren in allen drei Gruppen ähnlich verteilt ( $p_1=0,50$ ;  $p_2=0,42$ ).

Am häufigsten kam es durch gleichgeschlechtlichen Sexualkontakt unter Männern zur Infektion (49%, 33% bzw. 38%). Der zweithäufigste Risikofaktor war die Herkunft aus den so genannten Hoch-Prävalenz-Ländern (20%, 24% bzw. 31%) [43] und der dritthäufigste Infektionsweg war der Gebrauch von intravenösen Drogen (10%, 6% bzw. 11%).

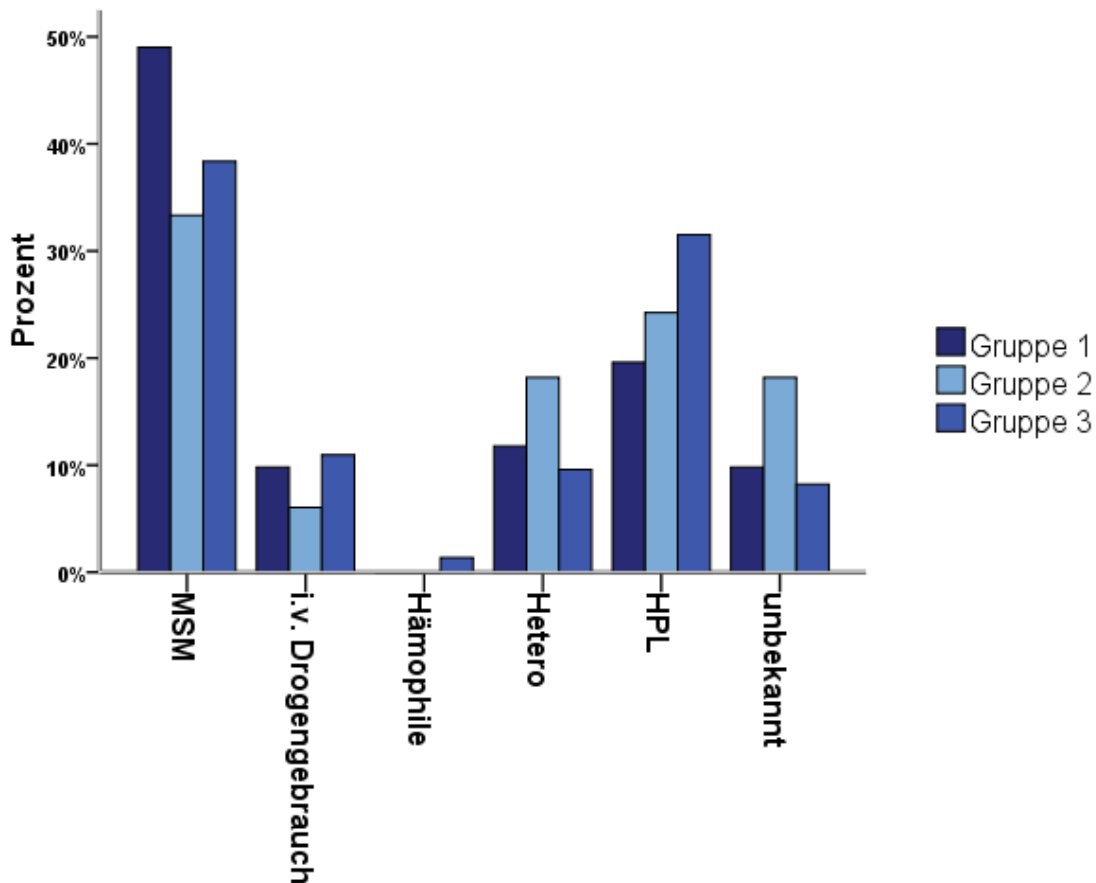


Abbildung 6: Infektionsweg

### 3.2.2. Merkmale des Ersttherapie-Regimes

#### Therapiebeginn, Therapiewechsel

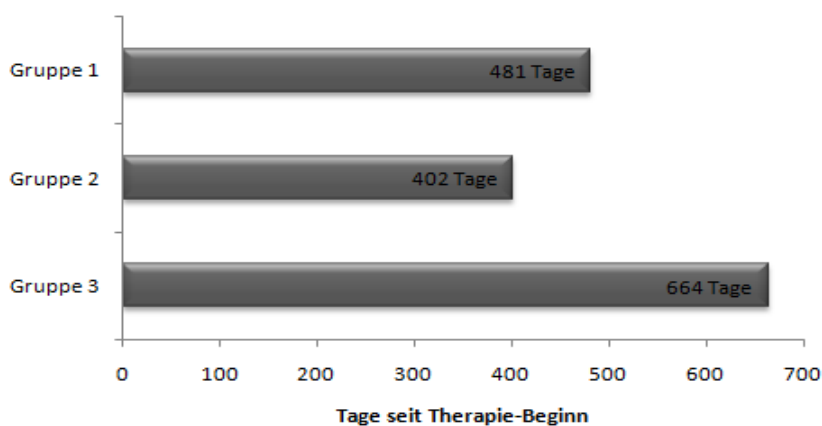
Die Verteilung des Therapiebeginns des Erst- bzw. Zweittherapie-Regimes kann folgender Tabelle entnommen werden:

Beginn Ersttherapie				Beginn Zweittherapie			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
1999	8% (n=4)	21% (n=7)	19% (n=14)	2000	2% (n=1)	6% (n=2)	3% (n=2)
2000	10% (n=5)	9% (n=3)	25% (n=18)	2001	2% (n=1)	9% (n=3)	0% (n=0)
2001	14% (n=7)	12% (n=4)	11% (n=8)	2002	2% (n=1)	6% (n=2)	7% (n=5)
2002	16% (n=8)	15% (n=5)	16% (n=12)	2003	18% (n=9)	18% (n=6)	16% (n=12)
2003	20% (n=10)	6% (n=2)	8% (n=6)	2004	16% (n=8)	9% (n=3)	11% (n=8)
2004	14% (n=7)	21% (n=7)	8% (n=6)	2005	10% (n=5)	9% (n=3)	20% (n=15)
2005	14% (n=7)	6% (n=2)	4% (n=3)	2006	20% (n=10)	24% (n=8)	15% (n=11)
2006	4% (n=2)	6% (n=2)	3% (n=2)	2007	16% (n=8)	15% (n=5)	16% (n=12)
2007	0% (n=0)	3% (n=1)	5% (n=4)	2008	16% (n=8)	3% (n=1)	11% (n=8)
p1=0,36; p2=0,51				p1=0,15; p2=0,44			

**Tabelle 1: Beginn Erst-bzw. Zweittherapie**

Weder der Zeitpunkt des Therapiebeginns, noch des Therapiewechsels waren signifikant unterschiedlich (p1=0,36; p2=0,51 bzw. p1=0,15; p2=0,44)

Im Median ergab sich eine Ersttherapie-Dauer von 16 Monaten (=481 Tage) in Gruppe 1, 13 Monaten (=402 Tage) in Gruppe 2 (p1=0,221) und 22 Monaten (=664 Tage) in Gruppe 3. Der Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 war statistisch signifikant (p2=0,02).



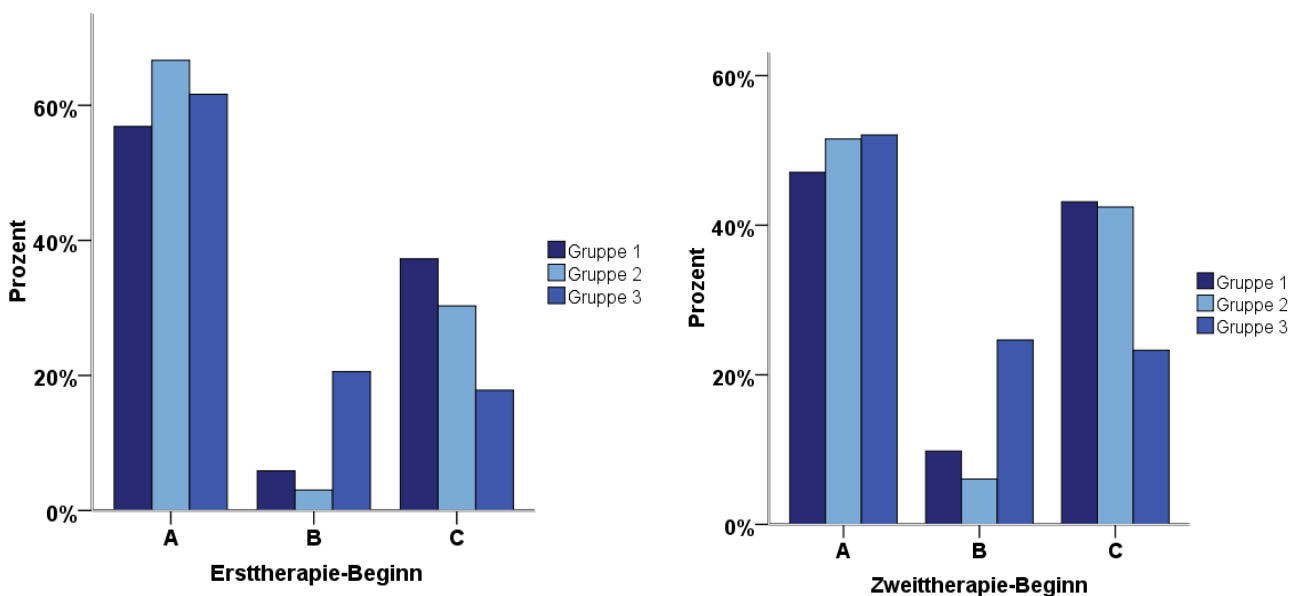
**Abbildung 7: mediane Ersttherapiedauer**



### Krankheitsdauer, Krankheitsstadium

Bei Therapiebeginn bestand die Diagnose HIV in Gruppe 1 im Median bereits seit 61 Tagen, in Gruppe 2 seit 82 Tagen und in Gruppe 3 seit 150 Tagen. Obwohl in Gruppe 3 die Patienten also deutlich länger erkrankt waren bevor sie mit der Therapie begannen, erreichte dieser Unterschied kein signifikantes Niveau ( $p_1=0,44$ ;  $p_2=0,41$ ).

Der Großteil der untersuchten Patienten befand sich zu Beginn der antiretroviralen Therapie im CDC-Stadium A (57%, 67% und 62%). In Gruppe 3 waren deutlich mehr Patienten im Stadium B und weniger im Stadium C erkrankt als in den beiden anderen Gruppen. Dieser Unterschied war im Vergleich zu Gruppe 2 signifikant ( $p_2=0,042$ ).



**Abbildung 8: CDC-Stadium bei Erst-bzw. Zweittherapie-Beginn**

Zum Zeitpunkt des Wechsels betrug die Erkrankungsdauer in Gruppe 1 41 Monate (1228 Tage), in Gruppe 2 und 3 jeweils 49 Monate (1464 bzw. 1472 Tage).

Auch bei Therapiewechsel befanden sich die meisten Patienten noch in CDC-Stadium A (47%, 51%, 52%). Der Unterschied, der bereits vor Therapiebeginn bestand, war bei Wechsel weiterhin vorhanden. Auch hier waren in Gruppe 3 deutlich mehr Patienten in Stadium B (25% versus 10% und 6%) und weniger in Stadium C (23% versus 43% und 42%) als in den beiden anderen Gruppen ( $p_2=0,03$ ).

### Laborwerte zu Therapiebeginn

Zu Beginn der Ersttherapie war die mediane Viruslast in allen drei Gruppen vergleichbar ( $p_1=0,38$ ;  $p_2=1,0$ ). Sie betrug 5,04  $\log_{10}$  Kopien/ml in Gruppe 1, 4,76  $\log_{10}$  Kopien/ml in Gruppe 2 und 4,75  $\log_{10}$  Kopien/ml in Gruppe 3. 53% in Gruppe 1 und jeweils 34% in Gruppe 2 und 3 hatten eine Viruslast  $> 5 \log_{10}$  Kopien/ml ( $p_1=0,11$ ;  $p_2=0,95$ ).

Bei virologischem Versagen vor Therapieumstellung, waren in Therapiegruppe 3 deutlich höhere Werte als in den beiden anderen Gruppen zu messen. Die maximale Viruslast lag in Gruppe 1 bei 3,90  $\log_{10}$  Kopien/ml, in Gruppe 2 bei 3,70  $\log_{10}$  Kopien/ml und in Gruppe 3 bei 4,42  $\log_{10}$  Kopien/ml. Der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 erreichte ein signifikantes Niveau ( $p_2=0,02$ ).

