

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**„Retrospektive Auswertung von Patientendaten der HIV-Ambulanz
(des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München
Campus Innenstadt) bezüglich einer dualen antiretroviralen HIV
Therapie.“**

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

vorgelegt von
Adeline Florentine Beiter

aus
Friedrichshafen

Jahr
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Josef Eberle

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

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2017

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
2 MATERIAL UND METHODEN	5
2.1 DATENERHEBUNG.....	5
2.2 LITERATUR	7
2.3 STATISTISCHE METHODEN.....	8
3 ERGEBNISSE	12
3.1 DATEN ZUM PATIENTENKOLLEKTIV	12
3.2 ASPEKTE ZUR ERSTEN ANTIRETROVIRALEN THERAPIE	13
3.3 ASPEKTE ZUM WECHSEL AUF EINE DUALE THERAPIE	19
3.4 UNTERSUCHUNGEN ZUR VIRUSLAST.....	27
3.5 UNTERSUCHUNGEN ZU DEN CD4- HELFERZELLEN	34
3.6 GEMEINSAME BETRACHTUNG DER VIRUSLAST UND CD4- HELFERZELLEN NACH WECHSEL AUF DUALE THERAPIE	40
3.7 ÜBERLEBENS RATEN.....	42
4 DISKUSSION	45
5 ZUSAMMENFASSUNG	50
LITERATURVERZEICHNIS.....	52
ANHANG	57
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	61
DANKSAGUNG.....	62

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Darstellungsmethode der Viruslast.....	7
Tabelle 2: Alter bei Erstdiagnose und bei Beginn der dualen Therapie.....	12
Tabelle 3: Wirkstoffgruppen und Compliance bei Ersttherapie.....	14
Tabelle 4: Konfiguration der Wirkstoffgruppen bei der Ersttherapie	15
Tabelle 5: Zahl der Begleiterkrankungen	15
Tabelle 6: Begleiterkrankungen.....	16
Tabelle 7: Zahl Begleiterkrankungen und Wirkstoffgruppe bei Ersttherapie	17
Tabelle 8: Zeitdauer bis Erstvorstellung oder erste Therapie.....	18
Tabelle 9: Art der Ersttherapie und Zeit bis Erstvorstellung bzw. bis Therapie	19
Tabelle 10: Grund für einen Wechsel von einer Ersttherapie	20
Tabelle 11: Wechselgrund und Kontrolluntersuchungen	21
Tabelle 12: Substanzen und Wirkstoffklassen der dualen Therapie.....	22
Tabelle 13: Medikamente und Alter beim Wechsel auf eine duale Therapie	24
Tabelle 14: Vorliegende Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt des Wechsels auf eine duale Therapie	25
Tabelle 15: Persönliche Befindlichkeiten nach Wechsel auf duale Therapie	26
Tabelle 16: Viruslast zu drei Messterminen	27
Tabelle 17: Viruslast und Zeiten	28
Tabelle 18: Verlauf der Viruslast-Gruppen.....	29
Tabelle 19: Begleiterkrankungen und Zeiten der Erhebung der Viruslast	32
Tabelle 20: Alter und Verlauf der Viruslast	33
Tabelle 21: Geschlecht und Verlauf der Viruslast.....	33
Tabelle 22: CD4- Helferzellen zu drei Messterminen.....	34
Tabelle 23: CD4- Helferzellen	35
Tabelle 24: Begleiterkrankungen und CD4- Helferzellen.....	38
Tabelle 25: Verteilung CD4- Helferzellen Kategorien auf Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs nach Wechsel	39
Tabelle 26: Zusammenwirken von Compliance, Kontrolluntersuchungen, Viruslast und CD4- Helferzellen nach dem Wechsel	41
Tabelle 27: Kontrolluntersuchungen, CD4- Helferzellen und Viruslast nach Wechsel.....	41
Tabelle 28: Symptome in Zusammenschau mit Viruslast und CD4- Helferzellen nach Wechsel auf duale Therapie.....	42
Tabelle 29: Überleben nach Wechsel auf eine duale Therapie	43
Tabelle 30: Überlebensrate nach dem Wechsel auf duale Therapie.....	44
Tabelle 31: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993	57
Tabelle 32: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 2008	57
Tabelle 33: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation.....	58

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung	12
Abbildung 2: Alter und Geschlecht	13
Abbildung 3: Begleiterkrankungen in der Grundgesamtheit des Patientenkollektivs.....	16
Abbildung 4: Individuelle Charakteristika bis zum Beginn einer Ersttherapie.....	18
Abbildung 5: Einzelergebnisse der Viruslastmessungen.....	28
Abbildung 6: Viruslast und Zeitpunkt der Messung seit Therapiewechsel.....	30
Abbildung 7: Viruslast zu drei Messterminen im Patientenkollektiv	31
Abbildung 10: Einzelergebnisse der CD4- Helferzellen	35
Abbildung 11: CD4- Helferzellen und Zeitpunkt seit Therapiewechsel	36
Abbildung 12: CD4- Helferzellen zu drei Messterminen im Patientenkollektiv	37
Abbildung 14: Überlebensrate nach Wechsel auf duale Therapie	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir (PI)
Außereurop	außereuropäisch
Boostern	Erhöhung der pharmakologischen Wirksamkeit
CA	Karzinom
cART	Combined Antiretroviral Therapy
CDC	Centers for Disease Control
CI	Konfidenzintervall
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRV	Darunavir (PI)
Duale Therapie	Kombinationstherapie mit zwei Wirkstoffen
ED	Erstdiagnose
EFV	Efavirenz (NNRTI)
EI	CCR5 Entry-Inhibitor
ENF	Enfuvirtid (FI)
ENV	Enfuvirtid (FI)
ET	Ersttherapie
ETR	Etravirin (NNRTI)
ETV	Etravirin (NNRTI)
EV	Erstvorstellung
FI	Fusions-Inhibitor
FPV	Fosamprenavir (PI)
FTV	SQVsoft gel caps. Saquinavir (PI) Fortovase® oder FTV
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immundeficiency Virus
IDV	Indinavir (PI)
INI	Integrase-Inhibitor
INV	Indinavir (PI)
II	Integrase-Inhibitor
i.v.	intravenös
IVDA	i.v. Drogenabusus
log	Logarithmus
LPV	Lopinavir (PI)
m	männlich

max	maximal
min	minimal
MRV	Maraviroc (CCR5-Inhibitor)
MVC	Maraviroc (CCR5-Inhibitor)
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NRTI	Nukleosidaler bzw. Nukleotidaler Reverse-Transkriptase Inhibitor/Hemmer
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase Inhibitor/Hemmer
NVP	Nevirapin (NNRTI)
NW	Nebenwirkungen
NWG	Nachweisgrenze
p	Signifikanzwert, Indizes s. Statistische Methoden
Pat	Patient
PI	Protease-Inhibitor
r	Ritonavir Boosterung
RAL	Raltegravir (INI)
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RTV	Ritonavir (PI)
RNA	Ribonukleinsäure
SQV	Soft gel caps, Saquinavir (PI)
ST	Standardabweichung
3TC	Lamivudin (NRTI)
Tab	Tabelle
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
Vk	Variationskoeffizient
VL	Viruslast
w	weiblich

1 Einleitung

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist die Wirkung einer antiretroviralen Therapie (auch ART, HAART, cART) mit zwei Wirkstoffen auf Viruslast (im Folgenden VL) und CD4- Helferzellen (entspricht auch CD4+) von HIV positiven Patienten, sowie der Einfluss der Therapie auf den weiteren Krankheitsverlauf.

Die Begriffe ART, HAART, cART werden in der medizinischen Praxis weitgehend synonym verwendet. HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie bzw. highly active antiretroviral therapy) bezeichnet eine 1996 eingeführte Kombinationstherapie aus mindestens drei verschiedenen antiretroviralen Medikamenten (ARV) zur Behandlung der HIV-Infektion, die unbehandelt fast immer zum Ausbruch von AIDS führt. Neuerdings wird anstatt HAART der neutralere und damit korrektere Begriff cART (combined Anti-Retroviral Therapy) verwendet, in Deutschland wird sie meistens nur ART (active antiretroviral therapy) bzw. Kombinationstherapie genannt. Vor etwas mehr als zwanzig Jahren kam mit der HAART Therapie die erste Möglichkeit zur Behandlung HIV infizierter Menschen auf den Markt. Zu diesem Zeitpunkt war jedoch nur eine Wirkstoffgruppe (NRTI) verfügbar (35, 44, 47, 63).

Eine wirksame Therapie muss in der Lage sein, die Vermehrung der Viren zu unterbinden. Viren vermehren sich mit Hilfe einer Wirtszelle. HI-Viren nutzen CD4- Helferzellen des Immunsystems als Wirtszelle. Nach Andocken des Virus an eine solche Zelle dringt dieser in die Zelle ein, um sich in das Erbgut einzubauen und die Produktion neuer Viren anzuregen.

Medikamente gegen HIV zielen darauf ab, die Vermehrung der HI-Viren zu unterbinden. Eine erfolgreiche ART hemmt die Virusreplikation so weit, dass HIV mit den üblichen diagnostischen Methoden nicht mehr nachzuweisen („unter der Nachweisgrenze“) ist, kann sie jedoch nicht völlig unterbinden (18, 59). Die Reduktion der VL durch die ART verringert das Risiko für eine Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zu einer langfristigen, wenn auch nicht immer vollständigen Wiederherstellung des Immunsystems (Immunrekonstitution). Damit wirkt ART lebensverlängernd (9, 31, 35, 36, 70).

Die in einer ART eingesetzten Wirkstoffe werden in folgende Gruppen eingeteilt:

- EI/FI (Entry-Inhibitoren)
- NRTI (Nukleosidale bzw. Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren/-Hemmer)
- NNRTI (Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren/-Hemmer)
- INI (Integrase-Inhibitoren)
- PI (Protease-Inhibitoren)

Als entscheidender Faktor wird die Kombination verschiedener Wirkstoffe aus diesen Gruppen gesehen. Bei einer Monotherapie besteht ein höheres Risiko der Resistenzbildung aufgrund der schnellen Mutationsrate des Virus. Durch die kombinierte Gabe mehrerer Wirkstoffe soll sichergestellt werden, dass immer einer der Wirkstoffe greift (20, 22, 24, 31, 34, 35, 44, 51).

Richtlinien zur Verwendung der Wirkstoffgruppen im Rahmen einer ART enthalten die jeweils aktuellen Leitlinien zur Therapie einer HIV Infektion (22, 23, 26, 72). Die Europäischen Leitlinien (EACS (European AIDS Clinical Society) wurden 2003 zum ersten Mal veröffentlicht und seither regelmäßig aktualisiert (67). Sie beinhalten nicht nur Richtlinien zum klinischen Management und der Behandlung HIV-infizierter Erwachsener, sondern auch Empfehlungen zur Initiierung einer cART, Wechselstrategien, Co-Infektionstherapie, Behandlung schwangerer Patientinnen und zur Postexpositionsprophylaxe (18, 63). Sie empfehlen eine Dreifachkombination aus den Wirkstoffgruppen NRTI + PI oder NRTI + NNRTI.

Bei der Behandlung von Patienten kommen jedoch auch duale Therapieregime zum Einsatz, die sich aus PI/r + INI, PI/r + NNRTI oder INI+NNRTI zusammensetzen. Dabei steht „r“ für die Ritonavir-Boosterung, d.h. die Erhöhung der pharmakologischen Wirksamkeit einer Proteaseinhibitor-Therapie (PI) (35). PI/r gilt dabei als ein Medikament. Aufgrund der aktuellen Studienlage bzgl. einer Erhaltungstherapie wird wegen unzureichender Virussuppression, eventuell auftretender Resistenzen und niedriger CD4- Helferzellen von einer Monotherapie abgeraten (1, 3, 8, 21, 28, 30, 40, 52, 55).

Im Vergleich zu einer Dreifachkombination scheint eine Vierfachkombination keine signifikanten Vorteile zu verzeichnen (26). Es wurde beobachtet, dass eine Neubildung des Vi-

rus durch Wirkstoffkombinationen über einen längeren Zeitraum vollständig supprimiert werden kann. Idealerweise nimmt die VL, also die Anzahl freier Viren im Blut ab, das Immunsystem kann sich erholen, so dass die Anzahl der CD4- Helferzellen zunimmt (20, 31, 34, 45, 51, 69).

Zur Erreichung dieses Stadiums ist eine vorschriftsmäßige Einnahme der Medikation erforderlich. Wichtig ist weiter eine gute Therapieplanung in enger Absprache zwischen behandelndem Arzt und Patienten.

Etwaige Therapienebenwirkungen hängen von der eingenommenen Medikation ab und treten individuell unterschiedlich auf. Kurzzeitig auftretende Beschwerden wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden u.a. sind häufig nach einiger Zeit rückläufig und gut behandelbar. Zunehmend lassen sich auch Langzeitnebenwirkungen wie Neuropathien, Lipodystrophie u.a. mindern (13, 15, 27, 38, 60). Adhärenz-Probleme, Therapiewechsel oder -abbrüche können die Folge von Nebenwirkungen sein (33, 35, 43, 66). Deshalb rückten die Reduktion der unerwünschten Therapienebenwirkungen und die Sicherung der lebenslangen Wirksamkeit in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus der Pharmaindustrie, der behandelnden Ärzte und nicht zuletzt der Betroffenen. Es wird versucht, die Therapieverfahren zu vereinfachen, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Adhärenz zu erhöhen. Hierzu gehört auch die Erforschung von etwaigen Therapiepausen durch Verbesserung des Immunsystems.

Außerdem gibt es immer wieder Ansätze, die Kosten der Therapie zu senken und somit die Behandlung eines größeren Personenkreises zu ermöglichen.

Eine Elimination von HIV aus dem menschlichen Körper als Therapieansatz ist in absehbarer Zeit nicht zu erwarten (23, 35, 54).

Eine duale Therapie HIV positiver Patienten ist eine leitliniengerechte Switchmöglichkeit und im klinischen Alltag inzwischen eine angewandte Therapieoption (22). Allerdings existieren bisher nur wenige randomisierte Studien und Therapiedaten. Die statistischen Auswertungen sollen folgende Hypothesen stützen:

- Bei einer ART mit zwei Wirkstoffen lässt sich die VL bis unter die Nachweisgrenze von 20-50 Kopien/ml reduzieren.

- Mittels eines dualen Therapieregimes lässt sich die Anzahl der CD4- Helferzellen auf einem Niveau $> 200/\mu\text{l}$ halten.
- Bei Anwendung einer dualen Therapie lässt sich bei HIV positiven Patienten kein Ausbruch von AIDS definierenden Krankheiten (siehe CDC-Klassifikation im Anhang) feststellen.
- Das Gleichgewicht der HIV Marker (VL, CD4- Helferzellen) lässt sich durch die Auswahl einer geeigneten Wirkstoffkombination im Rahmen einer dualen Therapie aufrechterhalten.
- Ein Therapiewechsel auf eine andere duale Wirkstoffkombination kann den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.
- Unter bestimmten Voraussetzungen eignet sich eine duale Therapie als Langzeittherapie für HIV positive Patienten.

Im Ergebnisteil, der diese Hypothesen untermauert, wird im ersten Teil auf allgemeine Faktoren zum Patientenkollektiv eingegangen. Der zweite Teil bezieht sich auf die Ersttherapie (ET). Im dritten Teil wird auf den Wechsel auf eine duale Therapie eingegangen. Der zweite und dritte Teil befassen sich mit Wirkstoffgruppen, Begleiterkrankungen und zeitlichen Aspekten rund um die Therapie. Das Kapitel 3.4 analysiert die VL hinsichtlich zeitlicher Gesichtspunkte, im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen und allgemeinen Faktoren zu den Patienten. Kapitel 3.5 behandelt die CD4- Helferzellen und ist ähnlich aufgebaut wie Kapitel 3.4. Weiter werden unter Kapitel 3.6 die VL und CD4- Helferzellen gemeinsam betrachtet. Abschließend wird eine Überlebenskurve des Patientenkollektivs dargestellt.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die geplante Vorgehensweise und der Inhalt der Arbeit wurden vorab von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München überprüft und genehmigt. Außerdem wurde eine Einwilligungserklärung zur Erlaubnis der Akteneinsicht vom eingeschlossenen Patientenkollektiv unterschrieben.

Basis waren ca. 1.000 Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der HIV-Ambulanz behandelt wurden. Daraus wurden mit Hilfe des Robert-Koch-Instituts die Patienten selektiert, die volljährig waren und eine gesicherte HIV-Diagnose hatten. Aus diesem Ergebnis wurden in einem zweiten Schritt alle Patienten gefiltert, die sich zwischen 2004 und 2014 länger als drei Monate in einer Therapie mit zwei anstelle von drei Wirkstoffen befanden. Dieses Resultat wurde noch um vier Patienten bereinigt, bei denen ein Behandlungsabbruch festgestellt wurde bzw. deren Therapiefortgang unklar war. Daraus ergab sich eine statistische Grundgesamtheit von $n=80$ Patienten. Dies sind 0,8% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der HIV Ambulanz behandelt wurden.

