

Aus der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin
Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Michael Hölscher- von Lovenberg

Evaluation eines virologischen Therapie-Monitoring-Algorithmus und Identifikation
medikamenten-assoziiertes Resistenzmuster bei HIV-infizierten Personen unter
antiretroviraler Therapie im Rahmen der ALISA-Kohortenstudie am Mbeya Zonal Referral
Hospital in Mbeya, Tansania

Dissertation

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

vorgelegt von

Tassilo Burger

aus München

im Jahr 2021

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Hölscher- von Lovenberg

1. Mitberichterstatter: PD Dr. Ulrich Seybold

2. Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva Grill

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Arne Kroidl

Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
Einleitung	11
<i>HIV</i>	11
<i>Epidemiologie</i>	12
<i>Antiretrovirale Therapie</i>	13
<i>Antiretrovirale Therapie unter ressourcen-limitierten Aspekten</i>	14
<i>Therapieversagen bei PatientInnen unter Erstlinien-ART</i>	14
<i>Monitoring einer antiretroviralen Therapie</i>	15
<i>Therapieversagen bei PatientInnen unter Zweitlinien-ART</i>	15
<i>ALISA-Studie</i>	16
Methodik.....	18
<i>Ziele und Erwartungshorizont</i>	18
<i>Studiensetting</i>	18
<i>Rekrutierung und Studieneinschluss</i>	19
<i>Studienablauf</i>	20
<i>Studienendpunkte</i>	22
<i>Statistische Auswertung</i>	23
Ergebnisse	24
<i>Rekrutierung</i>	24
<i>Basisdemographische Daten der PatientInnen unter Erstlinien-Therapie</i>	25
<i>Virologisches Therapieversagen bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie</i>	28
<i>Evaluation des Screening-Algorithmus</i>	29
<i>Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen</i>	30
<i>Genotypische Resistenztestungen</i>	33
<i>Basisdemographische Daten bei PatientInnen mit Zweitlinien-Therapie</i>	36
<i>Virologisches Therapieversagen bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie</i>	38
<i>Genotypische Resistenztestungen bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie</i>	40

Diskussion	42
<i>Virologischer Therapieerfolg bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie</i>	<i>42</i>
<i>Re-Suppression nach Adhärenz-Beratung</i>	<i>43</i>
<i>Therapieadhärenz.....</i>	<i>43</i>
<i>Evaluation des WHO-Screening-Algorithmus</i>	<i>45</i>
<i>Risikofaktoren-Analyse</i>	<i>46</i>
<i>Arzneimittelresistenzen bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie.....</i>	<i>47</i>
<i>Therapieerfolg bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie</i>	<i>48</i>
<i>Arzneimittelresistenzmutationen von PatientInnen mit Zweitlinien-Therapie.....</i>	<i>50</i>
<i>Limitationen</i>	<i>51</i>
Zusammenfassung und Ausblick	53
Literaturverzeichnis.....	56
Anhang.....	60
Danksagung	63
Affidavit.....	64
Publikationsliste	65

Zusammenfassung

Das HI-Virus stellt mit weltweit etwa 38,0 Millionen HIV-infizierten Menschen im Jahr 2019 Gesundheitssysteme vor allem in ressourcen-limitierten Settings vor große Herausforderungen, insbesondere im Hinblick auf die Umsetzung der 90-90-90-Ziele der WHO.

Die vorliegende Arbeit eruiert im Rahmen der deskriptiven ALISA-Studie die operationelle Machbarkeit des WHO-Screening-Algorithmus zur virologischen Überwachung einer antiretroviralen Therapie und analysiert Prävalenzen und Ursachen eines virologischen Therapieversagens in einer repräsentativen Population eines Care and Treatment Center (CTC) für HIV-PatientInnen in Mbeya, Tansania. Basierend auf retro- und prospektiv erhobenen Daten werden PatientInnen mit einem Therapieversagen auf Erstlinien-Therapie mit der im Rahmen der Studie erfolgten Umstellung auf eine Anschlusstherapie, als auch PatientInnen mit bereits länger bestehender Zweitlinien-ART hinsichtlich eines langfristigen Therapieerfolgs untersucht.

Ein virologisches Therapieversagen (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) zeigte sich bei 58/356 (16,3%) der PatientInnen unter Erstlinien-ART und eine Re-Suppression (HIV-RNA <1000 Kopien/ml) in 10% der Fälle nach erfolgter intensiver Adhärenzberatung. Eine Bestätigung des Therapieversagens fand sich in 45/58 Fällen (77,5%). Die ermittelten Zeiträume zwischen den einzelnen Prozeduren wichen teilweise deutlich von den im WHO-Screening-Algorithmus definierten Vorgaben mit Verzögerungen bis zu mehreren Monaten ab. Virologisches Therapieversagen war assoziiert mit jüngerem Alter, niedrigen oder abnehmenden CD4-Zellzahlen, dem Vorliegen eines immunologischen Therapieversagens und mit der in einem Fragebogen bzw. der visuellen Analog-Skala (VAS) erhobenen Therapieadhärenz. Bei 2/3 der PatientInnen mit bestätigtem Therapieversagen unter Erstlinien-Therapie konnten multiple hochgradige Resistenzen gegenüber NRTI/NNRTI identifiziert werden. Bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie konnte bei Studieneinschluss in 16,6% der Fälle ein virologisches Therapieversagen (HIV-RNA > 1000 Kopien/ml) nachgewiesen werden. Die Analyse des langfristigen Therapieerfolgs zeigte unter datentechnisch eingeschränkter Beurteilbarkeit konstante Therapieversagensraten von ca. 13% nach Beginn einer Zweitlinien-ART. In Einzelfällen konnten hochgradige Multiresistenzmuster gegen alle verfügbaren Arzneimittelgruppen identifiziert werden.

Die Daten der ALISA-Studie zeigen neben den vorrangig deskriptiven Erkenntnissen in der untersuchten Region die Umsetzbarkeit eines langfristigen Therapieerfolgs für den Großteil der PatientInnen sowie jedoch auch die infrastrukturellen Herausforderungen, die mit der Überwachung einer antiretroviralen Therapie einhergehen. Die Ergebnisse unterstützen die Empfehlungen zur Etablierung eines regelmäßigen virologischen Therapie-Monitorings auch unter ressourcen-limitierten Bedingungen (optimaler Weise POC-Testsysteme), selektive Resistenzanalysen für PatientInnen mit virologischem Therapieversagen und die breite Verfügbarkeit von Anschlusstherapie, um die WHO 90-90-90-Ziele zu erreichen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion mit Angabe der CD4-Zellzahl / Viruslast, übernommen von www.hivbuch.de 12

Abbildung 2: Darstellung des Screening-Algorithmus der ALISA-Studie: PatientInnen mit HIV-Infektion auf Erstlinien-Therapie mit entsprechenden Hinweisen auf ein Therapieversagen erhielten zum Zeitpunkt „Monat 0“ einen Screening-Test. Bei hier erhöhter Viruslast (HIV-RNA >1000 Kopien/ml), erfolgte eine ausführliche Beratung zur Therapieadhärenz in „Monat 1“, und die laborchemische Kontrolle in „Monat 2“. Bei hier erneut erhöhter Viruslast (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) erfolgte die Umstellung der Therapiekombination und der Einschluss in die ALISA-Studie..... 20

Abbildung 3: Studienablauf der ALISA-Studie sowie Überblick über die Screening-/Studienpopulation mit entsprechender Anzahl der Probandinnen/Studienteilnehmerinnen 24

Abbildung 4: **(a)** Ergebnisse des virologischen Screeningtests der PatientInnen auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie (N=356) und **(b)** Anzahl der PatientInnen und Ergebnisse des nach durchgeführtem, ausführlichem Adhärenzberatungsgespräch erfolgten Bestätigungstests eines potenziellen virologischen Therapieversagens (N= 58) 28

Abbildung 5: **(a)** Darstellung der Zeitintervalle zwischen erstem virologischen Screeningtest und anschließendem Bestätigungstest auf virologisches Therapieversagen bei PatientInnen mit HIV-Infektion auf Erstlinien-Therapie, die am Screeningverfahren der ALISA-Studie teilnahmen (N=58); sowie **(b)** Darstellung des Zeitintervalls zwischen erstem virologischen Screeningtest und im Verlauf erfolgter Umstellung auf eine antiretrovirale Zweitlinien-Therapie bei den PatientInnen mit bestätigtem virologischem Therapieversagen (N=45); 30

Abbildung 6: Verfügbarkeit (absolut) von Viruslastmessungen und Viruslast-Ergebnisse (HIV-RNA i.S.) von HIV-PatientInnen auf antiretroviraler Zweitlinien-Therapie über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Beginn der Zweitlinien-Therapie am MZRH CTC, Mbeya; virologisches Versagen definiert als HIV-RNA >1000 Kopien/ml, unvollständige Virussuppression als HIV-RNA >50-1000 Kopien/ml, vollständige Virussuppression als HIV-RNA <50 Kopien/ml 39

Abbildung 7: Verfügbarkeit (prozentual) von Viruslastmessungen und Viruslast-Ergebnisse (HIV-RNA i.S.) von HIV-PatientInnen auf antiretroviraler Zweitlinien -Therapie über einen Zeitraum von 6.5 Jahren nach Beginn der Zweitlinien-Therapie am MZRH CTC, Mbeya; virologisches Versagen definiert als HIV-RNA >1000 Kopien/ml, unvollständige Virussuppression als HIV-RNA >50-1000 Kopien/ml, vollständige Virussuppression als HIV-RNA <50 Kopien/ml 39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Basisdemographische Daten (Geschlecht, Alter), HIV-Status (WHO Stage, CD4-Zellzahl, Immunologisches Therapieversagen) und therapie-bezogene Daten (ART-Kombination, Jahre auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie, Therapieadhärenz) der PatientInnen mit HIV-Infektion unter Erstlinien-Therapie im ALISA-Screening-Verfahren..... 27

