

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

**Eine retrospektive Analyse der Gewichtsveränderungen bei HIV-  
positiven Patienten, die von einer Tenofovir-Disoproxil-Fumarat  
(TDF) zu einer Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF)-haltigen  
Therapie in einer deutschen Universitätsklinik im Zeitraum 2015-  
2017 wechseln.**

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

Vorgelegt von  
Mario Alberto Gomez Camacho  
aus Barranquilla, Kolumbien

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: PD Dr. Michael Lauseker  
Prof. Dr. Christian P. Sommerhoff  
PD Dr. Hanna-Mari Baldauf

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

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2021

## Summary

*Purpose* Determination of correlation of changes in weight when changing from a therapy containing tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to one containing tenofovir alafenamide fumarate (TAF) in a HIV (human immunodeficiency virus) positive cohort of adults.

*Methods* Data were collected from standard care in a teaching hospital in Munich, Germany between 07/2015 and 06/2017 and analyzed retrospectively. Information found in charts from routine patients' care were excerpted and two consecutive steps were applied as an analytical approach. First, weight and BMI evolution in a period of 360 days after having initiated TDF or TAF was analyzed.

Afterwards, measurements of weight within subjects that changed from TDF- to TAF-containing therapies were evaluated within a general linear model for repeated measurements.

*Results* Three hundred and sixty days after initiating a TAF-containing antiretroviral therapy, subjects displayed a mean ( $\pm$  SD) increase in weight of  $3.17 \pm 0.21$  % while subjects that initiated or remained in TDF showed a mean ( $\pm$  SD) increase in weight of  $0.55 \pm 0.17$  %. The general linear model for repeated measurements correlates with statistical significance for weight after switching from therapies containing TDF to those containing TAF.

*Conclusion* The switch from therapies containing TDF to TAF correlates with increases in weight for this German real-world cohort analyzed in a retrospective manner.

## Zusammenfassung

*Ziel:* Überprüfung, ob der Wechsel von einer Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF)- zu einer Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF)- haltigen Therapie mit Gewichtsänderungen in einer HIV-positiven (Humanes Immundefizienz-Virus) Gruppe von Erwachsenen korreliert.

*Methoden:* Retrospektive Analyse von Daten aus der Routineversorgung in einer Universitätsklinik in München, Deutschland zwischen Juli 2015 und Juni 2017. Die Daten aus Patientenakten wurden extrahiert und es wurde ein zweistufiger Ansatz angewandt: zunächst wurde die Gewichts-/BMI-Progression innerhalb eines Jahres nach Einleitung von TDF oder TAF verglichen.

Anschließend wurden Gewichtsmessungen bei Probanden, die von einer antiretroviralen Therapie mit TDF zu einer mit TAF wechselten, mittels eines allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen durchgeführt und analysiert.

*Ergebnisse:* Dreihundertsechzig Tage nach Beginn einer TAF-haltigen Therapie zeigten die Patienten eine durchschnittliche prozentuale Gewichtszunahme ( $\pm$  Standardabweichung) von  $3,17 \pm 0,21$  %, wohingegen die Patienten nach Beginn von einer TDF-haltigen Therapie eine prozentuale Gewichtszunahme ( $\pm$  Standardabweichung) von nur  $0,55 \pm 0,17$  % zeigten. Das lineare Modell zeigte für das Gewicht eine statistisch signifikante Korrelation, nachdem von einer TDF- zu einer TAF-haltigen antiretroviralen Therapie gewechselt wurde.

*Schlussfolgerung* Der Wechsel von einer TDF- zu einer TAF-haltigen Therapie korreliert mit der Gewichtszunahme in dieser retrospektiv analysierten Kohorte in München, Deutschland.

## **Widmung**

Ich widme diese Arbeit mit all meiner Liebe meinen Eltern. Ohne sie hätte ich nie das erreicht, was ich erreicht habe, noch wäre ich, wer ich bin.

"Tengo un pequeño olivar, (...)"

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Johannes Bogner für seine Unterstützung und für seine stets freundliche und positive Begleitung durch diesen Prozess bedanken. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Ich möchte mich zusätzlich bei PD Dr. med. Ulrich Seybold, Dr. med. Julia Roider und Dr. med. Georg Härter für ihre Unterstützung bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

Summary .....	3
Zusammenfassung .....	4
Widmung .....	5
Danksagung .....	5
Inhaltsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	8
Abbildungsverzeichnis .....	9
Liste der Abkürzungen .....	11
Einleitung .....	13
Entwicklung der HIV – Therapie bis zur Einführung von Tenofovir Alafenamid.....	13
Veränderung von Körpergewicht und Körperbau unter antiretroviraler Therapie ..	15
Klinische Beobachtung einer Gewichtszunahme nach Wechsel auf TAF .....	16
Zielsetzung der Arbeit .....	18
Patienten und Methoden.....	20
Studienprotokoll und Vorbereitung .....	20
Studiendesign.....	21
Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	22
Gewichts-/BMI-Verlauf innerhalb eines Jahres nach Beginn von TAF oder TDF getrennt durch Interpolation .....	24

Gewichts-/BMI-Änderungen bei einem allgemeinen linearen Modell mit wiederholten Messungen (within subjects) und paired samples t-tests .....	25
Ergebnisse.....	27
Demografie und Baseline Parameter .....	27
Gewichtsveränderungen und Veränderung des Body-Mass-Index .....	32
Gewichts-/BMI-Verlauf innerhalb eines Jahres nach Beginn von TAF oder TDF getrennt durch Interpolation .....	34
Gewichts-/BMI-Änderungen bei einem allgemeinen linearen Modell mit wiederholten Messungen (within subjects) und paired samples t-tests .....	38
Sensitivitätsanalysen.....	43
Diskussion .....	63
Diskussion der Ergebnisse.....	63
Diskussion der Literatur.....	68
Diskussion der Einschränkungen .....	72
Fazit.....	76
Einhaltung ethischer Standards.....	77
Literatur .....	78
Eidesstattliche Versicherung .....	81

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Demografische Daten für die Studienpopulation bei der ersten Gewichtsmessung (Baseline) in deskriptiver Darstellung: Die beiden Kollektive sind bezüglich Alter und vieler klinischer Parameter vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Geschlechtsverteilung und in der Körpergröße. ....	28
<b>Tabelle 2</b> Wechsel der dritten Wirkstoffklasse bei Patienten innerhalb der TDF-zu-TAF-Gruppe.....	32
<b>Tabelle 3</b> Anzahl der Patienten zu jedem Beobachtungzeitpunkt bis 360 Tage. Nur bei einer prospektiven Studie könnten vordefinierte Zeitpunkte im 30 Tages-Rhythmus eingehalten werden. In dieser retrospektiven Analyse sei deshalb deskriptiv dargelegt, zu welchen Zeitpunkten wie viele Messdaten zur Verfügung standen. Aufgrund dieser methodischen Besonderheit wurden für die Bewertung und Analyse interpolierte Daten verwendet. ....	37
<b>Tabelle 4</b> Mittelwert und Standardabweichung der BMI Messungen in kg/m <sup>2</sup> für die Sensitivitätsanalyse der dritten Wirkstoffklasse nach Wechsel.....	51
<b>Tabelle 5</b> Mittelwert und Standardabweichung der Gewichtsmessungen in kg für die Sensitivitätsanalyse der dritten Wirkstoffklasse nach Wechsel.....	52
<b>Tabelle 6</b> Mittelwert und Standardabweichung der BMI Messungen in kg/m <sup>2</sup> für die Sensitivitätsanalyse des Geschlechts.....	61
<b>Tabelle 7</b> Mittelwert und Standardabweichung der Gewichtsmessungen in kg für die Sensitivitätsanalyse des Geschlechts.....	62

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Durchschnittliche Gewichtsänderung in Prozent  $\pm$  Standardabweichung über 360 Tage für TDF und TAF getrennt; **a** zeigt Ergebnisse für Patienten nach der Umstellung auf TAF (n=129). Die dargestellte Zunahme um 3,17% des Ausgangs Gewichts ist statistisch signifikant ; **b** zeigt Ergebnisse für Patienten, die TDF erhielten; diese Kohorte umfasst 241 Patienten, da Wechselpatienten zunächst TDF erhielten (gebündelte Daten aus der Wechsel-Gruppe und Kontrollgruppe). Die fehlende Gewichtsveränderungen in Abbildung 1b entspricht einer nicht sicher signifikanten Veränderung..... 36
- Abbildung 2** Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; nur Wechselpatienten werden dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in kg/m<sup>2</sup> und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg. .... 40
- Abbildung 3** Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; TDF-TAF Wechselpatienten, die die dritte Wirkstoffklasse (n=108) nicht wechselten, sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in kg/m<sup>2</sup> und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg. .... 45
- Abbildung 4** Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; TDF-TAF Wechselpatienten, die die dritte Wirkstoffklasse (n=21) wechselten, sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF

(TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg..... 49

**Abbildung 5** Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; männliche TDF-TAF Wechselpatienten ( $n=105$ ) sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg..... 54

**Abbildung 6** Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; weibliche TDF-TAF Wechselpatienten ( $n=24$ ) sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg..... 58

## Liste der Abkürzungen

ART	Antiretroviral treatment
BMI	Body-Mass-Index
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddC	Zalcitabin
ddl	Didanosin
DHHS	U.S. Department of Health and Human Services (US-Gesundheitsministerium)
EACS	European AIDS Clinical Society (Europäische AIDS Klinische Gesellschaft)
HAART	Highly active antiretroviral treatment
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IAS-USA	International Antiviral Society – United States of America (Internationale Antivirengesellschaft - Vereinigte Staaten von Amerika)
INI	Integrase-Inhibitor
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
kg	Kilogramm
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
n	Nummer
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NS	Nicht signifikant
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell (Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)

PI	Protease-Inhibitor
RWE	Real-World-Evidence (Evidenz aus der Praxis)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
STR	Single-Tablet-Regimen (Eine-Tablette-Therapie)
TAF	Tenofovir-Alafenamid-Fumarat
TDF	Tenofovir-Disoproxil-Fumarat

## Einleitung

*Teile des folgenden Abschnitts bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

### Entwicklung der HIV – Therapie bis zur Einführung von Tenofovir Alafenamid

Die Entwicklung der antiretroviralen Therapie nahm ihren Ausgang mit der Anwendung von Nukleosid - Monotherapien (Azidothymidin, AZT) im Jahr 1986 über Nukleosid - Kombinationen bis hin zu Dreifachkombinations-Therapien seit Einführung von Hemmstoffen der viralen Protease (PI) und Polymerase-Inhibitoren vom Typ der nichtnukleosidischen Hemmstoffe der Reversen Transkriptase von HIV (NNRTI). Aufgrund der anfangs beobachteten Nebenwirkungs-Häufigkeit unter Nukleosid-haltigen Therapien im Sinn von Knochenmarksdepression und neuropathischen Schädigungen wurden weitere Wirkstoffklassen entwickelt. Hierzu gehörte auch die Entwicklung eines Nukleotids namens Tenofovir, das gegenüber Nukleosiden den Vorteil hat, höhere intrazelluläre Wirkspiegel in Lymphozyten zu erreichen. Das erste zugelassene Nukleotid war Tenofovir. Die Zulassung erfolgte in Deutschland im Jahr 2002. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Tenofovir mit den Hauptnebenwirkungen einer tubulären Funktionsstörung an der Niere und einer negativen Auswirkung auf die Knochendichte wurde es notwendig, eine Modifikation

des Wirkstoffs zu entwickeln, der diesbezüglich verträglicher ist. Dabei handelte es sich um Tenofovir alafenamidfumarat.

Tenofovir alafenamidfumarat (TAF) ist ein *Prodrug* von Tenofovir, das 2004 als Alternative zu Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) identifiziert wurde. Dadurch, dass es bevorzugt in mononukleäre Zellen (PBMCs) des peripheren Blutes aufgenommen wird und wesentlich höhere Konzentrationen von Tenofovir in PBMCs mit einer wesentlich geringeren Ladendosis erreicht werden [1], konnte eine günstigere therapeutische Breite erzielt werden. Es wurde in der europäischen Union erstmals im November 2015 zugelassen, und zwar als fester Bestandteil eines *Single-Tablet-Regimen* (STR) mit Elvitegravir, Cobicistat und Emtricitabin unter dem Handelsnamen Genvoya® zugelassen [2]. Die Nicht - Unterlegenheit von TAF gegenüber TDF in Bezug auf die virologische Wirksamkeit wurde in zwei Doppelblindphasen-3-Studien nachgewiesen [3]. Außerdem wurde ein verbessertes Sicherheitsprofil für Knochen und Nieren bewiesen [4], unabhängig von der dritten Substanz [5]. Inzwischen sind weitere STRs zugelassen, in denen TDF durch TAF ersetzt wurde. Dies geschah auf der Grundlage von Nicht-Unterlegenheitsstudien [6]. *Real World Evidence* (RWE) Studien belegen die virologische Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von TAF [7-9], die Erhaltung der Nierenfunktion und die Verbesserung oder Nicht-Verschlechterung von Knochendichteparametern sind inzwischen allgemein akzeptierte Fakten. [10-13]

Neben der Zulassung von TAF als Bestandteil von Single Tablet Regimens ist TAF auch verfügbar in einer Fix-Kombination mit dem Nukleosid Emtricitabin (Handelsname Descovy®) und als Monosubstanz zum Beispiel in der Behandlung der chronischen Hepatitis B und als frei komprimierbare Komponente von HIV-dreifach-Kombinationen (Handelsname Vemlidy®).

Während die DHHS (U.S. Department of Health and Human Services) - Leitlinien [11] und die EACS (European AIDS Clinical Society) - Leitlinien [12] (Stand September 2018) TDF noch als empfohlene Therapieoptionen aufnehmen, empfehlen die IAS-USA (International Antiviral Society - USA) - Leitlinien [10] (Version von 2018) nur TAF-haltige *Backbones*. Die Deutsch-österreichischen Therapieempfehlungen der DAIG (Deutsche AIDS-Gesellschaft) [14], empfehlen ebenfalls TAF-haltige *Backbones* als erste Wahl für Patienten, die erstmals ihre Therapie beginnen (sogenannte Therapie-naive Patienten). [13]

### *Veränderung von Körpergewicht und Körperbau unter antiretroviraler Therapie*

In den Jahren 1995 und 1996 wurden erstmals hoch effektive dreifach Kombinationen in die Therapie der HIV-Infektion eingeführt. Es handelte sich dabei um Kombinationen aus einem Protease-Inhibitor zusammen mit einem Nukleosid-*Backbone*, beispielsweise AZT + 3TC (Kombinationsspielle unter dem Handelsnamen Combivir®). Diese Therapien waren für viele Patienten in weit fortgeschrittenen Stadien von AIDS lebensrettend. Das damals häufige Symptom Gewichtsverlust beziehungsweise Untergewicht wurde im Rahmen der effektiven Therapie der HIV-Infektion normalisiert. Jedoch zeigte sich bereits in den ersten Jahren nach Einführung dieser auch als HAART (*highly active antiretroviral treatment*) bezeichneten Therapien eine Veränderung der Körper-Silhouette. Diese wurde unter dem Begriff Lipodystrophie zusammengefasst. Es handelt sich bei der Lipodystrophie um eine Kombination aus Zunahme des Fettanteils am Körperstamm mit einer Abnahme des subkutanen Fettgewebes an den Extremitäten. In der Summe kam es sehr häufig zu einer

erheblichen Gewichtszunahme. Im weiteren Verlauf der Therapieentwicklung antiretroviraler Therapien konnten neue molekulare Wirkmechanismen entwickelt und angewendet werden. Beispielsweise zeigte sich, dass unter NNRTI-haltiger ART das Problem der Lipodystrophie weniger stark auftritt. Auch bei den ab 2000 entwickelten Wirkprinzipien wie Hemmung der Integrase und Verhinderung der Virusanheftung an die Zielzelle (Attachment-Inhibitoren) und unter Weglassen relativ toxischer Nukleosid-Komponenten wie ddC und ddl konnte das Problem der Lipodystrophie stark zurückgedrängt werden. Wenn heute ein HIV-Infizierter eine Therapie neu beginnt, muss er keine Entwicklung einer Lipodystrophie als Langzeit-Nebenwirkung mehr befürchten.

### *Klinische Beobachtung einer Gewichtszunahme nach Wechsel auf TAF*

Schon bald nach der Arzneimittelzulassung und Markteinführung von TAF-haltigen antiretroviralen Therapien im Rahmen von STR aber auch in der Form des *Backbone*-Medikaments Descovy® wurde eine Vielzahl von HIV-Patienten aufgrund verschiedenster Ursachen und Überlegungen umgestellt von einer TDF-haltigen auf eine TAF-haltige antiretrovirale Therapie. Die niedrigere Nephrotoxizität von TAF gegenüber TDF bei gleich guter subjektiver Verträglichkeit war hierfür einer der treibenden Gründe.