Anschließend wurden zu diesem Patientenkollektiv Informationen aus Patientenakten, elektronischen Datenbanken und Befundabfragesystemen gesammelt, anonymisiert in einer elektronischen Datenbank erfasst und statistisch ausgewertet. Fehlende Angaben in den Datenquellen führten in Einzelfällen zu einer geringfügigen Korrektur der statistischen Grundgesamtheit (z.B. $n=78$ bzw. $n=79$), die dann Grundlage für die betreffenden Einzelberechnungen im Ergebnisteil waren.

Aus Datenschutzgründen wurden persönliche Identifikatoren durch eine fortlaufende ambulanzinterne Identifikationsnummer ersetzt. Der Schlüssel zur Verbindung von Identifikationsnummer und Person ist auf einem Passwort-geschützten Rechner abgelegt, der sich in einem nicht öffentlich zugänglichen Zimmer der Infektionsabteilung befindet.

Sämtliche Daten in Bezug auf die HIV Erkrankung sind im Rahmen von regelmäßigen Routineuntersuchungen entstanden, denen sich die Patienten der HIV Ambulanz (Medizi-

nische Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität) i.d.R. alle 3 Monate unterzogen haben.

Welche Daten erhoben wurden, orientierte sich an folgenden Fragestellungen:

- Gab es Komplikationen bei der Behandlung? Wenn ja, welche und warum?
- Warum wurde die Therapie gewechselt? Welche VL bestand zu diesem Zeitpunkt?
- Wie hat sich der Wechselgrund von einer Therapie mit drei Wirkstoffen auf eine Therapie mit zwei Wirkstoffen entwickelt?
- Wie lange wurde davor mit einer ART therapiert?
- Wie lange wurde mit einem dualen Therapieregime behandelt?
- Wie war die „virologische Wirkung“?
- Wie haben sich darunter die CD4-Helferzellen verhalten?

Dazu wurden aus den oben genannten Datenquellen folgende Informationen selektiert und elektronisch erfasst:

- *Allgemeine Daten:* Geschlecht, Alter in Jahren, etwaiger Todeszeitpunkt, Rasse/Ethnizität, Risikogruppe/Erwerb der HIV-Infektion, Jahr der HIV-Erstdiagnose, Behandlungsbeginn mit einer HIV-Therapie
- *Medizinische Daten:* Wirkstoffgruppen und -kombinationen der Ersttherapie, Dauer der Ersttherapie bis zum Wechsel in Monaten, Zeitpunkt der Umstellung, Wirkstoffgruppen und -kombinationen sowie verwendete Substanzen der dualen Therapie, Begleiterkrankungen, Wechselgründe, Symptomänderung nach dem Therapiewechsel, Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen, Zufriedenheit, VL (nach ET, Maximum und nach Wechsel auf eine duale Therapie), CD4- Helferzellen (nach ET, Nadir (Minimum) und nach Wechsel auf eine duale Therapie), Todesursache

Voraussetzung für eine statistisch korrekte Betrachtung der VL und CD4- Helferzellen ist, dass beide Surrogatmarker immer gleichzeitig sowie in gleichen Zeitabständen gemessen

werden. Da in den Datenquellen die Laborergebnisse von VL und CD4- Helferzellen i.d.R. zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlichen Zeitabständen erfolgten, wurden für eine näherungsweise Betrachtung jeweils der erste gemessene Wert nach Beginn einer Ersttherapie, der während des gesamten Therapieverlaufs gemessene Minimal- und Maximalwert, sowie der erste gemessene Wert nach einem Wechsel auf eine duale Therapie aus den Datenquellen erfasst.

Laborbefunde zur VL wurden in der HIV Ambulanz, wie in Deutschland üblich, mit der Methode RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) ermittelt. Im Rahmen dieser Methode wird die virale RNA als VL aus der Blutprobe separiert. Das Ergebnis dieser Detektion wird in Viruskopien/ml (andere Bezeichnung: Genomäquivalente) angegeben, was entweder einer natürlichen ganzen Zahl oder einer logarithmischen Zahl entspricht. Von einer Veränderung um eine oder mehrere „Logstufen“ ist die Rede, wenn die VL um eine oder mehrere Zehnerpotenzen ansteigt oder absinkt, wie folgendes Beispiel zeigt (33).

Kopienzahl	Log₁₀
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1.000	3,0
10.000	4,0
50.000	4,7
100.000	5,0
1.000.000	6,0

Tabelle 1: Darstellungsmethode der Viruslast

Laborbefunde zu CD4- Helferzellen wurden in der HIV Ambulanz i.d.R. mittels der Flowzytometriemethode aus Blutproben bestimmt und in Zellen/ μ l bzw. Zellen/mm³ dokumentiert.

2.2 Literatur

Es wurden mehrere computergestützte Literaturrecherchen zum Thema durchgeführt. Verwendet wurde dazu u.a. das Suchsystem der Bibliothek der LMU München, die Daten-

banken Web of Knowledge, Medline, Web of Science, der BIOSIS Citation Index, die BIOSIS Previews und die Journal Citation Reports.

Für die Suche von Artikeln und Abstracts wurden bestimmte Schlüsselbegriffe (terms) und Schlagwörter (sogenannte MESH terms) verwendet. Alle Suchstrategien und verwendeten Begriffe zur Identifizierung relevanter Literatur und detaillierte Informationen dazu sind im Folgenden dargestellt:

- Topic = HIV* and antiretroviral* and (dual) therapy*
- Topic = dual therapy HIV*
- Stichwort: pharmakologische Eigenschaften ART Therapie, dual antiretroviral therapy, dual ART therapy, dual HAART therapy, antiretroviral therapy efficacy, PI/NRTI sparing regimen, simplification, Raltegravir, Darunavir und weitere einzelne Substanzen, die verwendeten Wirkstoffkombinationen einer dualen Therapie (auch jeweils einzeln abgekürzt), pharmakologische Eigenschaften ART Therapie, duale HIV Therapie, Leitlinien HIV Therapie, usw.

Die auf diese Weise identifizierten Quellen wurden nach ihrer Relevanz klassifiziert und mit dem Literaturprogramm EndNote systematisch erfasst.

2.3 Statistische Methoden

Alle statistischen Auswertungen erfolgten auf Basis der mit Microsoft Office Excel 2010 erstellten Exceldatei mit dem Statistikprogramm SPSS. Eine statistische Beratung fand durch Frau Dr. I. Haubitz statt. Für die Erstellung des Textdokuments wurde Microsoft Office Word 2010 verwendet.

In deskriptiven Arbeiten werden p-Werte berechnet, um Testergebnisse quantitativ vergleichen und beurteilen zu können. Im statistischen Kontext wird ein p-Wert unter 0,05 als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie folgt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$$p < 0,05 \text{ mit } *, p < 0,01 \text{ mit } ** \text{ und } p < 0,001 \text{ mit } *** .$$

Für den Ergebnisteil dieser Arbeit wurden folgende statistischen Testmethoden verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen wurde im Allgemeinen der Chi-Quadrat-Test (p_c) nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei zu geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei zu geringen Erwartungswerten, wurde bei einer 4-Felder-Tafel der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates (p_{fy}) berechnet und bei größeren Tafeln der exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel (p_{mp}).
- Mit dem U-Test nach Mann und Whitney (p_U) wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn nicht von einer Gauß'schen Normalverteilung der Messwerte ausgegangen werden konnte.
- Die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis (p_{kw}) ersetzte den U-Test, wenn drei oder mehr Gruppen zu vergleichen waren.

Sofern sich die p-Werte als signifikant erwiesen haben, wurden weitere Berechnungen angestellt. Dabei kamen die im Folgenden beschriebenen statistischen Methoden zum Einsatz:

Mittels Korrelation wurde die Abhängigkeit zweier Messungen geprüft, wobei die zu prüfenden Werte mindestens in einer Rangreihenfolge geordnet verfügbar sein müssen (z.B. Schweregrade). Diagnosen beispielsweise eignen sich nicht zur Korrelation. Das Ergebnis einer Korrelation sind zwei Zahlen.

Eine davon ist der Korrelationskoeffizient, der einer Zahl zwischen -1 und $+1$ entspricht. $+1$ bedeutet eine ideale Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. 0 besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. -1 ist eine ideale gegensinnige Korrelation.

Die zweite Zahl, die zu einer Korrelation angegeben wird, ist ein p-Wert. Dieser besagt, ob überhaupt eine Beziehung zwischen den beiden Messungen vorhanden ist und ob sich der Koeffizient somit signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.

Die drei bekanntesten Verfahren zur Berechnung einer Korrelation sind:

- Die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson, deren Koeffizient mit r bezeichnet wird. Die Pearsonsche Korrelation setzt eine Gauß'sche Normalverteilung voraus und ist deshalb in dieser Arbeit nicht anwendbar.
- Die Spearmansche Rangkorrelation (ρ), deren Koeffizient mit ρ bezeichnet wird. Diese verlangt keine Gauß'sche Normalverteilung, setzt aber voraus, dass nicht zu viele Rangbindungen, d.h. keine oder fast keine gleichen Werte vorkommen.
- Die Kendallsche Rangkorrelation (τ), deren Koeffizient mit τ bezeichnet wird. Dieses setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann diese Korrelation auch verwendet werden, wenn sehr oft der gleiche Wert vorkommt. Aus statistischer Sicht liefert diese Methode die Ergebnisse mit der geringsten Aussagekraft (71, 75).

Mit dem Verfahren nach Kaplan und Meier wurden die Überlebenskurven und die zugehörigen Tabellen erstellt. Bei diesem Verfahren wird aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der verstorbenen Patienten ab einem bestimmten Zeitpunkt, hier ab der Diagnosestellung, für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind. Diese geschätzte Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich wird der log-rank Test berechnet (71, 73).

Mit Hilfe eines Konfidenzintervalls wurde die Güte eines Schätzwertes überprüft. Eine mit den oben genannten Methoden ermittelte Stichprobe repräsentiert einen Schätzwert, der vermutlich nicht exakt mit dem tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit übereinstimmt. Zu vermuten ist aber, dass der wahre Wert in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein Konfidenzintervall (CI oder Vertrauensbereich) wird dieser unscharfe Ausdruck „nähere Umgebung“ präzisiert, da es einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert. Ein 95%-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in den der tatsächliche Wert mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit fällt (71, 74).

Zur Überprüfung, ob die Ergebnisse einer Gauß'schen Normalverteilung entsprechen, wurde die Probitdarstellung, einer graphischen Transformation entsprechend, mit den Grenzen nach Lillefors verwendet (71).

3 Ergebnisse

3.1 Daten zum Patientenkollektiv

Zunächst wurde das Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED), sowie zu Beginn einer dualen Therapie ermittelt.

Alter [Jahre]	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
bei ED	80	40,7	10,7	40,0	29,0	53,0	22	70
bei dualer Therapie	80	53,6	11,1	52,0	45,5	63,0	27	88

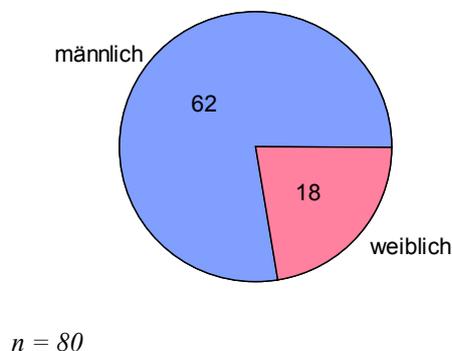
Das Alter ist in vollendeten Lebensjahren angegeben.

Tabelle 2: Alter bei Erstdiagnose und bei Beginn der dualen Therapie

Wie Tabelle 2 zeigt waren die Patienten bei ED durchschnittlich 40,7 Jahre alt. Bei Beginn der dualen Therapie wurde ein Durchschnittsalter von 53,6 Jahren ermittelt. In beiden Fällen ist eine starke Schwankung des individuellen Alters der Patienten um diesen Mittelwert zu erkennen, wie die Minimum- und Maximumwerte zeigen. Die Altersanalyse lässt auch erkennen, dass nach Erstdiagnose fast 13 Jahre bis zur Umstellung auf die duale Therapie vergangen sind, in denen diverse Therapieregime zur Anwendung kamen, die in Kapitel 3.2 näher analysiert wurden.

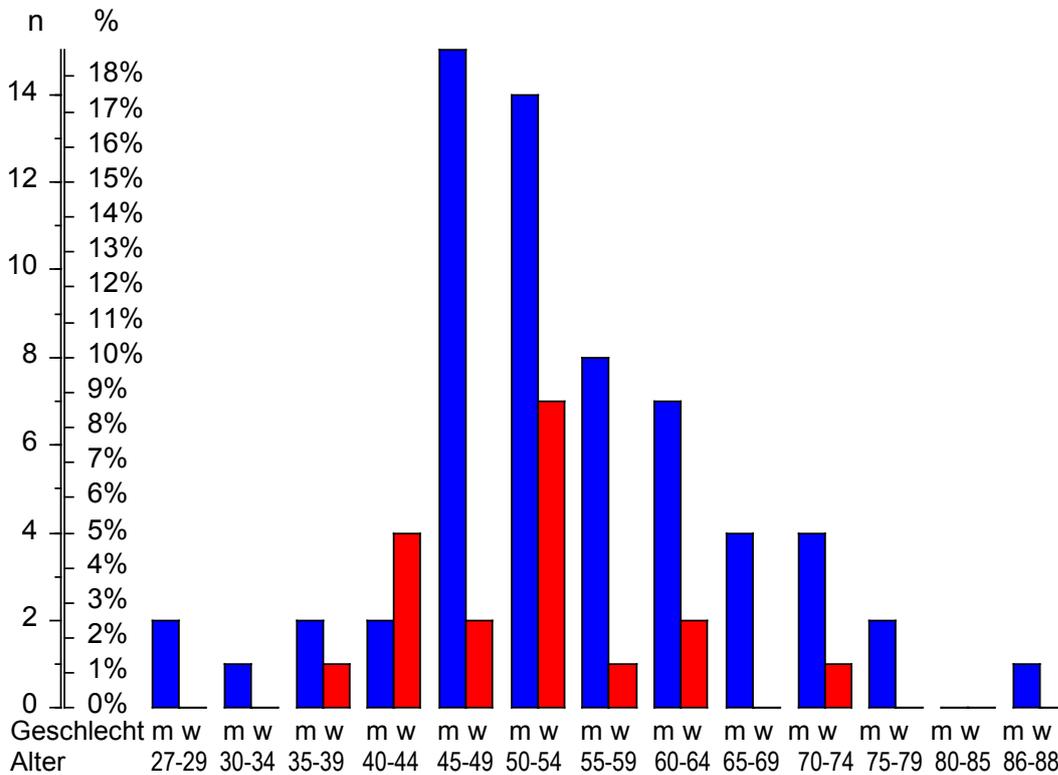
Danach wurde eine Segmentierung nach Geschlecht bzw. Alter und Geschlecht vorgenommen.

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung



Wie Abbildung 1 zeigt, waren 62 Patienten männlich und 18 weiblich, d.h. es waren Faktor 3,5 mehr Männer als Frauen betroffen. Bezüglich des Alters zeigt Abbildung 2 eine ähnliche Verteilung bei Männern und Frauen. Bei beiden Geschlechtern ist eine Kumulation der Häufigkeit in den mittleren Lebensjahren zu erkennen.

Abbildung 2: Alter und Geschlecht



3.2 Aspekte zur ersten antiretroviralen Therapie

Dieses Kapitel gibt einen Einblick in die Situation vor Umstellung auf eine duale Therapie. Der Schwerpunkt wurde dabei auf die Analyse der Wirkstoffgruppen einer Ersttherapie (ET), der Begleiterkrankungen, sowie den zeitlichen Verlauf bis zum Beginn einer dualen Therapie gelegt.

Der Einfluss von Alter, Geschlecht, Nationalität und Hautfarbe auf Begleiterkrankungen wurde geprüft. Die Ergebnisse waren statistisch nicht aussagekräftig und werden hier deshalb nicht dargestellt.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der verwendeten Wirkstoffe pro **Wirkstoffgruppe** jeweils mit Bezug auf die 80 Patienten. Aus dieser Tabelle sind die Wirkstoffkombinationen der ET nicht ersichtlich. Sie werden in der nächsten Tabelle dargestellt.

Wirkstoffgruppen	Anzahl	Anzahl	%
NRTI	0	5	6,33
	1	21	26,58
	2	41	51,90
	3	12	15,19
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>
NNRTI	0	60	75,95
	1	18	22,78
	2	1	1,27
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>
PI	0	54	68,35
	1	23	29,11
	2	2	2,53
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>
r	0	71	89,87
	1	8	10,13
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>
INI	0	77	97,47
	1	2	2,53
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>1</i>	<i>–</i>
Compliance	gut	71	93,42
	mittel	1	1,32
	schlecht	4	5,26
	<i>fehlende Angabe</i>	<i>4</i>	<i>–</i>

Tabelle 3: Wirkstoffgruppen und Compliance bei Ersttherapie

Der Großteil der Patienten hat als ET die Wirkstoffgruppe NRTI erhalten. Es sei hier nochmals erwähnt, dass in der Anfangsphase der ART die erste verfügbare Wirkstoffgruppe ausschließlich NRTI war (4).