Tabelle 2: Darstellung von Risikofaktoren mit virologischem Therapieversagen (>1000 Kopien/ml) von PatientInnen mit antiretroviraler „first-line“-Therapie (N=356) 32

Tabelle 3: Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung mit Subtyp, Mutations- and Medikamentenresistenz-Spezifizierung für PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie, N=30 35

Tabelle 4: Basisdemographische Daten (Geschlecht, Alter), HIV-Status (WHO Stage, Virologisches /Immunologisches Therapieversagen) und therapie-bezogene Daten (ART-Kombination, Therapiedauer) bei PatientInnen mit HIV-Infektion unter Zweitlinien-Therapie (N=136), Daten sind als Anzahl (%) oder Median (Intervall) dargestellt 37

Tabelle 6: Genotypische Resistenzprofile für ausgewählte PatientInnen (N=6) auf Zweitlinien-Therapie mit Nachweis eines virologischen Therapieversagens (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) zu verschiedenen Zeitpunkten während der 2-jährigen ALISA-Studie 41

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT)
ANRS	French National Agency of Research on AIDS and Hepatitis
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AZT	Zidovudin
CAP	College of American Pathologists
CRF	Case Report Form
CTC	Care and Treatment Center
d4T	Stavudin
DAIDS	Division of AIDS, U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases
DDI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
GRT	Genotypischer Resistenz-Test
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
KI	Konfidenzintervall
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität Munich
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
MMRC	Mbeya Medical Research Center, Tanzania
MZRH	Mbeya Zonal Referral Hospital
NACP	National AIDS Control Programme
NHL-QATC	National Health Laboratory – Quality and Treatment Center
NIMR	National Institute for Medical Research, Tanzania
NNRTI	Nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
POC	Point-of-Care (-Testsysteme)
RNA	Ribonukleinsäure

SQL	Structured Query Language (Datenbanksprache)
TAM	Thymidin-Analogon-Mutation
TDF	Tenofovir
UDP	Uridin-5'-diphosphat
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analog-Skala
WHO	World Health Organization

Einleitung

HIV

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren.¹ HIV-1 wurde – nachdem erstmalig als klinisch diagnostizierte Entität im Jahr 1981 beschrieben – im Jahr 1983 von Montagnier/Barre-Sinoussi und Gallo (Publikation im Fachmagazin *Science*) identifiziert.^{2,3} Die Übertragung des Virus erfolgt durch Blut und andere infektiöse Körperflüssigkeiten (Sperma, Vaginalsekret, Darmschleimhaut), vorrangig jedoch durch ungeschützte Sexualkontakte. Vertikale Infektionen sind während der Geburt bzw. durch Stillen möglich.⁴

Bereits 1984 wurde das auf den Zielzellen (ca. 60% aller T-Lymphozyten, T-Zellvorläuferzellen, Monozyten, Makrophagen, Eosinophile, dendritische Zellen und Mikrogliazellen) vorkommende Glykoprotein CD4 als primärer und notwendiger Rezeptor für den Viruseintritt identifiziert. Der Membranfusion und dem „Uncoating“ des HIV-Virions folgt die Umwandlung viraler RNA in provirale DNA in der Zielzelle mittels der im Virion vorhandenen Reversen Transkriptase. Nach der Integration der proviralen DNA in den Zellkern durch das ebenfalls virale Enzym Integrase erfolgt die Virusreplikation und -freisetzung.¹

Der akute Verlauf einer HIV-Infektion geht nach ca. 3-6 Wochen Inkubationszeit häufig mit vorübergehenden grippeähnlichen Symptomen wie unklarem Fieber, Arthralgien, makulopapulösem Hautausschlag, oralen Ulzera und Lymphadenopathie einher. In der akuten Infektion kommt es zu einer ausgeprägten Virämie, während die CD4-Zellzahl deutlich abfällt und unbehandelt nur selten wieder die Ausgangswerte wie vor der Infektion erreicht. Durch eine Immunantwort oder den Verlust virusreplizierender Zellen kommt es nach einigen Wochen häufig zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl und rückläufigen Werten der Viruslast.¹ Es folgt eine chronische, meist asymptomatische Phase der Infektion, welche mehrere Jahre andauern kann. Bei kontinuierlicher Abnahme der CD4-Zellzahl und zunehmender Viruslast kommt es zur Störung der zellulären Immunabwehr mit gehäuften opportunistischen Infektionen und schließlich zum Krankheitsstadium des „acquired immunodeficiency syndrome“ (AIDS), das ohne antiretrovirale Therapie zum Tod führt (Abbildung 1).¹

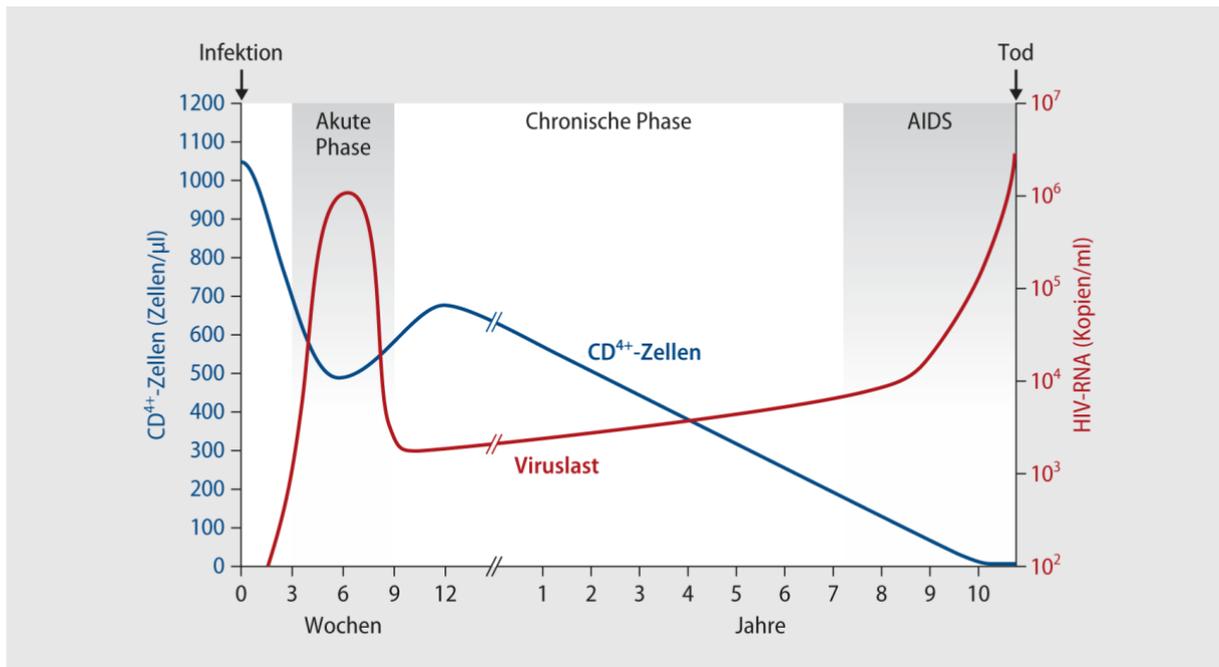


Abbildung 1: Der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion mit Angabe der CD4-Zellzahl / Viruslast, übernommen von www.hivbuch.de

Epidemiologie

Im Jahr 2019 waren gemäß der globalen UN-AIDS-Statistik weltweit etwa 38,0 Millionen Menschen mit dem humanen Immundefekt-Virus (HIV) infiziert, hiervon leben circa 25,6 Millionen (67%) in Ost-, Süd-, West- und Zentral-Afrika.⁵ In den letzten Jahren erfolgte eine rasche Implementation und Ausweitung antiretroviraler Therapieprogramme in Afrika südlich der Sahara, welche mit einer signifikanten Verbesserung der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität einhergeht.^{6,7} Im Jahr 2014 rief UNAIDS – das AIDS-Programm der Vereinten Nationen – weltweit die 90-90-90-Ziele aus, die beinhalten, dass bis zum Jahr 2020 90% der HIV-Infizierten eine HIV-Diagnose erhalten, 90% der Menschen mit HIV-Diagnose Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART) haben und 90% der Personen mit HIV-Therapie eine supprimierte Viruslast unter der Nachweisgrenze aufweisen.⁸ Entsprechend wurde für 2016 berichtet, dass weltweit bei 77% der Menschen mit bekannter HIV-Infektion eine ART initiiert wurde und sich bei 82% der behandelten Personen eine Suppression der Viruslast zeigte, doch differierten diese Zahlen hierbei je nach Region und/oder Land.⁹ In Tansania lag die gemeldete, nationale HIV-Prävalenz bei Erwachsenen im Jahr 2016 bei ca. 5%, wobei es innerhalb Tansanias in den 31 Verwaltungsregionen deutliche Unterschiede zwischen den Prävalenzen gibt. Die

Region Mbeya wies mit 9,3% die dritthöchste Quote aller HIV-Erkrankungen in Tansania im Jahr 2016/2017 auf. Bei den aktuell geschätzten 1,4 Millionen TansanierInnen, die mit einer HIV-Infektion leb(t)en, wurde der Anteil der Personen mit Suppression des HI-Virus auf etwa die Hälfte (52%) geschätzt.¹⁰