Einzelne Patienten berichteten Ihren Ärzten von einer Gewichtszunahme im zeitlichen Zusammenhang mit der Medikationsumstellung. Einzelne Beobachtungen dieser Art von Dr. Georg Härter in Ulm und Professor Johannes Bogner in München führten zu einem Gedankenaustausch und zu der Frage, ob es sich bei der Gewichtszunahme

einzelner Patienten um eine Art Nebenwirkung von TAF handeln könnte. In Erinnerung an die Veränderungen der Lipodystrophie stellte sich auch die Frage, ob TAF Veränderungen des Lipid-Stoffwechsels beziehungsweise der Energie-Verwertung nach sich zieht. Bei den Zulassung Studien von TAF wurde zwar über die Wirkung bezüglich der Unterdrückung der Virusmenge und über das Sicherheitsprofil von TAF bezüglich der Nebenwirkungen berichtet, es findet sich in den Studien jedoch kein Bericht über die Gewichtsentwicklung der Studienteilnehmer in den verschiedenen Therapiegruppen.

Aufgrund der hohen Verträglichkeit und exzellenten antiviralen Wirkung von Integrase-Inhibitoren hat sich seit 2010 der Anteil von Integrase-Inhibitoren-basierten antiretroviralen Therapien erheblich erhöht. Im Gegenzug sind Substanzen wie Protease-Inhibitoren und NNRTI deutlich weniger eingesetzt worden. Das Grundprinzip einer antiretroviralen Therapie ist es, eine Hauptsubstanz jeweils mit einer *Backbone*-Kombination von 2 Nukleosiden (beziehungsweise einem Nukleosid und einem Nukleotid in der Fixkombination Truvada® oder Descovy®) einzustellen.

Retrospektive Kohortenstudien, die in Brasilien, den Vereinigten Staaten und Frankreich durchgeführt wurden, stützen die Annahme, dass antiretrovirale Therapien, insbesondere Integrase-Inhibitor-basierte Therapien, mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind [15-17], es gibt jedoch keine veröffentlichten Daten über Gewichtsveränderungen im Zusammenhang mit der Umstellung von einer TDF- zu einer TAF-basierten Therapie. Unstrukturierte, unveröffentlichte klinische Beobachtungen wie die genannten Beobachtungen von Härter und Bogner sowie einzelne Erfahrungen von anderen HIV-Behandlern deuteten auf eine mögliche Gewichtszunahme bei Patienten nach einem Wechsel von TDF- zu TAF-haltigen

Therapien hin. Ob es sich um einzelne Verläufe ohne Kausalität zur Umstellung handelt oder ob hier eine neue Nebenwirkung beobachtet wurde, konnte bislang nicht unterschieden werden. [13]

### Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der klinischen Einzelbeobachtungen einer unterschiedlich stark ausgeprägten Gewichtszunahme nach einem Wechsel von TDF zu TAF entstand die Hypothese, dass es sich bei dieser Gewichtszunahme um einen Effekt des Medikaments TAF handelt. Um diese Fragestellung zeitnah zu beantworten, war es erforderlich, Kollektive von Patienten zu verwenden, die diesbezüglich methodisch vergleichbar sind. Da in der HIV Ambulanz der Sektion Klinische Infektiologie am Campus Innenstadt des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München nicht wie an vielen anderen Behandlungszentren eine 1:1 Umstellung von TDF auf TAF vorgenommen wurde, bestand die besondere Situation, dass es sowohl Patienten gibt, die auf TDF-haltigen Therapien verblieben sind wie auch Patienten die aus verschiedenen Gründen auf TAF umgestellt wurden. Daher wurde eine systematische Auswertung der Gewichtsdaten bei Patienten, die von TDF- zu TAF- haltigen Therapien gewechselt haben, an der genannten Infektionsambulanz der Sektion Klinische Infektiologie am Campus Innenstadt des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München möglich. Die Aufgabenstellung für eine Dissertationsarbeit bestand also in der Erstellung einer retrospektiven Studie. In dieser war es das Ziel, festzustellen, ob der Wechsel von einer Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF)- zu einer Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF)- haltigen Therapie mit Gewichtsveränderungen korreliert [13]. Der Zeitraum der Studie wurde auf 2 Jahre

geplant. Es sollten lediglich Erwachsene mit einer nachgewiesenen HIV-1 Infektion eingeschlossen werden.

Ein weiteres Ziel der Studie sollte es sein, eine Analyse der weiteren Komponenten der antiretroviralen Therapie neben TDF beziehungsweise TAF vorzunehmen. An der Betreuung der Patienten waren neben dem Initiator der Studie Prof. Johannes Bogner auch Dr. Julia Roider und PD Dr. Ulrich Seybold beteiligt.

## **Patienten und Methoden**

*Teile des folgenden Abschnitts bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

### *Studienprotokoll und Vorbereitung*

In einem ersten Arbeitsschritt wurde ein Studienprotokoll festgelegt. Hierbei galt es, die Auswahl der Patientenkollektive sowie die Studienziele zu definieren und schriftlich festzuhalten. Mithilfe dieses Studienprotokolls wurde die Studie bei der Ethikkommission der LMU eingereicht und auf ihre ethische Unbedenklichkeit überprüft. Aufgrund des retrospektiven Ansatzes war es erforderlich, eine Anonymisierung der Datensätze nach Extraktion aus den klinischen Quelldaten vorzunehmen. Unter dieser Voraussetzung wurde der Studie die ethische Unbedenklichkeit zuerkannt (Beratung nach Fakultät zurecht unter der Aktenzeichen Nummer 17-602) und mit Schreiben vom 28.9.2017 durch Prof. Eisenmenger mitgeteilt.

Als Haupt - Ziel der Studie wurde im Studienprotokoll definiert:

Identifikation von Unterschieden des Gewichtsverlaufs im Zeitraum von Juli 2015 bis Juni 2017; - erfolgt an der Sektion Klinische Infektiologie des Uniklinikums LMU München.

Als Neben - Ziele der Studie wurden benannt:

1. Feststellung des Gewichtsverlaufs bei Patienten, die von TDF auf TAF umgestellt worden sind nach Subgruppenanalyse (Geschlecht, Alter, Dauer der Infektion, TCD4+ Nadir, Viruslast unter der Nachweisgrenze (Ja/Nein), Immunrekonstitution (>200 TCD4+ Zellen/ $\mu$ L, Ja/Nein)) im Vergleich zu Patienten die nicht umgestellt worden sind.
2. Auswertung des Gewichtsverlaufs bei Patienten die von TDF auf TAF umgestellt worden sind und danach zurück auf TDF.

### Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine monozentrische Kohorten-Studie nach retrospektiver Dokumentation ausgewählt: Dies bedeutet die retrospektive Dokumentation von für die Routineversorgung erhobenen Daten. Dabei sollten die Quell-Daten aus Krankenakten beziehungsweise der elektronischen Patienten Dokumentation exzerpiert werden und zwar von Patienten, die im angegebenen Zeitraum entweder mit TDF kontinuierlich behandelt worden sind oder von TDF auf TAF umgestellt worden sind (in der Sektion Klinische Infektiologie des Uniklinikums LMU München).

Zwei Kohorten werden untersucht:

1. Umstellungskohorte: Patienten, die im Zeitraum von Juli 2015 bis Juni 2017 von TDF auf TAF umgestellt worden sind.

2. Kontrollkohorte: Patienten, die im Zeitraum von Juli 2015 bis Juni 2017 mit TDF behandelt worden sind, das heißt, die zumindest 2 Gewichtsmessungen unter Behandlung mit TDF vorweisen und nicht auf TAF umgestellt worden sind, unabhängig der Dauer der TDF-Behandlung.

Da Patienten der zwei Kohorten bestimmte Einschlusskriterien erfüllen sollten, fand eine Randomisierung / Stratifizierung im Rahmen dieser Studie keine Anwendung.

Da die Daten rein retrospektiv exzerpiert wurden, gab es keinerlei Einflüsse auf die Therapieentscheidung der Ärzte / Patienten.

### *Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien*

Die Daten aus den Patientenakten der Routineversorgung von Juli 2015 bis Juni 2017 wurden extrahiert und retrospektiv analysiert. Alle in der Infektionsambulanz verfügbaren Patientenakten wurden auf allgemeine Einschlusskriterien für die Studie überprüft. Dazu gehörten: [13]

- Nachgewiesene HIV-Infektion mit antiretroviraler Behandlung
- Alter über 18 Jahre
- Behandlung in der Ambulanz während der Beobachtungszeit mit TDF- oder TAF-haltigen Therapien
- Für die Gewichtsanalyse mussten Gewichtseinschlusskriterien erfüllt sein: mindestens eine Messung unter TDF-Behandlung und eine Messung unter

TAF-Behandlung (nach dem Wechsel) während des Beobachtungszeitraums. Eine zusätzliche Kohorte von nur-TDF-Patienten mit mindestens zwei Gewichtsmessungen während des Beobachtungszeitraums wurde als Referenz aufgenommen.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Ausschluss von Patienten, bei denen für die Analyse wichtige Informationen fehlten (Infektionsdauer, Behandlungsdauer, Nadir der TCD4+ Zellzahl, Viruslast unterhalb der Quantifizierungsgrenze, Gewichtsmessungen wie beschrieben)
- Patienten, die nicht während eines ausreichend langen Zeitraums betreut wurden.
- Patienten, die außerhalb des Untersuchungszeitraums auf TAF umgestellt wurden.
- Patienten, die erstmals eine Therapie begannen.

Die Daten wurden in eine Excel-Tabelle extrahiert und alle weiteren Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 24 durchgeführt. Die Daten wurden nach Genehmigung durch die Ethikkommission und in Übereinstimmung mit allen geltenden lokalen Vorschriften aus den Patientenakten extrahiert. Die Daten wurden aus drei Quellen extrahiert: Papier-Patientenakten, elektronische Akten in der Klinikdatenbank und elektronische Informationen in Patientenakten, die aus einem klinikspezifischen Patienten-Dokumentationssystem ("KAS") stammen. Die vollständige Datenextraktion wurde lediglich im Zentralregister der Infektionsambulanz der Sektion Klinische Infektiologie am Campus Innenstadt des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München durchgeführt. Die extrahierten Daten wurden

vor der Analyse vollständig anonymisiert, so dass eine Einwilligung der Patienten nach Aufklärung gemäß den lokalen Vorschriften nicht erforderlich war. [13]

*Gewichts-/BMI-Verlauf innerhalb eines Jahres nach Beginn von TAF oder TDF  
getrennt durch Interpolation*

Die Daten wurden zunächst separat für die Gewichtsentwicklung während der Medikamenteneinnahme von TDF oder TAF analysiert. Da die Zeitdaten für die Gewichtsmessung zwischen den Probanden sehr unterschiedlich waren, wurde das Gewicht aus den verfügbaren Daten interpoliert (lineare Interpolation für fehlende Werte). Alle Patienten, die von TDF auf TAF umgestellt wurden, hatten ihr Umstellungsdatum als Tag Null gesetzt, und es wurden positive 30-tägige Intervalle bis zum Tag 360 definiert (Extrapolation wurde vermieden). Bei nur-TDF-Patienten (und Wechselpatienten ohne Berücksichtigung aller Messungen nach dem Wechsel) wurde das Datum der ersten Gewichtsmessung unter TDF als Tag Null gesetzt und folgte der oben genannten 30-tägigen Intervall-Logik. Für eine separate Analyse der Gewichtsentwicklung wurden die Daten bis zum Tag 360 analysiert (Tag Null und 12 positive 30-Tage-Zeitpunkte, sofern Daten verfügbar waren). [13]

Gewichts-/BMI-Änderungen bei einem allgemeinen linearen Modell mit wiederholten Messungen (within subjects) und paired samples t-tests

Statistische Analysen wurden durchgeführt, um Gewichtsveränderungen vor und nach dem Wechsel zu vergleichen (*within subjects* Vergleiche für statistische Gewichtsunterschiede vor und nach dem Wechsel). Für diese Analysen wurde die erste aufgezeichnete Gewichtsmessung sowie die letzte aufgezeichnete Gewichtsmessung während der Einnahme von TDF verwendet, ebenso wie die erste und letzte Gewichtsmessung während der Einnahme von TAF. Alle Variablen wurden in Kilogramm (kg) und Body-Mass-Index (BMI) separat analysiert. Für diese *within subjects* Analyse wurden *paired samples t-tests* und allgemeine lineare Modelle mit wiederholten Messungen durchgeführt. [13]

Für die wiederholten Messungen wurden folgende Parameter definiert: *within subject factor name* "Timepoint" mit 4 Stufen für die unabhängige Variable und dem Messnamen "Weight" für die abhängige Variable. Nach der obigen Definition wurden *within-subjects* Variablen "Timepoint" für die Ebenen wie folgt definiert (in entsprechender Reihenfolge): erstes Gewicht unter TDF, letztes Gewicht unter TDF, erstes Gewicht unter TAF und letztes Gewicht unter TAF. Es wurden keine Kovariablen definiert. Wenn die Bedingung der Sphärizität nicht erfüllt war (Mauchlys Test der Sphärizität), wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur für Tests der *within-subjects* Effekte interpretiert. Für aussagekräftige Tests der *within-subjects* Effekte werden Paarvergleiche auf dem Diagramm "Timepoint" (Faktor-Definition der horizontalen Achse "Timepoint") interpretiert. [13]

Alle nachfolgenden allgemeine lineare Modelle mit wiederholten Messungen für Subpopulationen/Sensitivitätsanalysen folgen der gleichen operativen Logik wie oben beschrieben. [13]

## Ergebnisse

*Teile des folgenden Abschnitts bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

### Demografie und Baseline Parameter

Von Juli 2015 bis Juni 2017 wurden 310 Patienten von einer TDF- auf eine TAF-haltige Behandlung umgestellt. Die Umstellung fand jeweils nach dem klinischen Ermessen des betreuenden HIV-Behandlers statt. Eine getrennte Analyse nach Umstellungsgründen war nicht vorgesehen und erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht. Die häufigsten Gründe für einen Wechsel von TDF auf TAF sind jedoch im klinischen Alltag Therapievereinfachung (Umstellung auf ein Single Tablet Regimen), vorbeugende Umstellung (Verhinderung von Nephrotoxizität in der Zukunft) und beginnende Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate eines Patienten.

Von den 310 Patienten, die innerhalb des Studien-Zeitraums wechselten, erfüllten 129 Personen laut Patientenakten die Einschlusskriterien und wurden für die Analyse verwendet. Im gleichen Zeitraum wurden 711 Patienten in der Infektionsambulanz mit einer TDF-haltigen Therapie ohne Wechsel behandelt. Von den 711 Patienten im

reinen TDF-Referenzpool erfüllten 112 Patientenakten die Einschlusskriterien und wurden für die Analyse verwendet. Die meisten der ausgeschlossenen Patientenakten entsprachen nicht den Kriterien bezüglich der Anzahl der Gewichtsmessungen [13]. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Behandlung Standards des Ambulanz Betriebs für die Routine Versorgung eine Gewichtsmessung nicht zwingend vorgegeben. Aufgrund dieser Tatsache kam es zu fehlenden Gewichtsdaten einer erheblichen Anzahl der betreuten Patienten.

Die Basiseigenschaften für die eingeschlossene Studienpopulation sind in Tabelle 1 zu finden.