Die Compliance wurde anhand der Akteneinträge des behandelnden Arztes ermittelt. Der gute Wert zeigt, dass sich 71 Patienten regelmäßig in der HIV-Ambulanz vorgestellt und ihre Medikation durchgehend eingenommen haben.

Wirkstoffgruppen						
NRTI	NNRTI	PI	r	INI	n	%
1	0	0	0	0	19	23,75
2	0	0	0	0	7	8,75
3	0	0	0	0	11	13,75
2	1	0	0	0	16	20,00
3	1	0	0	0	1	1,25
2	0	1	0	0	14	17,50
2	0	1	1	0	4	5,00
1	0	1	1	0	1	1,25
1	0	2	0	0	1	1,25
0	1	1	1	0	1	1,25
0	2	1	0	0	1	1,25
0	0	1	0	1	1	1,25
0	0	1	1	1	1	1,25
0	0	2	1	0	1	1,25
?	?	?	?	?	1	1,25

? besagt, dass bei einem Patienten keine Angaben zur frühen Therapie vorlagen. n= 80.

Tabelle 4: Konfiguration der Wirkstoffgruppen bei der Ersttherapie

Am häufigsten verwendet wurde ein Wirkstoff aus der Gruppe NRTI. Es gab sowohl Kombinationen aus zwei oder drei NRTIs, als auch aus NRTI und NNRTI. NRTI und PI mit oder ohne r wurde 20 mal (25%) verwendet. Dies deutet darauf hin, dass diese Patienten später mit einer ET angefangen haben, da die Gruppe wirksamer PI erst später auf dem Markt verfügbar waren (4).

Im Hinblick auf eine Therapieverordnung sind auch die **Begleiterkrankungen** zu berücksichtigen.

		Anzahl	%
Zahl der Begleiterkrankungen	keine	3	3,75
	1	11	13,75
	2	22	27,50
	3	20	25,00
	4	24	30,00

n = 80.

Tabelle 5: Zahl der Begleiterkrankungen

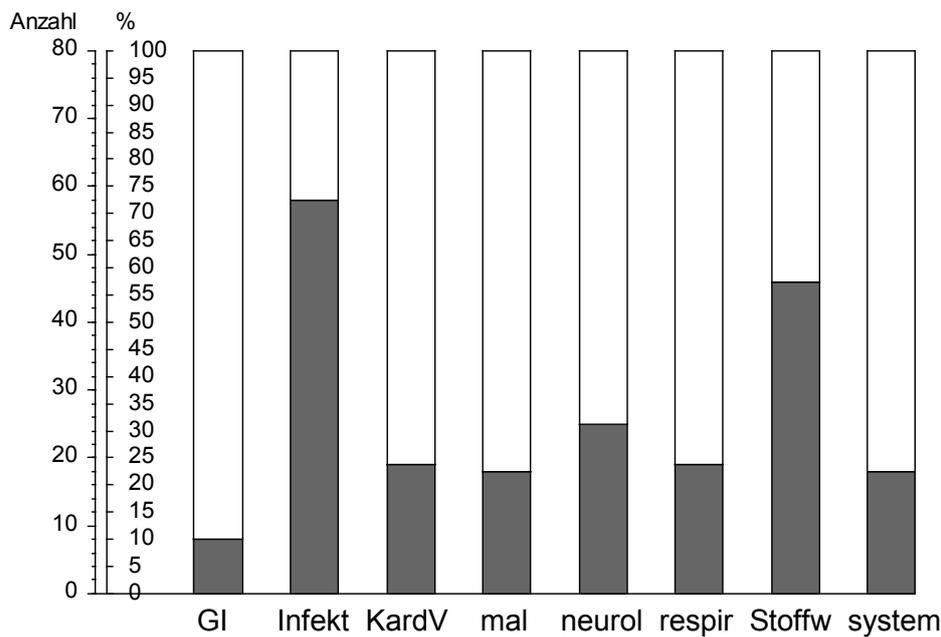
Auf einer Skala von 0 bis 4 hatten fast alle Patienten Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt einer ET, wobei die größte Patientengruppe (30%) auch die größte Anzahl an Begleiterkrankungen hatte.

Die Art der Begleiterkrankungen ist vielfältig. Ein Patient kann von mehreren Begleiterkrankungen betroffen sein. Dies wird durch die folgenden Analyseergebnisse gestützt.

Begleiterkrankung	n	%	95%-CI
gastrointestinal	8	10,00	4,42 19,27
Infekt	58	72,50	61,21 81,61
kardiovaskulär	19	23,75	15,25 34,81
maligne	18	22,50	14,22 33,47
neurologisch	25	31,25	21,61 42,71
respiratorisch	19	23,75	15,25 34,81
Stoffwechsel	46	57,50	45,95 68,32
systemisch	18	22,50	14,22 33,51

Tabelle 6: Begleiterkrankungen

Abbildung 3: Begleiterkrankungen in der Grundgesamtheit des Patientenkollektivs



GI = gastrointestinal, Infekt = Infektion, KardV = kardiovaskuläre Begleiterkrankung, mal = maligne Erkrankung, neurol = neurologisch, respir = respiratorische Erkrankung, Stoffw = Stoffwechselerkrankung, system = systemische Erkrankung

Die häufigste Begleiterkrankung (72,5 %) sind zusätzliche Infekte. Dies ist nicht überraschend, da HIV das Immunsystem schwächt. Ebenso auffällig ist der hohe Anteil an Stoffwechselerkrankungen (57,5 %). Dies deutet auf einen Zusammenhang mit dem hohen Anteil an NRTI Gaben in der ET hin (13, 27, 38, 60).

Deshalb wurde untersucht, ob ein grundsätzlicher Zusammenhang zwischen den verabreichten Wirkstoffgruppen der ET und der durchschnittlichen Anzahl der Begleiterkrankungen besteht.

		Zahl Begleiterkrankungen			p _{kw}
		n	MW	ST	
Ersttherapie	NRTI	37	3,03703	1,040472	0,034*
	NRTI und NNRTI	17	2,35294	1,221739	
	NRTI und PI	20	2,50000	1,100239	
	kein NRTI	5	1,80000	0,836660	

n = 79.

Tabelle 7: Zahl Begleiterkrankungen und Wirkstoffgruppe bei Ersttherapie

Es hat sich herausgestellt, dass auf einer Skala von 1 bis 3, bei einer reinen NRTI Behandlung in der ET im Durchschnitt die meisten (3), bei einer Therapie ohne NRTI die wenigsten (1) Begleiterkrankungen aufgetreten sind.

Zusätzlich wurde die Dauer der ET aus den Patientenakten ermittelt und mit den jeweiligen Begleiterkrankungen in Beziehung gesetzt. Es gab keine Signifikanz mit Ausnahme der respiratorischen Begleiterkrankungen ($p_U = 0,073$). Die Berechnung ergab, dass die betroffenen 19 Patienten länger ersttherapiert wurden ($129,0 \pm 53,0$ Monate) als der Rest des Patientenkollektivs ($99,1 \pm 72,8$ Monate).

Je länger die ET dauerte, desto mehr Begleiterkrankungen traten bei den Patienten auf ($\tau = 0,20$, $p_\tau = 0,0091^{**}$).

Der **Zeitverlauf** von einem HIV positiven Befund bis zu einer ET wurde als letzter Aspekt des Kapitels 3.2 nachfolgend ermittelt.

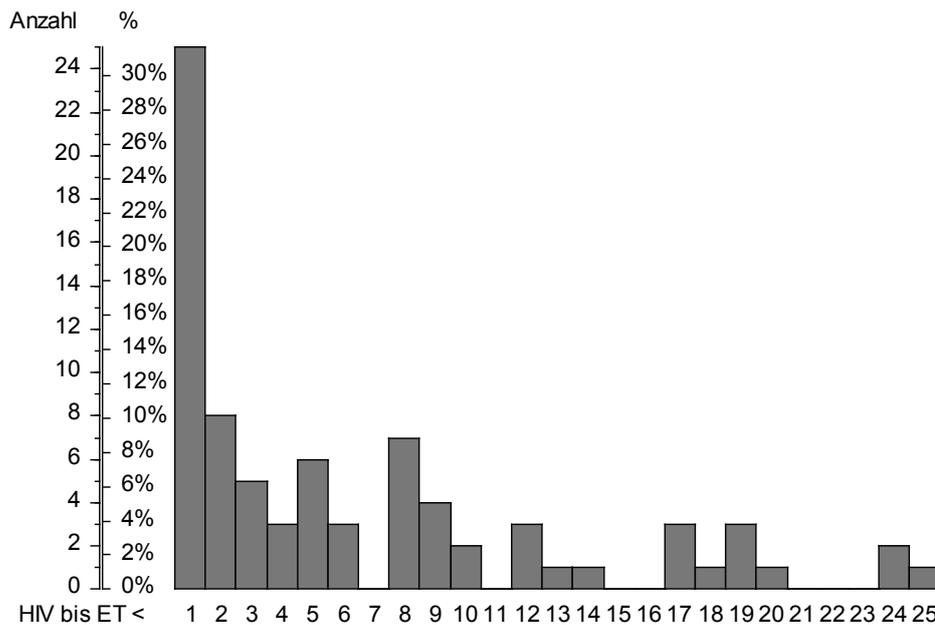
Dauer [Jahre]	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
HIV positiv bis EV	80	6,03	7,13	3,28	0,05	15,26	-0,59
HIV positiv bis ET	79	5,91	6,60	3,53	0,16	12,22	0,03
EV bis ET	79	-0,12	5,12	0,03	-3,92	2,88	-11,79

EV = Erstvorstellung in der Ambulanz, ET = erste Therapie.

Tabelle 8: Zeitdauer bis Erstvorstellung oder erste Therapie

Im Mittel dauerte es 6 Jahre bis sich die Patienten nach einer positiven HIV Diagnose erstmals in der Ambulanz vorgestellt haben und weniger als ein Jahr bis sie mit einer ET begonnen haben. Bei einem Patienten war die Datenlage nicht zu ermitteln (n=79). Das Analyseergebnis zeigt jedoch eine große Streubreite. Deshalb wurde das individuelle Verhalten des Patientenkollektivs detaillierter untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dokumentiert.

Abbildung 4: Individuelle Charakteristika bis zum Beginn einer Ersttherapie



Zeit [Jahre] zwischen erstem positivem Befund und Beginn mit einer antiviralen Therapie. 1 = unter einem Jahr, 2 = 2 bis 2,999 Jahre usw. n = 79.

Wie sich zeigt haben absolut betrachtet 25 Patienten innerhalb eines Jahres bzw. 50 Patienten innerhalb von 6 Jahren nach einem positiven HIV Befund mit einer ET begonnen. Bei den verbleibenden 29 Patienten lässt sich kein Trend erkennen.

In der nächsten Tabelle wurde der Zusammenhang der zeitlichen Dimension mit den Wirkstoffgruppen der ET ausgewertet.

Ersttherapie	n	MW	ST	p
Ansteckung bis Therapie [Jahre]				
NRTI	37	4,4	4,9	
NRTI und NNRTI	17	5,0	5,9	
NRTI und PI	20	7,5	8,4	
kein NRTI	5	14,0	6,5	0,063 *

n = 79, Beschreibung der Wirkstoffgruppen s. Tabelle 4.

Tabelle 9: Art der Ersttherapie und Zeit bis Erstvorstellung bzw. bis Therapie

Der hohe Wahrscheinlichkeitswert stützt die bereits oben genannten Aussagen, dass der größte Teil des Patientenkollektivs eine ET mit NRTI begonnen hat. Es ist ersichtlich, dass zunehmend modernere Wirkstoffe in der Therapie eingesetzt wurden je später mit einer Therapie begonnen wurde.

In einer zusätzlichen Berechnung wurde die Dauer einer ET untersucht. Dabei ergab sich, dass eine ET 1 bis 272 Monate (22 Jahre) dauerte, gemittelt $106,4 \pm 69,6$ Monate (5,8 Jahre). Die Therapiedauer wich stark von einer Gaußschen Normalverteilung ab. Daher ist hier noch der Median angegeben, der 104,0 Monate (68%-CI = 27,9 bis 184,6 Monate) betrug.

Abschließend zum Kapitel 3.2 wurde die Korrelation zwischen Dauer der ET und Alter mit Blick auf einen Wechsel zur dualen Therapie ermittelt. Je länger eine ET gedauert hatte, desto älter waren die Patienten bei einem Wechsel auf eine Therapie mit zwei Wirkstoffen. Hier zeigt sich eine Signifikanz, jedoch keine Evidenz ($\rho = 0,23$, $p_p = 0,043^*$).

3.3 Aspekte zum Wechsel auf eine duale Therapie

Dieses Kapitel gibt einen Einblick in die Gründe für einen Wechsel von einer ET auf eine duale Therapie. Untersucht wurden die Wirkstoffe im Rahmen einer dualen Therapie, auch in Verbindung mit dem Alter der Patienten, die Begleiterkrankungen, sowie zeitliche Aspekte. Zuletzt wurde das in den Akten dokumentierte persönliche Befinden der Patienten ausgewertet.

Die folgende Darstellung listet die Gründe für einen Wechsel auf eine duale Therapie auf und betrachtet die wichtigsten **Wechselgründe** detaillierter.

		n	%
Grund für Wechsel von Ersttherapie	Unverträglichkeit/unerwünschte Arzneimittelreaktion	35	50,00
	Begleiterkrankung	1	1,43
	Adhärenz Probleme	1	1,43
	Versagen Resistenz	11	15,71
	strukturierte Therapiepausen	2	2,86
	Vereinfachung der Therapie	15	21,43
	Wunsch des Patienten	5	7,14
	<i>fehlende Werte</i>	10	–
Unverträglichkeiten (n = 35)	Lipoatrophie	10	30,30
	Foetor ex ore	1	3,13
	Cholesterinerhöhung	5	15,15
	Hörsturz	1	3,13
	Lipohypertrophie cervical	1	3,13
	Proteinurie	2	6,25
	Reyataz Spiegel < 100	1	3,13
	rez. Erydystrophie im Sinne tubulärer Funktionsstörungen	1	3,13
	V.a. Diabetes, erhöhter HbA1c	1	3,13
	V.a. Fanconi-Syndrom	1	3,13
	Nachtschweiß, Gewichtsverlust	1	3,13
	Reflux	2	6,25
	Sonnenallergie	1	3,13
	Stoffwechselgründe (anders als Cholesterin)	1	3,13
	Übelkeit bei Kivexa	1	3,13
	Unverträglichkeit Magen	1	3,13
	alle möglichen NW	1	3,13
<i>fehlende Werte</i>	3	–	
Versagen Resistenz (n = 11)	Resistenzen	1	100,00
	<i>fehlenden Angaben</i>	10	–

n = 80.

Tabelle 10: Grund für einen Wechsel von einer Ersttherapie

Die Hälfte des Patientenkollektivs litt an Unverträglichkeiten der verabreichten Wirkstoffkombinationen. Der zweithäufigste Grund war der Wunsch nach einer Therapievereinfachung. Bei einer weiteren größeren Personengruppe war eine Resistenzbildung zu verzeichnen.

Bei den Unverträglichkeiten stach Lipoatrophie und eine Cholesterinerhöhung hervor. Dies sind typische Nebenwirkungen einer NRTI Behandlung. Aus den Patientenakten konnten keine näheren Informationen zur Resistenzentwicklung gewonnen werden.

Weiter wurden die Wechselgründe in Bezug zu der Regelmäßigkeit der Kontrolluntersuchungen betrachtet.

	Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen				p
	regelmäßig		nicht reg.		
Wechsel auf duale Therapie	n	%	n	%	
Unverträglichkeit/unerwünschte Arzneimittelreaktion	34	97,14	1	2,86	
Begleiterkrankung	1	100,00	0	0,00	
Adhärenz Probleme	0	0,00	1	100,00	
Versagen Resistenz	11	100,00	0	0,00	
strukturierte Therapiepausen	1	50,00	1	50,00	
Vereinfachung der Therapie	13	86,67	2	13,33	
Wunsch des Patienten	5	100,00	0	0,00	0,027* _{mp}

nicht reg= unklar oder unregelmäßig, n = 70. rot = unregelmäßig oder teilweise unregelmäßig.

Tabelle 11: Wechselgrund und Kontrolluntersuchungen

Zu sehen ist, dass sowohl die Patienten mit Unverträglichkeiten, als auch die Patienten mit einer Resistenzentwicklung und Vereinfachung der Therapie regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen erschienen sind.