Antiretrovirale Therapie

Während in Europa und den USA sich bereits Mitte der 1990'er Jahre erste Erfolge in der Therapie HIV-infizierter PatientInnen abzeichneten und 1996 erstmals der Begriff der „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) eingeführt wurde, war zu dieser Zeit eine breite Verfügbarkeit der wenigen Medikamente in damals noch als „Entwicklungsländern“ bezeichneten Regionen der Welt nicht vorstellbar.¹ Erste Preisreduktionen der antiretroviralen Medikamente konnten durch Verhandlungen mit den produzierenden pharmazeutischen Unternehmen im Rahmen der UNAIDS-WHO „accelerating access initiative“ im Jahr 2000 erreicht werden. Unter Mithilfe der „AIDS initiative“ der Clinton Foundation kam es 2002 zum strukturellen Ausbau der generischen Medikamentenproduktion und Sicherstellung der weltweiten Verfügbarkeit.¹¹ Im Jahr 2004 konnte in Tansania erstmals ein landesweites HIV-Therapieprogramm etabliert werden, das vorrangig durch den – bereits ein Jahr zuvor weltweit aktivierten – „U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief“ (PEPFAR) finanziert und durch das tansanische Gesundheitsministerium mit Unterstützung des „U.S. Military Walter Reed HIV Programme“ umgesetzt wurde.¹² Die Breitenverfügbarkeit der antiretroviralen Therapie mit Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Zidovudin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Emtricitabin, Didanosin), Nicht-Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Nevirapin, Efavirenz) und im weiteren Verlauf Protease-Inhibitoren (Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir/Ritonavir) führte zu ersten sichtbaren Erfolgen im ersten Jahrzehnt des neuen Jahrtausends.¹³⁻¹⁵ Im Jahr 2012 waren in Tansania (und in anderen Ländern des globalen Südens) zwei konsekutive Standard-Therapiekombinationen verfügbar, wodurch sich die Begriffe einer Erstlinien-Therapie – zumeist als Kombination zweier NRTI und eines NNRTI – und einer Anschlusstherapie – zumeist als Kombination zweier NRTI und eines PI – prägten.^{12,16}

Antiretrovirale Therapie unter ressourcen-limitierten Aspekten

Die antiretrovirale Therapie basiert – im Gegensatz zum beispielsweise deutschen individualisierten Modell mit einer an das Resistenzprofil angepassten Therapie – im ressourcen-limitierten Setting zumeist auf einem empirischen Ansatz. Eine erfolgreiche, langfristige Umsetzung einer antiretroviralen HIV-Therapie hängt – gerade in Ländern des globalen Südens – von mehreren, teilweise komplexen Faktoren ab. Diese beinhalten die Verfügbarkeit von funktionierenden, personell, technisch und finanziell ausgestatteten Institutionen des Gesundheitssystems, die Verfügbarkeit von Medikamenten, die Bindung der Gesellschaft und der PatientInnen an die entsprechenden Einrichtungen und die persönlichen Voraussetzungen zur Einhaltung der Therapie über einen langfristigen Zeitraum.¹⁷ Häufig erwähnte Ursachen für Komplikationen stellen eine mangelnde Therapieadhärenz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antiretroviralen Therapie und Verlust der Wirksamkeit der Medikation aufgrund von Resistenzmutationen dar.¹⁸⁻²¹ Ein Therapieversagen bei PatientInnen unter antiretroviraler Erstlinien-Therapie („first-line“-Therapie) wird daher oft beobachtet. Dies macht die zunehmende Ausweitung von Anschlusstherapien (Zweitlinien- („second-line“)- / Drittlinien- („third line“)-Therapien, etc.) mit beispielsweise geboosterten Protease-Inhibitoren (zumeist Lopinavir/Ritonavir und Atazanavir/Ritonavir) erforderlich. Anhand mathematischer Modellrechnungen wird vermutet, dass bis 2030 ca. 0,8 – 4,6 Millionen PatientInnen mit HIV-Infektion eine Zweitlinien-Therapie benötigen werden.²²

Therapieversagen bei PatientInnen unter Erstlinien-ART

Aufgrund politisch, technisch oder finanziell beschränkter Ressourcen erfolgte eine regelmäßige Überwachung der Virusreplikation nur in seltenen Fällen und die Identifikation eines Therapieversagens fußte daher zumeist auf immunologischen und/oder klinischen Kriterien. Diese eignet sich jedoch nur bedingt für die Evaluation der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie, da sowohl klinische als auch immunologische Kriterien mit einer niedrigen Prädiktion hinsichtlich eines virologischen Therapieversagens assoziiert sind.²³⁻²⁶ Es hat sich gezeigt, dass ein immunologisches Versagen häufiger zur Umstellung der Therapiekombination führt als ein klinisches Versagen, welches meist erst in den späteren Stadien des Therapieversagens erkannt wird. Doch auch unter Berücksichtigung der CD4-

Zellzahl scheint die Umstellung von HIV-infizierten PatientInnen auf eine Anschlusstherapie mit Unsicherheiten des behandelnden Gesundheitspersonal über die prädiktive Aussagekraft eines immunologischen Versagens einherzugehen. Möglicherweise ist dies mit einer mangelnden Therapieadhärenz, fehlenden Möglichkeiten des Vergleichs mit früheren CD4-Werten oder zögerndem Verhalten des betreuenden Gesundheitspersonal bei einer erforderlichen Therapieumstellung aufgrund der „letzten verfügbaren Therapieoption“ zu erklären.^{27,28} Klare Evidenz gibt es für die Konsequenzen eines unbehandelten Therapieversagens: langfristig kommt es zu einer deutlichen Zunahme an erworbenen Arzneimittelresistenzmutationen mit den entsprechenden klinischen Folgen für das Individuum und auf interindividueller Ebene erhöht sich das Risiko der horizontalen/vertikalen Übertragung von Arzneimittelresistenzen.²⁹⁻
31

Monitoring einer antiretroviralen Therapie

Die WHO empfahl im Jahr 2013 für Gesundheitssysteme in ressourcen-limitiertem Setting eine jährliche virologische Therapieüberwachung als primäre Methode des ART-Monitorings und nur bei fehlender Verfügbarkeit die Umsetzung einer immunologischen Beobachtung anhand der laborchemischen Messung der CD4-Zellzahlen.³² Die tansanische Regierung implementierte diese Empfehlungen in den Nationalen Leitlinien zur Behandlung von HIV im Jahr 2015.³³ Ein virologisches Therapieversagen definiert sich laut den WHO-Empfehlungen durch eine persistierend nachweisbare HIV-RNA im Plasma >1000 Kopien/ml in zwei aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb eines 3-monatigen Intervalls, wobei zwischen den Messungen eine eingehende Beratung hinsichtlich der Therapieadhärenz stattfinden soll.³²

Therapieversagen bei PatientInnen unter Zweitlinien-ART

Die Verfügbarkeit von antiretroviralen Medikamenten für Anschlusstherapien ist aufgrund der erhöhten Kosten sowie infrastrukturellen Herausforderungen nicht immer regelmäßig gewährleistet. Therapieoptionen bei versagender Zweitlinien-Therapie bestanden in Tansania bis zur vor kurzem erfolgten Implementierung von Integrase-Inhibitoren keine. Daher stellen PatientInnen mit einer HIV-Infektion unter antiretroviraler Zweitlinien-Therapie eine Risikogruppe für ein Therapieversagen dar.^{33,34} Das Risiko eines Therapieversagens unter

Zweitlinien-Therapie besteht analog zu Therapieversagen HIV-infizierter Menschen unter Erstlinien-Therapie vor allem bei mangelnder Therapietreue, Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente und eingeschränktem Zugang zur Überwachung der Viruslast bzw. der Genotypisierung von Resistenzmutationen.³⁴⁻³⁶ Diesbezüglich ist die Datenlage aus der afrikanischen Routineversorgung, insbesondere in Bezug auf Langzeitergebnisse einer Protease-Inhibitor-basierten Therapie in ressourcen-limitierten Settings, nur spärlich.²⁹ Im Vergleich zu NRTI und NNRTI-assoziierten Therapien sind Protease-Inhibitor-basierte Regime mit einem geringeren Auftreten von therapie-assoziierten Resistenzmutationen verbunden, was unter anderem an einer deutlich höheren genetischen Barriere für die Selektion von resistenten Varianten des HI-Virus liegt³⁷. In den letzten Jahren mehren sich die Berichte über erworbene als auch primäre Resistenzmutationen.^{29,38} Die Evaluation der Wirksamkeit einer antiretroviralen Zweitlinien-Therapie und der Anteil virologischen Therapieversagens mit der Identifikation der Ursachen stellen damit wichtige Faktoren für das Erreichen der 90-90-90-Ziele der WHO bis zum Jahr 2020 dar.

ALISA-Studie

In der Konzeption der ALISA-Kohortenstudie galt es, die Durchführung und die operationelle Machbarkeit des von der WHO empfohlenen Ansatzes zur virologischen Therapieüberwachung und zur virologischen Therapieversagensdiagnostik in einer repräsentativen Population eines Care and Treatment Center (CTC) für HIV-PatientInnen in Mbeya, Tansania, zu untersuchen. Hierfür wurde eine retro- und prospektive Kohortenstudie entwickelt, die sowohl PatientInnen mit einem Therapieversagen auf Erstlinien-Therapie identifizieren, bei entsprechend bestätigtem Therapieversagen eine Zweitlinien-Therapie initiieren und die Fortführung des therapeutischen Monitorings sicherstellen sollte. Zudem sollten PatientInnen mit bereits längerfristig bestehender Zweitlinien-ART hinsichtlich eines langfristigen Therapieerfolgs ebenfalls in das Therapieüberwachungsprogramm integriert werden.