**Tabelle 1** *Demografische Daten für die Studienpopulation bei der ersten Gewichtsmessung (Baseline) in deskriptiver Darstellung: Die beiden Kollektive sind bezüglich Alter und vieler klinischer Parameter vergleichbar und nicht signifikant unterschiedlich. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Geschlechtsverteilung und in der Körpergröße.*

	Gesamt (n = 241)	Patienten, die von TDF auf TAF wechselten (n = 129)	Patienten, die im TDF verblieben sind (n = 112)	p- Wert
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	45,8 (11,2)	46,2 (11,5)	45,3 (10,9)	0,515
<i>Geschlecht</i>				
Männlich, n (%)	177 (73,4)	105 (81,4)	72 (64,3)	0,003*

Weiblich, n (%)	64 (26,6)	24 (18,6)	40 (35,7)	0,003*
<i>Ethnische Zugehörigkeit</i>				
Kaukasisch, n (%)	177 (73,4)	101 (78,3)	76 (67,9)	0,132
Schwarz, n (%)	34 (14,1)	14 (10,9)	20 (17,9)	0,132
Asiatisch, n (%)	21 (8,7)	8 (6,2)	13 (11,6)	0,132
Hispanoamerikanisch, n (%)	9 (3,7)	6 (4,7)	3 (2,7)	0,132
Größe in Metern, Mittelwert (SD)	1,74 (0,10)	1,76 (0,09)	1,72 (0,10)	0,007*
Gewicht in kg, Mittelwert (SD)	75,74 (15,61)	77,28 (15,04)	73,97 (16,13)	0,101
Body-Mass-Index in kg/m <sup>2</sup> , Mittelwert (SD)	24,92 (4,11)	25,01 (4,16)	24,82 (4,06)	0,729
Dauer der HIV-Infektion in Jahren, Mittelwert (SD)	11,5 (8,0)	10,5 (7,7)	12,6 (8,2)	0,043*
Dauer der HIV-Behandlung in Jahren, Mittelwert (SD)	9,0 (5,8)	8,3 (5,4)	9,8 (6,1)	0,052
Jahre auf TDF-haltiger Therapie, Mittelwert (SD)	4,84 (3,12)	4,85 (3,04)	4,83 (3,22)	0,956
Nadir von TCD4+ Zellzahl in Zellen/μL, Mittelwert (SD)	227,7 (170,9)	226,5 (173,0)	229,2 (169,0)	0,903
<i>CD4+ Zellzahl über 200 Zellen/μL</i>				
Ja, n (%)	237 (98,3)	128 (99,2)	109 (97,3)	0,249
Nein, n (%)	4 (1,7)	1 (0,8)	3 (2,7)	0,249
<i>Viruslast unterhalb der Quantifizierungsgrenze</i>				
Ja, n (%)	235 (97,9)	127 (98,4)	108 (97,3)	0,540
Nein, n (%)	5 (2,1)	2 (1,6)	3 (2,7)	0,540

<i>Raucherstatus</i>				
Niemals Rauchen, n (%)	85 (35,3)	41 (31,8)	44 (39,3)	0,106
Aktueller Raucher, n (%)	76 (31,5)	46 (35,7)	30 (26,8)	0,106
Ehemaliger Raucher, n (%)	32 (13,3)	22 (17,1)	10 (8,9)	0,106
Nicht berichtet, n (%)	48 (19,9)	20 (15,5)	28 (25,0)	0,106
<i>Dritte Wirkstoffklasse zu Beginn der Studie</i>				
NNRTI, n (%)	108 (44,8)	52 (40,3)	56 (50)	0,001*
INI, n (%)	91 (37,8)	62 (48,1)	27 (24,1)	0,001*
PI, n (%)	42 (17,4)	15 (11,6)	29 (25,9)	0,001*
<i>Dritte Wirkstoffklasse nach Wechsel</i>				
NNRTI, n (%)		40 (31,0)		
INI, n (%)		81 (62,8)		
PI, n (%)		8 (6,2)		

*TAF* Tenofovir-Alafenamid-Fumarat, *TDF* Tenofovir-Disoproxil-Fumarat, *SD* Standardabweichung, *HIV* Humanes Immundefizienz-Virus, *NNRTI* Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, *INI* Integrase-Inhibitor, *PI* Protease-Inhibitor; \* zeigt einen signifikanten p-Wert an.

*Tabelle bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roeder, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

Die deskriptiven demografischen Daten und Charakteristika bei *Baseline* der beiden Vergleichsgruppen (Patienten, die von TDF auf TAF umgestellt wurden, gegenüber Referenzpatienten, die auf TDF verblieben sind) unterschieden sich in einigen definierten Variablen. Die Gruppe der Wechselpatienten hatte einen höheren Anteil an Männern, war etwas größer und hatte eine kürzere Dauer der HIV-Infektion. Weitere demographische Daten wie der allgemeine Gesundheitszustand, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome, Nierenerkrankungen, Schilddrüsenfehlfunktionen, frühere Operationen oder Behandlungen oder körperliche Aktivität wurden nicht systematisch aus den Patientenakten extrahiert [13]. Die Frage nach Unterschieden der Nierenfunktion in beiden Gruppen war nicht Gegenstand der Ausgangs Fragestellung und konnte aufgrund des Datensatzes nicht weiter analysiert werden. Das trifft auch zu auf die Häufigkeit von TDF-typischen renal-tubulären Veränderungen in der TDF Gruppe, die nicht umgestellt wurde. Die Frage von Veränderungen der Nierenfunktion unter antiretrovirale Therapie wurde jedoch von der Arbeitsgruppe U. Seybold in der HIV-Ambulanz ausführlich bearbeitet und andernorts publiziert.

Ein wichtiger Unterschied in den demografischen Daten bei *Baseline* ist die Verteilung der Patienten in der dritten Wirkstoffklasse zu Studienbeginn. In der Gruppe der Wechselpatienten erhielten mehr Patienten zu Studienbeginn einen Integrase-Hemmer als Patienten, die nicht wechselten. Tabelle 2 beschreibt weiter die Änderungen der dritten Wirkstoffklasse, die bei den TDF zu TAF Wechselpatienten vorgenommen wurden. [13]

**Tabelle 2** Wechsel der dritten Wirkstoffklasse bei Patienten innerhalb der TDF-zu-TAF-Gruppe

Dritte Wirkstoffklasse zu Beginn der Studie →		NNRTI (n=52)	INI (n=62)	PI (n=15)
Dritte Wirkstoffklasse nach dem Wechsel →	NNRTI	39/52 (75%)	<b>1/62 (2%)</b>	0
	INI	<b>13/52 (25%)</b>	61/62 (98%)	<b>7/15 (46%)</b>
	PI	0	0	8/15 (54%)

Wechsel zu einer anderen dritten Wirkstoffklasse sind durch fettgedruckte Zahlen gekennzeichnet. Die Prozentsätze beziehen sich auf den Anteil gemäß der dritten Wirkstoffklasse bei *Baseline*.

*Tabelle bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

### Gewichtsveränderungen und Veränderung des Body-Mass-Index

In der Patientengruppe, die auf TAF umgestellt wurde, kam es im Mittel zu einer signifikanten Gewichtszunahme. Um die Deskription dieser Gewichtszunahme

transparenter zu gestalten wurde zunächst dargestellt wie häufig es zu einer leichten, zu einer deutlichen bzw. zu keiner Gewichtszunahme kam:

In absoluten Zahlen zeigten 70% der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraums von TDF auf TAF (n=129) umgestellt wurden, eine Gewichtszunahme zwischen der ersten Gewichtsmessung unter TDF und der letzten Gewichtsmessung unter TAF, während 21% der Patienten einen Gewichtsverlust zeigten. Neun Prozent zeigten keine Gewichtsveränderung. Bei Patienten mit einer Gewichtszunahme wiesen 33% auf eine Zunahme von  $\leq 3\%$  ihres Körpergewichts im Vergleich zur *Baseline* auf, 48% eine Zunahme von  $\geq 3\%$  bis  $\leq 10\%$  und 19% eine Zunahme von  $\geq 10\%$  im Vergleich zur *Baseline*. [13]

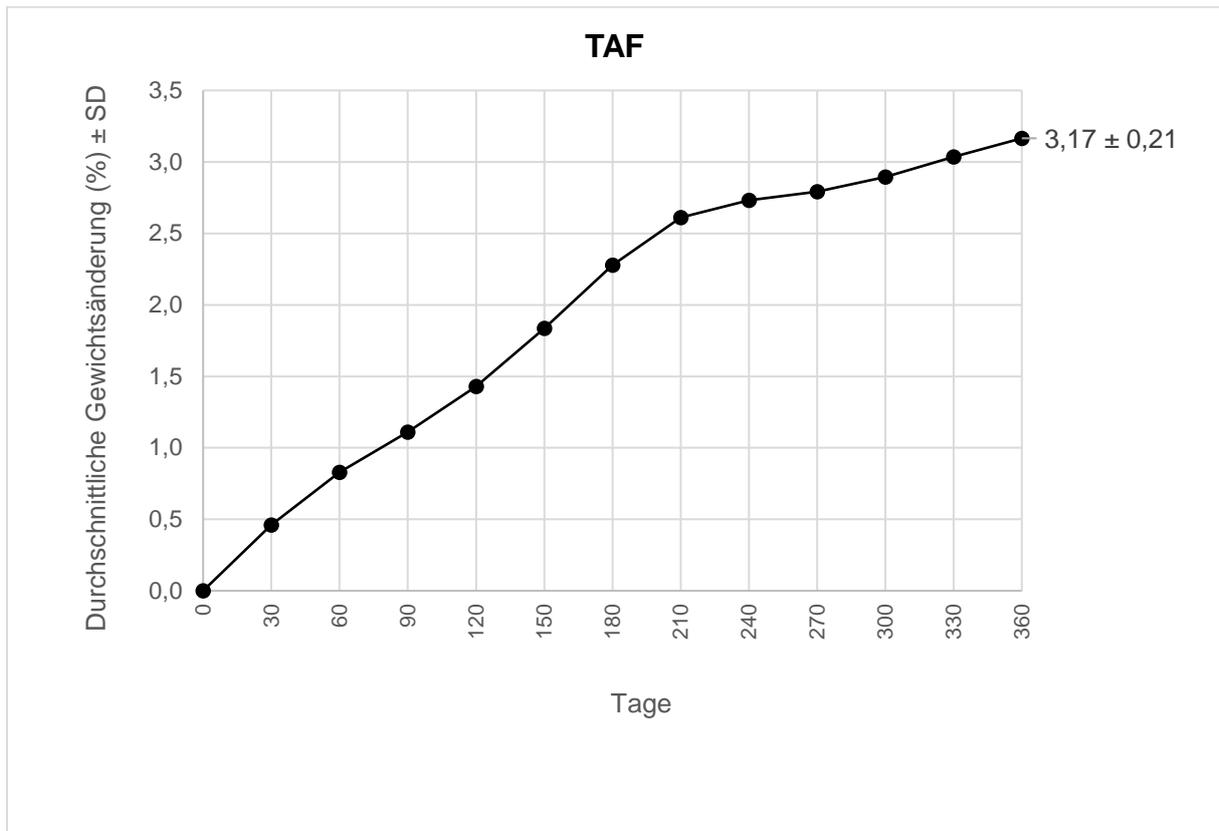
Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelte, waren die Messzeitpunkte nicht exakt beispielsweise einem ein Jahreszeitraum zuzuordnen, sondern mussten wie in der Methodik beschrieben verwendet werden. Im Einzelnen bedeutet dies, dass die erste Gewichtsmessung unter TDF  $302 \pm 122$  Tage (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) durchgeführt wurde, bevor auf TAF umgestellt wurde. Die letzte Gewichtsmessung unter TDF wurde  $33 \pm 78$  Tage vor dem Wechsel auf TAF durchgeführt. Die erste Gewichtsmessung nach Umstellung auf TAF unter TAF wurde  $115 \pm 60$  Tage nach der Umstellung durchgeführt. Die letzte Gewichtsmessung unter TAF wurde  $273 \pm 102$  Tage nach dem Wechsel zu TAF durchgeführt. Die mittlere Anzahl der Gewichtsmessungen betrug 4 (Interquartilsabstand, IQR 3-5) auf TDF (n=241) und 3 (IQR 2-3) auf TAF (n=129). [13]

Gewichts-/BMI-Verlauf innerhalb eines Jahres nach Beginn von TAF oder TDF  
getrennt durch Interpolation

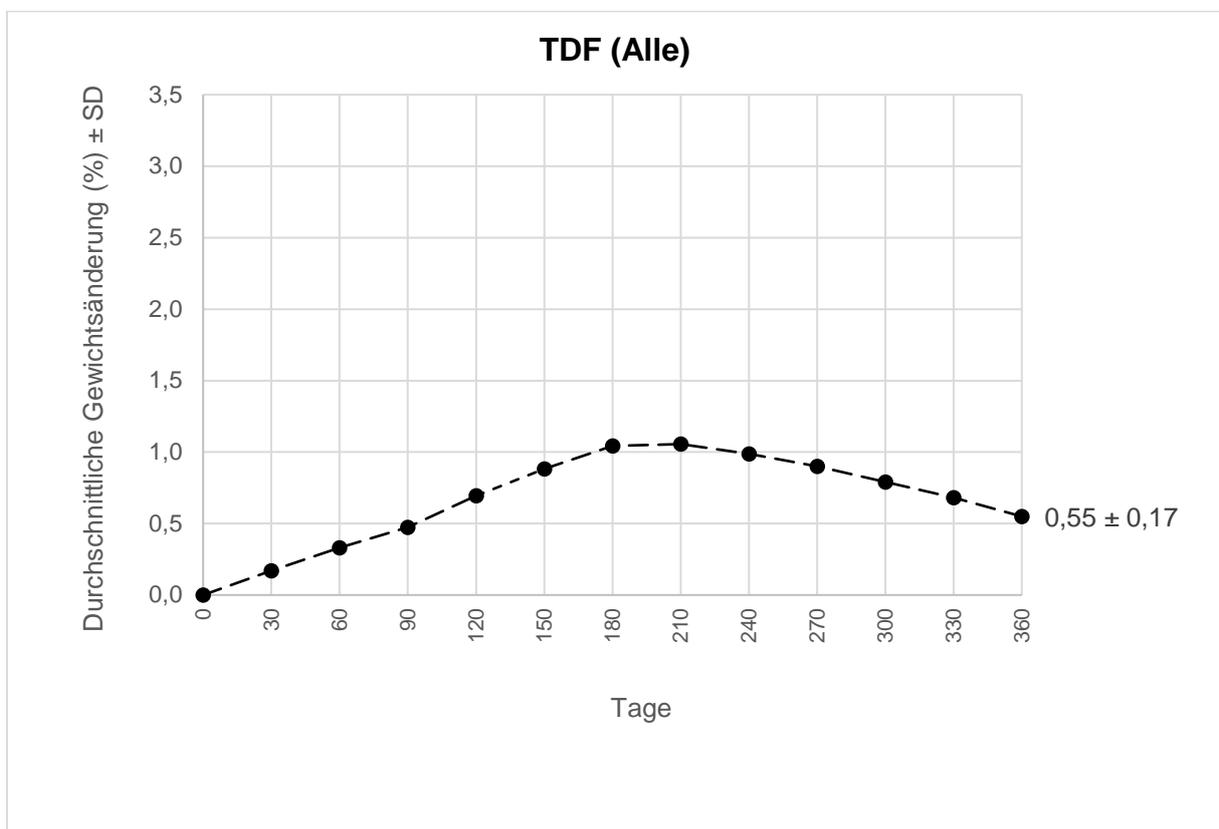
Der prozentuale Gewichtsverlauf mit Bezug auf das Ausgangsgewicht über 360 Tage nach der ersten Messung unter TDF und TAF ist in Abbildung 1 a dargestellt. Hier wird dargestellt, dass die durchschnittliche Gewichtsveränderung nach Umstellung auf TAF +3,17% des Ausgangsgewichtes betrug ( $\pm 0,21$ ). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Im Teil b der entsprechenden Abbildung 1 wird der Verlauf des Gewichts der TDF Gruppe gezeigt, die auf TDF verblieben war. Hier ist deutlich zu sehen, dass nach Ablauf des ersten Jahres keine signifikante Veränderung stattgefunden hat. Im Vergleich zur durchschnittlichen Ausgangs-Gewichtsmessung betrug der ein Jahres wird +0,55% des Ausgangsgewichts ( $\pm 0,17$ ). Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

**a**



**b**



**Abbildung 1** Durchschnittliche Gewichtsänderung in Prozent  $\pm$  Standardabweichung über 360 Tage für TDF und TAF getrennt; **a** zeigt Ergebnisse für Patienten nach der Umstellung auf TAF (n=129). Die dargestellte Zunahme um 3,17% des Ausgangs Gewichts ist statistisch signifikant ; **b** zeigt Ergebnisse für Patienten, die TDF erhielten; diese Kohorte umfasst 241 Patienten, da Wechselpatienten zunächst TDF erhielten (gebündelte Daten aus der Wechsel-Gruppe und Kontrollgruppe). Die fehlende Gewichtsveränderung in Abbildung 1b entspricht einer nicht signifikanten Veränderung

Abbildung bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:

Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection* (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>

Entsprechend der bereits beschriebenen Heterogenität der Messzeitpunkte des Körpergewichts gab es zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedlich häufige Messwerte. Zur Illustration dieser methodischen Besonderheit in der Darstellung der Ergebnisse wird in Tab. 3 aufgezeigt wie viele Patienten zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten, auf die in Abbildung 1a und Abbildung 1b Bezug genommen wird, in die Analyse eingegangen sind.