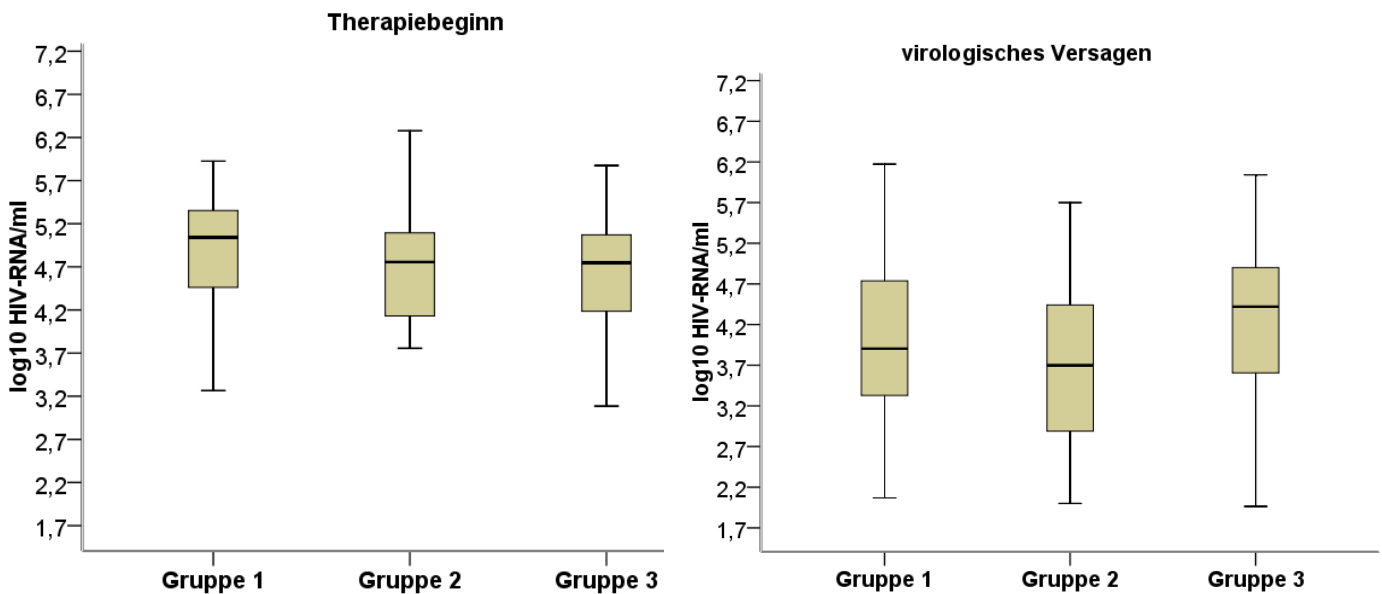
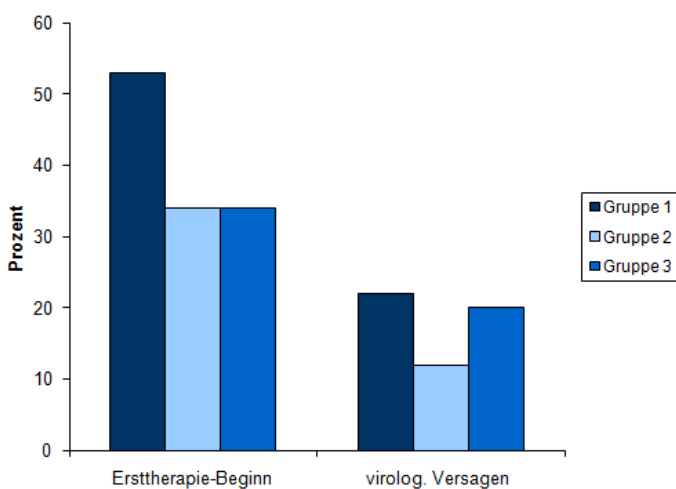


Abbildung 9: Viruslast bei Therapiebeginn bzw. bei virologischem Versagen



Über 5  $\log_{10}$  Kopien/ml hatten in Gruppe 1 22% in Gruppe 2 12% und in Gruppe 3 20% ( $p_1=0,27$ ;  $p_2=0,29$ ).

Abbildung 10: Viruslast  $> 5 \log_{10}$  HIV-RNA/ml

Die CD4-Zellzahl als Marker für den Immunstatus der Patienten lag bei Therapiebeginn ohne signifikanten Unterschied ( $p_1=0,39$ ;  $p_2=0,71$ ) in Gruppe 1 bei 184 Zellen/ $\mu\text{l}$ , in Gruppe 2 bei 259 Zellen/ $\mu\text{l}$  und in Gruppe 3 bei 209 Zellen/ $\mu\text{l}$ . 33% in Gruppe 1, 27% in Gruppe 2 und 24% in Gruppe 3 hatten zu Therapiebeginn eine CD4-Zellzahl  $< 100$  Zellen/ $\mu\text{l}$  ( $p_1=0,56$ ;  $p_2=0,74$ ).

Die niedrigste gemessene CD4-Zahl im Rahmen des virologischen Versagens war ebenfalls in allen drei Gruppen vergleichbar ( $p_1=0,75$ ;  $p_2=0,79$ ): 276 Zellen/ $\mu\text{l}$  in Gruppe 1, 270 Zellen/ $\mu\text{l}$  in Gruppe 2 und 263 Zellen/ $\mu\text{l}$  in Gruppe 3.

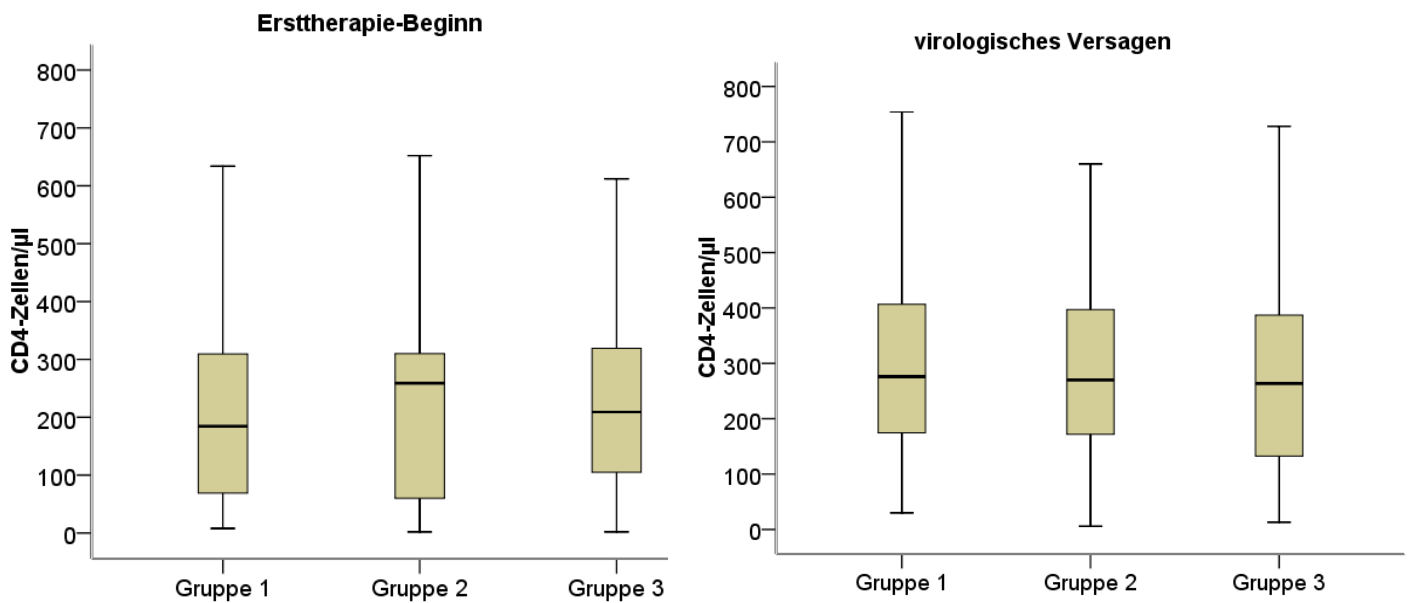
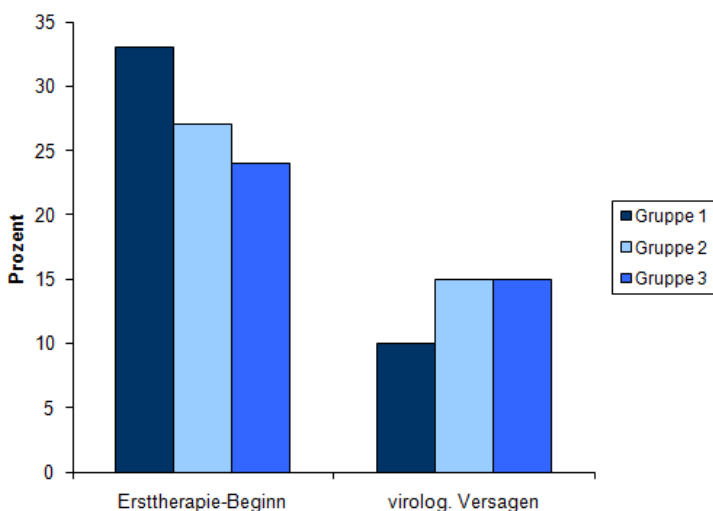


Abbildung 11: CD4-Zellzahl bei Ersttherapie-Beginn bzw. bei virologischem Versagen



Einen Wert  $< 100$  CD4-Zellen/ $\mu\text{l}$  und damit eine schlechtere immunologische Prognose hatten in Gruppe 1 10% und in Gruppe 2 und 3 jeweils 15% ( $p_1=0,46$ ;  $p_2=0,99$ ).

Abbildung 12: CD4-Zellzahl  $< 100/\mu\text{l}$

### Verwendete Substanzen

In den PI basierten Ersttherapie-Regimen (Gruppe 1 und 2) waren Lopinavir (35% und 36%), Nelfinavir (14%, 21%) und Indinavir (je 27%) die jeweils meist verwendeten Substanzen.

In den NNRTI-basierten Regimen (Gruppe 3) war die Verteilung auf Nevirapin und Efavirenz in etwa ausgeglichen (EFV 53%, NVP 47%).

Als so genannter Backbone wurde im Ersttherapie-Regime in allen drei Gruppen die Kombination Zidovudin/Lamivudin bevorzugt (59%,67% und 66%).

#### PI-Substanzen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
ATV	4% (n=2)	0	2%(n=2)
FPV	10% (n=5)	3% (n=1)	7% (n=6)
FTV	6% (n=3)	6% (n=2)	6% (n=5)
IDV	27% (n=14)	27% (n=9)	27% (n=23)
INV	4% (n=2)	0	2%(n=2)
LPV	35% (n=18)	36% (n=12)	36% (n=30)
NFV	14% (n=7)	21% (n=7)	16% (n=14)
TPV	0	6% (n=2)	2%(n=2)

#### Backbone-Substanzen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
3TC/ABC	12% (n=6)	3% (n=1)	1% (n=1)
3TC/TDF	4% (n=2)	9% (n=3)	3% (n=2)
AZT/3TC	59% (n=30)	67% (n=22)	66% (n=48)
AZT/DDC	2% (n=1)	0	1% (n=1)
D4T/3TC	6% (n=3)	3% (n=1)	8% (n=6)
D4T/ABC	0	0	1% (n=1)
DDI/3TC	0	0	3% (n=2)
DDI/D4T	6% (n=3)	6% (n=2)	10% (n=7)
TDF/FTC	12% (n=6)	12% (n=4)	7% (n=5)

#### NNRTI-Substanzen

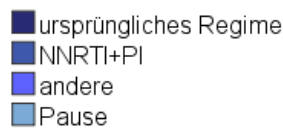
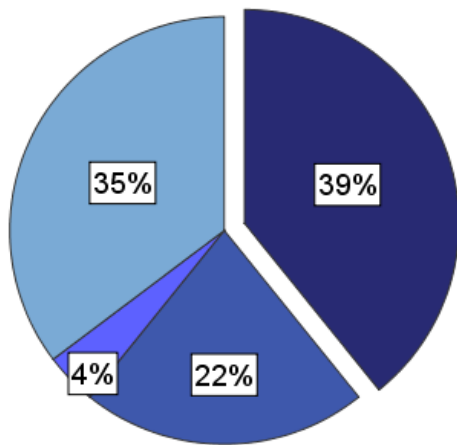
	Gruppe 3
EFV	53% (n=39)
NVP	47% (n=34)

**Tabelle 2: Verwendete Substanzen der Ersttherapie**

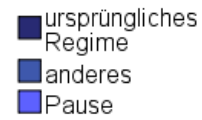
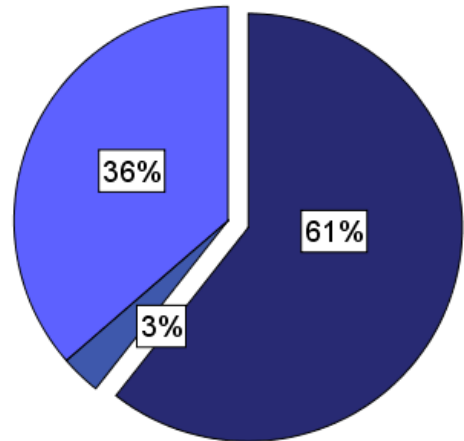
#### Therapiewechsel ohne virologisches Versagen

In Gruppe 1 kam es bei 57% der Patienten (n=29) während des Ersttherapie-Regimes zu einem Medikamentenwechsel. Bei 41% der Patienten (n=21) war dies ein Klassenwechsel. In Gruppe 2 und 3 waren Klassenwechsel wesentlich seltener. In Gruppe 3 wurde bei 48% der Patienten (n=35) gewechselt, wobei nur 5% der Patienten (n=4) einen Klassenwechsel vollzogen. In Gruppe 2 wechselten nur 24% der Patienten (n=8) ihr Ersttherapie-Regime. Ein Klassenwechsel kam in Gruppe 2 aufgrund der Einschlusskriterien überhaupt nicht vor. Der Unterschied bezüglich der Klassenwechsel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 war statistisch signifikant (p1=0,001)

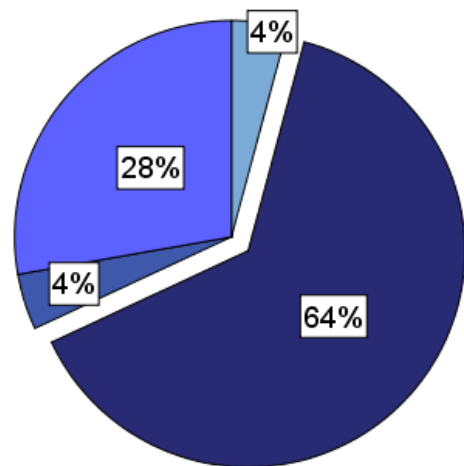
Nicht auf ihrem ursprünglichen Regime versagten in Gruppe 1 dementsprechend 61%, in Gruppe 2 39% und in Gruppe 3 36%. Ein anderes Regime konnte hierbei eine andere Klasse, ein reines Backbone-Regime oder eine Pause sein. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 erreichte ein signifikantes Niveau ( $p=0,05$ ).