Die verwendeten **Wirkstoffgruppen** und Medikamentenkombinationen der dualen Therapie werden nachfolgend aufgezeigt.

		n	%
Substanzen	ATV/r/RAL	9	11,39
	DRV/r/RAL	40	50,63
	EFV/ATV/r	1	1,27
	EFV/FPV/r	1	1,27
	EFV/LPV/r	2	2,53
	EFV/RAL	1	1,27
	ETR/DRV/r	1	1,27
	FPV/r/RAL	1	1,27
	FTV/ENF	1	1,27
	INV/r/RAL	1	1,27
	LPV/r/MRV	1	1,27
	LPV/r/RAL	9	11,39
	NVP/DRV/r	1	1,27
	NVP/FTV/r	1	1,27
	NVP/INV/r	1	1,27
	NVP/LPV/r	4	5,06
	NVP/RAL	4	5,06
	<i>fehlende Werte</i>	1	–
	Klassen	1 NNRTI/1 INI	5
1 NNRTI/1 PIr		12	15,00
1 PI/1 FI		1	1,25
1 PI/1 INI		6	7,50
1 PIr/1 INI		55	68,75
1 PIr/1 EI		1	1,25
NNRTI	keine	63	78,75
	NVP	11	13,75
	EFV	5	6,25
	ETR	1	1,25
PI	nein	5	6,25
	DRV	42	52,50
	LPV	16	20,00
	FTV	2	2,50
	ATV	10	12,50
	FPV	2	2,50
	INV	2	2,50
	Substanz unbekannt	1	1,25
INI	nein	14	17,50
	RAL	66	82,50
FI/EI	nein	78	97,50
	FI	1	1,25
	EI	1	1,25

n = 80.

Tabelle 12: Substanzen und Wirkstoffklassen der dualen Therapie

Bei 40 Patienten bestand das duale Therapieregime aus DRV/r/RAL. Jeweils 9 Patienten hatten ATV/r/RAL oder LPV/r/RAL.

Die Analyse der Klassen ergab, dass nur 5 Patienten keinen PI in der Medikation hatten. Die am häufigsten verwendete Kombination war 1PIr/1INI (55 Patienten). Aufgrund der o.g. Wechselgründe, wurde die Wirkstoffgruppe NRTI in einer dualen Therapie nicht mehr verwendet.

Eine gesonderte Ermittlung ergab, dass zwei Patienten mit einer dualen Therapie ihre ET begonnen haben. Ein Patient hat nach einer Therapieunterbrechung mit einer dualen Therapie wieder begonnen. Ein Patient kam mit einem dualen Therapieregime aus dem Ausland zur Therapie in die Infektionsambulanz.

Im Rahmen einer weiteren gesonderten Betrachtung konnte keine Korrelation zwischen Medikation und Geschlecht festgestellt werden.

Statistisch auffällig war, dass die Zeitspanne zwischen ED und Umstellung auf die duale Therapie größer war, je älter die Patienten zum Umstellungszeitpunkt waren ($p_p = 0,22$, $p = 0,050$).

Das Alter der Patienten zum Umstellungszeitpunkt sowie die verordneten Substanzen wurden nachfolgend korreliert.

		n	MW	ST	p
		Alter bei Wechsel			
Substanzen	ATV/r/RAL	9	60,000	8,515	
	DRV/r/RAL	40	51,500	10,617	
	EFV/ATV/r	1	50,000		
	EFV/FPV/r	1	62,000		
	EFV/LPV/r	2	59,000	12,728	
	EFV/RAL	1	48,000		
	ETR/DRV/r	1	47,000		
	FPV/r/RAL	1	48,000		
	FTV/ENF	1	43,000		
	INV/r/RAL	1	63,000		
	LPV/r/MRV	1	48,000		
	LPV/r/RAL	9	50,778	10,390	
	NVP/DRV/r	1	50,000		
	NVP/FTV/r	1	44,000		
	NVP/INV/r	1	68,000		
	NVP/LPV/r	4	64,750	12,093	
	NVP/RAL	4	60,500	18,430	0,083
	Gesamt		68	54,0588	11,466

Zeilen mit nur einem Patienten und ohne Standardabweichung sind vom Test ausgeschlossen und grau gedruckt.

Tabelle 13: Medikamente und Alter beim Wechsel auf eine duale Therapie

Es fällt auf, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Wechsels ca. 50 Jahre alt waren auf die Substanzen DRV/r/RAL oder LPV/r/RAL umgestellt wurden. Patienten, die bei Umstellung ca. 10 Jahre älter waren haben eine andere Substanzkombination erhalten.

Es wurde auch geprüft, ob sich die duale Therapie nach der Wahl der ET richtete. Dabei hat sich herausgestellt, dass eine Verordnung von INI in der dualen Therapie mit den Präparaten der ET wie folgt zusammenhing ($p = 0,059_{mp}$):

- 100% (12) aller Patienten (12) mit drei NRTI erhielten INI.
- 88% (36) aller Patienten (41) mit zwei NRTI erhielten INI.
- 67% (14) aller Patienten (21) mit einem NRTI erhielten INI.
- 80% (4) aller Patienten (5) mit keinem NRTI erhielten INI.

Die **Begleiterkrankungen** wurden auch nach Umstellung auf die duale Therapie analysiert.

		n	%	n	%	
Infektiöse Begleiterkrankungen						
		ja		nein		
Substanzen	ATV/r/RAL	9	15,79	0	0,00	
	DRV/r/RAL	29	50,88	11	50,00	
	EFV/ATV/r	0	0,00	1	4,55	
	EFV/FPV/r	1	1,75	0	0,00	
	EFV/LPV/r	1	1,75	1	4,55	
	EFV/RAL	1	1,75	0	0,00	
	ETR/DRV/r	0	0,00	1	4,55	
	FPV/r/RAL	1	1,75	0	0,00	
	FTV/ENF	1	1,75	0	0,00	
	INV/r/RAL	1	1,75	0	0,00	
	LPV/r/MRV	0	0,00	1	4,55	
	LPV/r/RAL,	4	7,02	5	22,73	
	NVP/DRV/r	1	1,75	0	0,00	
	NVP/FTV/r	0	0,00	1	4,55	
	NVP/INV/r	1	1,75	0	0,00	
	NVP/LPV/r	3	5,26	1	4,55	
NVP/RAL	4	7,02	0	0,00	0,063mp	
Maligne Begleiterkrankung						
		Ja		Nein		
INI	ja	12	66,67	54	87,10	
	nein	6	33,33	8	12,90	0,073fy
Respiratorische Begleiterkrankung						
		Ja		Nein		
INI	ja	19	100,00	47	77,05	
	nein	0	0,00	14	22,95	0,033*fy

Tabelle 14: Vorliegende Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt des Wechsels auf eine duale Therapie

Bei der häufigsten Substanzkombination DRV/r/RAL hatten nur noch ca. 50% der Patienten infektiöse Begleiterkrankungen. Auch die Kombination LPV/r/RAL führte zu einer Verminderung der infektiösen Begleiterkrankungen.

Im Rahmen einer ET stachen maligne Begleiterkrankungen nicht hervor. Bei malignen Begleiterkrankungen wurden im Rahmen einer dualen Therapie seltener INI gegeben.

Patienten mit respiratorischen Begleiterkrankungen haben immer INI bekommen, da dieser Wirkstoff vermutlich zu einer Besserung führt. Für diese Vermutung konnte kein wissenschaftlicher Beleg gefunden werden.

Der große Anteil an Stoffwechselerkrankungen im Rahmen der ET war bei der dualen Therapie nicht mehr auffällig. Dies hängt unter Umständen damit zusammen, dass kein NRTI mehr in der dualen Therapie verwendet wird.

Es wurde auch der Zusammenhang analysiert zwischen Unverträglichkeiten der ET und Zahl der Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt des Wechsels. Hier zeigten sich keine Signifikanzen. Weiterhin wurden auch keine statistisch relevanten Ergebnisse zu etwaigen AIDS definierenden Erkrankungen im Rahmen der Umstellung gefunden.

Eine zusätzliche Betrachtung ergab: Je größer die Zeitspanne zwischen ED und Wechsel auf eine duale Therapie war, desto mehr Begleiterkrankungen traten bei den Patienten auf ($\tau = 0,15$, $p_{\tau} = 0,049^*$).

Die Auswertung des **Zeitverlaufs** von einer ED bis zur Umstellung auf eine duale Therapie ergab eine Zeitspanne zwischen 80 Tagen und 29,9 Jahren, im Mittel $16,1 \pm 7,6$ Jahre. Wegen der großen Streubreite wurde zusätzlich der Median (16,5 mit 68%-CI = 6,9 bis 25,1) errechnet. Eine statistische Aussage ergibt sich daraus nicht. Eine Altersanalyse ergab, dass die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt des Wechsels mehr als 16,6 Jahre (68%-CI = 6,9 bis 25,1 Jahre) HIV-positiv war.

Die Dauer einer dualen Therapie wurde nicht untersucht, da die Selektion des Patientenkollektivs den Fokus auf die Umstellung hatte und die Patienten teilweise heute noch dual therapiert werden. Aus der Aktenanalyse konnte jedoch ermittelt werden, wie sich die Umstellung auf eine duale Therapie auf das persönliche Wohlbefinden ausgewirkt hat:

		n	%
Häufigkeit der Kontrolluntersuchg.	regelmäßig alle 3 M	73	92,41
	unklar	4	5,06
	unregelmäßig	2	2,53
	<i>fehlende Angabe</i>	1	–
verträgt Medikation	verträgt Medikamente gut	69	98,57
	verträgt ART super	1	1,43
	<i>fehlende Angabe</i>	10	–
Zufriedenheit	zufrieden, kommt gut zurecht	65	98,48
	zufrieden handelt aber selbständig	1	1,52
	<i>fehlende Angabe</i>	14	–
Symptome	keine Besserung	1	3,45
	Besserung	12	41,38
	Symptome weg	16	55,17
	<i>fehlende Angabe</i>	51	–

Es wurden jeweils die ersten gemessenen Werte nach dem Wechsel auf eine duale Therapie, die in den Akten vermerkt waren, erfasst. Dies war zu unterschiedlichen Zeitpunkten. n = 80.

Tabelle 15: Persönliche Befindlichkeiten nach Wechsel auf duale Therapie

Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass fast alle Patienten mit ihrer Medikation zufrieden waren und diese auch gut vertragen haben. Sofern sich die Patienten zu ihren

Symptomen geäußert haben, trat eine Besserung ein bzw. Nebenwirkungen traten nicht mehr auf.

3.4 Untersuchungen zur Viruslast

Dieses Kapitel zeigt die Ergebnisse der VLmessungen nach Beginn einer ET, nach Umstellung auf eine duale Therapie und die maximal gemessene VL jedes Patienten mit dem Ziel eine Tendenz festzustellen. Darüber hinaus wurde analysiert, ob die Höhe der VL mit der Art der Begleiterkrankungen in Zusammenhang steht. Weiter wurde die VL mit Alter und Geschlecht korreliert, um etwaige Zusammenhänge zu erkennen.

Die Ergebnisse der VLmessungen sind in folgender Tabelle dokumentiert:

	log VL	Anzahl	%	Summe	%-Summe
höchste VL	<2	11	14,10	11	14,10
	<3	4	5,13	15	19,23
	<4	3	3,85	18	23,08
	<5	24	30,77	42	53,85
	<6	35	44,87	77	98,72
	<7	1	1,28	78	100,00
	<i>keine Angabe</i>	2	–	–	–
Therapiebeginn	<2	16	20,78	16	20,78
	<3	16	20,78	32	41,56
	<4	3	3,90	35	45,45
	<5	23	29,87	58	75,32
	<6	18	23,38	76	98,70
	<7	1	1,30	77	100,00
	<i>keine Angabe</i>	3	–	–	–
VL nach Wechsel	<2	72	92,31	72	92,31
	<3	5	6,41	77	98,72
	<5	1	1,28	78	100,00
	<i>keine Angabe</i>	2	–	–	–

Tabelle 16: Viruslast zu drei Messterminen

Aus den Patientenakten hat sich ergeben, dass diese Messungen nicht nach einem einheitlichen Terminraster erfolgten. Da sich zudem die Werte theoretisch täglich verändern können, ist ein statistischer Vergleich der VL zwischen den Messterminen nur bedingt aussagekräftig (siehe auch Material und Methodenteil).

Zu bemerken ist jedoch, dass nach Wechsel auf die duale Therapie die VL bei 92,3 % der Patienten unter der Nachweisgrenze (weniger als 50 Viruskopien pro Milliliter bzw. < 1,7 log VL) lag.

Da die Datenlage eine breite Streuung der Einzelergebnisse zeigt (Abbildung 5), wurden zusätzlich Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Konfidenzintervall, sowie Minimum- und Maximumwerte ermittelt (Tabelle 17). Diese wurden in die Boxplots von Abbildung 5 eingetragen.

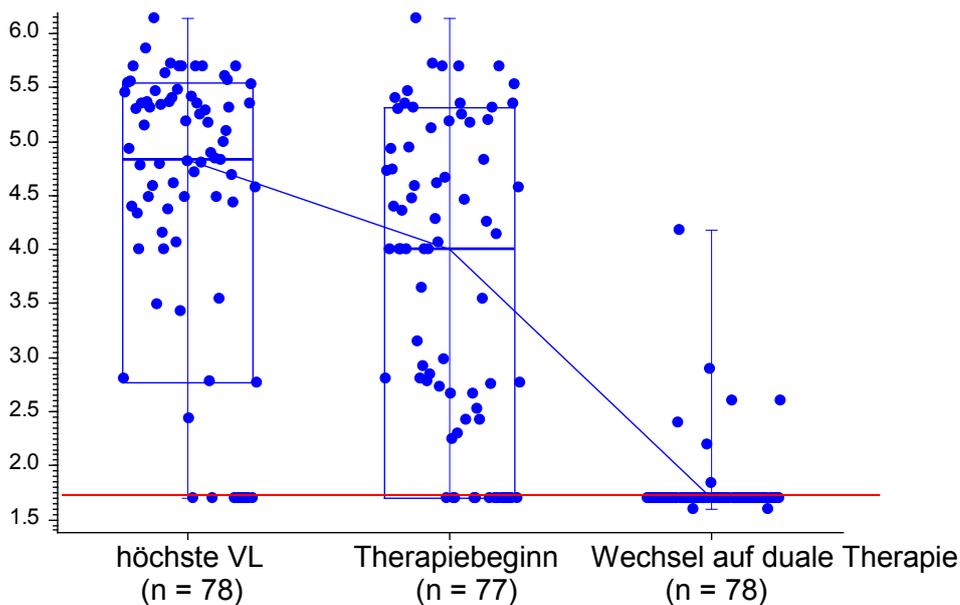
	n	MW	ST	Median	68%-CI		Min	Max
logVL maximal	78	4,434	1,346	4,835	2,772	5,548	1,699	6,143
logVL Therapiebeg.	77	3,695	1,424	4,000	1,699	5,319	1,699	6,143
logVL bei Wechsel	78	1,784	0,350	1,699	1,699	1,699	1,6021	4,18
Zeit bis Maximum	78	9,163	7,298	8,430	0,448	17,838	0,0109	25,745
Zeit bis Ther.Beg	76	8,277	7,177	7,290	0,506	16,479	0,0027	25,745
Zeit bis M. Wechsel	78	16,486	7,638	17,128	7,273	25,218	0,235	29,968

Die Zeiten sind die Messzeiten in Jahren, nicht völlig identisch mit der Zeit bei Therapiebeginn, die VL ist als Logarithmus genommen, 1,699 entspricht 50 Kopien/ml, 4,18 entspricht 15135 Kopien/ml.

Tabelle 17: Viruslast und Zeiten

Abbildung 5: Einzelergebnisse der Viruslastmessungen

log Viruslast [log Kopien/ml]



Zeitpunkte der Messung der VL; Wechsel = Wechsel auf duale Therapie. Boxplot, die Boxen umfassen 68% der Patienten und innerhalb der Box ist der Median markiert.

Viruslast				
höchste VL	VL Therapiebeginn	VL bei Wechsel auf duale Therapie	n	%
unter NWG	unter NWG	unter NWG	11	13,8
über NWG	unter NWG	unter NWG	5	6,2
über NWG	über NWG	unter NWG	54	67,5
über NWG	über NWG	über NWG	7	8,8
über NWG	?	unter NWG	1	1,2
?	?	?	2	2,5

NWG = Nachweisgrenze, ? bezeichnet fehlende Angaben.

Tabelle 18: Verlauf der Viruslast-Gruppen

11 Patienten lagen bei allen Messungen unter der Nachweisgrenze (s. Tabelle 18). Weitere 5 Patienten kamen mit einer maximalen VL über der Nachweisgrenze und waren seit Beginn einer ET durchgehend unter der Nachweisgrenze (auch nach dem Wechsel).

Bei Therapiebeginn waren 16 Patienten unter der Nachweisgrenze und 61 darüber.