**Tabelle 3** Anzahl der Patienten zu jedem Beobachtungzeitpunkt bis 360 Tage. Nur bei einer prospektiven Studie könnten vordefinierte Zeitpunkte im 30 Tages-Rhythmus eingehalten werden. In dieser retrospektiven Analyse sei deshalb deskriptiv dargelegt, zu welchen Zeitpunkten wie viele Messdaten zur Verfügung standen. Aufgrund dieser methodischen Besonderheit wurden für die Bewertung und Analyse interpolierte Daten verwendet.

Zeitpunkt	0	30	60	90	12	15	18	21	24	27	30	33	36
→					0	0	0	0	0	0	0	0	0
TAF→	12	12	12	12	11	11	10	92	85	75	55	44	27
	9	8	6	5	8	0	5						
TDF→	24	23	23	22	21	21	20	18	18	16	15	14	12
	1	0	0	6	4	3	4	6	2	7	1	4	9

Für die Bewertung wurden interpolierte Daten verwendet.

*Tabelle bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

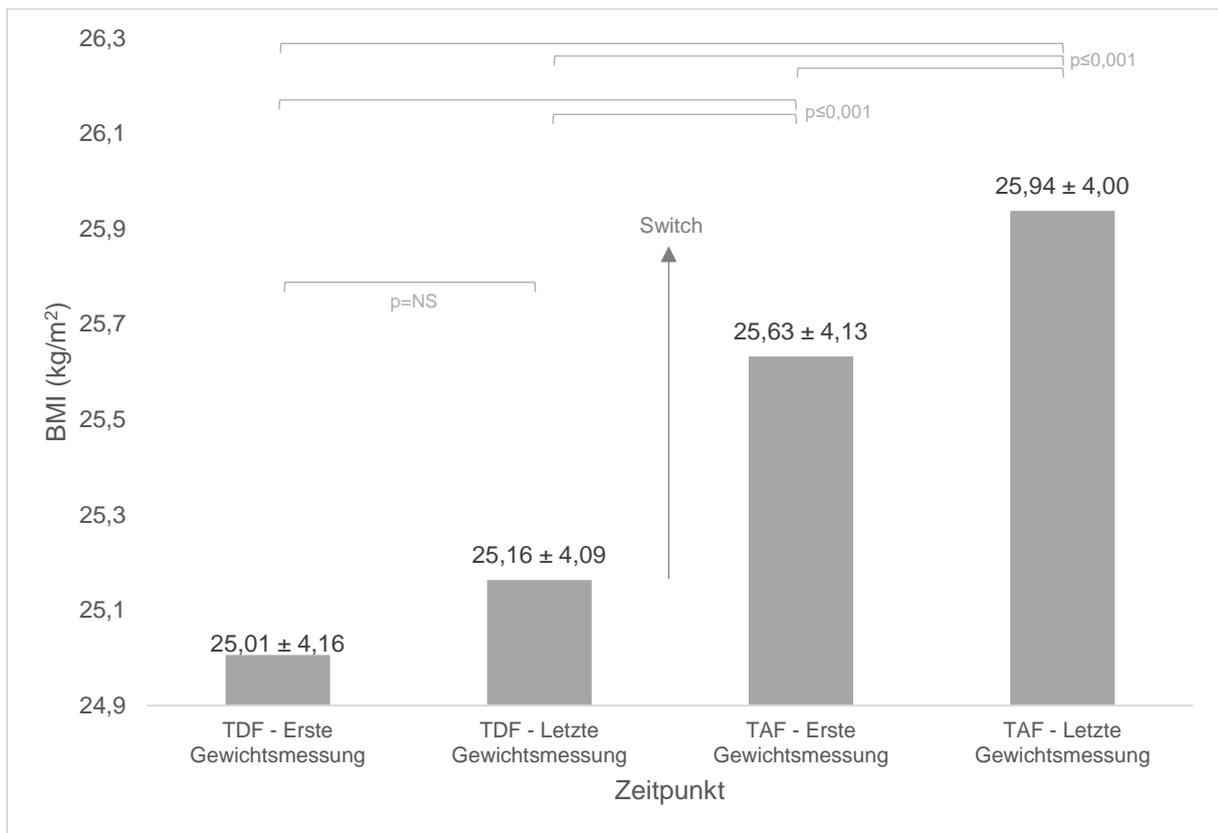
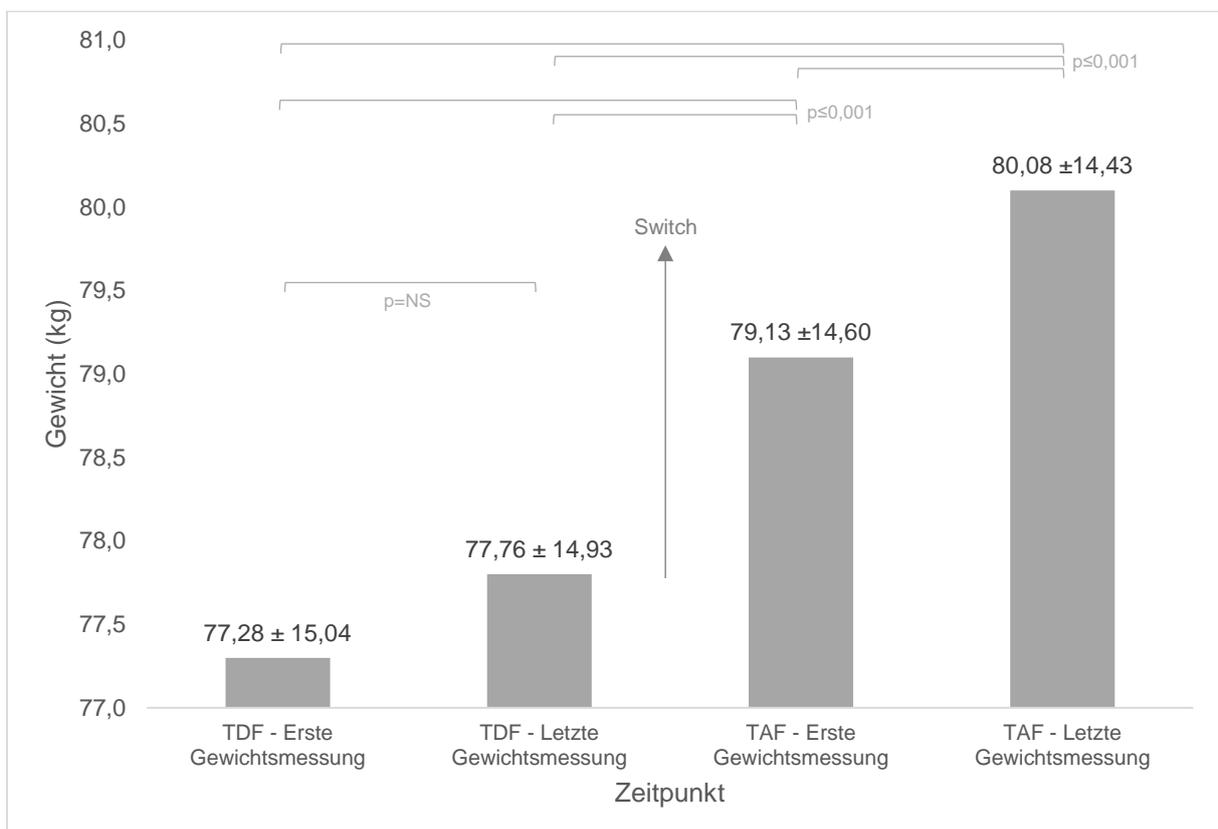
*Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

Zusammenfassend ergibt also die Analyse des Gewichtsverlaufs in beiden Gruppen, dass Patienten, die auf TAF umgestellt wurden, eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 3,17% innerhalb von 360 Tagen nach der Umstellung

aufwiesen, während Patienten mit einer TDF-haltigen Therapie eine durchschnittliche Gewichtszunahme von nur 0,55% im gleichen Zeitraum zeigten. [13]

*Gewichts-/BMI-Änderungen bei einem allgemeinen linearen Modell mit wiederholten Messungen (within subjects) und paired samples t-tests*

Für Wechselpatienten sind die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen unter Verwendung von Gewichts-/BMI-Messungen bei vier Zeitpunkten (erster und letzter unter TDF und erster und letzter unter TAF) in Abbildung 2 dargestellt [13]. Anhand dieser Ergebnisse ist festzuhalten, dass sowohl das Gewicht wie auch der eng damit zusammenhängende Verlauf des Body-Mass-Index (BMI) in der Gruppe der Patienten, die auf TAF gewechselt haben statistisch signifikante Veränderungen aufweist. Die Veränderungen in der TDF Gruppe ohne Wechsel der Therapie sind nicht signifikant.

**a****b**

**Abbildung 2** Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; nur Wechselpatienten werden dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  und **b** Ergebnisse für Gewicht in  $\text{kg}$ .

Abbildung (b) bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht: Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection* (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>

Neben der Gewichts-Analyse wurde eine Analyse auf Basis des BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  durchgeführt: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von *Timepoint* (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(1,912, 244,723) = 25,532$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,166$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,63; SD = 4,13) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,16; SD = 4,09,  $p = 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,01; SD = 4,16,  $p < 0,001$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,94; SD = 4,00) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,16; SD = 4,09,  $p < 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,01; SD = 4,16,  $p < 0,001$ ). Darüber

hinaus hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung einen signifikant höheren BMI (Mittelwert = 25,94; SD = 4,00) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,63; SD = 4,13,  $p = 0,001$ ). Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz in der Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,16; SD = 4,09) gegenüber der ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,01; SD = 4,16,  $p = \text{NS}$ ). [13]

Analyse auf Basis des Gewichts in kg: Auch hier zeigen die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von Timepoint (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(1,991, 254,795) = 25,947$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,169$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,13; SD = 14,60) ein signifikant höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,76; SD = 14,93,  $p = 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,28; SD = 15,04,  $p < 0,001$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 80,08; SD = 14,43) ein deutlich höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,76; SD = 14,93,  $p < 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,28; SD = 15,04,  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung ein signifikant höheres Gewicht (Mittelwert = 80,08; SD = 14,43) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,13; SD = 14,60,  $p = 0,001$ ). Es gab jedoch keine statistische Signifikanz in der Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,76; SD = 14,93) gegenüber der ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,28; SD = 15,04,  $p = \text{NS}$ ). [13]

Einzelne *paired samples t-tests* für die erste und letzte TDF-Gewichtsmessung wurden sowohl im BMI in  $\text{kg/m}^2$  als auch im Gewicht in kg durchgeführt und bestätigen die Nicht-Signifikanz der Gewichtsveränderungen zwischen den Zeitpunkten der TDF-Gewichtsmessung. Vergleiche zwischen der ersten und letzten TDF-Gewichtsmessung nach Untergruppen (Patienten im nur- TDF-Referenzpool,  $n = 112$ , und Wechselpatienten vor dem Wechsel,  $n = 129$ ) zeigen ebenfalls keine Signifikanz. [13]

Zusammengefasst zeigen also sowohl die Analyse des Gewichts wie auch die Analyse des BMI bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells deutliche Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientenkollektiven: Bei Patienten die von TDF auf TAF wechselten kam es zu signifikanten Zunahmen sowohl des Körpergewichts im Bezug auf das Ausgangsgewicht wie auch des BMI in Bezug auf den Ausgangs-BMI. Die statistische Analyse ist zwar erschwert durch die Notwendigkeit der Interpretation von Datenpunkten. Die Ergebnisse sind jedoch signifikant, plausibel und kongruent.

Zur Untermauerung der bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten statistischen Analysen erfolgten weitere Berechnungen im Sinn einer Sensitivitätsanalyse. Hierbei ging es darum, festzustellen ob gegebenenfalls die gleichzeitig stattgehabte Veränderung der 3. Substanz in der dreifach Wirkstoffkombination Einfluss gehabt haben könnte auf den Gewichtsverlauf. Da antiretrovirale Therapie-Regimes vielfältig sind, haben wir es hiermit teils sehr kleinen Patientengruppen zu tun, was die Analyse in ihrer Wertigkeit deutlich einschränkt. Die gleiche Vorgehensweise wurde für das Geschlecht durchgeführt.

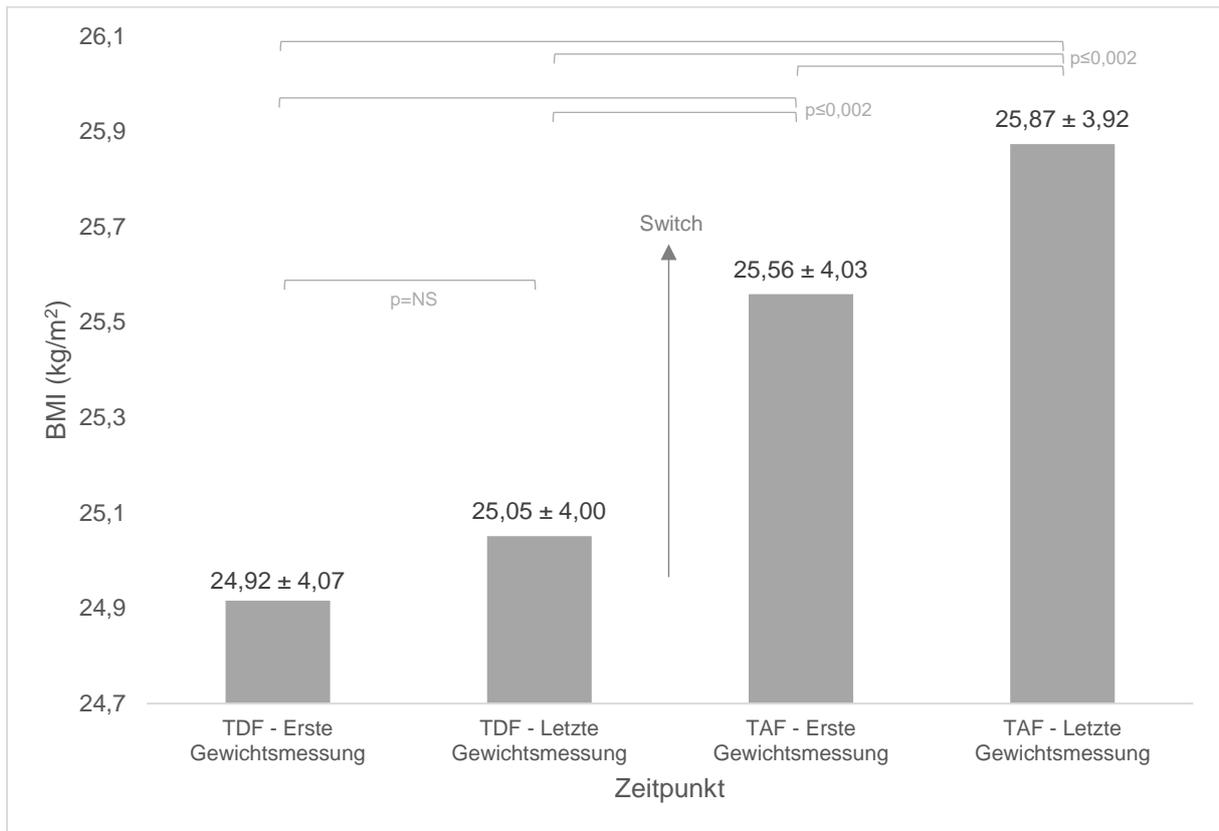
## Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen für Gewichtsänderungen wurden in Bezug auf die dritte Wirkstoffklasse nach dem Wechsel durchgeführt. Von den 129 TDF-TAF Wechselpatienten wechselten 108 Patienten im Beobachtungszeitraum nicht die dritte Wirkstoffklasse. Innerhalb dieser Subpopulation sind die Ergebnisse mit denen der gesamten Wechselpatienten vergleichbar: Die statistische Signifikanz wurde für alle TAF-Zeitpunkte im Vergleich zu allen TDF-Zeitpunkten (und dem letzten TAF über den ersten TAF-Zeitpunkt) erreicht, und auch die nicht signifikante Differenz zwischen den TDF-Gewichtsmessungen blieb bestehen.