**Gruppe 1**



**Gruppe 2**



**Gruppe 3**

**Abbildung 13: versagendes Regime**

### Virologisches Versagen ohne Therapiewechsel

Während der Ersttherapie kam es in Gruppe 1 in 20% zu einem virologischen Versagen, ohne dass die Therapie umgestellt wurde. In Gruppe 2 und 3 waren dies 18% und 25% ( $p_1=0,87$ ;  $p_2=0,46$ ).

### 3.2.3. Merkmale des Therapiewechsels

#### Dauer der Virämie bis zum Therapiewechsel

Die Dauer des virologischen Versagens bis zur Therapieumstellung, also der Zeit in der das Risiko der Resistenzentstehung am höchsten ist, war in allen drei Gruppen vergleichbar ( $p_1=0,66$ ;  $p_2=0,33$ ). Im Median wurde in Gruppe 1 120 Tage, in Gruppe 2 155 Tage und in Gruppe 3 190 Tage nach der ersten gemessenen Viruslast über der Nachweisgrenze die Therapie gewechselt.

#### Laborwerte bei Therapiewechsel

Zu Beginn der Zweitlinien-Therapie hatten sich die Viruslasten der drei Gruppen im Vergleich zum Zeitpunkt des Versagens angenähert. Gruppe 1 sank auf 3,86 log<sub>10</sub> Kopien/ml, Gruppe 2 auf 3,42 log<sub>10</sub> Kopien/ml und in Gruppe 3 lag die Viruslast zu Beginn der Zweitlinien-Therapie bei 3,93 log<sub>10</sub> Kopien/ml ( $p_1=0,28$ ;  $p_2=0,09$ ).

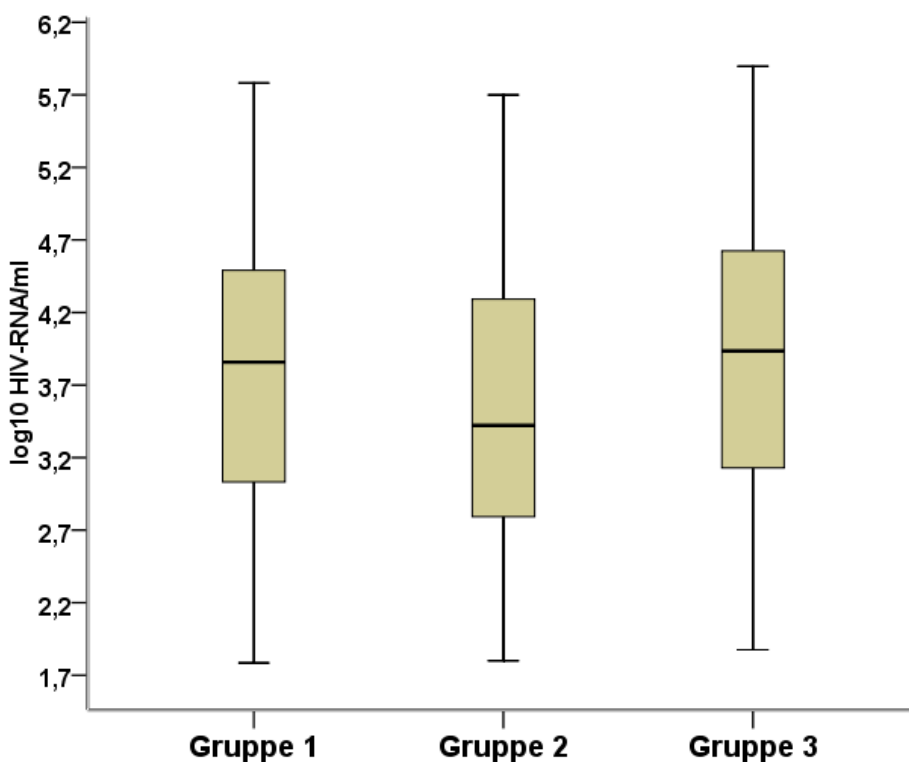


Abbildung 14: Viruslast bei Zweittherapie-Beginn

Der Anteil der Patienten die eine Viruslast  $> 5 \log_{10}$  HIV-RNA/ml hatten, sank ebenfalls in allen drei Gruppen (16%, 9% und 12%;  $p_1=0,38$ ;  $p_2=0,63$ ).

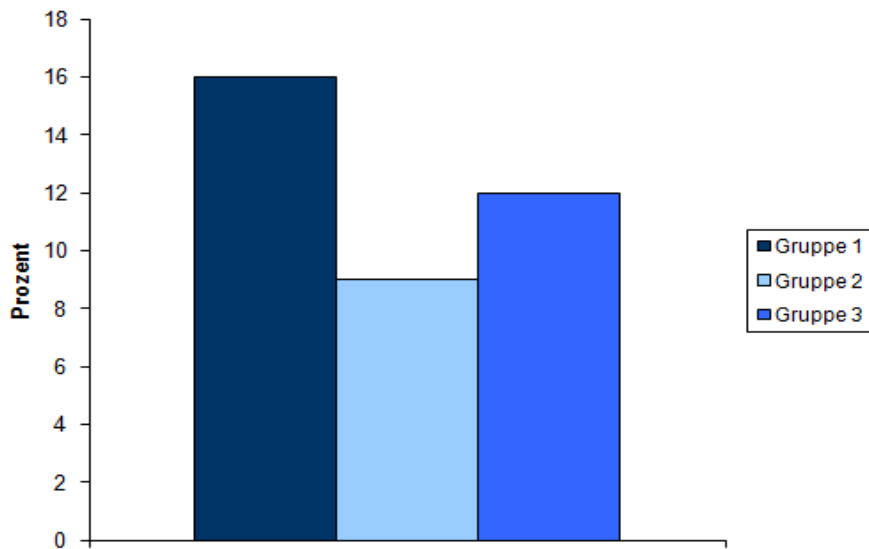
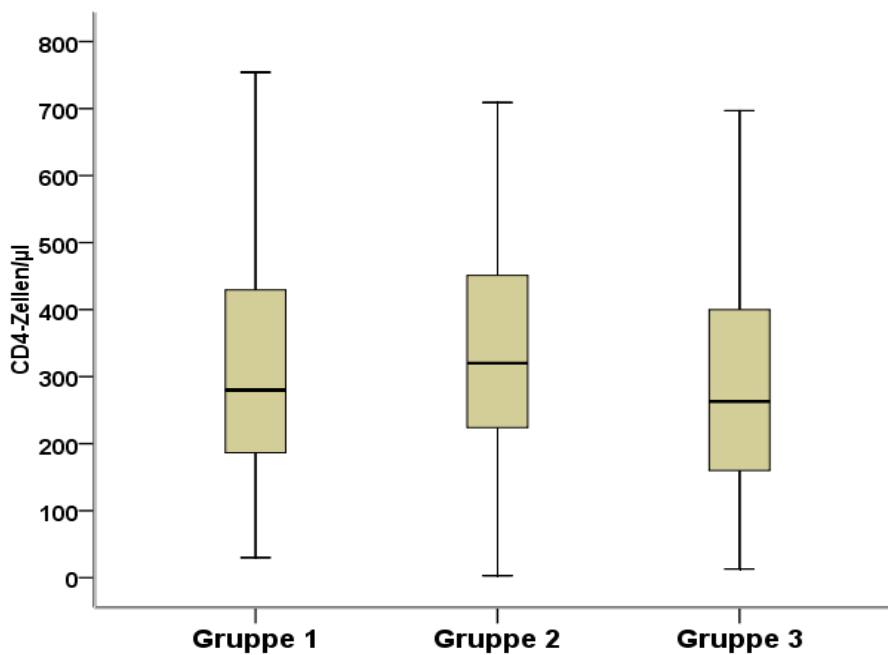


Abbildung 15: Viruslast bei Zweittherapie-Beginn  $>5 \log_{10}$  HIV-RNA/ml

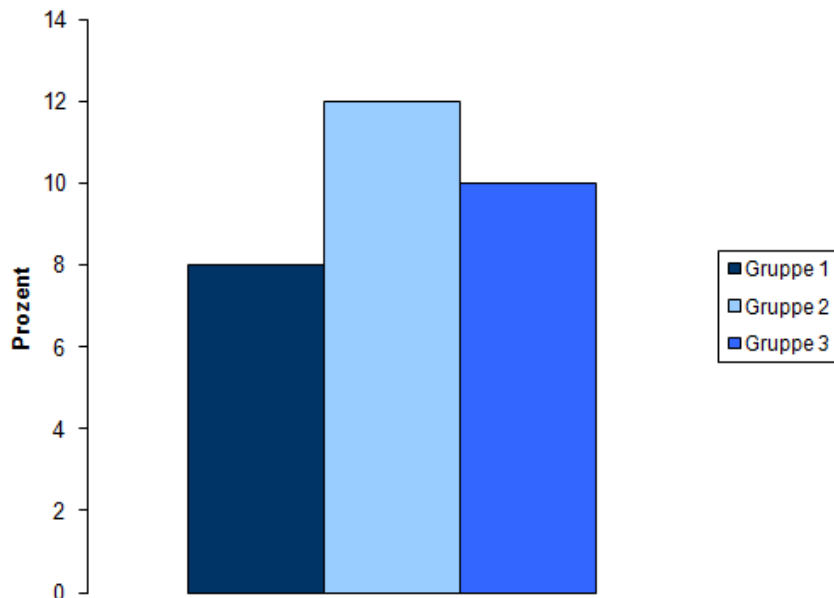
Auch bei den CD4-Zellen gab es bei Therapiewechsel keinen signifikanten Unterschied. In Gruppe 1 waren 280 Zellen/ $\mu$ l messbar, in Gruppe 2 320 Zellen/ $\mu$ l und in Gruppe 3 263



Zellen/ $\mu$ l ( $p_1=0,69$ ;  $p_2=0,22$ ).

Abbildung 16: CD4-Zellzahl bei Zweittherapie-Beginn

Eine CD4-Zellzahl < 100 Zellen/ $\mu$ l hatten in Gruppe 1 8%, in Gruppe 2 12% und in Gruppe 3 10% ( $p_1=0,51$ ;  $p_2=0,69$ ).



**Abbildung 17: CD4-Zellzahl bei Zweittherapie-Beginn < 100/ $\mu$ l**

#### **Backbone-Wechsel**

In Gruppe 1 enthielt das Zweitlinien-Regime bei 25% einen und bei 29% zwei neue Backbone-Substanzen. Gruppe 2 wechselte in 24% eine, in 27% zwei und in 3% drei Substanzen im Backbone. In Gruppe 3 waren in 19% eine, in 30% zwei und in 1% 3 neue NRTI-Substanzen im Zweitlinien-Regime enthalten ( $p_1=0,662$ ;  $p_2=0,862$ ).

Die am häufigsten im Zweitlinien-Regime verwendeten Backbone-Substanzen waren in Gruppe 1 und 3 die Kombinationen aus Tenofovir/Emtricitabin (35% und 27%), und Lamivudin/Abacavir (16% und 14%). In Gruppe 2 kamen diese Kombinationen bei 24% und 9% vor, während bei 36% weiterhin die Kombination von Zidovudin/Lamivudin bevorzugt wurde.

Die verwendeten PI-Substanzen waren in Gruppe 1 v.a. Atazanavir (43%), desweiteren Lopinavir (27%) und Fosamprenavir (12%). Diese 3 Substanzen waren auch in Gruppe 3 die häufigsten: LPV 49%, ATV 27% und FPV 10%.



Im NNRTI basierten Zweitlinien-Regime wurden in 48% Efavirenz und in 51% Nevirapin verwendet.

#### PI-Substanzen

	Gruppe 1	Gruppe 3	Gesamt
ATV	43% (n=22)	27% (n=20)	34% (n=42)
DRV	8% (n=4)	1% (n=1)	4% (n=5)
FPV	12% (n=6)	10% (n=7)	10% (n=13)
IDV	2% (n=1)	3% (n=2)	2% (n=3)
INV	6% (n=3)	1% (n=1)	3% (n=4)
INV/ LPV	2% (n=1)	0	1% (n=1)
LPV	27% (n=14)	49% (n=36)	40% (n=50)
NFV	0	8% (n=6)	5% (n=6)

#### NNRTI-Substanzen

	Gruppe 2
EFV	48% (n=16)
NVP	51% (n=17)

#### Backbone-Substanzen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
3TC/ABC	16%(n=8)	9%(n=3)	14%(n=10)	13%(n=21)
3TC/ABC/TDF	2%(n=1)	0	0	1%(n=1)
3TC/TDF	8%(n=4)	6%(n=2)	5%(n=5)	6%(n=10)
ABC/TDF	2%(n=1)	3%(n=1)	3%(n=2)	2%(n=4)
AZT/3TC	10%(n=5)	36%(n=12)	20%(n=15)	20%(n=32)
AZT/3TC/ABC	6%(n=3)	6%(n=2)	4%(n=3)	5%(n=8)
AZT/3TC/TDF	2%(n=1)	0	4%(n=3)	2%(n=4)
AZT/ABC	0	3%(n=1)	1%(n=1)	1%(n=2)
AZT/DDI	4%(n=2)	0	0	1%(n=2)
AZT/TDF	4%(n=2)	3%(n=1)	3%(n=2)	3%(n=5)
AZT/TDF/FTC	2%(n=1)	0	3%(n=2)	2%(n=3)
D4T/3TC	2%(n=1)	3%(n=1)	0	2%(n=3)
D4T/ABC	0	0	1%(n=1)	1%(n=1)
D4T/TDF	0	0	3%(n=2)	1%(n=2)
DDI/3TC	2%(n=1)	0	0	1%(n=1)
DDI/3TC/TDF	2%(n=1)	0	0	1%(n=1)
DDI/ABC/TDF	0	0	1%(n=1)	1%(n=1)
DDI/D4T	2%(n=1)	0	1%(n=1)	1%(n=2)
DDI/TDF	2%(n=1)	6%(n=2)	8%(n=6)	6%(n=9)
TDF/FTC	35%(n=18)	24%(n=8)	27%(n=20)	29%(n=46)

**Tabelle 3: verwendete Substanzen der Zweittherapie**

#### Booster der PI-Regime

Von den PI-basierten Zweitlinien-Regimen waren insgesamt 85% geboostert. Nur 10% in Gruppe 1 und 18% in Gruppe 3 verwenden ein PI-Regime ohne Ritonavir.