In der ALISA-Studie wurde daher ein Fokus auf das virologische Therapieversagen bei HIV-infizierten PatientInnen mit antiretroviraler Erstlinien-Therapiekombination mit Hinweisen auf ein Therapieversagen oder mit langer Therapiedauer gelegt. Formuliert Ziele dieses Teils der Studie waren die Evaluation des Anteils der PatientInnen mit virologischem Therapieversagen, eine Einschätzung der operativen Durchführbarkeit des WHO-Algorithmus, die Analyse und

Identifizierung der mit dem Therapieversagen verbundenen Faktoren und die Bewertung der genotypischen Resistenzprofile zum Zeitpunkt der Diagnose eines virologischen Versagens auf Erstlinien-ART.

Daraus folgend ergab sich der weitere Fokus der ALISA-Studie mit der Untersuchung des langfristigen Therapieerfolgs einer antiretroviralen Zweitlinien-Therapie bei PatientInnen mit beginnender als auch bereits bestehender Anschlusstherapie. Dies beinhaltete auch genotypische Resistenztestungen ausgewählter PatientInnen, um so eine Bewertung des Bedarfs an Drittlinien-Therapieoptionen in einem repräsentativen Setting in Tansania vornehmen zu können.

Methodik

Die ALISA-Studie war eine deskriptive Kohortenstudie, die den Therapieerfolg einer antiretroviralen Therapie bei PatientInnen mit einer HIV-Infektion unter einer Zweitlinien-Therapie am Mbeya Referral Hospital Care and Treatment Clinic (CTC) im Zeitraum von November 2013 bis Oktober 2015 systematisch untersuchte.

Sie gliederte sich in eine prospektive longitudinale Kohortenbeobachtung an HIV-infizierten PatientInnen unter antiretroviraler Zweitlinien-Therapie nach bestätigtem virologischem Versagen unter antiretroviraler Erstlinien-Therapie, sowie in eine kombiniert pro- und retrospektive Kohorte mit PatientInnen mit HIV-Infektion, bei welchen bereits vor dem Zeitpunkt des Studienbeginns eine antiretrovirale Zweitlinien-Therapie initiiert wurde und neben der Analyse der retrospektiv erhobenen Daten ein Einschluss in die oben genannte prospektive Kohortenstudie erfolgte.

Ziele und Erwartungshorizont

Ziel der Studie war es neben einer Erhebung der demographischen Basisdaten und Prävalenzen des Therapieversagens, eine Evaluation des Therapieerfolgs bei PatientInnen mit antiretroviraler Therapie durchzuführen. Dabei sollte über eine möglichst lange Therapiedauer hinweg eine von regulären Kontrollbesuchen begleitete Therapieüberwachung von PatientInnen nach erfolgter Umstellung auf Zweitlinien-Therapie erfolgen. Zugleich sollte die Implementierung eines auf WHO-Empfehlungen basierenden Screening-Algorithmus zur Erkennung und Bewältigung eines bestätigten virologischen Therapieversagens untersucht werden.³² Darüber hinaus sollten die mit einem virologischen Therapieversagen assoziierten Risikofaktoren, die Erhebungsmethoden der Therapieadhärenz sowie die Analyse genotypischer Resistenzmuster der PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen definiert werden.

Studiensetting

Die Studie erfolgte an der HIV Care and Treatment Clinic (CTC) des Mbeya Zonal Referral Hospital (MZRH) in Mbeya, Tansania, das als regionales Zentrum für Zuweisungen aus den ‚Tanzanian Southern Highlands‘-Regionen mit über 5 Millionen EinwohnerInnen fungiert. Die Region Mbeya weist mit ca. 9,3% eine der höchsten HIV-Prävalenzen des Landes auf.¹⁰ Der

lokalen Datenbank des HIV National Control Programme (NACP) zufolge waren im Zeitraum der Durchführung der Studie zwischen November 2013 und Oktober 2015 insgesamt 5329 erwachsene PatientInnen mit HIV-Infektion unter antiretroviraler Therapie im MZRH CTC registriert. Davon befanden sich 5076 PatientInnen auf Erstlinien-Therapie und 248 PatientInnen auf Zweitlinien-Therapie (Abbildung 3). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns erfolgten keine routinemäßigen Kontrollen der Viruslast bei den PatientInnen unter antiretroviraler Therapie am MZRH CTC. Nur bei klinischen (opportunistischen) Erkrankungen oder immunologisch (Abfall der CD4-Zellzahl) vermutetem Therapieversagen wurde vereinzelt eine Bestimmung der Viruslast durchgeführt. Die im Rahmen der Krankenhausroutine durchgeführte Therapieüberwachung fand in 6-monatigen Intervallen statt und beinhaltete neben einer klinischen Status- und Befindlichkeitserhebung die Laborkontrolle der CD4-Zellzahl sowie Therapienebenwirkungen (ALAT, Kreatinin). Ein standardisiertes Dokumentationsverfahren zur Erfassung der Adhärenz und Therapieevaluation wurde nicht eingesetzt. Eine Nachverfolgung der PatientInnen bei Nicht-Erscheinen zu den geplanten Terminen erfolgte allenfalls sporadisch. Die Mehrzahl der PatientInnen unter einer antiretroviralen Therapie kamen jedoch monatlich in die CTC, um eine erneute antiretrovirale Therapie verschrieben und ausgehändigt zu bekommen.

Rekrutierung und Studieneinschluss

Für die longitudinale prospektive Studie wurden adulte HIV-infizierte PatientInnen (> 18 Jahre) unter Erstlinien-Therapie mit klinischem oder immunologischem Therapieversagen oder bereits >2 Jahre andauernder antiretroviraler Erstlinien-Therapie gezielt rekrutiert und in die Studie eingeschlossen. Die Definition des Therapieversagens richtete sich hierbei nach den nationalen tansanischen Leitlinien, welche eine neu aufgetretene Erkrankung im Stadium III/IV nach WHO-Klassifikation, einen 50%-igen Abfall der CD4-Zellzahl im Vergleich zum Maximalwert, das Erreichen der CD4-Zellzahl vor Beginn der antiretroviralen Therapie oder eine CD4-Zellzahl unter 100 Zellen/ μ l beinhaltet. Gefängnisinsassen, PatientInnen mit psychischen Erkrankungen sowie schwerkranke PatientInnen wurden von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Die StudienteilnehmerInnen erhielten vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche und mündliche Aufklärung. PatientInnen, die eine nicht den tansanischen Leitlinien entsprechende Erstlinien-Therapie-Kombination mit einem Protease-Inhibitor erhielten, beispielsweise aufgrund eines zuvor aufgetretenen Kaposi-Sarkoms oder Intoleranz

gegenüber einem Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), wurden in die Studie aufgenommen. In die Studie involvierte ÄrztInnen und PflegerInnen des MZRH CTC erhielten mehrmalige Trainingseinheiten zum Ablauf der PatientInnen-Rekrutierung, zum Screening-Algorithmus eines Therapieversagens und den Aufnahmekriterien. Darüber hinaus wurden potenzielle StudienteilnehmerInnen in der lokalen NACP-Datenbank identifiziert und durch das an der Studie beteiligte Personal kontaktiert.

Studienablauf

Die Festlegung der Intervalle des Screening-Algorithmus zur Erfassung eines virologischen Therapieversagens gemäß den WHO-Empfehlungen³² erfolgte basierend auf den regulären monatlichen Terminen für die Verschreibung der antiretroviralen Medikation. Ein Monat entsprach somit auch dem Bearbeitungszeitraum bis zur Ergebnismitteilung der Viruslast-Messungen. PatientInnen mit einer erhöhten Viruslast (HIV-RNA > 1000 Kopien/ml) während des ersten Therapiescreenings erhielten im Rahmen des nächsten Klinikbesuchs nach einem Monat eine intensive Beratung zur Verbesserung der Therapieadhärenz basierend auf lokalen „Counseling“-Guidelines.³⁹ Nach einem Monat erfolgte eine zweite Kontrolle der Viruslast. Bei bestätigtem virologischen Therapieversagen (2x HIV-RNA > 1000 Kopien/ml) erfolgte eine Umstellung der antiretroviralen Therapie-Kombination in Übereinstimmung mit den tansanischen Leitlinien. Die Zeitspanne zwischen erstem Screening-Test und bestätigtem virologischen Versagen mit Therapieumstellung betrug daher optimalerweise drei Monate (Abbildung 2).