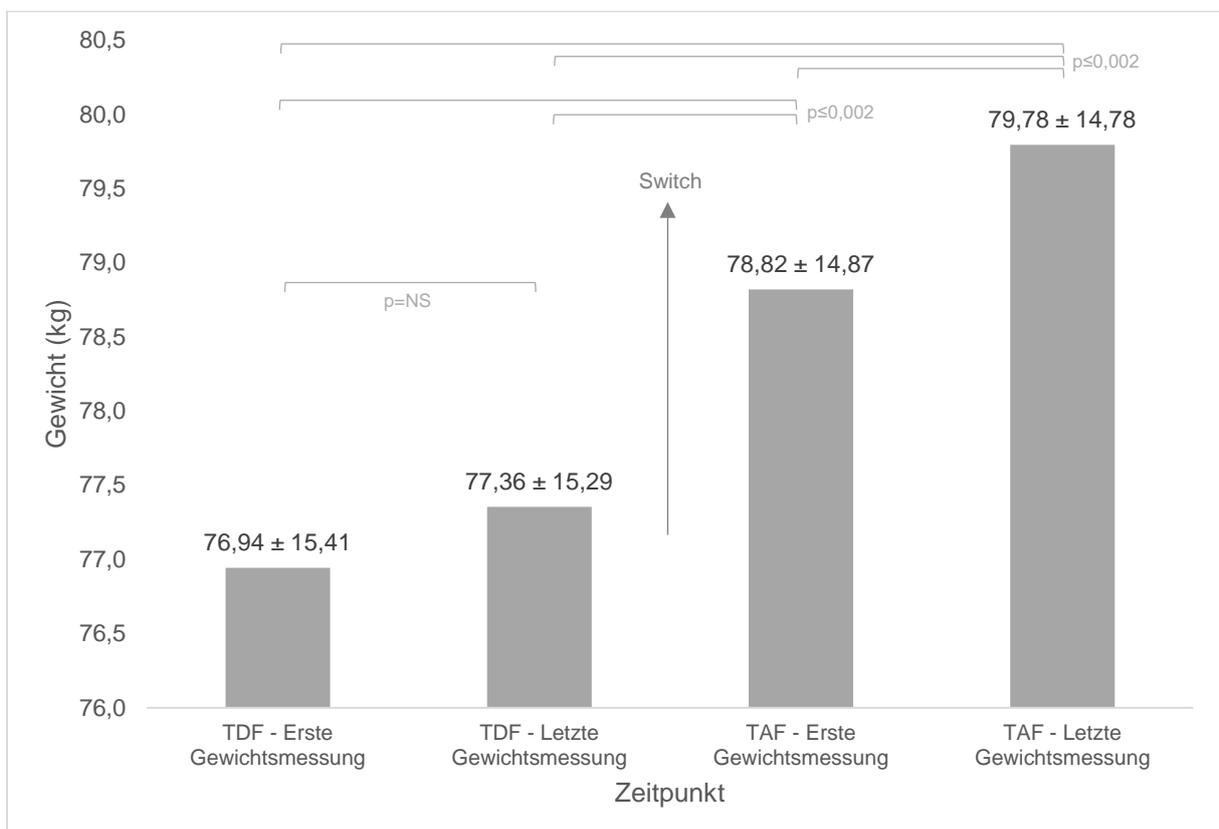
Es wurde also dieselbe Art der Berechnung durchgeführt, wie bereits für die Gesamtgruppe dargestellt (vergleiche Abbildung 2 und Text zu Abbildung 2). Auch diese Analyse ergab den bereits zuvor gesehenen Unterschied zwischen der Gruppe, die von TDF auf TAF wechselte und dem der Gruppe die auf TDF verblieb. Auch hier war der Unterschied signifikant in der Wechselgruppe und nicht signifikant in der Gruppe die nicht gewechselt hatte. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse macht es unwahrscheinlich, dass der Wechsel der dritten Substanz für das Ergebnis der Zunahme von Gewicht und BMI maßgeblich verantwortlich ist.

Für TDF-TAF Wechselpatienten, die die dritte Wirkstoffklasse nicht gewechselt haben (n=108), sind die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen unter Verwendung von Gewichts-/BMI-Messungen bei vier Zeitpunkten (erste und letzte auf TDF und erste und letzte auf TAF) in Abbildung 3 dargestellt.

**a**



**b**



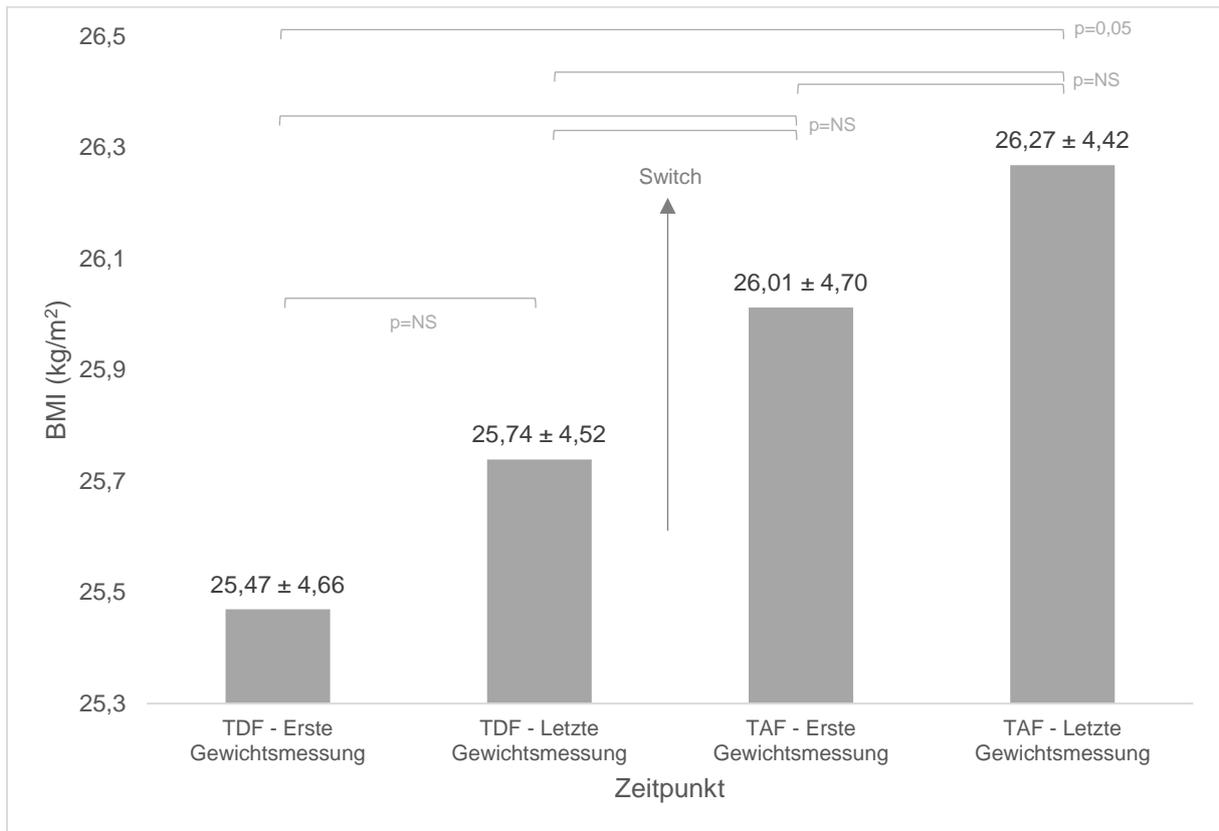
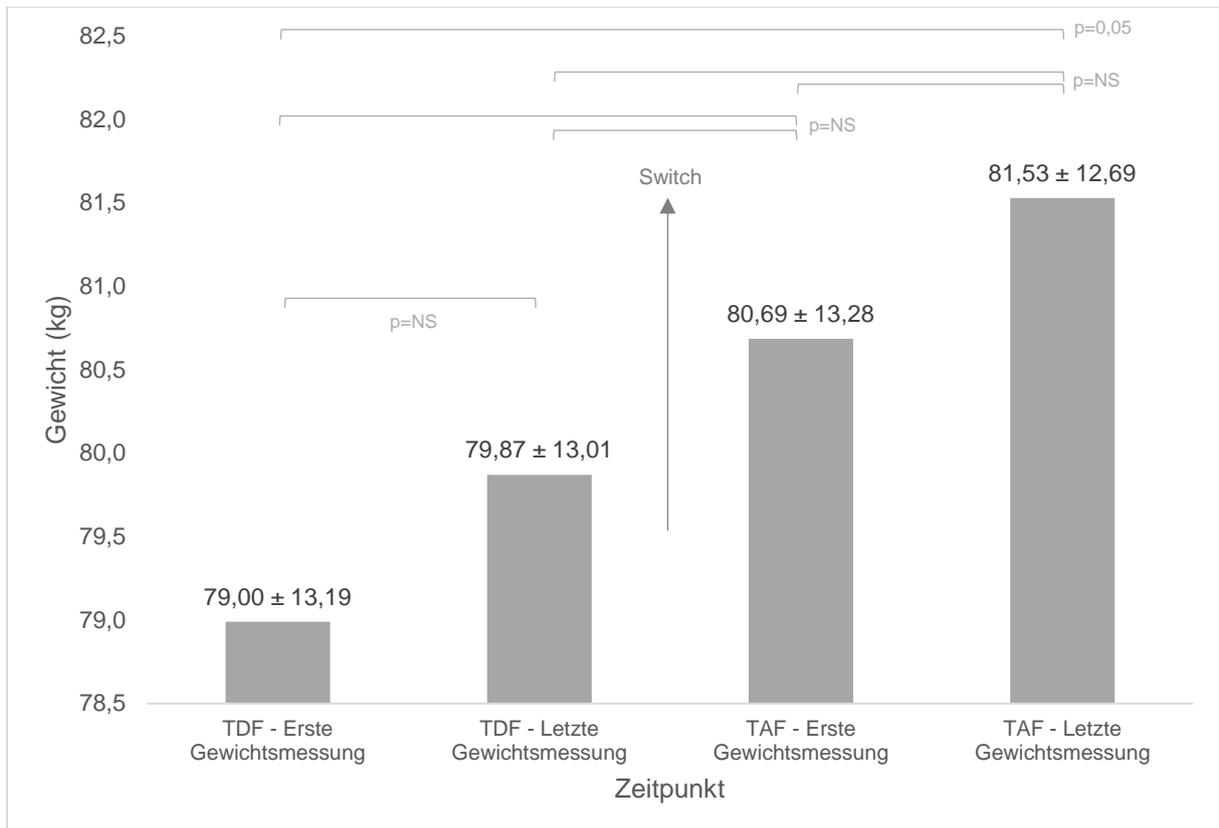
**Abbildung 3** *Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; TDF-TAF Wechselpatienten, die die dritte Wirkstoffklasse (n=108) nicht wechselten, sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in kg/m<sup>2</sup> und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg.*

Analyse auf Basis des BMI in kg/m<sup>2</sup>: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von *Timepoint* (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(1,821, 194,797) = 21,921, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,170$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,56; SD = 4,03) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,05; SD = 4,01,  $p = 0,002$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,92; SD = 4,07,  $p < 0,001$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,87; SD = 3,92) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,05; SD = 4,01,  $p < 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,92; SD = 4,07,  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung einen signifikant höheren BMI (Mittelwert = 25,87; SD = 3,92) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,56; SD = 4,03,  $p = 0,002$ ). Es gab jedoch keine statistische Signifikanz in der Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,05; SD = 4,01) gegenüber der ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,92; SD = 4,07,  $p = \text{NS}$ ).

Analyse auf Basis des Gewichts in kg: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von Timepoint (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(1,891, 202,350) = 22,272$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,172$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 78,82; SD = 14,87) ein signifikant höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,36; SD = 15,29,  $p = 0,002$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 76,94; SD = 15,41,  $p < 0,001$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,78; SD = 14,77) ein deutlich höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,36; SD = 15,29,  $p < 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 76,94; SD = 15,41,  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung ein signifikant höheres Gewicht (Mittelwert = 79,78; SD = 14,77) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 78,82; SD = 14,87,  $p = 0,002$ ). Es gab jedoch keine statistische Signifikanz in der Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 77,36; SD = 15,29) gegenüber der ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 76,94; SD = 15,41,  $p = \text{NS}$ ).

Für Patienten, die die dritte Wirkstoffklasse ( $n=21$ ) gewechselt haben, war das Modell statistisch signifikant, aber die Ergebnisse unterscheiden sich von den zuvor erhaltenen der 108 TDF-TAF Wechselpatienten die die dritte Wirkstoffklasse nicht gewechselt haben. Die letzte Gewichtsmessung unter TAF war statistisch höher als die erste Gewichtsmessung unter TDF; es wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede beobachtet.

Für TDF-TAF Wechsellpatienten, die die dritte Wirkstoffklasse (n=21) gewechselt haben, sind die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen unter Verwendung von Gewichts-/BMI-Messungen bei vier Zeitpunkten (erste und letzte auf TDF und erste und letzte auf TAF) in Abbildung 4 dargestellt.

**a****b**

**Abbildung 4** *Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; TDF-TAF Wechselpatienten, die die dritte Wirkstoffklasse ( $n=21$ ) wechselten, sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  und **b** Ergebnisse für Gewicht in  $\text{kg}$ .*

Analyse auf Basis des BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ : Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von *Timepoint* (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(2,628, 52,557) = 3,669$ ,  $p = 0,022$ ,  $\eta_p^2 = 0,155$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung einen höheren BMI (Mittelwert = 26,01; SD = 4,70) als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,74; SD = 4,52,  $p = \text{NS}$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,47; SD = 4,66,  $p = \text{NS}$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 26,27; SD = 4,42) einen höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,74; SD = 4,52,  $p = \text{NS}$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,47; SD = 4,66,  $p = 0,050$ ). Die Patienten hatten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung einen höheren BMI (Mittelwert = 26,27; SD = 4,42) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 26,01; SD = 4,70,  $p = \text{NS}$ ). Die Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,74; SD = 4,52) zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,47; SD = 4,66,  $p = \text{NS}$ ) war statistisch nicht signifikant.

Analyse auf Basis des Gewichts in kg: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von Timepoint (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(2,645, 52,910) = 3,695$ ,  $p = 0,021$ ,  $\eta_p^2 = 0,156$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 80,69; SD = 13,28) ein höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,87; SD = 13,01,  $p = \text{NS}$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,00; SD = 13,19,  $p = \text{NS}$ ) hatten. Ebenso hatten Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 81,53; SD = 12,69) ein höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,87; SD = 13,01,  $p = \text{NS}$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,00; SD = 13,19,  $p = 0,050$ ). Die Patienten hatten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung ein höheres Gewicht (Mittelwert = 81,53; SD = 12,69) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 80,69; SD = 13,28,  $p = \text{NS}$ ). Die Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,87; SD = 13,01) zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,00; SD = 13,19,  $p = \text{NS}$ ) war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4 zeigt den BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  bei den vier definierten Zeitpunkten für die gesamte TDF-TAF Wechselgruppe und die Subpopulationen von Wechsel/Nicht-Wechsel der dritten Wirkstoffklasse.

**Tabelle 4** Mittelwert und Standardabweichung der BMI Messungen in kg/m<sup>2</sup> für die Sensitivitätsanalyse der dritten Wirkstoffklasse nach Wechsel

	Alle TDF zu TAF Wechselpatienten (n=129)	Nicht-Wechsel der dritten Wirkstoffklasse (n=108)	Wechsel der dritten Wirkstoffklasse (n=21)
TDF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,01 ± 4,16	24,92 ± 4,07	25,47 ± 4,66
TDF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,16 ± 4,09	25,05 ± 4,01	25,74 ± 4,52
TAF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,63 ± 4,13	25,56 ± 4,03	26,01 ± 4,70
TAF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,94 ± 4,00	25,87 ± 3,92	26,27 ± 4,42

Tabelle 5 zeigt das Gewicht in kg bei den vier definierten Zeitpunkten für die gesamte TDF-TAF Wechselgruppe und die Subpopulationen von Wechsel/Nicht-Wechsel der dritten Wirkstoffklasse.