Nach Umstellung auf die duale Therapie lag die VL der meisten Patienten (71) unter der Nachweisgrenze. Bei Einzelnen wurden die Werte kurz vor Wechsel erfasst, weil keine Werte nach Wechsel mehr in den Akten vermerkt waren. Von den 7 Patienten über der Nachweisgrenze hatten 5 eine rückläufige VL, bei 2 war diese steigend. Die 5 Patienten mit einer rückläufigen VL über der Nachweisgrenze teilen sich wie folgt auf:

- 4 Patienten hatten vor Beginn einer HIV Therapie ihre maximale VL, die über der Nachweisgrenze lag. Nach Beginn einer ET war diese rückläufig, aber noch über der Nachweisgrenze. Nach dem Wechsel auf eine duale Therapie war die VL weiter rückläufig. Bei diesen Patienten war die CD4- Helferzellzahl jedoch immer > 200 Zellen/mm³
- 1 Patient war nach Beginn einer ET unter der Nachweisgrenze. Danach kam es zur maximalen VL. Nach dem Wechsel auf eine duale Therapie war die VL wieder rückläufig. Die Zahl der CD4- Helferzellen war nach dem Wechsel > 350 Zellen/mm³

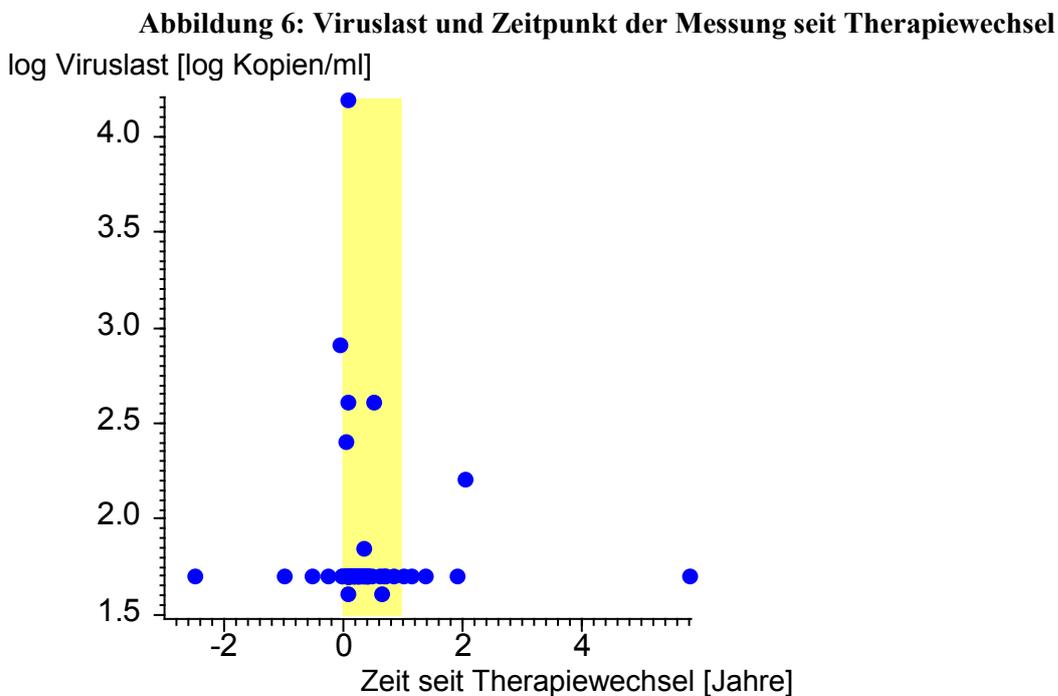
Die steigende Viruslast nach dem Wechsel bei 2 Patienten lässt sich begründen:

- Einer dieser Patienten kam aus einem Endemie Gebiet außerhalb Europas. Er hatte initial ein VL Maximum und auch nach Therapiebeginn eine VL über der Nachweisgrenze. Die Compliance wurde als mittelmäßig eingestuft, wobei regelmäßige

Kontrolluntersuchungen erfolgten. Nach einer Therapieunterbrechung wechselte dieser Patient auf eine duale Therapie und hatte dabei anfangs steigende VL.

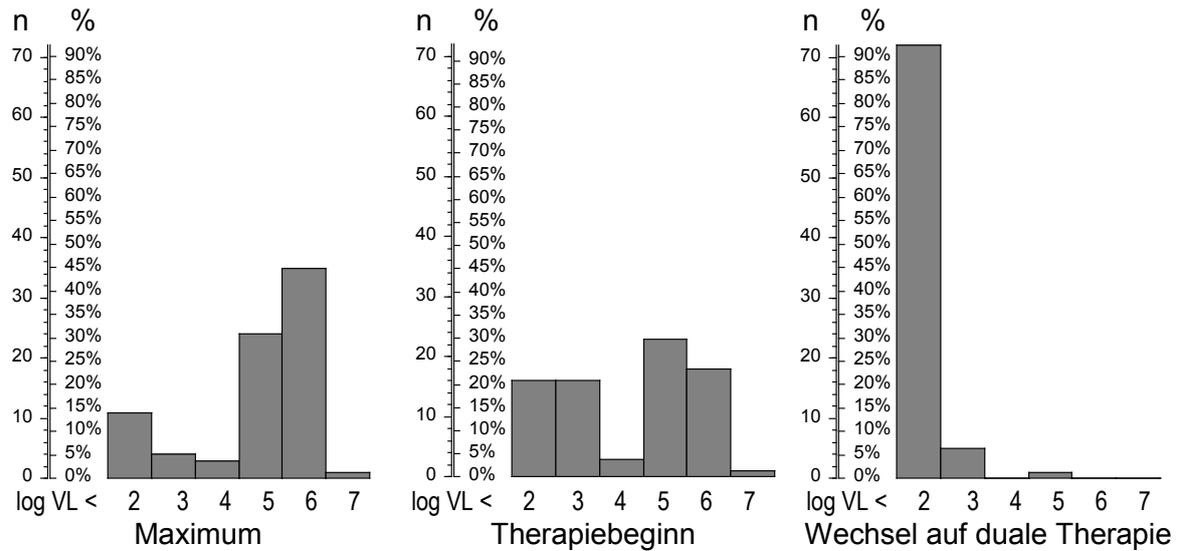
- Der andere Patient kommt aus dem europäischen Ausland. Er hatte eine schlechte Compliance und Adhärenzprobleme. Die VL war stets über der Nachweisgrenze. Dann war der Patient in stationärer Behandlung wegen einer Infektionserkrankung. Im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes wurde erneut eine Therapie begonnen. Er kommt unregelmäßig zu Kontrolluntersuchungen.

Wie Abbildung 6 zeigt fand die Messung der VL nach Therapiewechsel i.d.R. innerhalb eines Jahres statt.



n = 78. Der gelb hinterlegte Bereich markiert die Zeit zwischen Therapiewechsel auf duale Therapie und einem Jahr danach. Messungen vor Wechsel stammen von den verstorbenen Patienten. Bei diesen wurde der letzte gemessene VL, der dokumentiert war, verwendet. Bei den Messungen zwischen -1 und 0 handelt es sich um Patienten, die umgezogen sind, auch hier wurde der letzte gemessene Wert, der dokumentiert war, verwendet.

Die folgenden Balkendiagramme fassen die oben gemessenen Einzelwerte der VL in übersichtlicher Form zusammen.

Abbildung 7: Viruslast zu drei Messterminen im Patientenkollektiv

Es wurde außerdem ermittelt, ob es einen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Begleiterkrankungen aus Kapitel 3.2 und der VL bzw. der zeitlichen Dimension gibt. Dazu wurden die maximale VL, die VL nach Therapiewechsel, die Zeit der Messung nach ET und die Zeit bis zur Messung der maximalen VL nach ET mit den Begleiterkrankungen korreliert. Die folgende Tabelle dokumentiert ausschließlich die Ergebnisse, die als statistisch relevant errechnet wurden. Bei diesen Berechnungen wurde der Einfluss des Wechsels auf eine duale Therapie außer Acht gelassen.

Begleiterkrankung		n	MW	ST	p _{kw}
maximale VL					
Infekt	ja	57	4,568	1,294	0,065
	nein	21	4,069	1,447	
Kardiovaskulär	ja	19	3,955	1,453	0,061
	nein	59	4,588	1,285	
maligne Erkrankung	ja	18	5,060	0,980	0,0078**
	nein	60	4,246	1,390	
VL nach Wechsel					
gastrointestinale Erkrankung	ja	8	2,072	0,870	0,094
	nein	70	1,751	0,222	
neurologische Erkrankung	ja	25	1,711	0,105	0,061
	nein	53	1,818	0,415	
Stoffwechselstörung	ja	45	1,730	0,170	0,050*
	nein	33	1,857	0,495	
Zeit bei maximaler VL [Jahre]					
neurologisch	ja	25	10,843	6,618	0,067
	nein	53	8,371	7,526	
respiratorisch	ja	19	6,902	6,513	0,087
	nein	59	9,891	7,438	
Zeit der Messung Th.Beginn [Jahre]					
respiratorisch	ja	19	5,881	5,491	0,089
	nein	57	9,076	7,529	

Tabelle 19: Begleiterkrankungen und Zeiten der Erhebung der Viruslast

Die Korrelation zwischen Begleiterkrankungen und maximaler VL zeigte, dass jeweils ca. 25% der Patienten an malignen (18) bzw. kardiovaskulären Erkrankungen (19) litten. 73% der Patienten (57), bei denen die VL unter der Nachweisgrenze lag, hatten zusätzliche Infekte.

Bei der Korrelation zwischen Begleiterkrankungen und VL nach Wechsel war auffällig, dass 58% des Patientenkollektivs eine Stoffwechselstörung (45) und 32% neurologische Erkrankungen (25) hatten. Bei allen Patienten lag die VL unter der Nachweisgrenze.

24% der Patienten (19) litten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 5,8 Jahren unter respiratorischen Begleiterkrankungen.

Die Behandlungsdauer von durchschnittlich 10,8 Jahren zwischen ET und maximaler VL Messung ergab, dass 32% der Patienten (25) an neurologischen Erkrankungen litten. Nach durchschnittlich 6,9 Jahren traten bei 24% der Patienten (19) respiratorische Begleiterkrankungen auf.

Gesonderte Berechnungen ergaben folgende Signifikanzen:

Je mehr Begleiterkrankungen ein Patient hatte, desto höher war seine maximale VL ($n = 78$, $\tau = 0,1510$, $p_{\tau} = 0,050$).

Die Anzahl der Begleiterkrankungen wurde auch mit dem Zeitpunkt der VL-Messung nach Wechsel korreliert. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit mehr Begleiterkrankungen diese Messung später stattfand ($n = 78$, $\tau = 0,1398$, $p_{\tau} = 0,070$). Siehe auch Abbildung 7.

Danach wurde ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen VL und Alter festzustellen ist. Korreliert wurden jeweils das Alter bei ED und das Alter bei Wechsel jedes einzelnen Patienten mit den gemessenen VLwerten und den Messzeitpunkten. Ein signifikantes Ergebnis der Korrelationen ergab, dass bei Patienten, die in höherem Alter umgestellt wurden, die VL bereits bei ET niedrig war.

Die nachfolgende Tabelle dokumentiert die kumulierten statistischen Signifikanzen aller Patienten zu dieser Altersauswertung.

Korrelation des Alters mit	n	Alter bei ED		Alter bei Wechsel	
		tau	p_{τ}	tau	p_{τ}
logVL maximal	78	0,0021	0,98	0,1433	0,063
logVL nach Therapiebeginn	77	0,0263	0,74	0,1769	0,023*
logVL nach Wechsel	78	-0,0607	0,43	-0,0419	0,59
Zeit bis Messung Maximum	78	0,0000	1,00	0,0368	0,63
Zeit bis Mess. Therapiebeg.	76	0,0096	0,90	0,0292	0,71
Zeit bis Messung Wechsel	78	-0,0641	0,41	0,1577	0,041*

Tabelle 20: Alter und Verlauf der Viruslast

Abschließend wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den Messzeitpunkten der VL und dem Geschlecht bestand.

Zeitpunkt für Messung	Geschlecht	n	MW	ST	p_U
zu VL-Maximum	männlich	60	9,766	6,973	0,066
	weiblich	18	7,154	8,179	
nach Therapiebeginn	männlich	60	8,931	6,928	0,031*
	weiblich	16	5,824	7,783	
nach Wechsel	männlich	60	17,282	7,248	0,15
	weiblich	18	13,834	8,497	

die Grundgesamtheit wich von $n=80$ ab, da es zu einzelnen Patienten keine Messwerte gab, MW und ST in Jahren.

Tabelle 21: Geschlecht und Verlauf der Viruslast

Die Zeitabstände waren zu allen Messzeitpunkten bei männlichen Patienten länger als bei weiblichen Patienten.

Eine ergänzende Auswertung ergab, dass die VL geschlechterunabhängig war.

3.5 Untersuchungen zu den CD4- Helferzellen

Dieses Kapitel zeigt die Ergebnisse der Messungen zu den CD4- Helferzellen nach Beginn einer ET, nach Umstellung auf eine duale Therapie und die minimal gemessene CD4- Helferzellen jedes Patienten mit dem Ziel eine Tendenz festzustellen. Darüber hinaus wurde analysiert, ob die Höhe der CD4- Helferzellen mit der Art der Begleiterkrankungen in Zusammenhang steht. Weiter wurden die CD4- Helferzellen mit Alter und Geschlecht korreliert, um etwaige Zusammenhänge zu erkennen.

Die Ergebnisse der CD4- Helferzellen sind in folgender Tabelle dokumentiert:

	CD4+	n	%	Summe	%-Summe
Nadir	< 200	48	61,54	48	61,54
	200-350	22	28,21	70	89,74
	> 350	8	10,26	78	100,00
Therapiebeginn	< 200	29	37,18	29	37,18
	200-350	20	25,64	49	62,82
	> 350	29	37,18	78	100,00
Wechsel	< 200	17	21,79	17	21,79
	200-350	10	12,82	27	34,62
	> 350	51	65,38	78	100,00

$n = 78$.

Tabelle 22: CD4- Helferzellen zu drei Messterminen

Analog zur Messung der VL erfolgten auch die Messungen zu den CD4- Helferzellen nicht nach einem einheitlichen Terminraster. Da sich auch diese Werte theoretisch täglich verändern können, ist ein statistischer Vergleich der CD4-Helferzellen zwischen den Messterminen nur bedingt aussagekräftig (siehe auch Material und Methodenteil).

Das Messergebnis zeigt, dass nach Beginn mit ET ca. 63 % der Patienten (49) eine CD4- Helferzellen unter 350 Zellen/mm³ aufwiesen. Nach Therapiewechsel waren es nur noch ca. 35 % der Patienten (27) deren CD4- Helferzellen unter 350 Zellen/mm³ lag. Bei

ca. 90 % der Patienten (70) war der Nadir jemals kleiner 350 Zellen/mm³, bei ca. 62 % (48) lag er sogar < 200 Zellen/mm³.

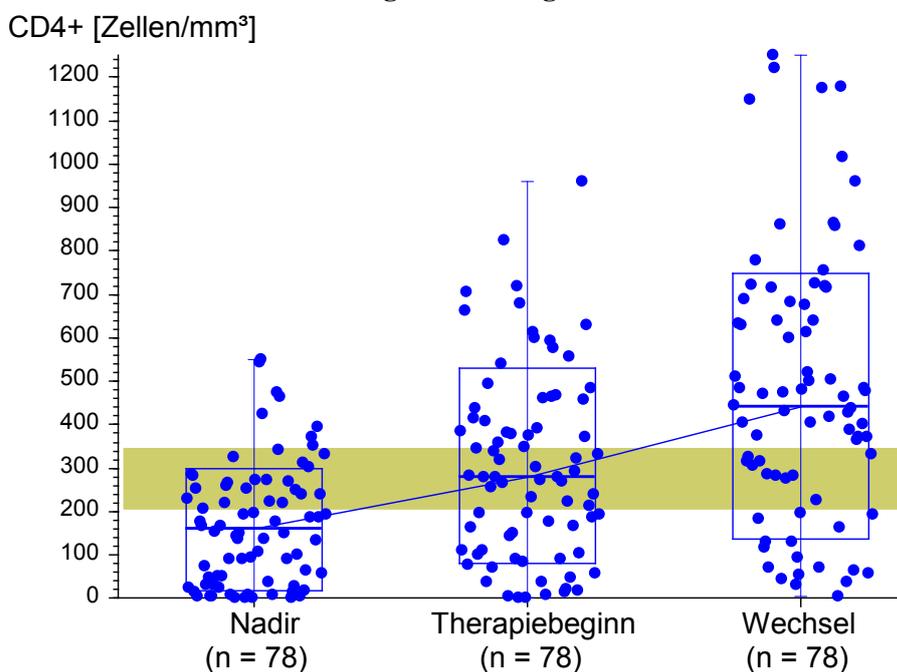
Da zwischen der VL und den CD4- Helferzellen ein medizinischer Zusammenhang besteht und die gleiche Datenbasis für die Untersuchungen zu den CD4- Helferzellen verwendet wurde, überrascht es nicht, dass auch hier eine breite Streuung der Einzelergebnisse vorliegt (Abbildung 10). Deshalb wurden auch hier zusätzlich Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Konfidenzintervall, sowie Minimum- und Maximumwerte ermittelt (Tabelle 23) und in die Boxplots von Abbildung 10 eingetragen.

CD4+ bei	n	MW	ST	Median	68%-CI	Min	Max
Nadir	78	169,73	139,48	159,50	16,22 299,54	0	551
Therapiebeginn	78	304,26	215,87	279,50	79,30 530,26	0	961
Wechsel	78	480,33	308,32	441,00	138,14 747,51	6	1250

Die Zeitpunkte weichen z.Z. von den wahren Zeiten nach Therapiebeginn und Wechsel auf duale Therapie ab.