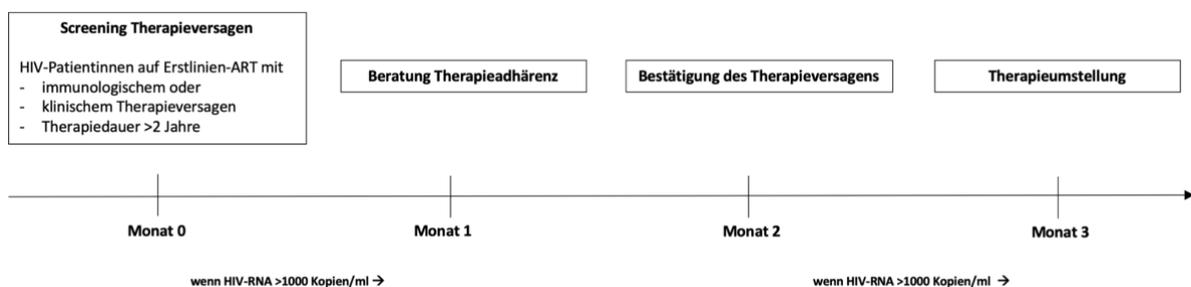


Abbildung 2: Darstellung des Screening-Algorithmus der ALISA-Studie: PatientInnen mit HIV-Infektion auf Erstlinien-Therapie mit entsprechenden Hinweisen auf ein Therapieversagen erhielten zum Zeitpunkt „Monat 0“ einen Screening-Test. Bei hier erhöhter Viruslast (HIV-RNA > 1000 Kopien/ml), erfolgte eine ausführliche Beratung zur Therapieadhärenz in „Monat 1“, und die laborchemische Kontrolle in „Monat 2“. Bei hier erneut erhöhter Viruslast (HIV-RNA > 1000 Kopien/ml) erfolgte die Umstellung der Therapiekombination und der Einschluss in die ALISA-Studie

Die Evaluation der Therapieadhärenz erfolgte beim initialen Screening-Test basierend auf einem standardisierten Fragebogen⁴⁰⁻⁴² (vgl. CRF/Fragebogen im Anhang) sowie einer visuellen Analogskala (VAS)⁴³. Die sechs Fragen bezogen sich auf ausgelassene Medikamenteneinnahme in den letzten 14 Tagen, freiwillige Therapiepausen innerhalb des letzten Monats, ausgelassene, vertauschte oder doppelte Medikamenteneinnahmen innerhalb der letzten 2 Wochen oder Einhaltung der Medikamentenverschreibung innerhalb des letzten Monats. Die visuelle Analogskala erstreckte sich von 0 (keine Medikamente eingenommen) bis 10 (alle Medikamente eingenommen). Die intensive Beratung zur Therapieadhärenz wurde einmalig nach erhöhten Werten in der Messung der Viruslast von entsprechend ausgebildeten und gemäß der NACP zertifizierten HIV-CTC-BeraterInnen durchgeführt.³⁹ Die Therapie-Adhärenz wurde als „gut“ („good“) klassifiziert, wenn alle in dem Adhärenz-Fragebogen gelisteten Punkte mit der optimalen Adhärenz angegeben wurden (keine Unterbrechungen, keine Auslassungen, Verwechslungen oder doppelt eingenommene Dosierungen der Therapie, stets den Vorgaben der Therapieempfehlungen folgend). Bei einmaliger oder seltenen Therapie-Unterbrechungen, -auslassungen, -verwechslungen oder der Einnahme der doppelten Dosis wurde die Adhärenz als „mittel“ („moderate“) klassifiziert. Häufigeres Nicht-Einhalten der Therapieempfehlungen erhielt die Klassifizierung „schlechte Adhärenz“ („poor“). Die Adhärenz anhand der visuellen Analogskala wurde als „gut“ („good“) bei Werten $\geq 9,5$, als „mittel“ („medium“) bei Werten zwischen 8 und 9, und als „schlecht“ („poor“) bei Werten < 8 auf der Skala definiert. Die aus VAS und Fragebogen zusammengefasste Therapie-Adhärenz wurde adaptiert von Steel et al. übernommen, wobei diskrepante Adhärenz-Ergebnisse entweder dem Mittelwert (z.B. „gut“ + „schlecht“ = „mittel“) oder in Kombination dem jeweils geringeren Adhärenzstatus zugeschrieben wurden („mittel“ + „schlecht“ = „schlecht“).

Basisdemographische Daten (Geschlecht, Alter), HIV-Status (WHO-Stage, bisherige CD4-Werte) und bisheriger Therapieverlauf (Beginn einer antiretroviralen Therapie, bisherige und aktuelle ART-Medikation), retrospektiv eruierebare HIV-RNA-/CD4-Werte und laborchemische Untersuchungen wurden mit standardisierten Fragebögen ermittelt oder aus vorliegenden Krankenakten extrahiert.

Bei bestätigtem virologischen Therapieversagen wurde eine Umstellung der antiretroviralen Therapie auf eine Anschluss-therapie (Zweitlinien-Therapie) nach den Vorgaben der

tansanischen Leitlinien bzw. in komplexeren Einzelfällen nach Rücksprache mit der medizinischen Leitung der Studie initiiert. Kontrolluntersuchungen erfolgten nach Empfehlungen der nationalen NACP-Leitlinien in 6-monatigen Intervallen oder bei bestehender Notwendigkeit zwischen den vorgegebenen Zeitintervallen als ungeplante Konsultation.

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Viruslast (Plasma HIV-RNA) erfolgten mit Roche COBAS® TaqMan® 2.0 und die Bestimmung der CD4-Helferzellen mit dem Becton Dickinson FACSCount™ System. Bei Studieneinschluss und den darauffolgenden halbjährlichen Konsultationen wurden Laborkontrollen mit Bestimmung des Hämoglobins (Hb), des Blutbilds und der Biochemie (Kreatinin, Alanin-Aminotransferase, γ -Glutamyltransferase, Bilirubin, Glucose) durchgeführt. Alle Laborproben wurden im Labor des National Institute for Medical Research (NIMR), das sowohl strengen internen Qualitätskontrollen unterliegt als auch eine Akkreditierung des College of American Pathologists (CAP) innehat, analysiert und ausgewertet. Genotypische Resistenztestungen wurden für PatientInnen mit einem bestätigten virologischen Therapieversagen vorgesehen. Die Resistenzbestimmung erfolgte aus eingelagerten Plasmaproben nach Übersendung an das Institut für Immunologie und Genetik in Kaiserslautern mithilfe des „deepTypeHIV“-Assays oder in dringenden Einzelfällen durch das NIMR-NHL QATC (National Institute for Medical Research – National Health Laboratory Quality and Training Center) in Dar es Salaam, Tansania. Die Interpretation der Mutationen der genotypischen Resistenztestungen erfolgte mithilfe des HIV-Grade System (Version 12/2015; <http://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage>).

Studienendpunkte

Die Endpunkte waren die Berechnung des Anteils an PatientInnen unter Erstlinien-Therapie mit erstem virologischen Therapieversagen, definiert als HIV-RNA > 1000 Kopien/ml, mit dem Anteil an PatientInnen mit – nach erfolgter, intensiver Beratung zur Therapieadhärenz – wieder supprimierter Viruslast, definiert als <1000 Kopien/ml, sowie die Evaluation der Zeiträume zwischen den Klinikvisiten und Prozeduren des in der Studie etablierten WHO-Screening-Algorithmus. Weiterhin wurden die mit dem virologischen Therapieversagen assoziierten Risikofaktoren, die Erhebungsmethoden der Therapieadhärenz sowie die genotypischen Resistenzmuster der PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen analysiert.

Die Endpunkte für die Gruppe der PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie beinhaltete die Darstellung des Anteils an PatientInnen mit virologischem Therapieversagen, definiert als HIV-RNA >1000 Kopien/ml, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie der Anteil an PatientInnen mit Therapieversagen im langfristigen Verlauf nach Beginn der Zweitlinien-Therapie. Zusätzliche Endpunkte waren die Auswertung genotypischer Resistenzmuster der PatientInnen mit Therapieversagen unter Zweitlinien-Therapie.

Statistische Auswertung

Alle erhobenen Parameter und Daten wurden in spezifischen Formblättern dokumentiert und in eine SQL-Datenbank übertragen. Bei Dateneingabe erfolgte ein automatisierter und gegebenenfalls manueller Abgleich der Daten auf Unstimmigkeiten. Vor Verwendung der Daten zur Analyse und Auswertung wurden Fehler, fehlende Parameter oder auffällig von der Norm abweichende Ergebnisse auf ihre Richtigkeit kontrolliert und korrigiert. In der Analyse wurden deskriptive Variablen als Verhältnisse und in prozentualen Anteilen berechnet, während kontinuierliche Variablen wie z.B. CD4-Zellzahlen, Alter, Dauer der bereits erfolgten antiretroviralen Therapie oder Intervalle innerhalb des Screening-Algorithmus als Median / Variationsbreite ermittelt wurden.

Demographische, HIV- und Therapiedaten sowie Adhärenz-assoziierte Variablen wurden mit dem virologischen Therapieversagen zum Zeitpunkt des ersten Screenings in binären Regressionsanalysen kombiniert und das relative Risiko mit entsprechenden Konfidenzintervallen und dem p-Wert nach dem exakten Test nach Fisher in univariaten Analysen berechnet. Risikofaktoren mit einem p-Wert $\leq 0,1$ wurden in das adjustierte Modell der logistischen Regression eingefügt und berechnet. Alle errechneten p-Werte basierten auf dem zwei-seitigen Test und es wurde ein α -Wert von 0,05 zur Definition der statistischen Signifikanz verwendet. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software STATA (Version 14, StataCorp, College Station, TX, USA) durchgeführt. Die Graphen / Abbildungen wurden mit Microsoft Excel/Powerpoint erstellt.