**Tabelle 5** Mittelwert und Standardabweichung der Gewichtsmessungen in kg für die Sensitivitätsanalyse der dritten Wirkstoffklasse nach Wechsel

	Alle TDF zu TAF Wechselpatienten (n=129)	Nicht-Wechsel der dritten Wirkstoffklasse (n=108)	Wechsel der dritten Wirkstoffklasse (n=21)
TDF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	77,28 ± 15,04	76,94 ± 15,41	79,00 ± 13,19
TDF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	77,76 ± 14,93	77,36 ± 15,29	79,87 ± 13,01
TAF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	79,13 ± 14,60	78,82 ± 14,87	80,69 ± 13,28
TAF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	80,08 ± 14,43	79,78 ± 14,78	81,53 ± 12,69

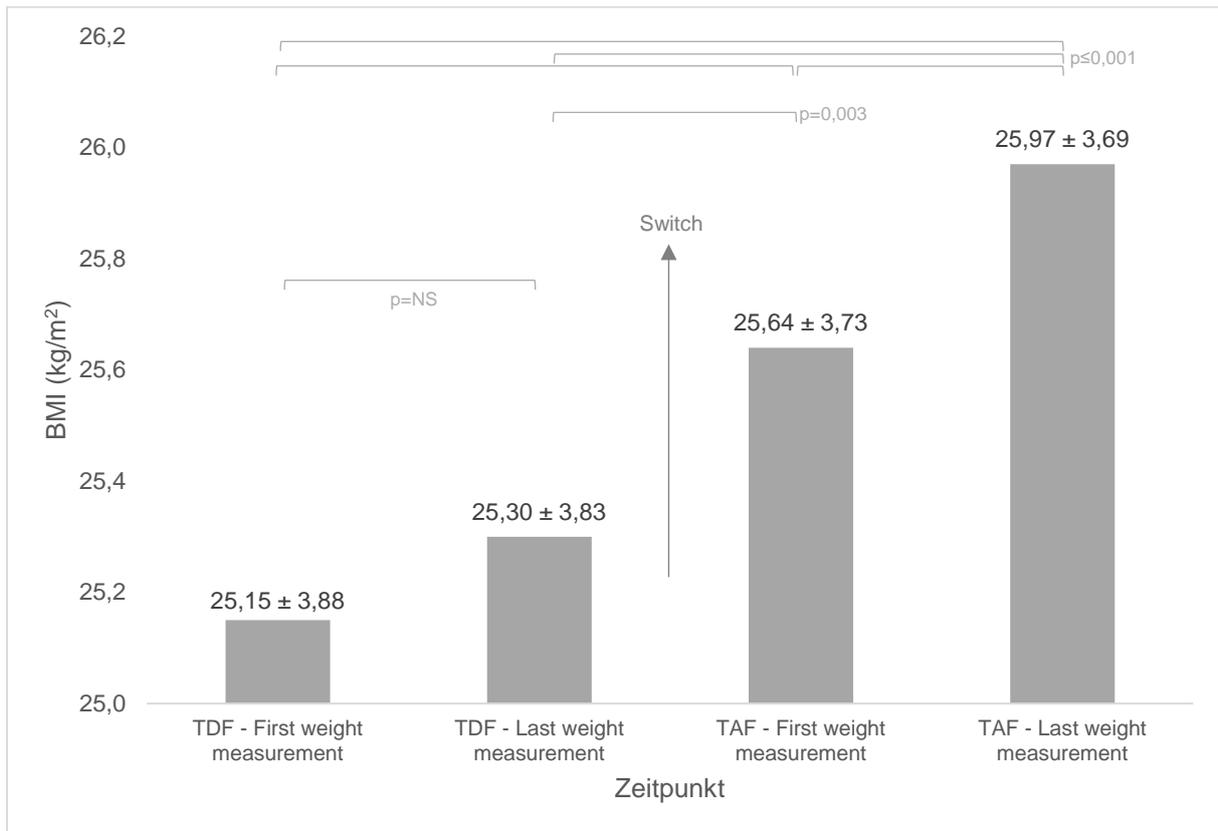
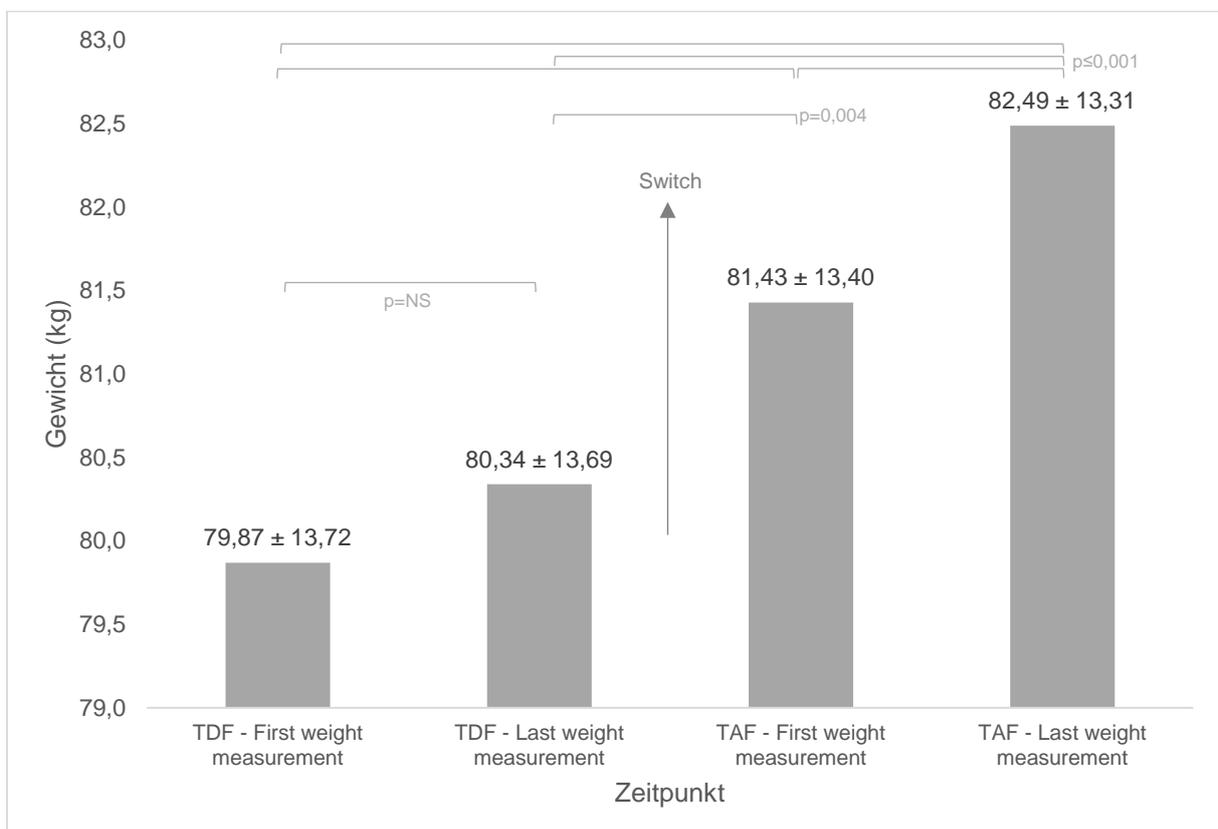
*Tabelle bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roeder, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

Weitere Sensitivitätsanalysen für Gewichtsänderungen wurden in Bezug auf das Geschlecht durchgeführt. Von den 129 TDF-TAF Wechsellpatienten waren 105 Patienten männlich und 24 Patientinnen weiblich. Innerhalb dieser Subpopulationen sind die Ergebnisse mit denen der gesamten Wechsellpatienten vergleichbar: Die statistische Signifikanz wurde für alle TAF-Zeitpunkte im Vergleich zu allen TDF-Zeitpunkten erreicht, und auch die nicht signifikante Differenz zwischen den TDF-Gewichtsmessungen blieb bestehen. Einziger Unterschied war, dass bei Frauen das Gewicht (in BMI oder kg) zwischen den zwei TAF-Zeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich war.

Es wurde also dieselbe Art der Berechnung durchgeführt, wie bereits für die Gesamtgruppe dargestellt (vergleiche Abbildung 2 und Text zu Abbildung 2). Auch diese Analyse ergab den bereits zuvor gesehenen Unterschied zwischen der Gruppe, die von TDF auf TAF wechselte und dem der Gruppe, die auf TDF verblieb. Auch hier war der Unterschied signifikant in der Wechselgruppe und nicht signifikant in der Gruppe die nicht gewechselt hatte. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse macht es unwahrscheinlich, dass das Geschlecht für das Ergebnis der Zunahme von Gewicht und BMI maßgeblich verantwortlich ist.

Für männliche TDF-TAF Wechsellpatienten (n=105) sind die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen unter Verwendung von Gewichts-/BMI-Messungen bei vier Zeitpunkten (erste und letzte auf TDF und erste und letzte auf TAF) in Abbildung 5 dargestellt.

**a****b**

**Abbildung 5** *Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; männliche TDF-TAF Wechselpatienten (n=105) sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in kg/m<sup>2</sup> und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg.*

Analyse auf Basis des BMI in kg/m<sup>2</sup>: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von *Timepoint* (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(2,195, 228,268) = 19,144$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,155$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,64; SD = 3,76) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,30; SD = 3,83,  $p = 0,03$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,15; SD = 3,88,  $p < 0,001$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,98; SD = 3,69) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,30; SD = 3,83,  $p < 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,15; SD = 3,88,  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung einen signifikant höheren BMI (Mittelwert = 25,98; SD = 3,69) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,64; SD = 3,76,  $p < 0,001$ ). Es gab jedoch keine statistische Signifikanz in der Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,30; SD = 3,83) gegenüber der ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,15; SD = 3,88,  $p = \text{NS}$ ).

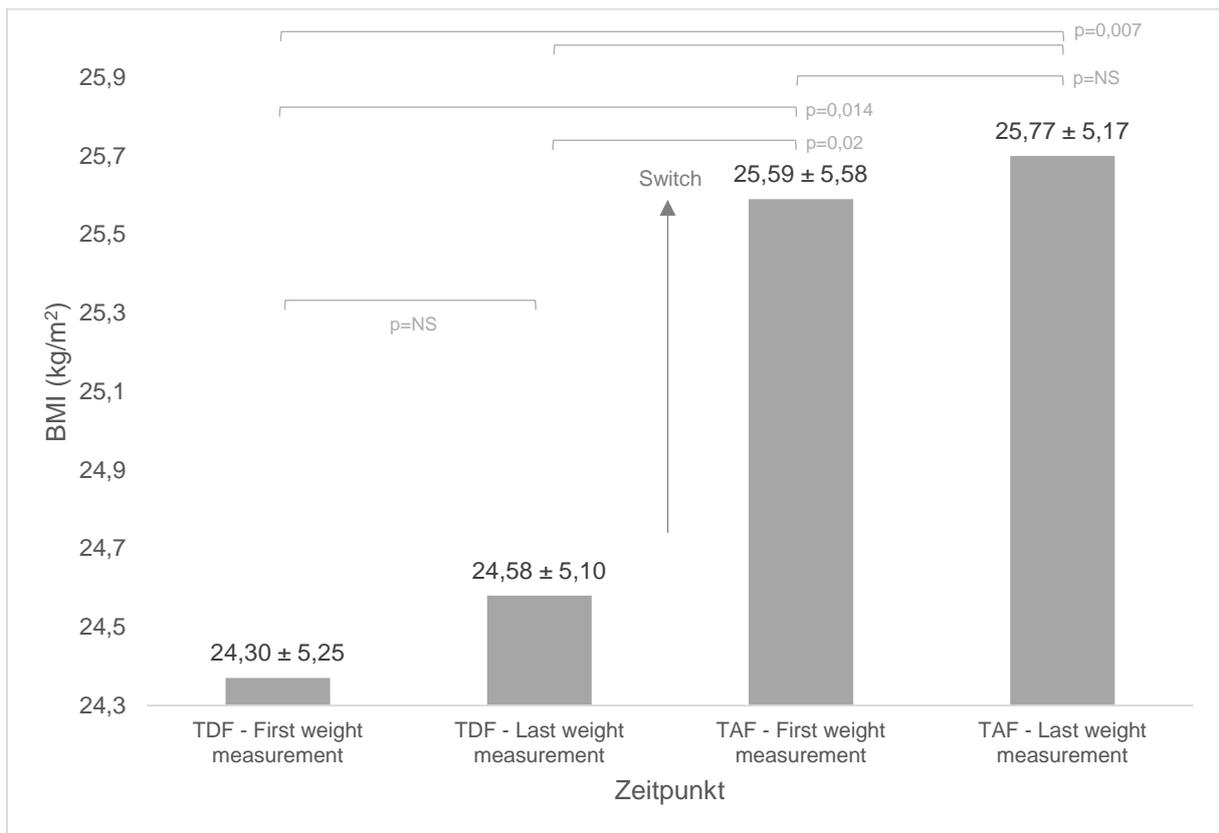
Analyse auf Basis des Gewichts in kg: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von Timepoint (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(2,173, 225,986) = 19,217$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta_p^2 = 0,156$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 81,43; SD = 13,40) ein signifikant höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 80,34; SD = 13,63,  $p = 0,004$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,86; SD = 13,72,  $p < 0,001$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 82,49; SD = 13,31) ein deutlich höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 80,34; SD = 13,69,  $p < 0,001$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,86; SD = 13,72,  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung ein signifikant höheres Gewicht (Mittelwert = 82,49; SD = 13,31) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 81,43; SD = 13,40,  $p < 0,001$ ). Es gab jedoch keine statistische Signifikanz in der Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 80,34; SD = 13,63) gegenüber der ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 79,86; SD = 13,72,  $p = \text{NS}$ ).

Für weibliche Patientinnen ( $n=24$ ) war das Modell statistisch signifikant. Die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch von den zuvor analysierten Daten der 105 männlichen TDF-TAF Wechselpatienten, da kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei TAF-Zeitpunkten beobachtet wurde.

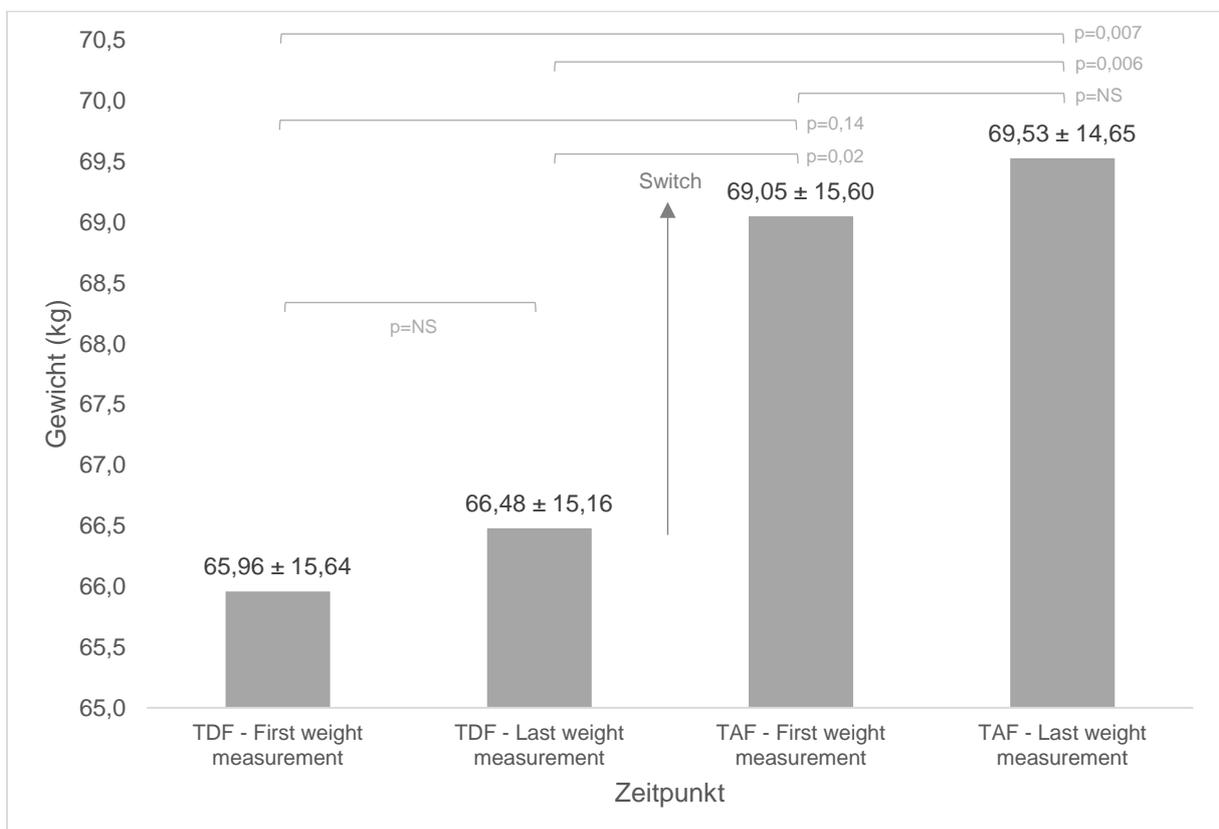
Für weibliche TDF-TAF Wechselpatientinnen ( $n=24$ ) sind die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen unter Verwendung von

Gewichts-/BMI-Messungen bei vier Zeitpunkten (erste und letzte auf TDF und erste und letzte auf TAF) in Abbildung 6 dargestellt.