	Gruppe 1 (PI→PI) n=51	Gruppe 2 (PI→NNRTI) n=33	Gruppe 3 (NNRTI→PI) n=73	p1-Wert	p2-Wert
Geschlecht					
Männlich	40 (78%)	26 (79%)	47 (64%)		
weiblich	11 (22%)	7 (21%)	26 (36%)	0,97	0,14
Alter bei Therapiewechsel in Jahren (Median, Spanne)	40 (25-68)	40 (23-77)	36 (20-71)	0,51	0,50
Herkunft					
Deutschland	31 (60%)	22 (67%)	39 (53%)		
Hoch Prävalenz Länder [43]	10 (20%)	8 (24%)	23 (32%)		
andere	10 (20%)	3 (9%)	11 (15%)	0,19	0,49
Erkrankungsdauer bis Ersttherapie- Beginn in Tagen (Median, Spanne)	61 (13-3515)	82 (10-6812)	150 (10-5588)	0,44	0,41
Erkrankungsdauer bis Therapie- wechsel in Tagen (Median, Spanne)	1228 (266-4475)	1464 (256-6922)	1472 (203-7792)	0,77	0,45
CDC- Stadium bei Ersttherapie-Beginn					
A	29 (57%)	22 (67%)	45 (62%)		
B	3 (6%)	1 (3%)	15 (20%)		
C	19 (37%)	10 (30%)	13 (18%)	0,62	0,04
CDC- Stadium bei Therapiewechsel					
A	24 (47%)	17 (51%)	38 (52%)		
B	5 (10%)	2 (6%)	18 (25%)		
C	22 (43%)	14 (42%)	17 (23%)	0,81	0,03
Ersttherapie-Dauer in Tagen (Median, Spanne)	481 (47-2935)	402 (98-2259)	664 (450-2884)	0,22	0,02

	Gruppe 1 (PI→PI) n=51	Gruppe 2 (PI→NNRTI) n=33	Gruppe 3 (NNRTI→PI) n=73	p1-Wert	p2- Wert
CD4-Zellen/μl zu Therapiebeginn (Median, Spanne)	184 (8-832)	259 (2-1224)	209 (2-735)	0,30	0,71
CD4-Zellzahl zu Therapiebeginn <100/μl	16 (33%)	9 (27%)	16 (24%)	0,56	0,74
Viruslast zu Therapiebeginn in log10 Kopien/ml (Median, Spanne)	5,04 (2,01-5,93)	4,76 (1,9-6,58)	4,75 (2,48-6,64)	0,38	1,0
Viruslast zu Therapiebeginn >5log10 Kopien/ml	23 (53%)	10 (34%)	21 (34%)	0,11	0,57
Max. Viruslast bei Versagen in log10 Kopien/ml (Median, Spanne)	3,9 (2,07-6,17)	3,7 (2,0-5,7)	4,42 (1,96-6,04)	0,28	0,02
Max. Viruslast bei Versagen >5log10 Kopien/ml	11 (22%)	4 (12%)	15 (20%)	0,27	0,29
Min. CD4-Zellen/μl bei Versagen (Median, Spanne)	276 (30-891)	270 (6-857)	263 (13-1324)	0,75	0,79
Min. CD4-Zellzahl < 100 Zellen/μl	5 (10%)	5 (15%)	11 (15%)	0,46	0,99
Viruslast bei Wechsel in log10 Kopien/ml (Median, Spanne)	3,86 (1,79-6,69)	3,42 (1,80-5,70)	3,93 (1,88-5,90)	0,28	0,09
Viruslast bei Wechsel > 5log10 Kopien/ml	8 (16%)	3 (9%)	9 (12%)	0,38	0,63
CD4-Zellen/μl bei Wechsel (Median, Spanne)	280 (30-891)	320 (3-357)	263 (13-1324)	0,69	0,22
CD4-Zellzahl bei Wechsel <100/μl	4 (8%)	4 (12%)	7 (10%)	0,51	0,69
Virolog. Versagen ohne Wechsel	10 (20%)	6 (18%)	18 (25%)	0,87	0,46
Dauer Versagen in Tagen (Median, Spanne)	120 (1-2196)	155 (1-946)	190 (1-2422)	0,66	0,33

**Tabelle 4: Charakteristika der Patientengruppe**

### 3.3. Vergleich des Zweitlinienverlaufs von Gruppe 1 versus Gruppe 2

#### 3.3.1. Immunologisches Ansprechen

In Gruppe 1 kam es insgesamt bei 73% zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl nach 6 Monaten, in Gruppe 2 bei 52% ( $p=0,07$ ). Im Median war dies ein Anstieg um 104 (Spanne 3-518) bzw. 122 (Spanne 10-485) CD4-Zellen/ $\mu\text{l}$  ( $p=0,72$ ). 6 Monate nach Therapiewechsel lag die Mediane CD4-Zellzahl in Gruppe 1 bei 442 Zellen/ $\mu\text{l}$  und in Gruppe 2 bei 516 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Bei 26% in Gruppe 1 und 48% in Gruppe 2 fielen die CD4-Zellen ab oder blieben auf demselben Niveau. In Gruppe 1 nahmen die CD4-Zellen im Median um 43 (Spanne 3-422) Zellen/ $\mu\text{l}$  ab. In Gruppe 2 war die Differenz im Median 89 (Spanne 3-341) Zellen/ $\mu\text{l}$ .

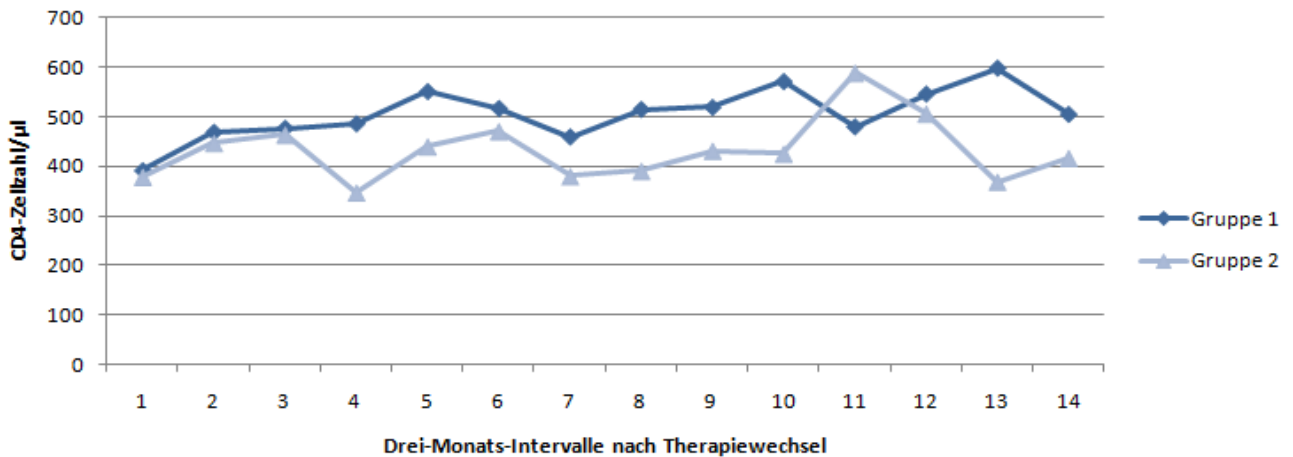


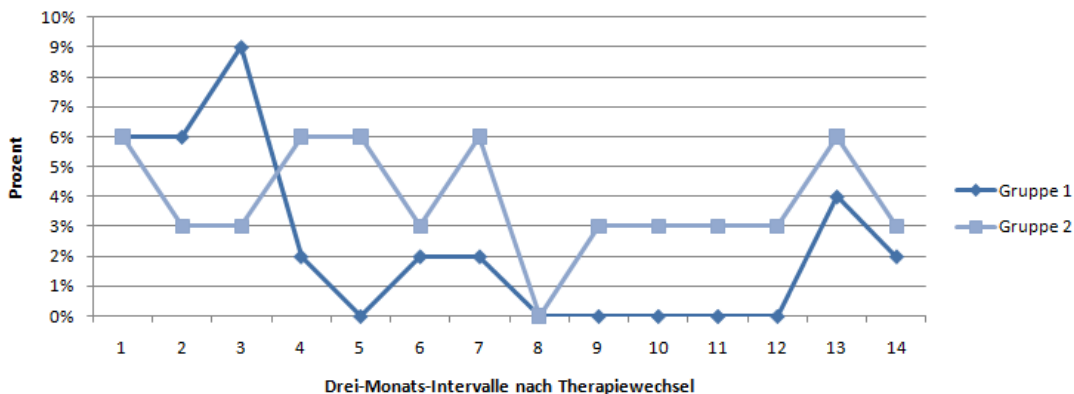
Abbildung 18: Verlauf der CD4-Zellzahl

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert
Therapiewechsel	360 (66-792)	350 (20-827)	0,89
Q1	427 (107-1045)	428 (30-988)	0,71
Q2	424 (63-948)	477 (9-1455)	0,79
Q3	442 (152-957)	516 (7-870)	0,91
Q4	468 (129-1102)	494 (98-1259)	0,67
Q5	490 (90-911)	552 (116-1287)	0,69
Q6	610 (241-1173)	440 (10-1285)	0,22
Q7	422 (106-1050)	432 (160-873)	0,97
Q8	485 (58-1040)	519 (202-822)	0,88
Q9	495 (175-1156)	489 (177-863)	0,56
Q10	337 (45-1097)	438 (138-1522)	0,77
Q11	370 (119-1280)	590 (145-1055)	0,12
Q12	406 (96-1130)	673 (221-1160)	0,31
Q13	500 (158-1098)	593 (223-801)	0,87
Q14	450 (271-1066)	457 (196-995)	0,97

Der weitere Verlauf der CD4-Zellzahlen zeigte zu keinem der Drei-Monats-Intervalle einen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle5. Mediane CD4-Zellzahl/ $\mu$ l in Drei-Monatsabschnitten**

Zu Beginn der Zweitlinientherapie hatten jeweils 6% der Patienten aus Gruppe 1 und 2 eine CD4-Zellzahl < 100Zellen/ $\mu$ l. Im Verlauf der Therapie reduzierte sich der Anteil der Patienten mit solch niedrigen CD4-Zellzahlen.



**Abbildung 19: CD4-Zellzahl < 100/ $\mu$ l im Verlauf der Zweittherapie**

Insgesamt fehlten in der einzelnen Drei-Monats-Intervallen in Gruppe 1 zwischen 8% und 81% der Werte. In Gruppe 2 waren dies 12 - 67%.

### 3.3.2. Virologisches Ansprechen

Nach Therapiewechsel aufgrund von virologischem Versagen sank die Viruslast bei 87% aller Patienten aus Gruppe 1 und 2 innerhalb von 180 Tagen unter die Nachweisgrenze von 50 HIV-RNA-Kopien/ml. Die mediane Zeit bis zum virologischen Erfolg lag in Gruppe 1 bei 88 Tagen (Spanne 12-758) und in Gruppe 2 bei 57 Tagen (Spanne 19-576).

Dieser Unterschied erreichte allerdings kein signifikantes Niveau ( $p=0,073$ ).

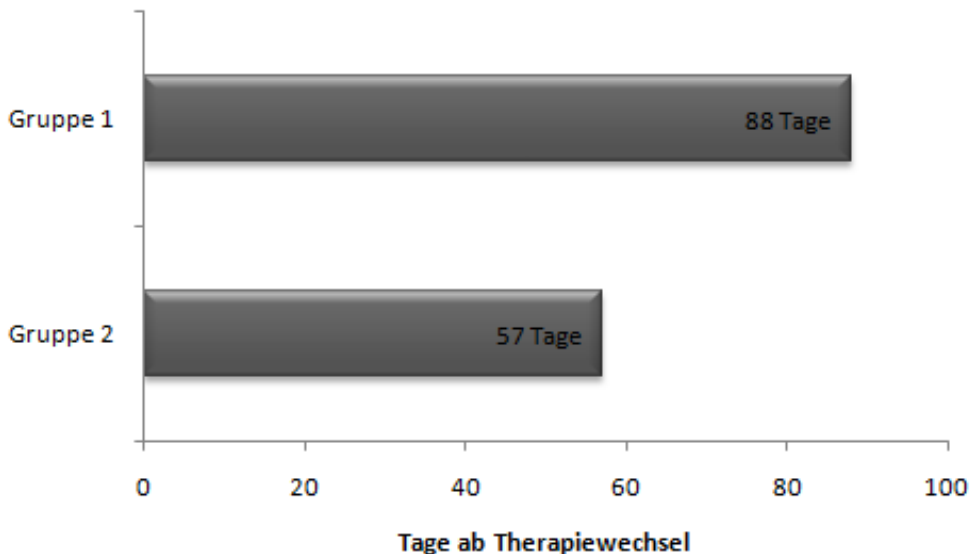


Abbildung 20: Dauer bis zur Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze

In Gruppe 1 blieb die Viruslast bei 27 von 51 Patienten (53%) während der im Median 692 Tage (Spanne 248-1406) dauernden Beobachtungszeit unter der Nachweisgrenze. In Gruppe 2 hatten hingegen 23 der 33 Patienten (70%) ein erfolgreiches Zweit-Regime,

überdies bei einer signifikant längeren medianen Beobachtungszeit von 1080 Tagen (Spanne 753-1229;  $p=0,01$ ).