Tabelle 23: CD4- Helferzellen

Abbildung 8: Einzelergebnisse der CD4- Helferzellen

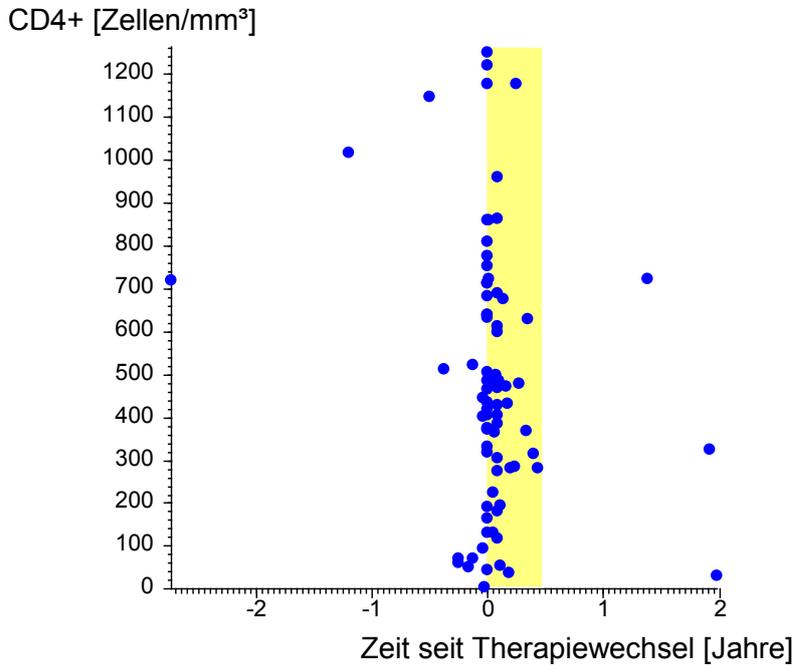


Zeitpunkte der Messung der CD4; Wechsel = Wechsel auf duale Therapie. Boxplot, die Boxen umfassen 68% der Patienten und innerhalb der Box ist der Median markiert. Der schattierte Bereich zeigt den leicht pathologischen Bereich von CD4+ 200 bis 350.

Ersichtlich ist, dass nach Umstellung auf die duale Therapie die CD4- Helferzellen von einem Großteil der Patienten (51) über 350 Zellen/mm³ lagen.

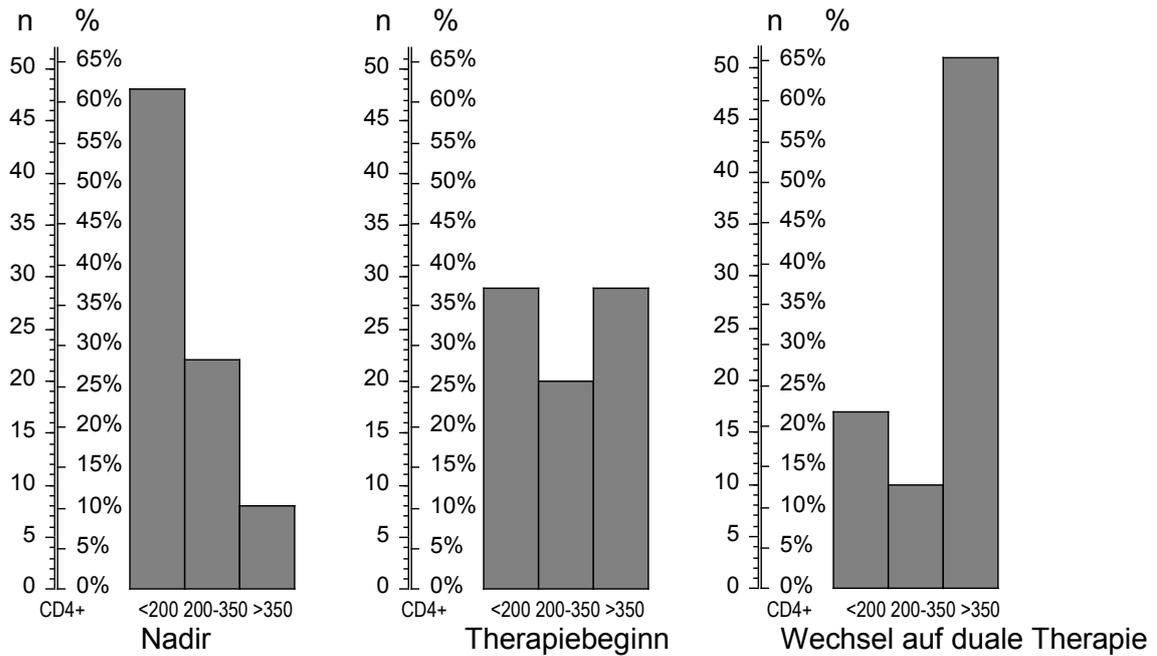
Wie Abbildung 11 zeigt fand die Messung der CD4- Helferzellen nach Therapiewechsel i.d.R. innerhalb sechs Monaten statt.

Abbildung 9: CD4- Helferzellen und Zeitpunkt seit Therapiewechsel



n = 78. Der gelb hinterlegte Bereich markiert die Zeit zwischen Therapiewechsel auf duale Therapie und 6 Monaten danach. Messungen vor Wechsel stammen von den verstorbenen Patienten. Bei diesen wurde der letzte gemessene CD4- Helferzellen Wert, der dokumentiert war, verwendet. Bei weiteren Messungen zwischen -1 und 0 handelt es sich um Patienten, die umgezogen sind bzw. den Arzt gewechselt haben, hier wurde ebenfalls der letzte gemessene Wert, der dokumentiert war, verwendet.

Auch hier wurden zur besseren Lesbarkeit die oben gemessenen Einzelwerte der CD4- Helferzellen in Balkendiagrammen dargestellt.

Abbildung 10: CD4- Helferzellen zu drei Messterminen im Patientenkollektiv

Es wurde außerdem ermittelt, ob es einen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Begleiterkrankungen aus Kapitel 3.2 und den CD4- Helferzellen gibt. Dazu wurden die CD4- Helferzellen nach Beginn einer ET, nach Therapiewechsel und der CD4- Helferzellen Nadir mit den Begleiterkrankungen korreliert. Die folgende Tabelle dokumentiert ausschließlich die Ergebnisse, die als statistisch relevant errechnet wurden.

Begleiterkrankung		n	MW	ST	p_U
CD4+ Nadir					
Infekt	ja	57	136,91	125,55	0,00023***
	nein	21	258,81	139,13	
kardiovaskulär	ja	19	247,74	152,87	0,0093**
	nein	59	144,61	126,25	
systemisch	ja	17	121,47	142,08	0,055
	nein	61	183,18	136,89	
CD4+ nach Therapiebeginn					
Infekt	ja	57	274,80	204,34	0,064
	nein	21	384,19	230,91	
kardiovaskulär	ja	19	432,63	259,39	0,0075**
	nein	59	262,92	183,98	
Stoffwechsel	ja	45	346,44	228,11	0,059
	nein	33	246,73	186,20	
CD4+ nach Wechsel					
Infekt	ja	57	426,18	290,74	0,016*
	nein	21	627,33	313,45	
kardiovaskulär	ja	19	626,11	293,55	0,012*
	nein	59	433,39	300,43	
Stoffwechsel	ja	45	558,02	312,91	0,012*
	nein	33	374,39	272,12	

Tabelle 24: Begleiterkrankungen und CD4- Helferzellen

Die Ergebnisse der Korrelation zwischen Begleiterkrankungen und CD4- Helferzellen zeigten, dass Patienten mit infektiösen Begleiterkrankungen nach Beginn einer ET CD4- Helferzellen < 350 Zellen/mm³ hatten, ihr Nadir lag sogar unter 200 Zellen/mm³. Diese Ergebnisse waren so zu erwarten, da bei schlechtem Immunsystem häufiger Infekte vorkommen. Die Messung nach Therapiewechsel ergab einen Wert > 350 Zellen/mm³.

Stoffwechselerkrankungen hingen eher nicht mit den CD4- Helferzellen zusammen. Patienten, die nach Beginn der ET keine Stoffwechselerkrankung aufwiesen, hatten gemittelt CD4- Helferzellen < 250 Zellen/mm³, im Umkehrschluss hatten die Patienten mit Stoffwechselerkrankungen CD4- Helferzellen von ungefähr 350 Zellen/mm³.

Auch kardiovaskuläre Erkrankungen zeigten per se keine schlechten CD4- Helferzellen. Die 19 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen hatten im Mittel nach ET CD4- Helferzellen von 433 Zellen/mm³, nach Therapiewechsel sogar 626 Zellen/mm³.

Gesonderte Berechnungen ergaben folgende Signifikanzen.

Ein niedrigerer Nadir von CD4- Helferzellen ging einher mit einer höheren Anzahl an Begleiterkrankungen ($n = 78$, $\tau = -0,1481$, $p_{\tau} = 0,055$).

Ziel der folgenden Analyse war es festzustellen, wie sich nach einer Umstellung die Kategorien der CD4- Helferzellen auf Begleiterkrankungen des Patientenkollektives verteilt haben. Dargestellt sind nur signifikante Ergebnisse.

Kategorien		n	%	n	%	p
Infektiöse Begleiterkrankungen						
		Ja		nein		
CD4+	über 350	35	60,34	20	95,24	0,0018*** _c
	350-200	13	22,41	0	0,00	
	unter 200	10	17,24	1	4,76	
Kardiovask. Begleiterkrankung						
		Ja		Nein		
CD4+	über 350	17	89,47	38	63,33	0,019* _c
	350-200	2	10,53	11	18,33	
	unter 200	0	0,00	11	18,33	
Stoffwechsel- Begleiterkrankung						
		Ja		Nein		
CD4+	über 350	38	82,61	17	51,52	0,012* _c
	350-200	4	8,70	9	27,27	
	unter 200	4	8,70	7	21,21	

Tabelle 25: Verteilung CD4- Helferzellen Kategorien auf Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs nach Wechsel

Beim größten Teil der Patienten sind die CD4- Helferzellen nach dem Wechsel bei den aufgeführten Begleiterkrankungen über 350 Zellen/mm³.

Interessant ist die Frage, ob die ET die CD4- Helferzellen beeinflusst.

Eine Auswertung ergab, dass die ET umso länger dauerte, je höher die CD4- Helferzellen bei Therapiebeginn waren ($n = 77$, $\tau = 0,1306$, $p_{\tau} = 0,093$).

Eine andere Auswertung ließ erkennen, dass die CD4- Helferzellen nach Wechsel auf eine duale Therapie umso höher lagen und die VL umso niedriger war, je länger die ET gedauert hat ($n = 77$, $\tau = 0,1492$, $p_{\tau} = 0,055$).

Außerdem gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Booster r bei der ET und der Anzahl der CD4- Helferzellen nach dem Wechsel auf die duale Therapie. Die 8 Patienten mit r hatten alle CD4- Helferzellen über 350 ($p = 0,046*_{c}$). Von den 71 Patienten ohne r lagen die CD4- Helferzellen bei 47 Patienten (66%) über 350, bei 13 Patienten (18%) zwischen 350 und 200 und bei 11 Patienten (15%) unter 200. Darüber hinaus waren keine

weiteren Zusammenhänge zwischen Wirkstoffkombinationen und CD4- Helferzellen ersichtlich.

Eine weitere Berechnung zur Korrelation zwischen CD4- Helferzellen und Alter führte zu dem Ergebnis, dass die CD4- Helferzellen altersunabhängig waren.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang errechnete sich bzgl. des Geschlechts. Nach Beginn einer ET lagen die CD4- Helferzellen bei den 60 Patienten gemittelt bei 331,1 mit einer ST von $\pm 225,4$ und bei den 18 Patientinnen gemittelt bei 214,8, mit einer ST von $\pm 154,3$ ($pU = 0,051$).

Der Nadir der CD4- Helferzellen lag niedriger, wenn die Zeitspanne zwischen ED und EV in der HIV Ambulanz kürzer war ($n = 78$, $\tau = 0,1599$, $p\tau = 0,038^*$). Ebenfalls war der Nadir niedriger, je kürzer die Zeit zwischen ED und ET war ($n = 78$, $\tau = 0,1885$, $p\tau = 0,015^*$). Dies zeigt, dass bei Patienten mit einem niedrigen Nadir schneller mit einer Therapie begonnen wurde.

3.6 Gemeinsame Betrachtung der Viruslast und CD4- Helferzellen nach Wechsel auf duale Therapie

Eine integrierte Zusammenschau von CD4- Helferzellen und VL Messungen ist aus statistischer Sicht nicht ganz korrekt, weil die in den Akten erfassten Messtermine eine breite Streuung aufwiesen.

Bei den Messungen zum Zeitpunkt nach dem Wechsel wurden jedoch CD4- Helferzellen und VL nahezu gleichzeitig erfasst. Lediglich bei einem Patienten lagen 5 Jahre dazwischen.

VL und CD4- Helferzellen wurden gemeinsam betrachtet unter dem Aspekt der Compliance, der Symptome und der Regelmäßigkeit der Kontrolluntersuchungen. Darüber hinaus wurden Berechnungen angestellt zum etwaigen Einfluss der Wirkstoffe bei ET bzw. nach Wechsel auf VL und CD4- Helferzellen. Daraus ergaben sich keine Signifikanzen.

Die folgende Tabelle dokumentiert das Zusammenwirken von Compliance, Kontrolluntersuchungen, VL und CD4- Helferzellen einschließlich Signifikanzen.

		Compliance						p
		Gut		mittel		schlecht		
		(n = 71)		(n = 1)		(n = 4)		
		n	%	n	%	n	%	
Kontrolluntersuchg.	regelmäßig	67	94,4%	1	100,0%	2	50,0%	0,047* _{mp}
	unklar	3	4,2%	0	0,0%	1	25,0%	
	unregelmäßig	1	1,4%	0	0,0%	1	25,0%	
VL	unter Grenze	65	91,6%	0	0,0%	3	75,0%	0,0038** _{mp}
	rückläufig	6	8,4%	0	0,0%	0	0,0%	
	steigend	0	0,0%	1	100,0%	1	25,0%	
CD4+	über 350	51	71,8%	0	0,0%	2	50,0%	0,036* _{mp}
	350-200	13	18,3%	0	0,0%	0	0,0%	
	unter 200	7	9,9%	1	100,0%	2	50,0%	

Regelmäßige Kontrolluntersuchung bedeutet Untersuchung alle 3 Monate.

Tabelle 26: Zusammenwirken von Compliance, Kontrolluntersuchungen, Viruslast und CD4- Helferzellen nach dem Wechsel

Bei guter Compliance führten regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei den meisten Patienten zu einer VL unter der Nachweisgrenze, sowie zu hohen CD4- Helferzellen.

Diese Aussage wird durch die gemittelten und kumulierten Werte einschließlich Signifikanzen in der folgenden Tabelle bestätigt.

		n	MW	ST	p _{kw}
CD4+ nach Wechsel					
Kontrolluntersuchg.	regelmäßig alle 3 M	72	510,2	297,8	0,0056**
	unklar	4	170,8	229,1	
	unregelmäßig	2	22,5	23,3	
CD4+ nach Wechsel					
VL nach Wechsel	unter Grenze	70	487,4	294,7	0,070
	rückläufig	6	548,0	422,0	
	steigend	2	29,5	33,2	

Tabelle 27: Kontrolluntersuchungen, CD4- Helferzellen und Viruslast nach Wechsel

Es gab auch signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Symptome. Diese sind nachfolgend dokumentiert.

Veränderungen nach Wechsel			n	%
Symptom	Messung VL	Messung CD4+		
keine Besserung	VL unter Grenze	CD4+ über 350	1	1,25
Besserung	VL unter Grenze	CD4+ über 350	9	11,25
Besserung	VL unter Grenze	CD4+ 350-200	2	2,50
Besserung	VL rückläufig	CD4+ 350-200	1	1,25
Symptome weg	VL unter Grenze	CD4+ über 350	11	13,75
Symptome weg	VL unter Grenze	CD4+ 350-200	3	3,75
Symptome weg	VL unter Grenze	CD4+ unter 200	1	1,25
Symptome weg	VL rückläufig	CD4+ über 350	1	1,25
Symptome unbekannt	VL unter Grenze	CD4+ über 350	31	38,75
Symptome unbekannt	VL unter Grenze	CD4+ 350-200	5	6,25
Symptome unbekannt	VL unter Grenze	CD4+ unter 200	8	10,00
Symptome unbekannt	VL rückläufig	CD4+ über 350	2	2,50
Symptome unbekannt	VL rückläufig	CD4+ 350-200	2	2,50
Symptome unbekannt	VL steigend	CD4+ unter 200	2	2,50
Symptome unbekannt	unbekannt	unbekannt	1	1,25

Grenze = Nachweisgrenze. n = 80.

Tabelle 28: Symptome in Zusammenschau mit Viruslast und CD4- Helferzellen nach Wechsel auf duale Therapie

Ein ideales Ergebnis ist bei 11 Patienten zu verzeichnen: Symptome verschwunden, VL unter Nachweisgrenze, CD4- Helferzellen über 350. Bei weiteren 31 Patienten ergab sich der gleiche Befund hinsichtlich VL und CD4- Helferzellen, jedoch enthielten diese Patientenakten keine Aussage zu den Symptomen.