**a**



**b**



**Abbildung 6** *Estimated marginal means ( $\pm$  Standardabweichung) bei Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen; weibliche TDF-TAF Wechselpatienten ( $n=24$ ) sind dargestellt; "TDF (TAF) - Erste/Letzte Gewichtsmessung" bezeichnet das erste/letzte bei der TDF (TAF) Behandlung gemessene Gewicht; **a** Ergebnisse für BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  und **b** Ergebnisse für Gewicht in kg.*

Analyse auf Basis des BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ : Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von *Timepoint* (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(1,445, 33,246) = 7,184$ ,  $p = 0.006$ ,  $\eta_p^2 = 0.238$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass die Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung einen signifikant höheren BMI (Mittelwert = 25,59; SD = 5,58) als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,58; SD = 5,10,  $p = 0,02$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,37; SD = 5,25,  $p = 0,014$ ) hatten. Ebenso hatten die Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,77; SD = 5,17) einen signifikant höheren BMI als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,58; SD = 5,10,  $p = 0,007$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,37; SD = 5,25,  $p = 0,007$ ). Die Patienten hatten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung einen höheren BMI (Mittelwert = 25,77; SD = 5,17) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 25,59; SD = 5,58,  $p = \text{NS}$ ), war aber statistisch nicht signifikant. Die Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,58; SD = 5,10) zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 24,37; SD = 5,25,  $p = \text{NS}$ ) war statistisch nicht signifikant.

Analyse auf Basis des Gewichts in kg: Die Ergebnisse des allgemeinen linearen Modells mit wiederholten Messungen zeigen, dass es einen signifikanten Haupteffekt von Timepoint (Verbleiben auf TDF oder nach dem Wechsel zu TAF) auf das Gewicht der Patienten (Greenhouse-Geisser-Korrektur  $F(1,474, 33,897) = 7,143$ ,  $p = 0.005$ ,  $\eta_p^2 = 0.237$ ) gibt. Post hoc-Tests mit der Bonferroni-Korrektur zeigen, dass Patienten bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 69,05; SD = 15,60) ein signifikant höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 66,48; SD = 15,16,  $p = 0,02$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 65,96; SD = 15,64,  $p = 0,014$ ) hatten. Ebenso hatten Patienten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 69,53; SD = 14,65) ein signifikant höheres Gewicht als bei der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 66,48; SD = 15,16,  $p = 0,006$ ) sowie im Vergleich zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 65,96; SD = 15,64,  $p = 0,007$ ). Die Patienten hatten bei der letzten TAF-Gewichtsmessung ein höheres Gewicht (Mittelwert = 69,53; SD = 14,65) als bei der ersten TAF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 69,05; SD = 15,60,  $p = \text{NS}$ ), war aber statistisch nicht signifikant. Die Differenz der letzten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 66,48; SD = 15,16) zur ersten TDF-Gewichtsmessung (Mittelwert = 65,96; SD = 15,64,  $p = \text{NS}$ ) war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 6 zeigt den BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$  bei den vier definierten Zeitpunkten für die gesamte TDF-TAF Wechselgruppe und die Subpopulationen des Geschlechts.

**Tabelle 6** Mittelwert und Standardabweichung der BMI Messungen in kg/m<sup>2</sup> für die Sensitivitätsanalyse des Geschlechts

	Alle TDF zu TAF Wechselpatienten (n=129)	Männlich (n=105)	Weiblich (n=24)
TDF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,01 ± 4,16	25,15 ± 3,88	24,37 ± 5,25
TDF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,16 ± 4,09	25,30 ± 3,83	24,58 ± 5,10
TAF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,63 ± 4,13	25,64 ± 3,73	25,59 ± 5,58
TAF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	25,94 ± 4,00	25,97 ± 3,69	25,77 ± 5,17

Tabelle 7 zeigt das Gewicht in kg bei den vier definierten Zeitpunkten für die gesamte TDF-TAF Wechselgruppe und die Subpopulationen des Geschlechts.

**Tabelle 7** Mittelwert und Standardabweichung der Gewichtsmessungen in kg für die Sensitivitätsanalyse des Geschlechts

	Alle TDF zu TAF Wechselpatienten (n=129)	Männlich (n=105)	Weiblich (n=24)
TDF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	77,28 ± 15,04	79,87 ± 13,72	65,96 ± 15,64
TDF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	77,76 ± 14,93	80,34 ± 13,69	66,48 ± 15,16
TAF - Erste Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	79,13 ±14,60	81,43 ± 13,40	69,05 ± 15,60
TAF - Letzte Gewichtsmessung, Mittelwert (SD)	80,08 ±14,43	82,49 ± 13,31	69,53 ± 14,65

## Diskussion

*Teile des folgenden Abschnitts bereits in Gomez et al. (2019) in englischer Sprache veröffentlicht:*

*Gomez, M., Seybold, U., Roider, J. et al. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. Infection (2019) 47: 95. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1227-0>*

### Diskussion der Ergebnisse

Veränderungen von Gewicht, Körper Habitus und Körper- Silhouette spielen im Zusammenhang von HIV Infektion, AIDS und Lipodystrophie in der betroffenen Gruppe HIV-Infizierter wie auch in der praktischen und wissenschaftlichen Diskussion der HIV Behandler seit Jahrzehnten eine große Rolle. Während zu Beginn der HIV-Epidemie der Gewichtsverlust bis hin zum *AIDS-Wasting* gefürchtet war, schlug seit Einführung der hoch effektiven und gut verträglichen antiretroviralen Therapien das Pendel um, hin zu einer Furcht vor Gewichtszunahme und Veränderung der Körperform im Sinn einer Lipohypertrophie beziehungsweise Fettleibigkeit. Vor diesem Hintergrund schien es wichtig, der Frage nachzugehen, die mit dem neuen Medikament TAF gemachten Beobachtungen einer Gewichtszunahme einer wissenschaftlichen Analyse standhalten.

Es wurde also eine retrospektive Analyse von Gewichtsverlauf und Body-Mass-Index durchgeführt bei Patienten die von einer TDF- zu einer TAF-haltigen Therapie zur Behandlung von HIV wechselten. Die Ergebnisse zeigen klar, dass dieser Wechsel mit einer Gewichtszunahme in signifikanter Form verbunden ist. Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische, „real-life“ Kohorte erwachsener HIV-positiver Patienten. Behandlungsdaten wurden exzerpiert von Patienten, die bis zu 2 Jahre lang beobachtet wurden. Während das Gewicht in der Patientengruppe, die eine TDF-haltige Therapieeinnahme und auf diesem Therapieregime verblieb in einem Zeitraum von 2 Jahren im Mittel nicht zunimmt (statistisch = NS; in kg: 77,28 bis 77,76,  $p = 0,442$ ), ist der Wechsel zu einer TAF-haltigen Therapie mit einem statistisch signifikant höheren durchschnittlichen Gewicht für die erste Gewichtsmessung unter TAF assoziiert (für die letzte TDF- bis zur ersten TAF-Gewichtsmessung in kg: 77,76 bis 79,13,  $p = 0,001$ ). Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass auch die letzte Gewichtsmessung im Beobachtungszeitraum unter TAF signifikant höher ist als die erste Gewichtsmessung unter TAF (in kg: 79,13 bis 80,08,  $p = 0,001$ ) und alle TDF-Messungen [13]. Dies spricht in gewisser Weise für eine kontinuierliche Zunahme des Gewichts, die möglicherweise nach dem im Studienprotokoll gewählten Zeitraum von 1 Jahr Beobachtungszeit nach dem Therapiewechsel noch anhält.

Die Tatsache, dass sich das Gewicht bei der TDF-Behandlung nicht ändert, aber stetig bei wiederholten Gewichtsmessungen unter TAF-Behandlung zunimmt, unterstützt die These, dass eine TAF-haltige Therapie nach dem Wechsel von einer TDF-haltigen Therapie mit einer Gewichtszunahme korreliert. Die klinische Relevanz der daraus resultierenden Gewichtszunahme liegt in den unklaren Auswirkungen auf allgemeine Gesundheitsparameter wie unter anderem Stoffwechselprofil und Blutdruck. Darüber hinaus könnten Patienten, die Gewichtsveränderungen bemerken, einen

Therapiewechsel verlangen, was in diesem Zusammenhang für HIV-Patienten bisher nicht empfohlen wird. [13]

Die in dieser retrospektiven Kohorte beobachteten Patienten befanden sich seit  $4,84 \pm 3,12$  Jahren auf einer stabilen TDF-haltigen Therapie, wodurch mögliche Störgrößen im Zusammenhang mit der Vorgeschichte einer TDF-Therapie oder sequentiellen Therapieänderungen, die zu möglichen Gewichtsveränderungen führen, ausgeglichen (aber nicht ausgeschlossen) wurden. Während die erste Gewichtsmessung unter TDF fast ein Jahr vor dem Wechsel zu TAF stattfand, erfolgte die erste Messung unter TAF etwa vier Monate nach dem Therapiewechsel und die letzte Messung etwa neun Monate nach dem Wechsel zu TAF, so dass aufgrund des zeitlichen Abstands die Beobachtungsmöglichkeit für erkennbare Gewichtsänderungen blieb. [13]

Um die Gewichtszunahme von 3,17 % nach 360 Tagen besser zu verstehen, ist es auch wichtig, darauf hinzuweisen, dass aufgrund der retrospektiven Betrachtung dieser Kohorte die Anzahl der Patienten zu jedem Zeitpunkt vom Tag Null bis zum Tag 360 nicht gesichert werden konnte. Bei den Patienten, die zu TAF wechselten, wurden zunächst 129 Patienten weiterhin beobachtet, wobei eine endgültige Zahl von 27 nach 360 Tagen analysiert wurde. Bei den TDF-Patienten wurden am Tag Null 241 Patienten analysiert, wobei nach 360 Tagen immer noch eine ausreichende Zahl von 129 Patienten analysiert werden konnte. Der Grund für den höheren Patientenverlust in der Nachbeobachtung bei der TAF-Analyse ist rein methodisch bedingt: Da alle Patienten im Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, hatten Patienten, die irgendwann innerhalb dieses Zeitraums zu TAF wechselten, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums eine kürzere Beobachtungszeitspanne. Allerdings sind die Unterschiede in der Gewichtsprogression nach 360 Tagen zwischen der reinen TDF

Kohorte und der TDF-TAF-Wechsel-Kohorte sehr ausgeprägt. Die klinische Signifikanz wurde in dieser Studie jedoch nicht bewertet.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie sind die deutlichen Unterschiede in den Gewichtsveränderungen zwischen Männern und Frauen. Männliche Patienten begannen mit einem Gewicht von  $79,87 \pm 13,72$  kg und wiesen zuletzt ein unter TAF erfasstes Gewicht von  $82,49 \pm 13,31$  kg auf. Das entspricht einer mittleren Gewichtszunahme von 2,62 kg oder 3,2 %. Dieses Ergebnis deckt sich mit der beobachteten mittleren Gewichtszunahme für die gesamte Wechselkohorte nach 360 Tagen von 3,17 %. Die Gewichtsmessungen der weiblichen Patientinnen wiesen zu Beginn der Beobachtungszeit ein Gewicht von  $65,96 \pm 15,64$  kg und steigerten dies auf ein zuletzt unter TAF erfasstes Gewicht von  $69,53 \pm 14,65$  kg. Das entspricht einer mittleren Gewichtszunahme von 3,57 kg oder 5,4 %. Die gleichen Unterschiede wurden bei der Analyse unter Einbezug des BMIs statt des absoluten Gewichts beobachtet. Das bedeutet, dass weibliche Patientinnen, auch wenn sie ein niedrigeres absolutes Gewicht zu Beginn der Messung aufgezeigt haben, eine höhere absolute Gewichtszunahme im gesamten Beobachtungszeitraum aufweisen als männliche Patienten. Der Prozentsatz von 5,4 % erscheint in Relation erheblich höher als die nach 360 Tagen in der Gesamtwechselkohorte gemessenen 3,17 %. Bedeutsam ist auch die Gewichtsveränderungen im Gesamtverlauf des Beobachtungszeitraums: Während bei den männlichen Patienten das Gewicht langsam aber stetig (linear) zuzunehmen scheint, sind bei den Frauen die Gewichtszunahmen vor und nach dem TDF- zu TAF-Wechsel deutlich unterschiedlich. Zwischen den beiden TAF-Auswertungen sind die Unterschiede jedoch durch die schnelle Abflachung der Kurve nicht mehr signifikant.

Auf der physiologischen Ebene könnten hormonelle Schwankungen, die nicht kontrolliert oder in dieser Studie beobachtet werden können, diesen Anstieg beeinflussen. Dies könnte auch darauf hinweisen, dass die Gewichtszunahme bei Männern sich wesentlich linearer entwickelt als bei Frauen. Aufgrund der Beschränkung des Beobachtungszeitraums auf zwei Jahre kann dieser letzte Punkt nicht weiter untersucht werden. In methodischer Hinsicht könnte dies dadurch erklärt werden, dass Frauen dazu tendieren, achtsamer ihre Gewichtsveränderungen wahrzunehmen. Sie könnten daher früher über stattgefundene oder stattfindende Gewichtsveränderungen berichten, umgekehrt könnten männliche Patienten, die deutliche Gewichtszunahmen aufweisen, dies nicht berichten, da einige von ihnen diese Situation als irrelevant interpretieren könnten. Andererseits könnte dies bei durchschnittlichen gemessenen BMI-Werten, die bei Frauen mit niedrigerem 24,x-Wertes bis zu einem höherem 25,x-Wertes beobachtet werden, auch eine „*return to health*“ bedeuten. Unter Einbezug der durchschnittlichen BMI-Werte der männlichen Patienten lässt sich die Interpretation allerdings nicht ableiten. Der Grund hierfür ist, dass das Messungsintervall von niedrigen 25,x- bis höheren 25,x-Werten zu gering ist. Da in dieser Sensitivitätsanalyse jedoch 105 männliche Patienten und nur 24 weibliche Patientinnen analysiert wurden, sind die Schlussfolgerungen mit Vorsicht zu interpretieren.

Gegenstand dieser Studie war lediglich das Gewicht in Zusammenhang mit dem BMI. Laborparametern und Stoffwechselfparameter wurden nicht ausgewertet. Der oben genannte Zusammenhang liegt aber nahe, dass es Gegenstand einer zukünftigen retrospektiven, noch besser prospektiven Studie sein sollte, beide Parameter parallel zu untersuchen und in Bezug zu setzen.

## Diskussion der Literatur

Die Menge an Literatur, die die Hypothese der Gewichtszunahme bei antiretroviralen Therapien unterstützt, ist zwar quantitativ begrenzt, steigt aber. Eine retrospektive Analyse einer brasilianischen Kohorte (n = 1.794) identifizierte Faktoren, die mit Adipositas nach Beginn der antiretroviralen Therapie assoziiert sind, einschließlich traditioneller Faktoren wie weibliches Geschlecht, aber auch HIV-spezifischer Faktoren wie fortgeschrittener HIV-Erkrankung und Verwendung von Integrase-Inhibitoren [14]. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in den Vereinigten Staaten (n=495) untersuchte über achtzehn Monate hinweg Gewichtsveränderungen nach Wechsel von einer Efavirenz- basierten zu einer Integraseinhibitor- basierten antiretroviralen Therapie. Von den 136 Patienten, die gewechselt haben, wurde eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 2,9 kg im achtzehnten Monat beobachtet, verglichen mit 0,9 kg im Durchschnitt bei Patienten, die auf der Efavirenz basierten Therapie verblieben sind. Von allen Integraseinhibitor -basierten antiretroviralen Therapien zeigten Patienten, die auf einer Dolutegravir- basierten Therapie gewechselt wurden, die größte Gewichtszunahme (5,3 kg nach achtzehn Monaten im Vergleich zur Efavirenz- basierten Therapie) [16]. Eine retrospektive Analyse einer klinischen real-world Kohorte in Frankreich (n=462) ergab für Patienten, die eine kombinierte Dolutegravir - basierte antiretrovirale Therapie einleiteten, eine mittlere Gewichtszunahme von 3 kg und eine mittlere BMI-Zunahme von 1 kg/m<sup>2</sup> nach etwa neun Monaten ( $\pm 79$  Tagen) [16]. Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Analysen zeigen große Ähnlichkeit mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit analysierte Kohorte: Eine Gewichtszunahme von 2,32 kg (oder 0,78 kg/m<sup>2</sup> BMI) von der letzten Messung vor dem Wechsel ( $33 \pm 78$  Tage vor dem Wechsel zu TAF) bis zur letzten Messung nach dem Wechsel ( $273 \pm 102$  Tage nach dem Wechsel zu TAF); dies ist etwa ein

Monat vor dem Wechsel zu etwa neun Monaten nach dem Wechsel (ein Zeitraum von etwa zehn Monaten). Die Ergebnisse der oben genannten Kohorten zeigten jedoch Gewichtszunahmen im Zusammenhang mit dem Wechsel zu oder der Initiierung einer Integraseinhibitor -basierten antiretroviralen Therapie; diese Assoziation konnte in unserer Kohorte nicht bestätigt werden, da die Subpopulation der Patienten, die zu einer INI-basierten Therapie wechselten (parallel zum Wechsel von einer TDF- zu einer TAF-basierten Therapie), eine geringere absolute Gewichtszunahme zeigte, als Patienten, die nicht die dritte Wirkstoffklasse wechselten. Die Anzahl der Patienten in dieser Subpopulation war jedoch sehr gering, so dass eine Korrelation nicht ausgeschlossen werden kann: Von 21 Patienten, die in den Sensitivitätsanalysen parallel zum Wechsel von TDF auf TAF die dritte Wirkstoffklasse wechselten, wechselten 20 Patienten auf eine INI-haltige Therapie, so dass die hier gezeigten Sensitivitätsanalysen für den Kontext des Wechsels auf ein INI-haltige Therapie mit Bedacht interpretiert werden sollen. [13]

Aus der Literatur ist bekannt, dass der Wechsel von TDF auf TAF im Rahmen der Zulassungs-Studien zur Einführung von TAF zu einer signifikanten Zunahme von Lipid-Parametern geführt hat. Leider wurde in diesen Studien nicht über den Gewichtsverlauf berichtet. Es ist naheliegend, anzunehmen das TDF und TAF unterschiedliche Eigenschaften bezüglich des Lipidmetabolismus aufweisen. Die hier gezeigten Ergebnisse zeigen, dass ein Wechsel von TDF auf TAF zur Gewichtszunahme und Zunahme des BMI führt. Parallel dazu zeigen prospektive Switch-Studien einen signifikanten Effekt auf Stoffwechselfparameter und nicht nur auf Zielparameter wie Nierenfunktion und Knochendichte.