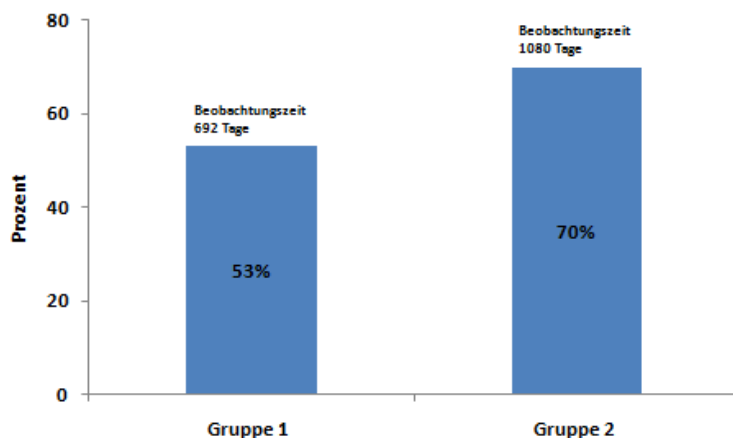


Abbildung 21: erfolgreiches Zweittherapie-Regime bis zum Beobachtungsende

Diese Überlegenheit der NNRTI-Zweit-Therapie nach primärem PI-Versagen bezüglich der virologischen Effektivität bestätigt sich in der Kaplan-Meier-Analyse:

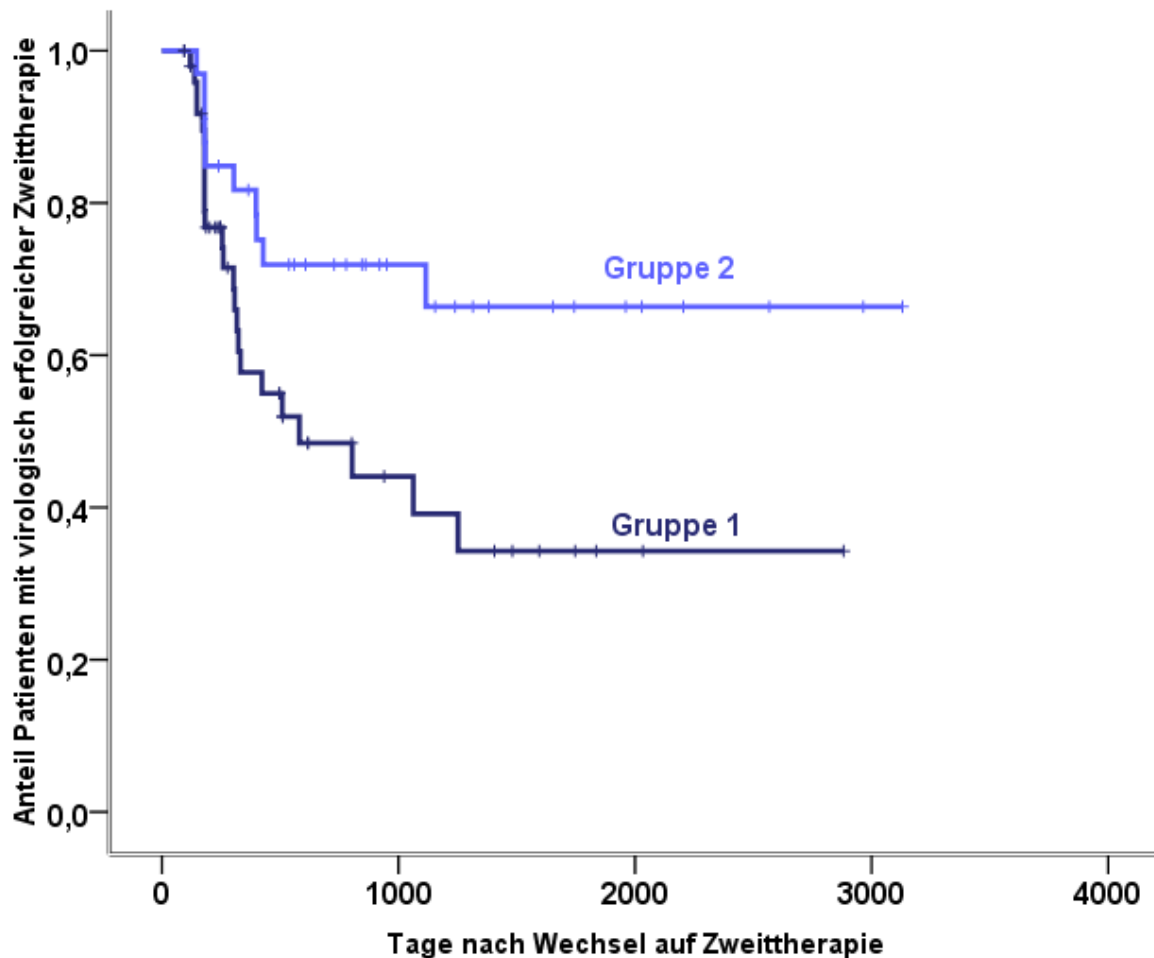


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer der erfolgreichen Zweittherapie

In Gruppe 2 war das Risiko eines virologischen Versagens deutlich niedriger als in Gruppe 1. Bereits zu Woche 48 lag es in Gruppe 1 bei 42%, in Gruppe 2 lediglich bei 18%. In Gruppe 1 lief das Zweit-Regime im Median erfolgreich über 581 Tage (1,6 Jahre). In Gruppe 2 waren im Dezember 2008 nach über 3000 Tagen (8 Jahren) noch mehr als die Hälfte der Patienten auf einer erfolgreichen Zweit-Therapie, weswegen ein Median hier nicht berechnet werden

konnte. Die Überlegenheit von Gruppe 2 in der Kaplan-Meier-Analyse war statistisch signifikant (log-rank Test  $p=0,02$ ).

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse zur Identifikation möglicher Störfaktoren zeigten alle untersuchten Kovariaten weder einen signifikanten Einfluss auf das Risiko des virologischen Versagens, noch beeinflussten sie die Assoziation zwischen Therapiegruppe und virologischem Versagen. Daher enthielt das endgültige Modell neben der Therapiegruppe keine weiteren Kovariaten. Es ergab sich für Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 ein mehr als zweifaches Risiko für virologisches Versagen (HR = 2,3; 95%CI 1,1-4,9;  $p=0,02$ )

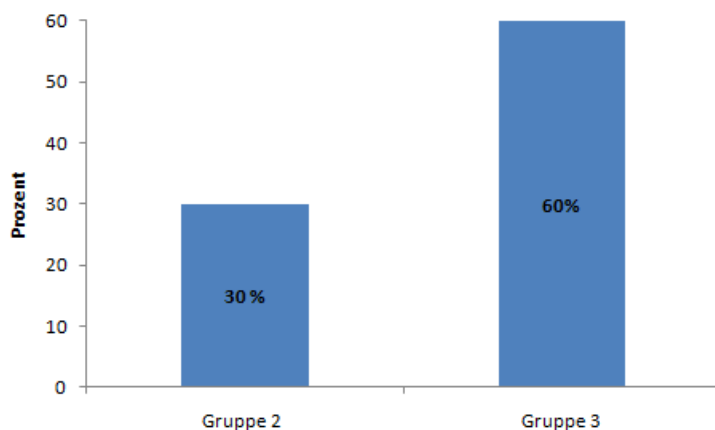
Die Überlegenheit der Gruppe mit Klassenwechsel bestätigte sich bei modifizierter Definition des virologischen Versagens als ein Anstieg auf Werte > 200 HIV-RNA-Kopien/ml (HR= 2,5; 95%CI 1,2-5,5;  $p=0,02$ ).



### 3.4. Vergleich des Gesamtregimes

Zur Untersuchung ob Unterschiede in der Prognose bestehen, je nachdem in welcher Reihenfolge NNRTI und PI in der Erst- bzw. Zweittherapie verwendet wurden, verglichen wir Gruppe 2 mit Gruppe 3.

Analog zu den bisherigen Ergebnissen zeigte sich in Gruppe 2 auch im Vergleich zu Gruppe 3 eine deutliche Überlegenheit. Wieder konnte in Gruppe 2 die Viruslast deutlich schneller unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. In Gruppe 3 dauerte dies 120 Tage, während in Gruppe 2 bereits nach 57 Tagen die Viren vollständig supprimiert waren.



**Abbildung 23: virologisches Versagen während der Beobachtungszeit**

Insgesamt kam es in Gruppe 3 in 60% zu einem virologischen Versagen der Zweittherapie während der Beobachtungszeit. In Gruppe 2 versagten nur 30%.

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtregimes ließ ebenfalls eine Überlegenheit von Gruppe 2 vermuten.

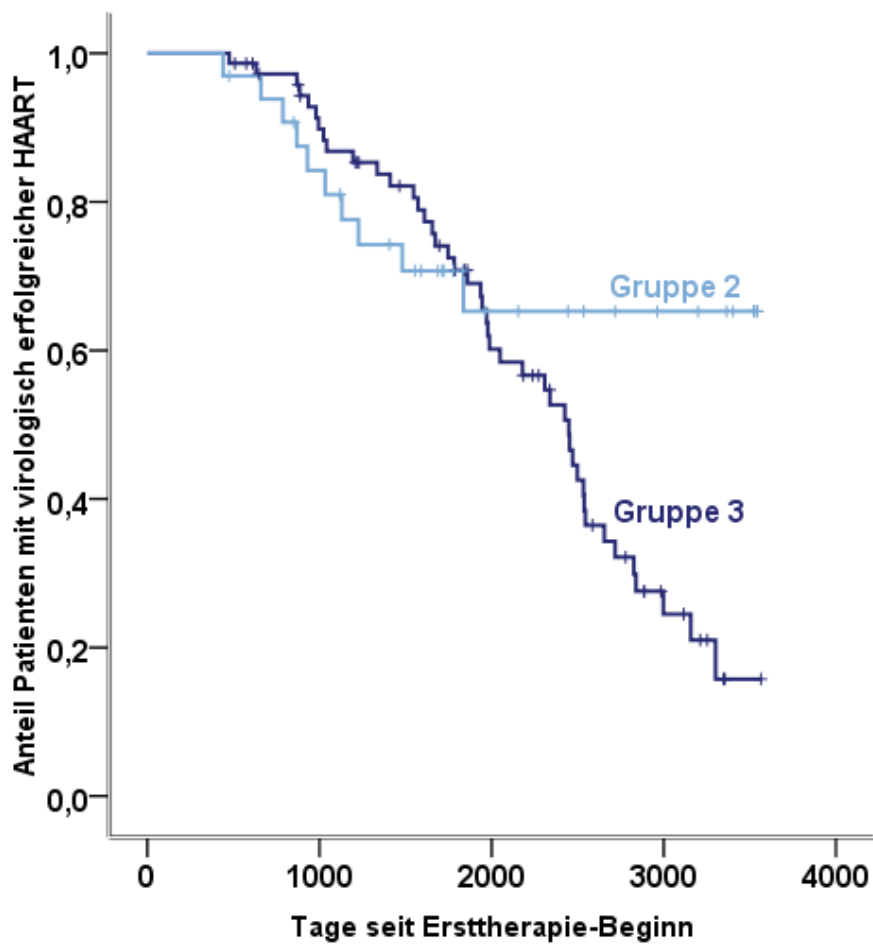


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer des Gesamtregimes

Das Gesamt-Regime lief in Gruppe 3 im Median erfolgreich über 2449 Tage (6,8 Jahre). In Gruppe 2 waren analog zur Analyse der Zweittherapie im Dezember 2008 nach über 3543 Tagen (9,8 Jahre) noch mehr als die Hälfte der Patienten auf einer erfolgreichen Zweit-Therapie.

### 3.5. Per-Protokoll-Analyse

#### 3.5.1. Patientenkollektiv

Für die Per-Protokoll-Analyse ergaben sich folgende Gruppengrößen:

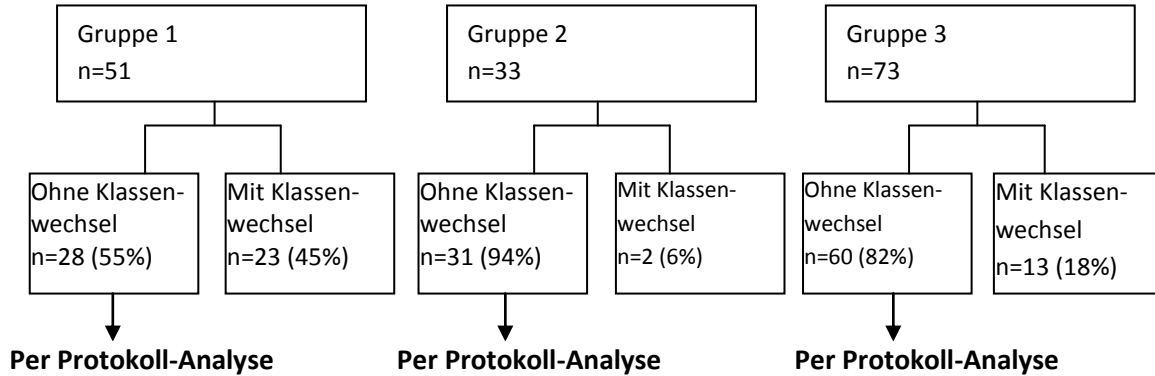


Abbildung 25: Zusammensetzung der Studienpopulation der Per-Protokoll-Analyse

#### 3.5.2. Vergleichbarkeit der Therapiegruppen

Übereinstimmend mit der Intent-to-treat-Analyse ergaben sich zwischen den einzelnen Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Parametern.