Werden die Symptome nicht berücksichtigt, waren die Laborbefunde bei 52 Patienten (65%) optimal, d.h. VL unter der Nachweisgrenze und CD4- Helferzellen über 350. Lediglich bei einem Patienten gab es keine Besserung der Symptome nach Therapiewechsel.

3.7 Überlebensraten

In diesem Kapitel werden Aussagen zur Überlebensrate nach Wechsel auf eine duale Therapie getroffen.

Tabelle 29 gibt Auskunft über die Anzahl verstorbener Patienten des Patientenkollektivs nach einem Wechsel auf eine duale Therapie, sowie den Grund des Versterbens.

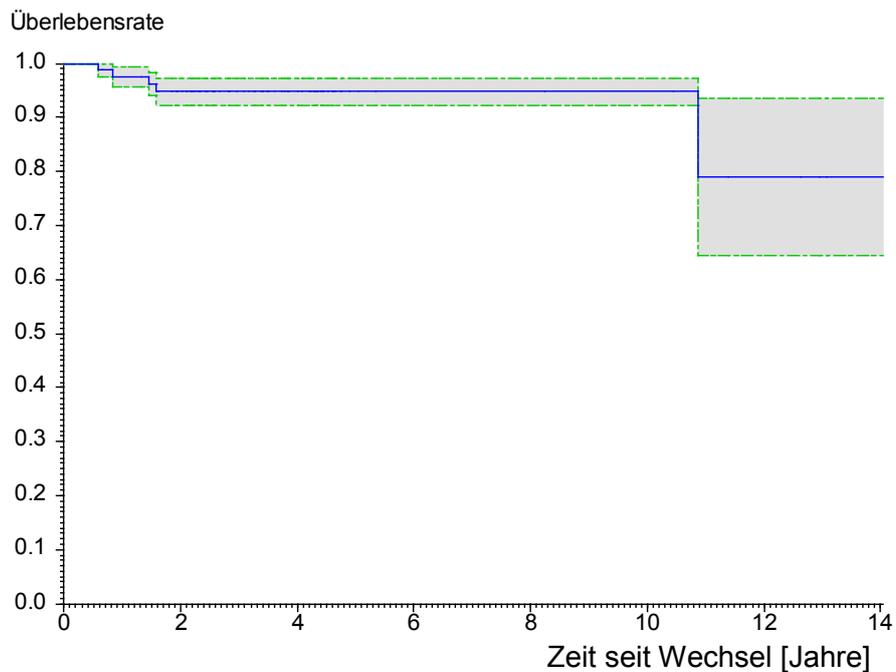
		Anzahl	%
Überleben	lebend	75	93,75
	verstorben	5	6,25
Todesursache	Sepsis	1	20,00
	Karzinom	1	20,00
	Aorten Aneurysma	1	20,00
	pulmonale Hypertonie	1	20,00
	Herz-Kreislauf-Versagen	1	20,00

$n = 80$.

Tabelle 29: Überleben nach Wechsel auf eine duale Therapie

Die folgende Abbildung gibt Auskunft über den Verlauf der Überlebensrate nach Wechsel auf eine duale Therapie in einem Zeitraum von 15 Jahren.

Abbildung 11: Überlebensrate nach Wechsel auf duale Therapie



Die Überlebensrate ist als Anteil der noch lebenden Patienten auf der Y-Achse abzulesen. Die blaue Linie zeigt die Überlebensrate auf der Zeitachse seit ED. Der graue Bereich symbolisiert ein 95% CI.

Ein Jahr nach Umstellung auf duale Therapie sind die ersten Todesfälle zu verzeichnen. Nach etwa weiteren 10 Jahren gab es noch einen Todesfall. Die längste Beobachtungszeit war 14,1 Jahre. Dies kommt dadurch zustande, dass Patienten bereits vor 2004 auf ein duales Therapieregime gewechselt haben.

Die Rohdaten zu Abbildung 14 enthält Tabelle 30.

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Überlebensrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	80	100,0	-	-
1	76	97,5	95,7	99,2
2	65	94,8	92,3	97,4
5	10	94,8	92,3	97,4
10	7	94,8	92,3	97,4
15	0	79,0	64,4	93,6

Prozentsatz zu den genannten Zeiten noch lebender Patienten. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der ST angegeben. Schätzung der Rate nach Kaplan und Meier.

Tabelle 30: Überlebensrate nach dem Wechsel auf duale Therapie

Mit Hilfe dieses Verfahrens wurden auch Gruppen verglichen. Daraus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Dies kann damit zusammenhängen, dass im Beobachtungszeitraum nur fünf Todesfälle zu verzeichnen sind. Untersucht wurden Geschlecht, Alter, Nationalität, Rasse, Therapiegruppen, Begleiterkrankungen und Compliance.

4 Diskussion

Obwohl die Anwendung einer Dreierkombination bei der HIV Therapie als Standard angesehen wird, haben sich diverse Studien in der Vergangenheit damit befasst, ob eine duale Therapie ebenso hilfreich sein könnte.

Zunächst zur **VL nach dem Wechsel auf eine duale** Therapie. In der vorliegenden Analyse lag die VL bei 92,3 % der Patienten nach einem Wechsel auf eine duale Therapie unter der Nachweisgrenze. Wie sich die VL in anderen Untersuchungen nach einem Wechsel auf ein neues Therapieregime verhalten hat, wird nachfolgend aufgezeigt:

Bei der ACTG A5110 Studie hatten 101 Patienten mit einer Dreifachkombination eine vergleichbare Suppression der VL wie Patienten, die von Stavudin (NRTI) oder Zidovudin (NRTI) auf Abacavir (NRTI) und Ritonavir geboostertes Lopinavir (PI) plus Nevirapin (NNRTI) gewechselt haben (65). Ähnliche Ergebnisse ergab die MULTINEKA Studie, in der die Effekte auf Mitochondriale Parameter und die Verteilung des Körperfetts bei 67 Patienten untersucht wurden, nachdem das zuvor im Therapieregime enthaltene Medikament Stavudin (NRTI)-, Zidovudin (NRTI)- oder Didanosin (NRTI) herausgenommen wurde (48). Hierfür wurden randomisiert Patienten auf ein duales Therapieregime bestehend aus Nevirapine (NNRTI) in Kombination mit Ritonavir geboostertem Lopinavir (PI) umgestellt oder es wurde weiterhin eine Dreifachkombination aus 2 NRTI und geboostertem Lopinavir eingenommen. Nach 48 Wochen blieb bei 82 % der Patienten mit dualem Therapieregime die VL unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml). Bei den Patienten, die eine Dreifachkombination einnahmen, blieb die VL bei 61 % unter der Nachweisgrenze ($p=0,05$).

Kleinere Beobachtungen zu Ritonavir geboosterten PI (Darunavir) mit NNRTI (Etravirin) zeigten vielversprechende Ergebnisse (6, 58, 68). In der Studie von Ruane wurden über 48 Wochen 10 Patienten, die eine Therapieumstellung auf DRV/r+ETR hatten, erfasst. Bei sechs Patienten blieb die VL unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Bei zwei Patienten konnte die VL erfolgreich unter Beibehaltung der Therapie wieder supprimiert werden, zwei Patienten sind abgesprungen (58).

Auch Tyrer et al kommen nach der Untersuchung von 21 Patienten über durchschnittlich 51,5 Wochen zu dem Ergebnis, dass eine Vereinfachung der Therapie auf DRV/r+ETR bei Patienten mit einer VL <50 Kopien/ml zur dauerhaften Virussuppression bei stabilem Im-

munsystem führt (68). Eine Arbeit von Bernardino et al zeigt ebenfalls eine dauerhaft Unterdrückung der VL unter dualer Therapie mit DRV/r+ETR (7).

Zu erwähnen sind zwei weitere kleine Studien, die Patienten enthielten, die jahrelang mit einer Dreifachkombination behandelt wurden und die auf PI/r in Kombination mit Raltegravir (INI) umgestellt wurden (1, 17). In beiden Studien bleibt die VL nach Therapieumstellung bei der Mehrzahl der Patienten dauerhaft unter der Nachweisgrenze.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie, bei der 14 Patienten auf ein Raltegravirhaltiges Regime umgestellt wurden (37). Eben solche Resultate liefern Studien zu einer dualen Therapie mit Maraviroc (12, 49).

Interessant ist zudem, wie sich die **CD4-Helferzellen** zahlenmäßig verhalten. In dieser Untersuchung hatten 49 Patienten (n=78) CD4- Helferzellen über 200 Zellen/mm³ nach Beginn einer ET. Nach Wechsel auf eine duale Therapie hatten 61 Patienten CD4- Helferzellen über 200 Zellen/mm³. Neben den hier durchgeführten Analysen konnten weitere Studien zeigen, dass sich unter dualer Therapie die CD4- Helferzellen verbessern können, beispielsweise die Analyse von Bernardino et al.: In dieser Beobachtung waren bei 28/40 Patienten, die über 6 Monate bei einer Therapie mit DRV/r+ETV blieben, keine signifikanten Veränderungen der CD4- Helferzellen beobachtet worden (6).

Eine CD4+/CD8+ Ratio zur besseren Beurteilbarkeit des Immunsystems wurde in dieser Arbeit nicht gebildet, da bei den Patienten keine Messungen zu CD8+ Zellen vorlagen. Dennoch liegt hier neben einer niedrigen VL eine Verbesserung vor, wie sie ebenso in weiteren Studien wie Tyrer oder Monteiro et al, gezeigt wurde (7, 10, 46, 61, 62, 68). Eine solche Verbesserung des Immunsystems ist ein entscheidender Faktor hinsichtlich einer **Langzeittherapie** (20).

In Bezug auf die CD4- Helferzellen schien zusätzlich die Frage interessant, ob es etwaige Einflüsse der ET gab. Es zeigte sich, dass bei initial höheren CD4- Helferzellen die ET länger dauerte. Außerdem hatte eine länger dauernde ET zur Folge, dass die CD4- Helferzellen beim Wechsel auf eine duale Therapie schon höher lagen und die VL niedriger war. Ein analoges Phänomen konnte ebenso in anderen Studien gezeigt werden. Allerdings wurde bei der Studie von Pulido et al nicht auf ein duales Therapieregime gewechselt, sondern auf LPV/r Monotherapie (42, 53).

In dieser Arbeit wurden dual therapierte Patienten mit unterschiedlichen **Wirkstoff- und Substanzkombinationen** untersucht. Dabei hat der größte Anteil des Patientenkollektivs (69%) eine Wirkstoffkombination aus 1 PI/r/1 INI erhalten. Weitere 15% erhielten als Kombination 1 NNRTI/1 PIr. Außerdem ist zu bemerken, dass nur 5 Patienten kein PI in der Medikation hatten. Bisherige Studien, die die Anwendung einer dualen Therapie untersuchten, konzentrierten sich meist auf festgelegte Medikamentenkombinationen. Monteiro et al untersuchten beispielsweise die Kombination NNRTI+INI (Etravirine plus Raltegravir) (46). Burgos et al untersuchte duale Therapieregimes, die fix PI/r enthielten (10). Ein Vergleich zwischen einem dualen PI/r-haltigen Therapieregime und einer Dreifachkombination wurde bislang in zwei Studien erhoben (48, 65).

Bei vielen der oben aufgeführten Studien spielte ein geboosteter Proteaseinhibitor eine zentrale Rolle. Gründe dafür könnten Substanzen wie Atazanavir (Reyataz®), Fosamprenavir (Telzir®) oder Lopinavir (Kaletra®) sein. Diese zeigen in pharmakologischen Studien eine deutlich geringere Kreuzresistenz gegenüber anderen Proteaseinhibitoren. Sie sind also auch dann noch wirksam, wenn die HI-Viren eines Patienten gegen einen Proteaseinhibitor resistent geworden sind (16). Weiter haben sie bei ähnlich guter Wirksamkeit deutliche Vorteile hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Einnahme-Compliance, da eine geringere Anzahl an Tabletten notwendig ist (2, 14).

Auch in der hier vorliegenden Analyse erhielten die meisten Patienten einen PI. In Zusammenschau mit der Betrachtung vorangegangener Studien zeigt dies, dass die **Vereinfachung der Therapie auf eine duale Therapie** (meist PI/r enthalten) nach vorheriger Ersttherapie **Potential** hat, die **VL dauerhaft zu unterdrücken** (5). Gerade für Patienten, die zuvor ein komplexes Therapieschema erhalten haben, stellt es eine Alternative dar. Bei der Auswahl der zweiten Substanz kommt die Komplexität einer cART im klinischen Alltag zum Tragen, widergespiegelt durch die große Anzahl an Medikamenten und möglichen Kombinationen. Dabei ist es notwendig, eine neue Therapie gut zu durchdenken und diese Umstellung ggf. erfahrenen Behandlern zu überlassen (10, 22, 33). Zu berücksichtigen sind z.B. individuelle Bedürfnisse des Patienten, etwaige Begleiterkrankungen, Komedikationen etc. Das Ziel ist eine bessere Lebensqualität und Compliance seitens des Patienten. Diese werden häufiger zur Erörterung dieses Themas zu ihrer ART befragt. Dabei stellen Pillenanzahl, Dosierungsfrequenzen und Nebenwirkungen Hauptkriterien patientenseits dar (5, 50, 64, 69). Aus diesem Grund wird versucht, auf einfachere Einnahmemodalitäten, weniger Nebenwirkungen, geringere Wahrscheinlichkeit für Resistenzbildung etc. zu achten.

Weitere mögliche Vorteile einer dualen Therapie könnten niedrigere Kosten und die Bewahrung zukünftiger Therapieoptionen sein.

Als **Wechselgrund** wurde in dieser Arbeit oft die oben genannte Vereinfachung des Therapieregimes angegeben. In der Datenanalyse gaben 20 von 70 Patienten dies als Grund an.

Eine **Symptomänderung nach Therapiewechsel** war bei 29 Patienten feststellbar. Bei 16/26 Patienten (62%) waren die Symptome nach dem Wechsel auskunftsgemäß verschwunden. Fast alle Übrigen hatten eine gebesserte Symptomatik. In einem Fall mit Versagen wegen Resistenz verschlechterten sich die Symptome.

Im Rahmen dieser Auswertung waren 5 Todesfälle zu verzeichnen. Diese stehen laut Dokumentation eher nicht im Zusammenhang mit der dualen Therapie. Ferner wurde **unter der dualen Therapie** im Beobachtungszeitraum **kein Ausbruch von AIDS** registriert.

Die Autorin dieser Analyse räumt, aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Betrachtung handelt und somit die Daten verschiedenartig und begrenzt waren, die eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse ein. Es hat kein Vergleich mit einer Patientengruppe, die eine Standard Dreifachkombination erhielt, stattgefunden. Auch die Anzahl der betrachteten Patienten war limitiert (n=80). Zudem beeinflusst die Vielzahl der dualen Therapieregime, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, die Vergleichbarkeit. Dessen ungeachtet sind die Ergebnisse in Bezug auf VL und CD4- Helferzellen positiv im Vergleich mit randomisierten Studien, bei denen Patienten eine Dreifachkombination erhielten (19, 25, 29, 39, 41, 42).

Die Frage bleibt, ob eine Behandlung mit einer dualen Therapie gleichzustellen ist mit einer Behandlung mit einer Dreifachkombination. Offen bleibt weiterhin auch, ob die positiven Effekte einer dualen Therapie zu einer generellen Empfehlung werden könnten (6, 10, 11, 17, 41, 46, 57).

In Zusammenschau mit Studien zu bestimmten Medikamentenkombinationen bietet auch die vorliegende Arbeit Material und klinische Daten, die eine Therapievereinfachung in positivem Licht erscheinen lassen.

Nur in umfassenderen weiteren randomisierten klinischen Studien zur Thematik des dualen Therapieregime kann geklärt werden, ob eine solche Behandlung in Zukunft möglicher-

weise Vorteile für eine gewisse vorbehandelte Patientengruppe bietet. Denkbar wäre eine gemeinschaftliche Untersuchung aller dual therapierten Patienten in Deutschland oder Europa. Das Potential einer solchen Therapie bezüglich erleichtertem Einnahmeregimen, was zur Förderung der Compliance, einer geringeren Anzahl an Nebenwirkungen und wirtschaftlichen Vorteilen beiträgt, könnte bedeutend sein. Eine genügend supprimierte VL und hohe CD4- Helferzellen sind stets zu berücksichtigen, um eine Gefährdung von Patienten zu vermeiden.

Ferner wird eine duale Therapie bereits weltweit bei einem ausgewählten Patientenkreis angewendet, wie durch andere Studien zu diesem Thema belegt wird. In den aktuell gültigen deutsch-österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie wird im Punkt 2.9 auf eine duale Therapie mit bestimmten Wirkstoffkombinationen eingegangen (22). In den WHO Leitlinien zur HIV Therapie von Erwachsenen wird eine duale Therapie nicht direkt angesprochen (72). Es gibt somit bisher keine wissenschaftlich begründete Empfehlung. Daher bleibt in den meisten Anwendungsgebieten eine Standardtherapie mit einer Kombination aus drei Wirkstoffen Mittel der Wahl (22, 63). Neue Erkenntnisse erfordern jedoch eine Neubewertung und wissenschaftliche Aufarbeitung.