Ergebnisse

Rekrutierung

Von den insgesamt 5329 am MRZH CTC gemeldeten PatientInnen konnten zwischen November 2013 und Oktober 2015 452 PatientInnen für die ALISA-Studie rekrutiert werden. Von diesen wiederum waren 356 PatientInnen auf Erstlinien-Therapie für das Screening-Verfahren identifiziert worden, während 99 PatientInnen auf Zweitlinien-Therapie direkt in die ALISA-Studie eingeschlossen wurden (Abbildung 3). Vier der PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen (2x HIV-RNA > 1000 Kopien/ml) auf Erstlinien-Therapie konnten aufgrund von Unauffindbarkeit, eines Wegzugs, einer psychischen Erkrankung und der Ablehnung des Studieneinschlusses nicht an der Studie teilnehmen. Vier weitere PatientInnen unter Erstlinien-Therapie wurden während des Screening-Verfahrens irregulär auf eine Zweitlinien-Therapie umgestellt und daraufhin in den prospektiven Arm der Studie eingeschlossen. Insgesamt 136 StudienteilnehmerInnen unter Zweitlinien-Therapie konnten in die Studie eingeschlossen werden, was einem Anteil von 54,8% der Population der PatientInnen auf Zweitlinien-Therapie entspricht, die sich zur Zeit der Studiendurchführung in ärztlicher Betreuung durch das MZRH CTC befanden (N=248).

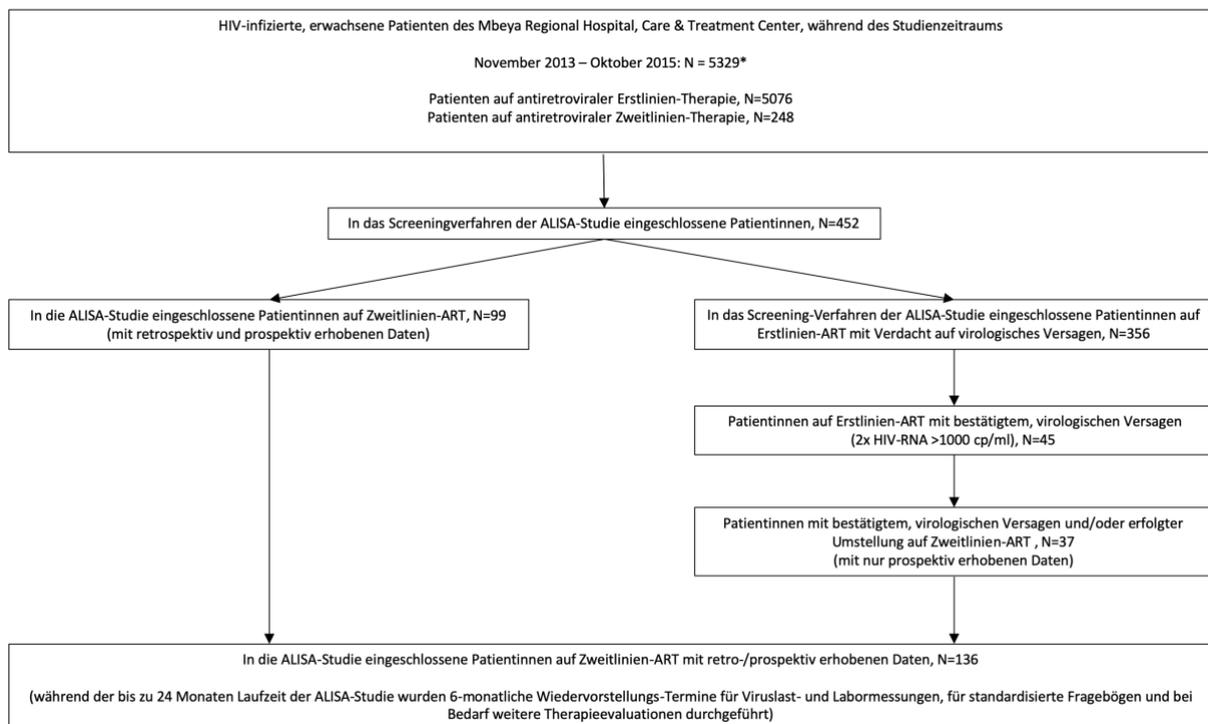


Abbildung 3: Studienablauf der ALISA-Studie sowie Überblick über die Screening-/Studienpopulation mit entsprechender Anzahl der Probandinnen/Studienteilnehmerinnen; *für 5 PatientInnen nur inkonsistente Informationen verfügbar

Basisdemographische Daten der PatientInnen unter Erstlinien-Therapie

Bei den insgesamt 356 HIV-infizierten PatientInnen unter antiretroviraler Erstlinien-Therapie und oben genannten prädisponierenden Faktoren für ein Therapieversagen zeigte sich ein etwas erhöhter Anteil an männlichen (59%) gegenüber weiblichen StudienteilnehmerInnen bei einem Altersmedian von 46 Jahren, mit nur wenigen (3%) PatientInnen, die mit Hinweisen auf ein Therapieversagen und jünger als 30 Jahre alt waren.

Knapp zwei Drittel der PatientInnen befanden sich zum Zeitpunkt des Screenings in Stadium 3 oder 4 nach WHO-Kriterien, das andere Drittel in Stadium 1 oder 2. Der Median der CD4-Zellzahl betrug 331/ μ l. Ein Viertel der PatientInnen (24,7%) erfüllte die Kriterien eines immunologischen Therapieversagens.

Zum Zeitpunkt des Screening-Tests erhielt etwa die Hälfte der PatientInnen (55,3%) eine antiretrovirale Therapie-Kombination mit Zidovudin, Lamivudin und Nevirapin, gefolgt von der Kombination mit Efavirenz anstelle des Nevirapins in 24,7% der Fälle. Der Anteil jener PatientInnen auf Zidovudin als Teil des NRTI-Rückgrats war deutlich überrepräsentiert. Dies erklärt sich am ehesten aufgrund der langen Therapiezeiten bei einem Großteil der PatientInnen und der zu Beginn der antiretroviralen Therapie empfohlenen vorherrschenden Therapiekombination mit Zidovudin als Teil des NRTI-Rückgrats.¹⁶ Ein deutlich geringerer Anteil (18,0%) erhielt die Kombination aus Lamivudin oder Emtricitabin mit Tenofovir und Efavirenz. Vereinzelt wurden PatientInnen mit den Protease-Inhibitoren Lopinavir/Ritonavir bzw. Atazanavir/Ritonavir als untypische Erstlinien-Therapiekombinationen mit in das Screening auf virologisches Versagen unter Erstlinien-Therapie aufgenommen. Dies erfolgte, da sieben PatientInnen mit der Protease-Inhibitor-Therapiekombination als Erstlinien-Therapie aufgrund eines Kaposi-Sarkoms behandelt wurden, wie es in den tansanischen Leitlinien 2012 empfohlen wurde, ohne jedoch ein Therapieversagen auf der regulären Therapiekombination mit einem Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor erlebt zu haben.¹⁶

Die durchschnittliche Therapiezeit lag bei einem Median von 6,3 Jahren mit einer Spanne von 0,3 bis maximal 10,8 Jahren antiretroviraler Erstlinien-Therapie. Eine schlechte Therapieadhärenz wurde in 15,4 % der Fälle in der kombinierten Auswertung des Adhärenz-Fragebogens bzw. der visuellen Analog-Skala angegeben. Knapp die Hälfte der PatientInnen zeigte eine gute Therapieadhärenz. Im Vergleich des Fragebogens mit der VAS wurden ca. 10% (55,1 vs. 66,6%) mehr PatientInnen mit guter Therapieadhärenz in der VAS ausgewertet bzw.

angegeben. Tendenziell schätzten deutlich mehr PatientInnen ihre Adhärenz als „mittel“ (32,3%) denn als „schlecht“ (1,1%) in der VAS ein. Die Auswertung des Fragebogens zeigte hier eine ausgeglichene Verteilung (25,3% „mittel“ vs. 19,7% „schlecht“).

Tabelle 1 Basisdemographische Daten (Geschlecht, Alter), HIV-Status (WHO Stage, CD4-Zellzahl, Immunologisches Therapieversagen) und therapie-bezogene Daten (ART-Kombination, Jahre auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie, Therapieadhärenz) der PatientInnen mit HIV-Infektion unter Erstlinien-Therapie im ALISA-Screening-Verfahren; *definiert als Abfall der CD4-Zellzahl >50% des Maximalwerts und/oder persistierend geringe CD4-Zellzahlwerte <100 Kopien/ml und/oder Abfall des CD4-Zellzahlwerts unter den Wert vor Beginn der antiretroviralen Therapie