	Gruppe 1 (PI→PI) n=28	Gruppe 2 (PI→NNRTI) n=31	Gruppe 3 (NNRTI→PI) n=60	p1-Wert	p2-Wert
Geschlecht					
männlich	20 (71%)	25 (81%)	39 (65%)		
weiblich	8 (29%)	6 (19%)	21 (35%)	0,41	0,12
Alter bei Therapiewechsel in Jahren (Median, Spanne)	39 (25-66)	40 (23-77)	36 (22-71)	0,72	0,50
Herkunft					
Deutschland	16 (58%)	20 (64%)	32 (54%)		
Hochprävalenz-Länder [43]	6 (21%)	7 (23%)	20 (33%)		
Andere	6 (21%)	4 (13%)	8 (13%)	0,84	0,18
Erkrankungsdauer bis Ersttherapie-Beginn in Tagen (Median, Spanne)	58 (21-3515)	89 (10-6812)	143 (10-5588)	0,19	0,41
Erkrankungsdauer bis Therapiewechsel in Tagen (Median, Spanne)	1014 (266-475)	1464 (256-6922)	1526 (306-7792)	0,11	0,45

CDC- Stadium bei Ersttherapiebeginn					
A	14 (50%)	21 (68%)	38 (63%)		
B	2 (7%)	0	11 (18%)		
C	12 (43%)	10 (32%)	11 (18%)	0,18	0,02
CDC- Stadium bei Therapiewechsel					
A	12 (43%)	16 (52%)	32 (53%)		
B	3 (11%)	1 (3%)	14 (23%)		
C	13 (46%)	14 (45%)	14 (23%)	0,48	0,02
Ersttherapie-Dauer in Tagen (Median, Spanne)	402 (47-2312)	402 (98-2250)	675 (450-2278)	0,91	0,02
Initiale CD4-Zellzahl < 100/µl	9 (35%)	7 (23%)	13 (24%)	0,31	0,84
Initiale Viruslast in log10 Kopien/ml (Median, Spanne)	4,94 (2,01-5,93)	4,69 (1,90-6,58)	4,74 (2,72-5,88)	0,49	1,0
Initiale Viruslast > 5log10 Kopien/ml	12 (50%)	19 (70%)	15 (30%)	0,14	0,97
Max. Viruslast bei Versagen in log10 Kopien/ml (Median, Spanne)	3,87 (2,07-6,17)	3,70 (2,00-5,70)	4,43 (1,96-6,04)	0,90	0,02
Max. Viruslast bei Versagen >5log10 Kopien/ml	4 (14%)	4 (13%)	11 (18%)	0,88	0,51
Min. CD4-Zellen/µl bei Versagen (Median, Spanne)	268 (60-754)	270 (6-857)	263 (13-720)	0,91	0,79
Min. CD4-Zellzahl <100 Zellen/µl	1 (4%)	5 (16%)	11 (18%)	0,11	0,79
Viruslast bei Wechsel in log10 Kopien/ml (Median, Spanne)	3,84 (1,79-6,69)	3,42 (1,80-5,70)	4,00 (1,88-5,39)	0,35	0,09
Viruslast bei Wechsel >5log10 Kopien/ml	5 (18%)	3 (10%)	5 (8%)	0,36	0,83
CD4-Zellen/µl bei Wechsel (Median, Spanne)	255 (60-754)	321 (3-857)	244 (13-697)	0,40	0,23
CD4-Zellzahl bei Wechsel <100/µl	1 (4%)	4 (13%)	7 (12%)	0,20	0,86
Virolog. Versagen ohne Wechsel	4 (14%)	6 (19%)	15 (25%)	0,60	0,54
Dauer Versagen in Tagen (Median, Spanne)	141 (1-931)	197 (1-946)	248 (1-2422)	0,66	0,33

**Tabelle 6: Charakteristika der Patientengruppe der Per-Protokoll-Analyse**

### 3.5.3. Vergleich des Zweittherapie-Verlaufs von Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Bei der erneuten Durchführung der Kaplan-Meier-Analyse in der Per-Protokoll-Methode bestätigten sich die Ergebnisse der Intent-to-treat Methode:

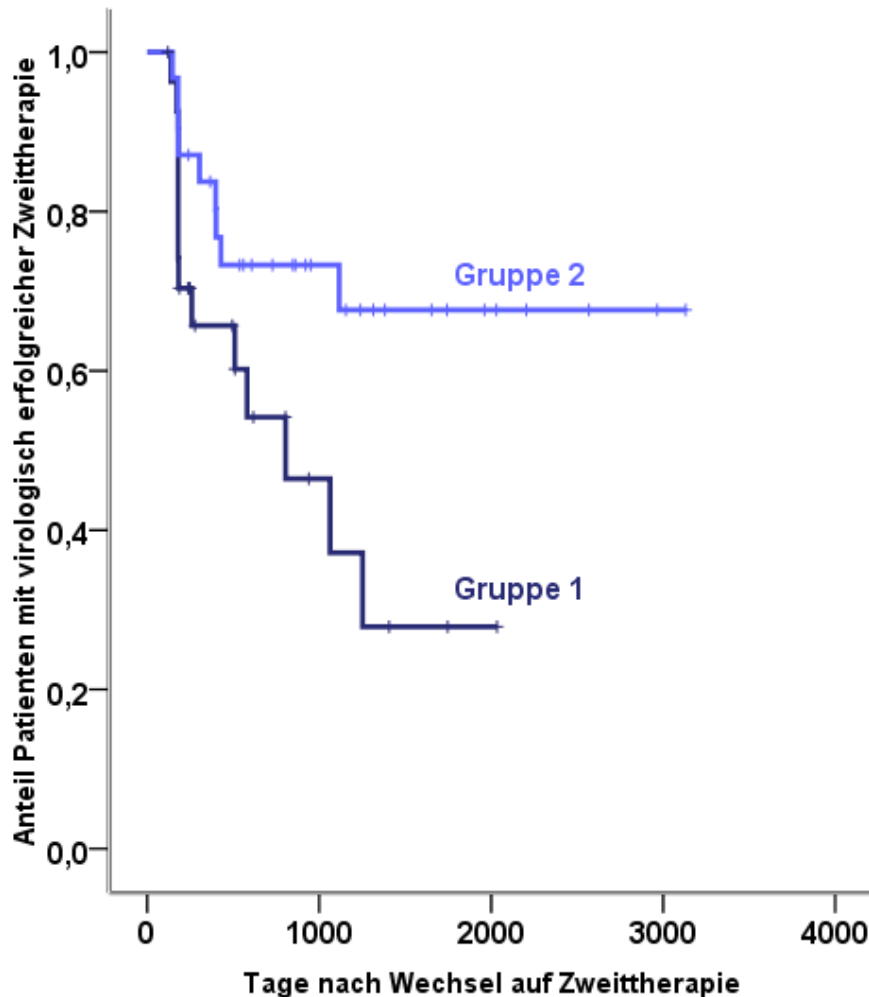


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer der erfolgreichen Zweittherapie in der Per-Protokoll-Analyse

Zu Woche 48 lag das Risiko virologisch zu versagen in Gruppe 1 bereits bei 35% und in Gruppe 2 lediglich bei 17%. Die mediane Dauer der Zweittherapie von Gruppe 1 betrug in der Per-Protokoll-Analyse 804 Tage während auch hier in Gruppe 2 im Dezember 2008 noch mehr als die Hälfte der Patienten auf einer erfolgreichen Zweittherapie waren ( $p=0,03$ ).

Auch das Ergebnis der Cox-Regressions-Analyse bestätigte sich in der Per-Protokoll-Analyse: HR 2,5; 95% Konfidenz-Intervall: 1,06-5,77 ( $p=0,04$ )

### 3.5.4. Vergleich des Gesamtregimes

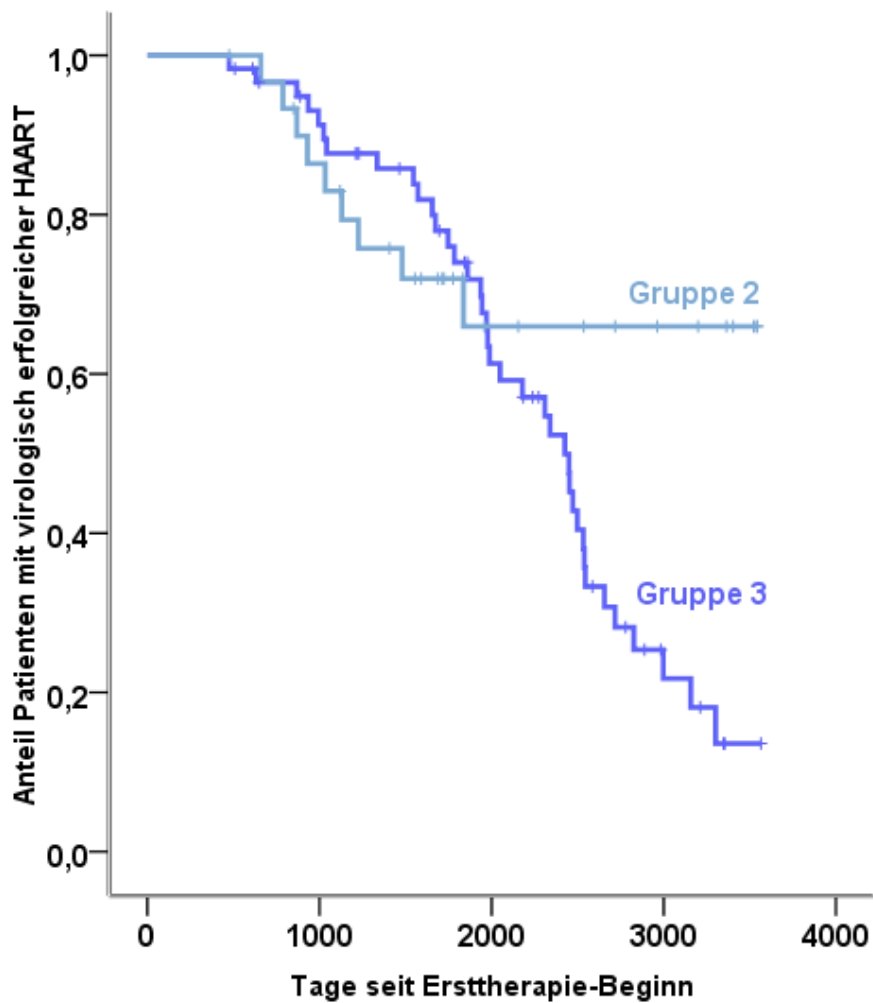


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer des Gesamtregimes in der Per-Protokoll-Analyse

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Intent-to-treat Methode zeigte sich auch in der Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtregimes deskriptiv die Überlegenheit der Reihenfolge PI-basierte Ersttherapie mit Wechsel auf NNRTI-basierte Zweittherapie.

## 4. Diskussion

### 4.1. Vergleich des Zweittherapie-Verlaufs

Bei deutschlandweit 64000 – 70000 HIV-Infizierten [44] und einem Anteil von 1% bis ca. 30% der Patienten, für die in neueren klinischen Studien innerhalb von 48 Wochen ein virologisches Versagen beschrieben ist [45-49], erscheint eine klare evidenzbasierte Empfehlung bezüglich des Folgeregimes dringend notwendig. Hierfür wurde in dieser Studie untersucht, ob nach PI-basierten Ersttherapie-Regimen ein Klassenwechsel auf einen NNRTI oder der Wechsel innerhalb der PI zu einem längerfristigen Erfolg der Zweittherapie führt.

#### 4.1.1. Immunologisches Ansprechen

Das immunologische Ansprechen war in Gruppe 1 und Gruppe 2 weitestgehend vergleichbar. Zwar stieg in Gruppe 1 die Viruslast innerhalb der ersten 6 Monate bei 73% der Patienten, während dies bei Gruppe 2 nur in 52% der Fall war. Jedoch erreichte dieser Unterschied kein signifikantes Niveau ( $p=0,07$ ) und der median der absoluten CD4-Zellzahl 6 Monate nach Therapiewechsel lag in Gruppe 2 mit 516 Zellen/ $\mu$ l höher gegenüber 442 Zellen/ $\mu$ l in Gruppe 1.

In der Literatur wird der immunologische Erfolg unterschiedlich definiert: als Anstieg um 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l oder als Anstieg auf über 200 oder über 500 CD4-Zellen/ $\mu$ l [2]. Die gezeigten Ergebnisse stimmen größtenteils mit den unterschiedlichen Definitionen überein, so dass wir zusammenfassend von einem moderaten bis guten immunologischen Ansprechen ausgehen können.

Insgesamt ist jedoch die Aussagekraft dieser Analyse eingeschränkt, da trotz Reduktion der Zeitintervalle auf 3-Monats-Abschnitte, in beiden Gruppen zwischen 4% und 80% der Werte fehlten. Desweiteren konnten nur die absoluten CD4-Zellen ausgewertet werden, die im Vergleich zur relativen CD4-Zellzahl starken Schwankungen unterliegen [2].

#### 4.1.2. Virologisches Ansprechen

Schon die Geschwindigkeit, mit der die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte, ließ trotz fehlender Signifikanz eine Überlegenheit des Regimes mit Klassenwechsel (Gruppe 2) vermuten. Die Viruslast konnte hier innerhalb von 57 Tagen nach Wechsel vollständig supprimiert werden, während dieses Ziel bei Wechsel innerhalb der Protease-Inhibitoren erst nach 88 Tagen erreicht werden konnte. Die geringere Anzahl an

virologischem Versagen während der Beobachtungszeit in Gruppe 2 (30% vs. 47%) unterstützte diesen Verdacht. In der Kaplan-Meier-Analyse konnte schließlich die deutliche Überlegenheit eines Klassenwechsels (Gruppe 2) im Vergleich zum Wechsel innerhalb der Protease-Inhibitoren (Gruppe 1) gezeigt werden. Nach über 8 Jahren waren noch 65% der Patienten aus Gruppe 2 auf einem virologisch erfolgreichen Regime, während die mediane Dauer der erfolgreichen Zweittherapie in Gruppe 1 nur 1,6 Jahre betrug. Das Risiko, innerhalb von 48 Wochen virologisch zu versagen, war nach Klassenwechsel mit 18% deutlich niedriger als nach Wechsel innerhalb der PI mit 42%.

Keine der in der Cox-Regressionsanalyse untersuchten Kovariaten zeigte einen signifikanten Einfluss auf diese Assoziation zwischen Therapiegruppe und Risiko des virologischen Versagens.

Selbst bei strengerer Definition des virologischen Versagens als einen erneuten Anstieg der Viruslast auf zwei aufeinander folgende Werte von > 200 HIV-RNA-Kopien/ml oder auf einen Wert > 1000 HIV-RNA-Kopien/ml bestätigte sich die Überlegenheit der Gruppe mit einem Klassenwechsel im Regime.