5 Zusammenfassung

Die medizinische Fragestellung ist, ob ein duales Therapieregime eine geeignete Therapieoption sein kann. Mit dieser Frage haben sich schon verschiedene Studien beschäftigt. Es wurden Dreifach- mit Zweifachkombination verglichen oder fixe Zweifachkombinationen genauer analysiert.

In dieser retrospektiven Arbeit wurden Daten zu der Umstellung eines Patientenkollektivs auf eine duale Therapie über einen Umstellungszeitraum von 10 Jahre ausgewertet. Diese Auswertung zielte auf die Beschreibung des Patientenkollektivs, Gründe für einen Therapiewechsel, Analyse des Therapieregimes, etwaige Begleiterkrankungen sowie Erkenntnisse zur dualen Therapie ab.

In der Datenerhebung wurden Informationen von 80 Patienten, die sich aufgrund ihrer HIV Erkrankung zwischen 2004 und 2014 in der HIV Ambulanz des Klinikums Innenstadt der LMU München einem dualen Therapieregime unterzogen haben, dokumentiert.

Die statistische Grundgesamtheit setzte sich aus 62 männlichen Patienten und 18 weiblichen Patienten zusammen. Diese Geschlechterverteilung entspricht ungefähr der deutschlandweiten Rate HIV infizierter (56).

Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose lag bei 40,7 Jahren. Mit durchschnittlich 53,6 Jahren wurden die Patienten auf eine duale Therapie umgestellt.

5 Patienten sind verstorben. Keiner davon an AIDS. Als häufigster Ansteckungsmodus wurden sexuelle Kontakte erfasst. In Deutschland ist dies ebenso der häufigste Ansteckungsmodus (56).

Nach der Umstellung auf eine duale Therapie nahm die Hälfte der Patienten ein Therapieregime bestehend aus DRV/r/RAL ein. Jeweils weitere 9 ATV/r/RAL oder LPV/r/RAL. Bei nur 5 Patienten setzte sich das duale Therapieregime aus 1 NNRTI/1 INI zusammen und enthielt somit keinen PI in der Medikation.

Unter dem dualen Therapieregime hatten 92,3 % der Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. Zudem lagen die CD4- Helferzellen bei ca. 75% der Patienten über 200

Zellen/mm³. Die duale Therapie dieses Patientenkollektivs lässt sich also als durchaus positiv bewerten.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Wechsel auf das duale Therapieregime betrug 106,4 +/- 69,6 Monate (5,8 Jahre). Als Grund für einen Therapiewechsel wurden hauptsächlich Unverträglichkeiten (50%), Wunsch nach Vereinfachung der Therapie (29%), Resistenzbildung (18%), strukturierte Therapiepausen (2%) oder Begleiterkrankungen (1%) angegeben. Bei 10 Patienten war der Wechselgrund unklar.

Nach dem Wechsel trat bei den Patienten, die sich laut Aktenlage zu ihren Symptomen geäußert haben, eine Besserung ein bzw. diese traten nicht mehr auf. Auch konnte festgehalten werden, dass der Großteil der Patienten die Medikation gut vertragen hat und somit zufrieden war.

Die Ergebnisse bedürfen weiterer Untersuchungen in Bezug auf mögliche duale Therapieregime bei bereits vortherafierten Patienten. Diese könnten aber in Zukunft hinsichtlich Therapievereinfachung, Reduktion der Nebenwirkungen, Einsparung von Behandlungsoptionen und Kostenersparnissen für gewisse Patienten durchaus als Behandlungsstrategie eine zunehmende Rolle spielen.

Literaturverzeichnis

1. Allavena C, Mounoury O, Rodallec A, et al. Efficacy and safety of an NRTI-sparing dual regimen of raltegravir and ritonavir-boosted protease inhibitor in a triple antiretroviral class-experienced population. *HIV Clinical Trials*. 2009;10:337–40.
2. Arzneimittelbrief Der Arzneimittelbrief 2006 [12.05.2016]; Available from: <http://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=6575>.
3. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2014;(14):581-9.
4. Artikel über AIDS 2016 [15.08.2016]; Available from: <http://www.aidstherapie.eu/Gesch.htm>.
5. Baril J, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS ONE*. 2016;11(2): e0148231.
6. Bernardino IJ, Vergas J, Tellez M, et al. Dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine in clinical practice: an NRTI-sparing strategy in ART experienced patients. Sixth IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome. 2011: Poster CDB356.
7. Bernardino IJ, Zamora F, Valencia E, Moreno V, Vergas J, Jesus Tellez M, et al. Efficacy of a dual therapy based on darunavir/ritonavir and etravirine in ART-experienced patients. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17: 19787.
8. Bierman WF, van Agtmael MA, et al. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*. 2009;23(3):279-91.
9. Boston, Sterne J, et al. Long-term Effect of HAART in Preventing AIDS and Death Compared with No Treatment and with Dual Therapy: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract 591 12 CROI. 22.-25. Februar 2005.
10. Burgos J, Crespo M, Falco V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67: 2479-86.
11. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2014;14:572-80.
12. Calcagno A, Nozza S, de Requena DG, Galli A, D'Avolio A, Simiele M, et al. Pharmacokinetics of maraviroc administered at 150 mg once daily in association with lopinavir/ritonavir in HIV-positive treatment-naive patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(7): 1686-8.
13. Carr A, et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14(3):25-32.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents 2011; Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

15. Claas GJ, Entwicklung metabolischer und morphologischer Nebenwirkungen nach dem Wechsel von nukleosidischen auf nukleotidische Komponenten in der antiretroviralen Therapie bei HIV-positiven Patienten. 2007.
16. Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, et al. Activities of Atazanavir (BMS-232632) against a Large Panel of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Clinical Isolates Resistant to One or More Approved Protease Inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47: 1324.
17. Cordery D, Hesse K, Amin J, et al. Raltegravir and unboosted atazanavir dual therapy in virologically suppressed antiretroviral treatment-experienced HIV patients. *Antiviral therapy*. 2010;15: 1035–8.
18. DAIG, Österreichische AIDS Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen 2011.
19. De Jesus E, Young B, Morales-Ramirez J, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2009;51: 163-74.
20. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. 2009.
21. Delfraissy JF, Flandre P, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22(3): 385-93.
22. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [14.02.2015]; Available from: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>.
23. Deutsche AIDS-Hilfe eV. Liste der antiretroviralen Medikamente 2014 [02.03.2015]; Available from: http://www.hiv-wechselwirkungen.de/index_5140_de.html.
24. Drechsel PF. Vergleichende Beobachtung zweier NRTI-haltiger Kollektive mit einem NRTI-freien Kollektiv in der HIV-Primärtherapie unter kontinuierlichem Therapeutischen Drug Monitoring über 96 Wochen. 2009.
25. Eron J, Young B, Cooper D, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;30: 396–407.
26. Feichtinger M. Untersuchungen zu virologischen, immunologischen und klinischen Effekten der antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung hochaktiver Therapieregime. 2001.
27. García-Benayas T, et al. Lipodystrophy body-shape changes in a patient undergoing zidovudine monotherapy. *AIDS*. 2002;16(7): 1087-9.
28. Garrett NJ, Matin N, et al. Efficacy of boosted protease inhibitor monotherapy in patients with complex medical problems. *AIDS*. 2007;21(13): 1821-3.
29. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44: 1484-92.
30. Harris M, Ochoa C, et al. NRTI Sparing trial: Metabolic effects of nevirapine (NVP) + lopinavir/ritonavir (LPV/r) vs zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) + NVP vs AZT/3TC + LPV/r. *Antiviral Therapy*. 2004;9(6):L59: Abstract 104-3.
31. HIV-Arbeitskreis Südwest. HIV und Aids Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene. HIV-Arbeitskreis Südwest 2003.
32. HIV Arbeitskreis Südwest. HIV Leitfaden. [15.08.2016]; Available from: <http://www.hivleitfaden.de/cms/index.asp?inst=hivleitfaden&snr=6911>.
33. Hoffmann C, Rockstroh J. HIV Buch. <https://hivbuch.de/tag/viruslast/2011> [21.05.2016]; Available from: <https://hivbuch.de/tag/viruslast/>.

34. Hogg RS, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Cmaj*. 1999;160(5): 659-6.
35. Karow T, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2016.
36. Kousignian I, et al. Effect of HAART, CD4 Cell Counts, and Viral Load on Incidence of AIDS-defining Events. Abstract 592 12CROI. 22.-25. Februar 2005.
37. Lam YMP, McBride KL, Amin J, Cordery DV, Kelleher AD, Cooper DA, et al. Switching Virally Suppressed, Treatment-Experienced Patients to a Raltegravir-Containing Regimen Does Not Alter Levels of HIV-1 DNA. *PLoS ONE*. 2012;7(3): e31990.
38. Madge S, et al. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1999;13(6): 735-7.
39. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2009;51:29-36.
40. Mañes M, Moriel C, Santaolalla I, Garcia I, Martín I, Segura M. CP-100 Strategy for the simplification of antiretroviral therapy: protease inhibitor monotherapy. *European Journal of Hospital Pharmacology*. 2014;21: A40-A1.
41. Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49: 1591–601.
42. Martínez E, Larrousse M, Llibre J, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24: 1697–707.
43. May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *The Lancet*. 2006;368(9534): 451–8.
44. Mocroft A, et al., EuroSIDA Study Group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet*. 1998;352: 1725-30.
45. Mocroft A, Katlama C, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*. 2000;356(9226): 291-6.
46. Monteiro P, et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69: 742-8.
47. Murphy EL, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001;135: 17-26.
48. Negredo E, Miro´ O, Rodriguez-Santiago B, et al. Improvement of mitochondrial toxicity in patients receiving a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing strategy: results from the Multicenter Study with Nevirapine and Kaletra (MULTINEKA). *Clinical Infectious Diseases* 2009;49: 892–900.
49. Nozza S, Bigoloni A, Calcagno A, Galli L, Pignataro AR, D'Avolio A, et al. Viral rebound after switch to maraviroc/raltegravir dual therapy in highly experienced and virologically suppressed patients with HIV-1 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5): 1436-9.
50. Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2008 [20.08.2016]; Available from: <https://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/guidelinedetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>.
51. Palella FJJ, Delaney KM, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New England Journal of Medicine*. 1998;(338): 853-60.

52. Pulido F, Arribas JR, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22(2): F1-9.
53. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antiviral therapy*. 2009;14: 195-201.
54. Reisler RB, Han C, Burman JW, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *Journal of Acquired Immune Deficit Syndrome*. 2003;34(4): 379-86.
55. Riddler SA, Haubrich R, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(20): 2095-106.
56. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin - HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland 2015* [25.08.2016]; Available from: https://www.google.de/?client=firefox-b#q=robert+koch+institut+Epidemiologisches+Bulletin+-+HIV-Infektionen+und+AIDS-Erkrankungen+in+Deutschland&gfe_rd=cr.
57. Rossotti R, Moioli MC, Chianura L, Errante I, Orcese C, Orso M, et al. Lamivudine or emtricitabine (XTC)/protease inhibitor dual therapy as a harm-reduction strategy in patients with tenofovir-related renal toxicity: A case-control study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44(11): 879-83.
58. Ruane P, Alas B, Ryan R, et al. A 48-week pilot study switching suppressed patients to darunavir/ritonavir and etravirine from enfuvirtide, protease inhibitor(s), and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor(s). *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2010;26: 1215-9.
59. S2k-Leitlinie. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Registernummer 055/001. Stand 05/2014.
60. Saint-Marc T, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*. 1999;13(13): 1659-67.
61. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. *AIDS*. 2013;27: 1513-6.
62. Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;61: 57-66.
63. Smith C, Cambiano V, O'Connor J, Nakagawa F, Lodwick R, Rodger A, et al. Evaluating HIV treatment as prevention in the European context: European Centre for Disease Prevention and Control. 2012.
64. Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimes in predicting adherence. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2004;36(3): 808-16.
65. Tebas P, Zhang J, Hafner R, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;(63): 998-1005.
66. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration*. The changing incidence of aids events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(4): 416-23.
67. The European AIDS Clinical Society. *Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe, Version 5-4 2011* [16.02.2015]; Available from: <http://www.europeanaidsclicalsociety.org/>.

68. Tyrer M, Swaden L, Marshall N, Johnson M. Switching to dual therapy with darunavir/ritonavir and etravirine: a simplification strategy. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(4): 1.
69. Wagner C. Therapie der HIV Infektion – eine retrospektive Analyse der Regensburger Kohorte des Kompetenznetzes HIV. 2010.
70. Weber R, et al. HIV and non-HIV-related deaths and their relationship to immunodeficiency: the D: A: D Study. 12th conference on retroviruses and opportunistic infections. 2005.
71. Weiß C, Bucszy P. Basiswissen Medizinische Statistik. 2005.
72. WHO guidelines. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents 2010 [13.05.2016]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/>.
73. Wikipedia. Kaplan-Meier-Schätzer [25.08.2016]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Kaplan-Meier-Sch%C3%A4tzer>.
74. Wikipedia. Konfidenzintervall [25.08.2016]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Konfidenzintervall>.
75. Wikipedia. Korrelation [25.08.2016]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Korrelation>.

Anhang

Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Zur Stadien-Einteilung wird meist noch die CDC-Klassifikation von 1993 benutzt, die als Kriterien sowohl die CD4- Helferzellen als auch die Klinik des individuellen Patienten verwendet. Für beide Kriterien gibt es jeweils drei Stadien (32, 33).

Klinik /CD4+ Zellen	asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung*
> 500/ μ l	A1	B1	C1
200 – 499/ μ l	A2	B2	C2
< 200/ μ l	A3	B3	C3

**zu den AIDS-Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 32.*

Tabelle 31: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993

In 2008 wurde eine überarbeitete Version des CDC zur Stadien-Einteilung von HIV/AIDS vorgelegt. Diese gilt für Jugendliche über 13 Jahre und Erwachsene gleichermaßen und ist in der Tabelle 32 zusammengefasst. Ziel der Überarbeitung war es, eine vereinfachte Einteilung zum epidemiologischen Monitoring von HIV und AIDS anzubieten, die zudem der verbesserten Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten Rechnung tragen sollte. Neben den unten neu eingeführten drei Stadien der HIV-Infektion wurde auch eine vierte Kategorie (HIV-Infektion, Stadium unbekannt) eingeführt in den Patienten ohne Kenntnis von CD4- Helferzellen oder Krankheitsvorgeschichte aufgeführt werden können.

Stadium	AIDS-Erkrankungen*	CD4- Helferzellen
1	keine	> 500/ μ l oder \geq 29 %
2	keine	200 – 499/ μ l oder 14-28 %
3	Dokumentierte AIDS - Erkrankung	oder < 200/ μ l oder <14 %
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

**zu den AIDS-Erkrankungen siehe Tabelle 33, hier hat es keine Änderungen gegeben.*

Tabelle 32: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 2008

Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist. Ein Beispiel: So erhält ein zuvor asymptomatischer Patient mit 530 CD4- Helferzellen/ μl (Kategorie A1, neue Klassifikation: Stadium 1) bei einem oralen Soor und einem Abfall der CD4- Helferzellen auf 320/ μl die Kategorie B2 (neu: Stadium 2). Wenn derselbe Patient nach erfolgreicher Soor-Therapie und Einleitung der ART erneut eine CD4- Helferzellen von 550/ μl aufweist, so bleibt die Kategorie B2 (neu: Stadium 2) bestehen.

Die CDC-Klassifikation ermöglicht eine rasche erste Orientierung zum (bislang schlechtesten) Zustand eines HIV-Patienten. Über die aktuelle Situation sagt sie allerdings nichts aus. Anders als in Europa, wo der Begriff AIDS nur angewendet wird, wenn eine AIDS-definierende Erkrankung aufgetreten ist, wird in den USA auch ein Abfall der CD4- Helferzellen auf unter 200/ μl als AIDS gewertet. Alte Staging-Systeme wie Walter-Reed oder die Frankfurter Klassifikation werden nicht mehr verwendet.

Tabelle 33: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute, symptomatische (primäre) HIV Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

Kategorie B

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

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenie Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose

- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C AIDS-definierende Erkrankungen
--

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)

- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv (32, 33)

Eidesstattliche Erklärung

Beiter, Adelinde

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Retrospektive Auswertung von Patientendaten der HIV-Ambulanz (des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Innenstadt) bezüglich einer dualen antiretroviralen HIV Therapie.“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Friedrichshafen, 11.12.2017

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. Bogner. Danke für die Überlassung des Themas, Ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der gesamten Arbeit.

Ebenso geht mein Dank an das gesamte Team der HIV-Ambulanz des Klinikums Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Innenstadt, das immer hilfsbereit war und mir mit notwendigen Informationen zur Seite stand.

Weiteren Dank möchte ich den HIV-Patienten aussprechen, die ihre Daten für diese Studie bereitstellten.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie sowie meinen Freunden für ihre großzügige Unterstützung in allen Lebenslagen in den vergangenen Jahren.