Eine die Therapielandschaft verändernde Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Wirksamkeit von TDF- und TAF-Backbones zur HIV-Unterdrückung zu vergleichen (ohne Wechsel des dritten Wirkstoffs) [18]. Zwischen 2011 und 2014 wurden 668 Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert, die entweder weiterhin einen TDF-Backbone erhielten (330 Patienten) oder zu einem TAF-Backbone wechselten (333 Patienten). Der primäre Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit von 10% wurde im Vergleich zur Fortsetzung mit einer TDF-basierten Therapie für den virologischen Erfolg der TAF-basierten, gewechselten Therapie erreicht. Unter sonst gleichen Bedingungen empfehlen die Autoren die Umstellung auf TAF-haltige Schemata, da diese ebenso gut zur virologischen Suppression geeignet sind und gleichzeitig Vorteile hinsichtlich der Nierenparameter bieten (Erhöhung der eGFR und Reduktion der Proteinurie). Ein weiterer dargestellter Vorteil ist die Verbesserung der Knochenmineraldichte. Diese Vorteile gingen mit einem Anstieg der Nüchternfettwerte bei den Patienten einher, die von der Basislinie bis zur 48. Woche auf TAF umgestellt wurden. Bei der Gruppe der Patienten hingegen, die in der TDF-basierten Therapie verblieben, wurden keine Lipidveränderungen beobachtet. Die in der Literatur dargestellten Lipidwerte könnten ein wissenschaftlich aussagekräftiges Ergebnis der in der besprochenen Studie beobachteten Gewichtsveränderungen sein, wenn das Gewicht als Proxy für Lipidparameter verstanden werden soll. Die klinische Aussagekraft ist jedoch fragwürdig, da der Prozentsatz der Patienten, die mit einer lipidsenkenden Substanz begonnen haben, sowohl für die TDF- als auch für die TAF-basierten Therapien gleich war.

In der Summe legen die hier zitierten Arbeiten nahe, dass es auch unter Integrase-Inhibitoren wie Raltegravir und Dolutegravir zu Gewichtsveränderungen kommen kann. Methodisch muss jeweils unterschieden werden zwischen

Gewichtsveränderungen, die im Rahmen von Studien an Therapie-naiven Patienten beobachtet werden versus Studien, bei denen es sich um reine Switch-Studien handelt. Da eine antiretrovirale erst Therapie bei Therapie-naiven Patienten die Möglichkeit beinhaltet, dass eine HIV-bedingte zuvor stattgehabte Gewichtsabnahme im positiven Sinn als Therapieeffekt ausgeglichen wird, besteht hier stets die Gefahr, dass unterschiedliche Situationen miteinander verglichen werden. Bei der Gewichtszunahme im Rahmen einer erst Therapie der HIV-Infektion spricht man auch von einem „*return to normal*“. Noch in den neunziger Jahren war der Gewichtsverlauf einer retroviralen Therapiestudie Surrogat für ein positives Ansprechen und eine therapeutische Effektivität des antiviralen Therapieregimes.

Es ist zu beachten, dass die Patienten in dieser Kohorte von Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Protease-Inhibitoren zu Integrase-Inhibitoren wechseln. Wie bereits im Verlauf dieser Arbeit diskutiert, zeigen letztere robuste Daten zur Wirksamkeit bei der Anwendung als *Single-Tablet-Regimen*, das die Notwendigkeit einer weiteren Untersuchung von Gewichtsveränderungen weiter gerechtfertigt ist: Aus der Sensitivitätsanalyse zur 3. Substanzklasse nach dem Wechsel von TDF zu TAF konnte nicht festgestellt werden, dass der Wechsel zu Integrase-Inhibitoren-Therapien mit Gewichtszunahmen verbunden ist. Da das analysierte Kollektiv in dieser Sensitivitätsanalyse eine zu geringe Anzahl an Probanden hatte, sind die Schlussfolgerungen mit Vorsicht zu interpretieren.

Die in der Literatur berichteten Gewichtsveränderungen bei Integrase-Inhibitoren-Switch-Studien belegen aber relativ überzeugend, dass es beim Wechsel der antiviralen Haupt-Substanz („*third agent*“ oder Core-Substanz) einer

Dreierkombination unter Beibehaltung des Backbones zu einer signifikanten Gewichtszunahme kommt.

Im Gegensatz dazu ist die hier durchgeführte Studie erstmals ein Ansatz, indem spezifisch die Veränderung der *Backbone*-Komponente TDF hin zu TAF systematisch untersucht wurde. Die Ergebnisse zeigen klar, dass dieser Wechsel mit einer Gewichtszunahme verbunden ist. Die Sensitivitätsanalyse bezüglich der dritten Substanz zeigt, dass die Gewichtszunahme unabhängig hiervon ist. Daraus ergibt sich zusammengenommen, dass der Mechanismus der Gewichtszunahme unabhängig, anders oder komplementär zur Gewichtszunahme unter Integrase-Inhibitoren sein muss.

### Diskussion der Einschränkungen

Die Haupteinschränkung dieser Arbeit liegt in ihrem retrospektiven Design; die retrospektive Datenanalyse kann nur die Korrelation, nicht aber eine Kausalität messen. Ein monozentrisches Studiendesign kann die Präferenzen der Patienten und Klinik nicht exkludieren; die Daten wurden in der Ambulanz eines Universitätsklinikums in einer deutschen Großstadt erhoben, so dass die eingeschlossenen Patienten bestimmte spezifische Merkmale aufweisen könnten, die denjenigen, die solche Zentren konsultieren, innewohnen, z.B. eine höhere Komplexität des Krankheitsbildes der Patienten. Darüber hinaus werden mögliche Störfaktoren wie Rauchen, Bewegung und Essgewohnheiten in der *real-world setting* nicht kontrolliert und könnten das Gewicht wesentlich beeinflussen. Die Kohorte gilt dennoch als repräsentativ für das lokale Umfeld [13]. Darüber hinaus ist festzustellen, dass ein sehr großer

Einzugsbereich von 300 km Durchmesser dazu führt, nicht nur Stadt- oder Vorstadt-Bevölkerung in die Kohorte eingeschlossen zu haben. Ein weiterer möglicher Vorteil des monozentrischen Ansatzes ist eine höhere Homogenität des Behandlungsansatzes und der Behandlung Qualität.

Zigarettenrauchen ist ein bekannter Einfluss-Faktor auf das Körpergewicht. Daten über das Rauchverhalten lagen in der vorliegenden Kohorte nicht in ausreichender Form vor. Der Raucherstatus mag eine mögliche Verzerrung der Daten ergeben. Zum zusätzlichen Einfluss dieses Faktors bedürfte es der Klärung durch eine prospektive Studie. Es ist bekannt, dass die Raucherentwöhnung zu Gewichtszunahmen führt, die denen in dieser Kohorte ähnlich sind [17], jedoch beinhalten die Patientenakten keine gültigen beziehungsweise ausreichenden Daten über die Raucherentwöhnung oder gar genaue Informationen über Änderungen des Rauchverhaltens. Darüber hinaus hätte die Zahl der Patienten, deren Rauchgewohnheiten nicht gemeldet wurden (15,5%-25%), eine mögliche Analyse auf der Grundlage dieses Parameters für diese Kohorte verzerrt. Die Heterogenität des Rauchverhaltens dürfte jedoch einen geringen Einfluss auf das Gewicht dieser Kohorte haben. [13]

Es gab auch keine klare Systematik in der zeitlichen Staffelung der Gewichtsmessung bei Patienten, so dass der Mangel an dokumentierten Gewichtsmessungen in einigen Patientenakten signifikant mit dem Gewicht zusammenhängen könnte. 42 Prozent der Patienten, die während des Beobachtungszeitraums die Therapie gewechselt haben, erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in diese Studie einbezogen. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass für die restlichen 58 Prozent der Patienten ohne dokumentierte Gewichtsmessung das Gewicht nicht ermittelt wurde, da eine subjektive Gewichtszunahme nicht beobachtet wurde. Diese Verzerrung würde die Ergebnisse

dieser Arbeit überschätzen. Darüber hinaus erfüllten nur 16 Prozent aller Patienten, die auf TDF verblieben waren, die Einschlusskriterien und wurden in die Studie einbezogen, so dass eine Mehrheit der Patienten, die nicht gewechselt hatten, nicht bewertet werden konnte. Dies stellt eine mögliche Verzerrung dar, die das retrospektive Design dieser Studie nicht aufklären kann. [13]

Es war nicht nur unklar, warum einige Patienten ihre Gewichtsmessungen aufgezeichnet haben und andere nicht, die Arbeit mit drei verschiedenen Informationsquellen erschwerte die Datenextraktion und war in vielen Fällen irreführend, denn in verschiedenen Datenbanken wurden unterschiedliche Daten für die Therapieentscheidungen gefunden. Wenn möglich, wurden diese Unterschiede bei den Medikamentenrezepten überprüft, um die Gültigkeit der Daten zu bestätigen.

Eine damit verbundene Einschränkung der Dokumentationsverzerrung war die unterschiedliche quantitative Aufzeichnung in den Patientenakten. Obwohl die Dokumentationen an sich von hoher Qualität waren, wurden die verschiedenen Dokumentations-Ansätze der unterschiedlichen Ärzte deutlich, da einige Ärzte das Gewicht häufiger dokumentierten als andere. Das kann auch an der Einrichtung liegen: Im Beobachtungszeitraum hatten nicht alle Untersuchungsräume kalibrierte Messgeräte; dies wurde bereits in der Klinik gemeldet und adressiert.

Der Grund für den Wechsel von TDF zu TAF bei den untersuchten Patienten ist eine relevante Frage, die im Sinn einer systematischen Untersuchung unbeantwortet bleibt. Wie bereits beschrieben, wurde TAF im November 2015 im Rahmen eines *Single-Tablet-Regimes* erstmals für den Einsatz in Deutschland zugelassen, so dass die hohe Anzahl an Patienten, die in den folgenden Monaten von TDF auf TAF umgestellt

wurden, auf die Verfügbarkeit des Medikaments im deutschen Gesundheitssystem zurückzuführen ist, da es die Vereinfachung der Medikamenteneinnahme ermöglichte. Die tatsächlichen Gründe für den Therapiewechsel sind in dieser Arbeit jedoch nicht für jeden Patienten Einzelnen dokumentiert und konnten demzufolge nicht zugeordnet, analysiert und diskutiert werden. [13]

Gründe, die mit der Verfügbarkeit von Medikamenten, aber auch mit der Erstattung der Medikamente im deutschen Gesundheitssystem assoziiert sind, können sich auf das Verschreibungsverhalten der behandelnden Ärzte auswirken, sind aber außerhalb des Studienbereichs dieser Arbeit. [13]

## Fazit

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass das Gewicht bei einem Wechsel der HIV-Behandlungstherapie in der allgemeinen HIV-infizierten Bevölkerung beeinflusst werden könnte; der pathophysiologische Mechanismus bleibt dennoch unklar. Statistisch korreliert eine Gewichtszunahme mit dem Wechsel von einer TDF- zu einer TAF-basierten Therapie, es konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderungen und dem Wechsel zu einer Integraseinhibitor- basierten Therapie bewiesen werden (im Gegensatz zu der diesbezüglich verfügbaren Literatur).

[13]

Mit zunehmender Wirksamkeit und Sicherheit der Therapien verlagern sich die Therapie-Entscheidungskriterien auf andere Aspekte der Patienten mit einer HIV-Infektion, die die langfristige Gesundheit hervorheben. Falls das Gewicht als Indikator für den gesamten Stoffwechselstatus dienen sollte, müssen mögliche Komorbiditäten, unter denen diese Patienten im fortgeschrittenen Alter leiden könnten, sorgfältig beachtet werden. [13]

Prospektive, kontrollierte Studien sind notwendig, um eine Kausalität und eine systematische Kontrolle für bekannte und nicht identifizierte Störfaktoren herauszuarbeiten. [13]

## **Einhaltung ethischer Standards**

**Ethische Genehmigung:** Diese Studie wurde von der "Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität München" (Projekt Nr. 17-602) genehmigt.

## Literatur

1. Lee, W.A., et al., *Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005. **49**(5): p. 1898-906.
2. *EPAR summary for the public, Genvoya: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide*. 2015, European Medicines Agency. p. 1-3.
3. Sax, P.E., et al., *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials*. *Lancet*, 2015. **385**(9987): p. 2606-15.
4. Arribas, J.R., et al., *Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2017. **75**(2): p. 211-218.
5. Post, F.A., et al., *Efficacy and safety of emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) vs. emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) as a backbone for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: subgroup analysis by third agent of a randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial*. *HIV Clin Trials*, 2017. **18**(3): p. 135-140.
6. Orkin, C., et al., *Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study*. *The Lancet HIV*, 2017. **4**(5): p. e195-e204.

7. Gotham, D., A. Hill, and A.L. Pozniak, *Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: tenofovir alafenamide*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017. **12**(4): p. 324-333.
8. Wang, H., et al., *The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(41): p. e5146.
9. Gibson, A.K., et al., *Tenofovir Alafenamide*. *Ann Pharmacother*, 2016. **50**(11): p. 942-952.
10. Saag, M.S., et al., *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel*. *JAMA*, 2018. **320**(4): p. 379-396.
11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents *Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV*. 2018. i-O24.
12. *EACS Guidelines version 9.0, October 2017*. 2017. 102.
13. Gomez, M., et al., *A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015-2017*. *Infection*, 2019. **47**(1): p. 95-102.
14. Baumgarten, A., et al., *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion*. 2017.
15. Bakal, D., et al., *Obesity Following Antiretroviral Therapy (ART) Initiation is Common and Influenced by Both Traditional and HIV-/ART-Specific Risk Factors*, in *OFID*. 2017.

16. Norwood, J., et al., *Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2017. **76**(5): p. 527-531.
17. Menard, A., et al., *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?* AIDS, 2017. **31**(10): p. 1499-1500.
18. Gallant, J.E., et al., *Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial.* The Lancet HIV, 2016. **3**(4): p. e158-e165.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Mario Alberto Gomez Camacho, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Eine retrospektive Analyse der Gewichtsveränderungen bei HIV-positiven Patienten, die von einer Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF) zu einer Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF)-haltigen Therapie in einer deutschen Universitätsklinik im Zeitraum 2015-2017 wechseln.**

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.

Teile dieser Dissertation wurden an folgende Publikationsorgane zur Veröffentlichung eingereicht und angenommen:

Infektion - A Journal of Infectious Diseases (Springer)

Köln, 02.07.2021

---

Ort, Datum

Mario Alberto Gomez Camacho

---

Unterschrift Doktorand