Es existieren wenig andere Studien, die diese beiden Therapiestrategien direkt miteinander vergleichen. Die meisten Studien zur Zweittherapie betrachten verschiedene Medikamente einer Substanzklasse, vergleichen diese aber nicht mit Substanzen anderer Klassen. Losina et al. zeigten in einer Metaanalyse solcher Studien zu einzelnen Substanzen eine leichte Überlegenheit des Klassenwechsels von einem PI-Erst-Regime auf ein NNRTI-Zweit-Regime. Der Anteil der Patienten mit virologischem Erfolg, die auf einen NNRTI wechselten, war hier mit 39% nach 24 Wochen etwas höher als das virologische Ansprechen von 27% bei Wechsel innerhalb der PI [38]. Das deutlich schlechtere Ansprechen im Vergleich zu unseren Ergebnissen ist auf den Einschluss von Patienten nach mehrfachen versagenden Regimen in die Metaanalyse zurückzuführen. Unsere Ergebnisse bestätigen die in dieser Metaanalyse gezeigte Überlegenheit von Klassenwechseln mit einem sehr viel größeren Unterschied zwischen beiden Therapiestrategien.

Erkenntnisse anderer Studien, u.a. die prospektive, randomisierte Doppelblindstudie ACTG 5142 zeigten, dass NNRTIs im Erst-Regime im Vergleich zu PIs möglicherweise eine höhere virologische Suppressionspotenz haben [50]. Außerdem sind sie im Vergleich zu Protease-Inhibitoren im Allgemeinen besser verträglich, wodurch die Ursache von Therapieversagen seltener mit Adhärenzproblemen zu erklären ist [51]. Es liegt nahe, dass diese Vorteile von NNRTI-Regimen auch für die Zweittherapie bestehen bleiben und somit zur Überlegenheit



der NNRTI-Zweit-Therapie führen könnten. Bei Argumenten für NNRTIs sowohl als Erst-Therapie als auch als Zweittherapie wäre eine Therapiesequenz mit zwei aufeinander folgenden NNRTIs theoretisch denkbar. Mit den Erstgenerationen-NNRTIs Efavirenz und Nevirapin ist ein solcher Ansatz jedoch nicht sinnvoll, da eine fast vollständige Kreuzresistenz zwischen beiden Substanzen besteht. Es existieren auch keine belastbaren Studiendaten, die für den Einsatz neuer NNRTIs wie Etravirin als Zweittherapie nach Versagen von Nevirapin oder Efavirenz sprechen [52], auch der potentielle Vorteil eines Klassenwechsels wäre hier nicht gegeben.

#### **4.2. Vergleich des Gesamt-Regimes**

Da eine aufeinanderfolgende Verwendung von verschiedenen NNRTI-Substanzen sowohl in der Erst- als auch in der Zweittherapie derzeit nicht sinnvoll scheint, bleibt die Frage, in welcher Reihenfolge NNRTI- und PI-Substanzen verwendet werden sollten.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen auf Vorteile der Therapiesequenz PI-Ersttherapie gefolgt von einer NNRTI-Zweittherapie (Gruppe 2) hin. Nach Therapiewechsel konnte die Viruslast in Gruppe 2 doppelt so schnell unter die Nachweisgrenze gesenkt werden als in Gruppe 3 (57 Tage versus 120 Tage). Auch kam es in Gruppe 2 nur in 30% zu einem virologischen Versagen der Zweittherapie während der Beobachtungszeit, wohingegen es in Gruppe 3 in 60 % zu einem Wiederanstieg der Viruslast kam. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die Kaplan-Meier Analyse. Das Gesamtregime lief in Gruppe 3 im Median 2449 Tage (6,8 Jahre), während analog zur Analyse der Zweittherapie in Gruppe 2 im Jahr 2008, nach insgesamt 9,8 Jahren noch 65% der Patienten auf einem erfolgreichen Zweittherapie-Regime waren.

Wie im Methodikteil beschrieben, wurde auf den statistischen Vergleich dieser Ergebnisse allerdings verzichtet. Die Tatsache, dass Patienten mit einer weiterhin erfolgreichen Ersttherapie nicht in die Analyse eingeschlossen wurden, könnte möglicherweise zu einem Selektionsbias geführt haben.

Das Ergebnis, dass die Zweittherapie, bestehend aus einem NNRTI länger erfolgreich bleibt, als eine PI basierte Therapie, bliebe bedeutungslos, wenn Patienten mit NNRTI basierter Ersttherapie ebenfalls deutlich länger erfolgreich blieben und so der Effekt für das Gesamtregime aufgehoben werden würde.

Ein Hinweis hierfür zeigte sich in unseren Ergebnissen. Während beide PI-basierten Ersttherapie-Regime im Median 481 bzw. 402 Tage (16 bzw. 13 Monate) erfolgreich waren,

kam es in Gruppe 3, mit einem NNRTI basierten Erstregime erst nach 664 Tagen (22 Monaten) zum ersten virologischen Versagen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). Wie bereits erwähnt kommen andere Studien, insbesondere die ACTG 5142 Studie, ebenfalls zum Ergebnis, dass NNRTI-Regime ein besseres virologisches Suppressionspotential haben [50]. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass das Ergebnis des Gesamtregimes bei Einschluss der Patienten, die noch auf einem erfolgreichen Ersttherapie-Regime sind möglicherweise anders aussähe.

Dennoch gibt es Hinweise, dass die Therapiereihenfolge PI Erst-Regime, NNRTI-Zweittherapie-Regime Vorteile gegenüber der entgegengesetzten Reihenfolge haben könnte.

Ein Vorteil einer PI-basierten Ersttherapie besteht in der Tatsache, dass hierdurch deutlich mehr Therapieoptionen für das Zweittherapie-Regime offen gehalten werden, als es bei einer NNRTI basierten Ersttherapie der Fall wäre [53].

Weitere Argumente für die genannte Therapiereihenfolge liefern Studien zur NNRTI-Hypersensibilität. Circa 30% der Patienten mit NRTI-Mutationen, die während Nicht-NNRTI-basierten Regimen entstehen, zeigen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber NNRTIs als Patienten mit Wildtyp-Viren [54]. Klinische Studien haben gezeigt, dass es bei Patienten deutlich seltener zu virologischem Versagen kam, wenn die für diese Hypersensibilität verantwortlichen Mutationen nachweisbar waren [55,56].

Obwohl die Ergebnisse dieser Studien bisher keinen Einzug in die europäischen Therapierichtlinien gefunden haben [55], wäre es theoretisch denkbar, dass NNRTIs aufgrund der Hypersensibilitäts-Mutationen im Zweittherapie-Regime eine größere virologische Potenz besitzen als im Ersttherapie-Regime.

Gegen die Therapie-Reihenfolge PI-Ersttherapie, NNRTI-Zweittherapie sprechen allerdings Ergebnisse der Studie von Maggiolo et al [57]. Hier wurden bei einem Wechsel von einem NNRTI-Erstregime auf ein PI basiertes Zweitregime deutlich höhere Suppressionsraten beobachtet als bei der entgegengesetzten Reihenfolge (48% vs. 21%). Allerdings wurde in dieser Studie lediglich beobachtet wie hoch die Suppressionsraten 6 Monate nach Therapiewechsel waren. Eine Langzeitbeobachtung wurde nicht durchgeführt.

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse und einige theoretische Überlegungen für die Überlegenheit der Therapiereihenfolge PI-Ersttherapie, NNRTI-Zweittherapie. Da eine statistische Analyse in unserer Studie allerdings aufgrund des möglichen Selektionsbias

nicht durchgeführt wurde, sollte die Fragestellung mit Einschluss der Patienten auf weiterhin erfolgreicher Ersttherapie abschließend geklärt werden.

### **4.3. Repräsentativität der Studienpopulation**

Erstaunen mag auf den ersten Blick die relativ geringe Gruppengröße der hier untersuchten Datensätze aus der ClinSurv Kohorte.

Durch die strengen Einschlusskriterien kam es zu einer sehr starken Reduktion des Patientenkollektivs von 14377 Patienten auf 157 Patienten.

Von den 2792 Patienten mit primär erfolgreichem Ersttherapie-Regime bestehend aus zwei NRTI kombiniert mit einem NNRTI oder einem PI, wechselten nur 194 Patienten (7%) aufgrund von virologischem Versagen ihre Therapie. Dies deckt sich allerdings mit den Ergebnissen der Swiss HIV Cohort Study von 2005, in der der häufigste Grund für Therapiewechsel die Unverträglichkeit (51%) war, während nur etwa 7% aufgrund von virologischem Versagen wechselten [58].

Trotz der starken Reduktion des Patientenkollektivs kann davon ausgegangen werden, dass die Population für die Untersuchung von Zweittherapie-Regimen nach Umstellung aufgrund von virologischem Versagen, geeignet ist.

### **4.4. Limitationen**

Die Aussagekraft einer retrospektiven Beobachtungsstudie ist im Vergleich zu randomisierten klinischen Studien deutlich geringer, weshalb eine solche natürlich wünschenswert wäre. In Anbetracht der Tatsache, dass eine klinische Studie aus finanziellen und zeitlichen Gründen in absehbarer Zeit aber nicht realistisch erscheint, sollten Therapieentscheidungen notwendigerweise auch basierend auf retrospektiven Datenanalysen gefällt werden [59]. Insbesondere eignet sich das Studiendesign mit einer medianen Beobachtungszeit von 6 Jahren zur Erfassung von Langzeitergebnissen, die in prospektiven klinischen Studien häufig nicht untersucht werden können. Desweiteren bilden die Patienten dieser Studie die reale Situation besser ab, in der Adhärenzprobleme, Unverträglichkeiten, Lebensgewohnheiten etc. die Therapie mit beeinflussen.

#### 4.4.1. Vergleichbarkeit der Therapiegruppen

Die Homogenität, die in klinischen Studien durch die Randomisierung erreicht wird, ist in retrospektiven Analysen häufig nicht gegeben. Um eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer Inhomogenität der Gruppen weitestgehend auszuschließen, wurden die drei Therapiegruppen dieser Analyse zunächst auf ihre Vergleichbarkeit untersucht. Bezüglich der Grundcharakteristika wie Alter, Geschlecht, Infektionsweg etc. existierten zwischen den Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich im Krankheitsstadium zu Therapiebeginn und -Wechsel unterschieden sie sich. In Gruppe 3 waren deutlich mehr Patienten in Stadium B und weniger im Stadium C als in beiden anderen Gruppen. Da dies aber mit einem besseren Therapieansprechen in Gruppe 3 einher gehen sollte, dürfte dieser Unterschied keine Konsequenzen gehabt haben.

Ein bedeutenderer Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 bestand in der maximalen Viruslast zum Zeitpunkt des virologischen Versagens. In Gruppe 2 betrug die maximale Viruslast 3,7 log<sub>10</sub> HIV-RNA-Kopien/ml, während in Gruppe 3 4,42 log<sub>10</sub> HIV-RNA-Kopien messbar waren (p=0,02). Höhere Viruslast-Werte stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung von Mutationen und damit für die Resistenzentstehung dar [29]. Das folgende Regime könnte dementsprechend alleine dadurch weniger erfolgreich sein, dass während der höheren Virämie mehr Resistenzmutationen entstanden sind. Allerdings stellen vor allem Werte > 5log<sub>10</sub> HIV-RNA-Kopien ein erhöhtes Risiko dar [30]. Zwar ist bei deutlich mehr Patienten aus Gruppe 3 eine solch hohe Viruslast messbar (20% vs. 12 %), ein statistisch signifikanter Unterschied existiert hier jedoch nicht (p=0,29).

In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich außerdem, dass die Ergebnisse unserer Analyse unter Berücksichtigung der maximalen Viruslast bei Versagen, sowie auch der anderen untersuchten Kovariaten standhaft blieben. Keiner der untersuchten Faktoren zeigte einen Einfluss auf die Assoziation zwischen Therapiegruppe und Therapieerfolg.

Ein deutlicher Unterschied zwischen den Therapiegruppen wurde allerdings durch die Einschlusskriterien erzeugt. Während in Gruppe 2 diejenigen Patienten, die bereits während der Ersttherapie auf eine andere Klasse - nämlich einen NNRTI - wechselten, ausgeschlossen wurden, waren in den anderen beiden Gruppen Klassenwechsel bei unterdrückter Viruslast im Ersttherapie-Regime möglich. Daraus ergab sich, dass es in Gruppe 1 bei 41% und in Gruppe 3 bei 5% der Patienten bereits während der Ersttherapie zu einem Klassenwechsel kam, während in Gruppe 2 keine Klassenwechsel vorkamen (p<sub>1</sub>=0,001; p<sub>2</sub>=0,17). Da die Verwendung von vielen verschiedenen Medikamenten ein

negativ prädiktiver Faktor ist [60], ist es vorstellbar, dass durch diese definitionsbedingte Verzerrung die Ergebnisse verfälscht wurden.

Allerdings zeigten sich in der Per-Protokoll-Analyse, bei der alle Patienten mit Klassenwechsel im Ersttherapie-Regime ausgeschlossen wurden, dieselben Ergebnisse wie in der Intent-to-treat-Analyse. Auch hier war das Risiko des virologischen Versagens der Zweittherapie zu Woche 48 für Gruppe 2 mit 17% deutlich geringer als für Gruppe 1 mit 35%. Die mediane Dauer der Zweittherapie von Gruppe 1 wurde mit 804 Tagen im Vergleich zu 581 Tagen in der Intent-to-treat Analyse deutlich länger geschätzt. Dennoch waren auch hier in Gruppe 2 Ende 2008 nach über 3000 Tagen (8 Jahren) noch 68% der Patienten auf einem erfolgreichen Zweittherapie-Regime ( $p=0,03$ ).

Auch der Vergleich des Gesamt-Regimes lieferte in der Per-Protokoll-Analyse übereinstimmende Ergebnisse mit der Intent-to-treat-Analyse.

#### **4.4.2. Datenqualität**

Eine weitere Limitation des Studiendesigns der retrospektiven Datenbankanalyse ist die Qualität der Daten. Zwar werden fehlende Daten durch Clinsurv Mitarbeiter regelmäßig an den verschiedenen HIV-Zentren erfragt. Eine feste Struktur über die Frequenz der Datenerhebung gibt es allerdings nicht.

Dies führt dazu, dass bei Patienten mit größeren Zeitabständen zwischen den Laborerhebungen zeitweilige Viruslastanstiege nicht erfasst werden, während bei Patienten mit engeren Zeitabständen diese Viruslastanstiege als Versagen gewertet werden.

Bei Einteilung der Daten des Zweittherapie-Regimes in Drei-Monats-Intervalle existierten in den einzelnen Intervallen in Gruppe 1 mindestens bei 48% der Patienten Viruslastwerte. In Gruppe 2 waren dies 63% und in Gruppe 3 57%. In etwa das Gleiche galt für die CD4-Zellzahlen (48%, 62% und 57%).

In der überlegenen Gruppe 2 (Umstellung von PI auf NNRTI) waren dementsprechend die meisten Viruslast-Messungen vorhanden. Daher ist anzunehmen, dass sich bei gleichfrequentierten Messungen der Unterschied zwischen den Gruppe eher vergrößern würde.

Neben unterschiedlichen Zeitabständen zwischen den erhobenen Daten, hat die retrospektive Datenbankanalyse außerdem den Nachteil, dass nur eine vorgegebene Auswahl an Daten erfragt wird. Einige Daten, die für die Beantwortung der Fragestellung

möglicherweise interessant gewesen wären, wurden nicht erfragt. Zum Beispiel gab es keine Daten zu Begleitmedikationen oder genaue Informationen zu opportunistischen oder anderen Erkrankungen. Auch Angaben zur Adhärenz fehlten. All diese Faktoren könnten die Viruslast und CD4-Zellzahl beeinflusst haben ohne dass die Ursache beim Therapieregime lag.

## 5. Zusammenfassung

Anhand einer großen HIV-Kohorte konnte trotz der Nachteile die eine retrospektive Datenbankanalyse mit sich bringt, gezeigt werden, dass nach PI basierter Ersttherapie ein Klassenwechsel auf NNRTIs zu einer deutlich langfristiger erfolgreichen Zweittherapie führt als der Wechsel zu einem anderen PI. Nach über 8 Jahren wurden noch 66% der Patienten erfolgreich virologisch behandelt. Die Dauer der Zweittherapie bei Patienten, die innerhalb der Protease-Inhibitoren wechselten, betrug hingegen im Median nur 1,6 Jahre.

Desweiteren deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Therapiesequenz von PI-Ersttherapie gefolgt von einer NNRTI-Zweittherapie insgesamt zu einem langfristigeren Erfolg des Gesamtregimes führt, als die entgegengesetzte Reihenfolge. Dieses Ergebnis sollte allerdings in einer weiteren Studie mit Einschluss der Patienten, die noch ein erfolgreiches Ersttherapie-Regime haben, überprüft werden.

Neben Erkenntnissen, die zur Planung künftiger Studien hilfreich sein könnten, stellen unsere Studienergebnisse vor allem wertvolle Informationen für das alltägliche Therapiemanagement dar, da die PI-basierte Ersttherapie in Deutschland etwa die Hälfte aller Initialregime darstellt [61].

Das hier gezeigte Ergebnis der deutlichen Überlegenheit einer Therapie mit Klassenwechseln legt nahe, bei virologischem Versagen einer PI-basierten Ersttherapie bevorzugt auf einen NNRTI zu wechseln.

## 6. Literatur

1. Robert-Koch-Institut. Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2009. *Epidemiologischer Bulletin* 2009;48:491-502
2. Hoffmann C, Rockstroh J. HIV 2009. 16 ed. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2009
3. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, et al. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care* 2006;44:990-997
4. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F, Comm EE. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:65-71
5. Ogedegbe AEO, Thomas DL, Diehl AM. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. *Lancet Infect Dis* 2003;3:329-337
6. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:21-31
7. Antinori A, Zaccarelli M, Cingolani A, et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:835-838
8. Cohen CJ, Berger DS, Blick G, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: 48-week results of a phase IIb trial. *AIDS* 2009;23:423-426
9. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-296
10. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:654-660
11. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 2003;63:2555-2574



12. Anson BD, Weaver JGR, Ackerman MJ, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet* 2005;365:682-686
13. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001;15:1019-1023
14. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection - 2008 recommendations of the International AIDS Society USA panel. *JAMA-J Am Med Assoc* 2008;300:555-570
15. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, et al. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis* 2007;44:447-452
16. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, et al. 1993 Revised classification-system for HIV-infection and expanded surveillance case-definition for AIDS among adolescents and adults (reprinted from *MMWR*, Vol 41, PG RR 17, 1992) *Clin Infect Dis* 1993;17:802-810
17. Robert-Koch-Institut. Klinische Surveillance der HIV-Erkrankung (Clinsurv). In; 2009
18. Phillips AN, Ledergerber B, Horban A, et al. Rate of viral rebound according to specific drugs in the regimen in 2120 patients with HIV suppression. *AIDS* 2004;18:1795-1804
19. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-1170
20. Tarwater PM, Gallant JE, Mellors JW, et al. Prognostic value of plasma HIV RNA among highly active antiretroviral therapy users. *AIDS* 2004;18:2419-2423
21. Gallant JE. Making sense of blips. *J Infect Dis* 2007;196:1729-1731
22. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis* 2007;196:1773-1778

23. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. 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
24. Glass TR, De Geest S, Weber R, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-Infected patients - The Swiss HIV cohort study. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;41:385-392
25. del Rio C. Current concepts in antiretroviral therapy failure. *Top HIV Med* 2006;14:102-106
26. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents - The panel on clinical practices for treatment of HIV. *Ann Intern Med* 2002;137:381-433
27. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, et al. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: Results from ACTG 384. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;42:426-434
28. Sterne JAC, May M, Sabin C, et al. Importance of baseline prognostic factors with increasing time since initiation of highly active antiretroviral therapy - Collaborative analysis of cohorts of HIV-1-Infected patients. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007;46:607-615
29. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WWY, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naive cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;191:339-347
30. Montaner J, Guirnaras D, Chung J, et al. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin Trials* 2005;6:281-290
31. Aiuti F, Mezzaroma L. Failure to reconstitute CD4+T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *Aids Reviews* 2006;8:88-97
32. Winters MA, Baxter JD, Mayers DL, et al. Frequency of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-1 strains from patients failing triple drug regimens. *Antiviral Therapy* 2000;5:57-63

33. Machouf N, Thomas R, Nguyen VK, et al. Effects of drug resistance on viral load in patients failing antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2006;78:608-613
34. Tomasoni LR, Patroni A, Torti C, et al. Predictors of long-term immunological outcome in rebounding patients on protease inhibitor-based HAART after initial successful virologic suppression: Implications for timing to switch. *HIV Clin Trials* 2003;4:311-323
35. Agwu A, Lindsey JC, Ferguson K, et al. Analyses of HIV-1 drug-resistance profiles among infected adolescents experiencing delayed antiretroviral treatment switch after initial nonsuppressive highly active antiretroviral therapy. *Aids Patient Care STDS* 2008;22:545-552
36. Petersen ML, van der Laan MJ, Napravnik S, et al. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS* 2008;22:2097-2106
37. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:685-694
38. Losina E, Islam R, Pollock AC, et al. Effectiveness of Antiretroviral therapy after protease inhibitor failure: An analytic overview. *Clin Infect Dis* 2004;38:1613-1622
39. Reynolds SJ, Nakigozi G, Newell K, et al. Failure of immunologic criteria to appropriately identify antiretroviral treatment failure in Uganda. *AIDS* 2009;23:697-700
40. Moore DM, Mermin J, Awor A, et al. Performance of immunologic responses in predicting viral load suppression - Implications for monitoring patients in resource-limited settings. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;43:436-439
41. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine - AIDS clinical trials group protocol 320. *Ann Intern Med* 2001;135:954-964
42. Schumacher M, Schulgen G eds. *Methodik Klinischer Studien* 2008:147ff

43. Hamouda O, Marcus U, Voß L, Kollan C. Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland Bundesgesundheitsblatt 2007;50:399-411
44. Robert-Koch-Institut. Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2009. Epidemiologisches Bulletin 2009:491-492
45. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. Aids 2009;23:1679-1688
46. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008;372:646-655
47. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008;358:2095-2106
48. Soriano V, Köppe S, Mingrone H, et al. Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN study week 48 results. In, IAS 2009. Cape Town, South Africa; 2009
49. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000--2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. J Infect Dis 2008;197:1685-1694
50. Riddler S, Haubrich R, Di Rienzo A. Class-sparing regimes for initial treatment of HIV-infection N Engl J Med 2008:2095-2106
51. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000;14:807-812
52. Grennan T, Walmsley S. Etravirine for HIV-I: Addressing the Limitations of the Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Class. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill) 2009;8:354-363

53. Bartlett JA, Buda JJ, von Scheele B, et al. Minimizing resistance consequences after virologic failure on initial combination therapy - A systematic overview. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;41:323-331
54. Clark SA, Shulman NS, Bosch RJ, Mellors JW. Reverse transcriptase mutations 118I, 208Y, and 215Y cause HIV-1 hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2006;20:981-984
55. Delgado J, Shulman N. NNRTI hypersusceptibility. *AIDS Read* 2005;15:28-30, 32-24
56. Demeter LM, DeGruttola V, Lustgarten S, et al. Association of efavirenz hypersusceptibility with virologic response in ACTIG 368, a randomized trial of abacavir (ABC) in combination with efavirenz (EFV) and indinavir (IDV) in HIV-infected subjects with prior nucleoside analog experience. *HIV Clin Trials* 2008;9:11-25
57. Maggiolo F, Ripamonti D, Airoldi M, et al. Resistance costs and future drug options of antiretroviral therapies: Analysis of the role of NRTIs, NNRTIs, and PIs in a large clinical cohort. *HIV Clin Trials* 2007;8:9-18
58. Vo TTN, Ledergerber B, Keiser O, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis* 2008;197:1685-1694
59. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Br Med J* 1996;312:1215-1218
60. Di Giambenedetto S, Zazzi M, Corsi P, et al. Evolution and predictors of HIV type-1 drug resistance in patients failing combination antiretroviral therapy in Italy. *Antiviral Therapy* 2009;14:359-369
61. Kollan C, Kühne A, Bartmeyer B, Hamouda O. Aktuelle Antiretrovirale Behandlungspraxis-Ergebnisse der multizentrischen ClinSurv-Studie. Deutsch-Österreichische-Schweizerischer AIDS-Kongress 2009, St Gallen 2008

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1. Abbildungen

Abbildung 1: Zusammensetzung der Studienpopulation	S.20
Abbildung 2: Therapiegruppen	S.21
Abbildung 3: Medianes Alter zu Beginn der Zweitherapie	S.21
Abbildung 4: Geschlechterverteilung	S.22
Abbildung 5: Herkunftsregion	S.22
Abbildung 6: Infektionsweg	S.23
Abbildung 7: mediane Ersttherapiedauer	S.24
Abbildung 8: CDC-Stadium bei Erst-bzw. Zweittherapie-Beginn	S.25
Abbildung 9: Viruslast bei Therapiebeginn-bzw. bei virologischem Versagen	S.26
Abbildung 10: Viruslast > 5log <sub>10</sub> HIV-RNA/ml	S.26
Abbildung 11: CD4-Zellzahl bei Ersttherapie-Beginn bzw. bei virologischem Versagen	S.27
Abbildung 12: CD4-Zellzahl <100/μl	S.27
Abbildung 13: versagendes Regime	S.29
Abbildung 14: Viruslast bei Zweittherapie-Beginn	S.30
Abbildung 15: Viruslast bei Zweittherapie-Beginn > 5log <sub>10</sub> HIV-RNA/ml	S.31
Abbildung 16: CD4-Zellzahl bei Zweittherapie-Beginn	S.31
Abbildung 17: CD4-Zellzahl bei Zweittherapie-Beginn <100/μl	S.32
Abbildung 18: Verlauf der CD4-Zellzahl	S.36
Abbildung 19: CD4-Zellzahl <100/μl im Verlauf der Zweittherapie	S.37
Abbildung 20: Dauer bis zur Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze	S.38
Abbildung 21 : erfolgreiches Zweittherapie-Regime bis zum Beobachtungsende	S.38

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer der erfolgreichen Zweittherapie	S.39
Abbildung 23: virologisches Versagen während der Beobachtungszeit	S.41
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer des Gesamtregimes	S.42
Abbildung 25: Zusammensetzung der Studienpopulation der Per-Protokoll-Analyse	S.43
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer der erfolgreichen Zweittherapie in der Per-Protokoll-Analyse	S.45
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Analyse zur Dauer des Gesamtregimes in der Per-Protokoll-Analyse	S.46
<b>7.2. Tabellen</b>	
Tabelle 1: Beginn Erst-bzw. Zweittherapie	S.24
Tabelle 2: Verwendete Substanzen der Ersttherapie	S.28
Tabelle 3: verwendete Substanzen der Zweittherapie	S.33
Tabelle 4: Charakteristika der Patientengruppe	S.35
Tabelle 5: Mediane CD4-Zellzahl/ $\mu$ l in Drei-Monatsabschnitten	S.37
Tabelle 6: Charakteristika der Patientengruppe der Per-Protokoll-Analyse	S.44

## **8. Danksagung**

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung durch Christian Kollan vom Robert-Koch-Institut Berlin, die Clinsurv Studiengemeinschaft, Verena Hoffmann vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung der LMU, Herr Dr. Seybold und natürlich Prof. Dr. Johannes Bogner, Leiter der Infektionsambulanz der Medizinischen Poliklinik der LMU, München.