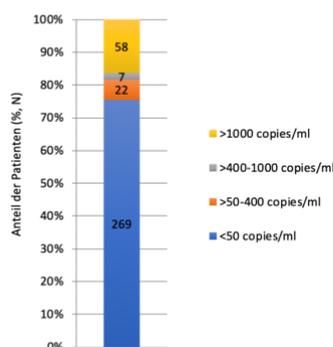
	N (%)	median (range)
Geschlecht		
- weiblich	146 (41,0)	
- männlich	210 (59,0)	
Alter		
		46 (20-71)
- <30 Jahre	12 (3,4)	
- ≥30-39 Jahre	79 (22,2)	
- ≥40-49 Jahre	145 (40,7)	
- ≥50 Jahre	120 (33,7)	
WHO-Stage		
- Stage 1/2	131 (36,8)	
- Stage 3/4	225 (63,2)	
CD4 Zellzahl (Zellen/μl)		
		331 (5-1289)
- <200 Zellen/μl	78 (21,9)	
- ≥200 – <350 Zellen/μl	103 (28,9)	
- ≥350 – <500 Zellen/μl	76 (21,4)	
- ≥500 Zellen/μl	75 (21,1)	
- keine Daten vorhanden	24 (6,7)	
Immunologisches Therapieversagen *		
- nein	244 (68,5)	
- ja	88 (24,7)	
- keine Daten vorhanden	24 (6,7)	
Jahre auf Erstlinien-ART		
		6.3 (0,3-10,8)
- <3 Jahre	46 (12,9)	
- ≥3 – <5 Jahre	71 (19,9)	
- ≥5 – <7 Jahre	97 (27,3)	
- ≥7 Jahre	142 (39,9)	
Erstlinien-ART-Kombination		
- AZT + 3TC + NVP	196 (55,0)	
- AZT + 3TC + EFV	88 (24,7)	
- FTC or 3TC + TDF + EFV	64 (18,0)	
- FTC + 3TC + NVP	1 (0,3)	
- FTC + TDF + LPV/r	1 (0,3)	
- AZT + 3TC + LPV/r	4 (1,1)	
- ABC + 3TC + LPV/r	1 (0,3)	
- FTC + TDF + ATV/r	1 (0,3)	
kombinierte Adhärenz (Fragebogen + VAS)		
- good	168 (47,2)	
- medium	133 (37,4)	
- poor	55 (15,5)	
Adhärenz (Fragebogen)		
- good	196 (55,1)	
- medium	90 (25,3)	
- poor	70 (19,7)	
Adhärenz (VAS)		
- good	236 (66,6)	
- medium	115 (32,3)	
- poor	4 (1,1)	

Virologisches Therapieversagen bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie

Von den 356 PatientInnen unter Erstlinien-Therapie zeigte sich bei 269 PatientInnen (75,6 %) kein virologisches Versagen bei einer HIV-RNA <50 Kopien/ml. Eine niedrige Replikationsrate wiesen mit einer HIV-RNA von 50 bis <400 Kopien/ml 22 PatientInnen (6,2 %) und mit einer HIV-RNA von 400 bis <1000 Kopien/ml 7 PatientInnen (2,0 %) auf. Eine erhöhte Viruslast von >1000 Kopien/ml konnte bei insgesamt 58 PatientInnen (16,3 %) nachgewiesen werden (Abbildung 4a).

Von diesen konnte bei 50 PatientInnen ein potenziell bestätigender Screening-HIV-RNA-Test durchgeführt werden. Zwei PatientInnen erhielten aufgrund niedriger CD4-Zellzahlen eine direkte Umstellung der antiretroviralen Therapie noch vor einem Wiederholungstest. Für sechs der PatientInnen konnten keine detaillierteren Informationen zu den Ursachen der fehlenden Screening-Werte eruiert werden. Allgemeine, nicht systematisch untersuchte Gründe für verzögerte bzw. nicht durchgeführte Untersuchungen im Rahmen der ALISA-Studie werden im folgenden Kapitel näher erörtert. Eine Bestätigung der erhöhten Viruslast (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) zeigte sich bei 45 der insgesamt 58 Fälle (90 %), während bei 5 PatientInnen (10 %) nach intensiver Beratung entsprechend oben beschriebener Vorgehensweise eine erneute Suppression der Viruslast (HIV-RNA <1000 Kopien/ml) erreicht werden konnte (Abbildung 4b). Bei Letzteren wurde aufgrund des am ehesten Adhärenz-bedingten, erstmaligen Therapieversagens im Screening-Test die antiretrovirale Erstlinien-Therapie beibehalten.

(a) Screeningtest auf virologisches Therapieversagen (N= 356)



(b) Bestätigungstest auf virologisches Therapieversagen (N= 58)

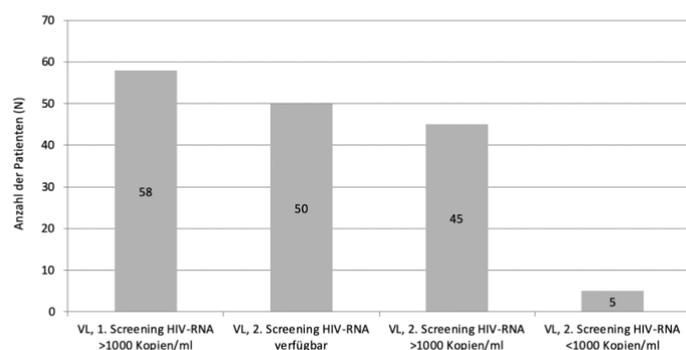


Abbildung 4: (a) Ergebnisse des virologischen Screeningtests der PatientInnen auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie (N=356) und (b) Anzahl der PatientInnen und Ergebnisse des nach durchgeführtem, ausführlichem Adhärenzberatungsgespräch erfolgten Bestätigungstests eines potenziellen virologischen Therapieversagens (N= 58)

Evaluation des Screening-Algorithmus

Die Evaluation des Screening-Algorithmus zum Nachweis eines bestätigten virologischen Therapieversagens beinhaltete die Auswertung der Zeitintervalle zwischen den einzelnen Klinikvisiten und Prozeduren bis zur Umstellung der PatientInnen mit HIV-Infektion von einer Erstlinien-Therapie auf eine Zweitlinien-Therapie. Bei 58 PatientInnen mit einer im initialen Screening-Test erhöhten Viruslast von >1000 Kopien/ml konnte bei N=27 (47 %) PatientInnen eine erneute Kontrolle des virologischen Therapieversagens innerhalb von 3 Monaten stattfinden. Bei N=20 (35 %) der PatientInnen erfolgte der Bestätigungstest in einem Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten. In 5% der Fälle (N=3) verlängerte sich der Zeitraum bis zum erneuten Bestätigungstest über 6 Monate hinaus bis maximal 9 Monate nach dem ersten Screening-Test. Bei 8 PatientInnen (13,8%) wurde kein erneuter HIV-RNA-Screening-Test durchgeführt (Abbildung 5a). Zwei dieser acht PatientInnen wurden entweder aus klinischer Indikation oder ohne eruierebare Begründung bereits nach dem ersten virologischen Screening-Test auf eine Zweitlinien-Therapie umgestellt. Bei den weiteren sechs PatientInnen konnte eine erneute Testung der HIV-RNA bis zum Abschluss der Studie nicht durchgeführt werden.

Von den 45 PatientInnen mit erfolgtem zweiten virologischen Screening-Test (Bestätigungstest) und dabei nachgewiesenem Therapieversagen auf Erstlinien-Therapie wurden N=28 (62,2%) innerhalb von 6 Monaten auf eine antiretrovirale Zweitlinien-Therapie mit einem Protease-Inhibitor (Atazanavir/Ritonavir bzw. Lopinavir/Ritonavir) umgestellt, hiervon die Hälfte (N=14, 31,1%) innerhalb der ersten 4 Monate. In N=6 (13,3%) der Fälle dauerte die Umstellung der Therapie länger als 6 Monate ab dem Zeitpunkt des ersten virologischen Screening-Tests. Für 11 der PatientInnen (24,4%) konnte bis zum Studienabschluss noch keine Umstellung der Therapie erfolgen (Abbildung 5b). Nicht systematisch erhobene Ursachen für die Verzögerungen bzw. Unterbrechungen waren laut ALISA-Studienbeauftragten und CTC-Beraterinnen „fehlende Zeit für einen Termin“, „anderweitige Termine“, die „Angst vor Stigmatisierung bei wiederholtem Erscheinen im CTC“ oder „die Enttäuschung über die mangelnde Wirkung der bisher eingenommenen antiretroviralen Therapie“.

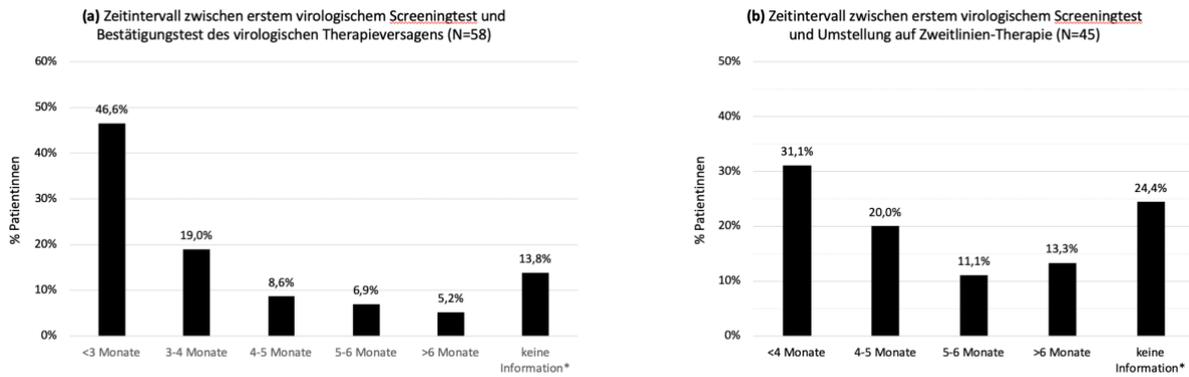


Abbildung 5: **(a)** Darstellung der Zeitintervalle zwischen erstem virologischem Screeningtest und anschließendem Bestätigungstest auf virologisches Therapieversagen bei PatientInnen mit HIV-Infektion auf Erstlinien-Therapie, die am Screeningverfahren der ALISA-Studie teilnahmen (N=58); sowie **(b)** Darstellung des Zeitintervalls zwischen erstem virologischem Screeningtest und im Verlauf erfolgter Umstellung auf eine antiretrovirale Zweitlinien-Therapie bei den PatientInnen mit bestätigtem virologischem Therapieversagen (N=45); Angaben in %-Anteil der PatientInnen; *keine weiteren Informationen verfügbar, da die PatientInnen entweder direkt im Anschluss an den Screening-Test auf eine Zweitlinien-Therapie umgestellt wurden oder eine Nachbeobachtung (noch) nicht möglich war.

Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen

Um mögliche Risikofaktoren für ein Therapieversagen zu eruieren, wurden oben genannte basisdemographische Daten mit einer erhöhten Viruslast im ersten virologischen Therapiescreening in Korrelation gesetzt (Tabelle 2). In der univariaten und multivariaten statistischen Analyse zeigte sich eine signifikant häufigere Assoziation eines virologischen Therapieversagens (definiert als HIV-RNA >1000 Kopien/ml) mit jüngerem Alter, niedrigen oder abnehmenden CD4-Zellzahlen, mit dem Vorliegen eines immunologischen Therapieversagens und mit auf eigenen Angaben in einem Fragebogen bzw. der visuellen Analog-Skala (VAS) basierender Therapieadhärenz. Bei letzterer wies die VAS eine signifikante Assoziation mit „schlecht“ und „mittel“ angegebener Adhärenz auf, während im Fragebogen/in der kombinierten Analyse nur eine „schlechte“ Therapieadhärenz Signifikanzniveau erreichte. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in Bezug auf das Geschlecht, das Staging nach WHO-Klassifikation bzw. die Verwendung von Tenofovir im Gegensatz zu Zidovudin im NRTI-Therapie-Rückgrat und von Efavirenz im Gegensatz zu Nevirapin als NNRTI-Option im Rahmen der antiretroviralen Erstlinien-Therapiekombinationen. Immunologisches Therapieversagen als relevant signifikantes Kriterium für ein virologisches Therapieversagen zeigte sich bei 36 von 58 PatientInnen (62,1%) mit einer HIV-RNA > 1000 Kopien/ml, bzw. bei 52 von 298 PatientInnen (17,5%) mit einer supprimierten Viruslast. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 66,7% (95%

KI: 52,2; 78,9) und eine Spezifität von 81,3% (95% KI: 76,2; 85,7) mit einem positiven prädiktiven Wert von 40,9% (95% KI: 30,5; 51,9), um ein virologisches Therapieversagen (HIV-RNA > 1000 Kopien/ml) mithilfe eines immunologischen Therapieversagens vorherzusagen. Ein jährlicher Anstieg der antiretroviralen Therapiedauer zeigte keine Assoziation mit einem virologischen Therapieversagen in der univariaten Analyse. Eine kategoriale Einteilung einer Therapiedauer >3 Jahre im Vergleich zu einer Therapiedauer <3 Jahre zeigte einen signifikanten Unterschied in der univariaten Analyse für die Kategorie „3-5 Jahre auf ART“ als auch für alle Kategorien >3 Jahre in der multivariaten Analyse. Der überwiegende Anteil der PatientInnen mit immunologischem Therapieversagen erhielt die antiretrovirale Therapie bereits länger als 3 Jahre (92,1%). Dieser Zusammenhang spiegelt sich in der multivariaten Regressionsanalyse entsprechend wider.

Tabelle 2: Darstellung von Risikofaktoren mit virologischem Therapieversagen (>1000 Kopien/ml) von PatientInnen mit antiretroviraler „first-line“-Therapie (N=356)

		N (gesamt) = 356	nicht-korrigiert [†] , N=356		korrigiert für Geschlecht, Alter, Jahre unter ART, CD4- Zellzahl, kombinierter Adhärenz, N=332 [†]	
		n/N (%)	RR (95% KI)	p	RR (95% KI)	p
Geschlecht	weiblich	33/210 (15,7)	1		1	
	männlich	25/146 (17,1)	1,1 (0,7-1,8)	0,723	0,9 (0,6-1,4)	0,712
Alter	pro 10 Jahre älter	58/356 (16,7)	0,8 (0,6-1,0)	0,034		
Alter (gruppiert)	≥ 50 Jahre	10/120 (8,3)	1		1	
	40 - 49 Jahre	27/145 (18,6)	2,2 (1,1-4,4)	0,021	2,1 (1,1-4,0)	0,022
	30 - 39 Jahre	17/79 (21,5)	2,6 (1,3-5,4)	0,011	2,3 (1,1-4,8)	0,031
	< 30 Jahre	4/12 (33,3)	4 (1,5-10,8)	0,006	5,2 (2,5-10,8)	<0,001
Jahre auf ART (kont.)		58/356 (16,7)	1,0 (0,9-1,1)	0,845		
Jahre auf ART (kat.)	< 3 Jahre	3/46 (6,5)	1		1	
	3 - <5 Jahre	17/71 (23,9)	3,7 (1,8-11,9)	0,030	3,1 (1,1-8,9)	0,042
	5 - <7 Jahre	17/97 (17,5)	2,7 (0,8-8,7)	0,100	3,4 (1,1-10,4)	0,033
	≥ 7 Jahre	21/142 (14,8)	2,3 (0,7-7,3)	0,168	3,3 (1,1-9,8)	0,035
WHO-Stage	Stage I / II	18/131 (13,7)	1			
	Stage III / IV	40/225 (17,8)	1,3 (0,8-2,2)	0,326		
NRTI (TDF vs AZT)	TDF	10/65 (15,3)	1			
	AZT	48/291 (16,5)	1,1 (0,6-2,0)	0,828		
NNRTI (EFV vs NVP)	EFV	26/152 (17,1)	1			
	NVP	32/204 (15,7)	0,9 (0,6-1,5)	0,720		
CD4 Zellzahl*	pro 50 Zellen/μl mehr	54/332 (16,3)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001		
CD4 Zellzahl*	≥ 350 Zellen/μl	6/151 (4,0)	1		1	
	≥ 200 - <350 Zellen/μl	14/103 (13,6)	3,4 (1,4-8,6)	0,009	3,5 (1,4-9,0)	0,008
	<200 Zellen/μl	34/78 (43,6)	11,0 (4,8-	<0,001	9,3 (4,0-21,8)	<0,001
Immunologisches Therapieversagen*	nein	18/244 (7,4)	1			
	ja	36/88 (40,9)	5,6 (3,3-9,3)	<0,001	-	-
Kombinierte Adhärenz (Fragebogen + VAS)	gut (≥95%)	22/168 (13,1)	1		1	
	mittel (80-94%)	20/133 (15,0)	1,1 (0,7-2,0)	0,630	0,9 (0,6-1,5)	0,781
	schlecht (<80%)	16/55 (29,1)	2,2 (1,3-3,9)	0,006	2,0 (1,2-3,4)	0,009
Adhärenz Fragebogen	gut (≥95%)	25/196 (12,8)	1			
	mittel (80-94%)	14/90 (15,6)	1,2 (0,7-2,2)	0,521	-	-
	schlecht (<80%)	19/70 (27,1)	2,1 (1,3-3,6)	0,005	-	-
Adhärenz VAS	gut (≥95%)	28/237 (11,8)	1			
	mittel (80-94%)	26/115 (22,6)	1,9 (1,2-3,1)	0,009	-	-
	schlecht (<80%)	4/4 (100,0)	8,5 (6,0-12,0)	<0,001	-	-

Grau hinterlegte Werte markieren statistisch signifikante P-Werte

*24 CD4-Werte fehlend

[†]Poisson-Regressions-Analyse

Genotypische Resistenztestungen

Für 30 von 45 PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen konnten Plasmaproben asserviert und später für die genotypische Resistenztestung amplifiziert werden (Tabelle 3). Die PatientInnen waren mit einer Medianzeit von 6,4 Jahren (min. 2,7 – max. 9,8 Jahren) auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie. 23 PatientInnen (77%) erhielten zum Zeitpunkt der Blutentnahme als Bestandteil des NRTI-Rückgrats Zidovudin und 7 PatientInnen (23%) Tenofovir als Medikamentenkombination. Hinsichtlich der NNRTI's wurde in 13 Fällen (43%) Efavirenz eingenommen, während 17 PatientInnen (57%) Nevirapin als NNRTI-Bestandteil ihrer Therapiekombination erhielten. Der Großteil der hier betrachteten PatientInnen zeigte eine Infektion mit Subtyp C-Viren (63%), gefolgt von Subtyp A1 (30%) und anderen (7%, Subtyp D, CRF31_BC).

Die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung wurden nach den Definitionen der Stanford HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu>) klassifiziert und nach dem HIV-GRADE „drug resistance classification system“ (v12/2015) interpretiert. Es konnten Zweiklassen-Resistenzen gegen NRTI und NNRTI bei beinahe allen PatientInnen (97%) nachgewiesen werden. Mindestens eine Thymidin-Analogon-Mutation (TAM) zeigte sich in 70% der untersuchten Proben. Zwei TAM's waren in 57% und drei TAM's in 40% der Proben nachweisbar. Eine ausführliche Auflistung der „major“-Varianten der NRTI-Mutationen (entspricht einer Nachweisbarkeit bei >20% der Viruspopulation) mit Unterscheidung von Thymidin-Analogon-Mutationen (TAM) und non-Thymidin-Analogon-Mutationen (non-TAM) sowie der NNRTI-Mutationen findet sich in Tabelle 3. Bei den non-TAM's konnte die Mutation M184V in 87% der Fälle nachgewiesen werden, die Mutationen L74I und K65R waren in 7% der PatientInnen detektierbar. Letztere war ausschließlich bei PatientInnen mit einer Therapiekombination mit Tenofovir zu finden. Die häufigsten „major“ NNRTI- Mutationen waren K103N (43%), G190A (27%), Y181C (23%) und GK101E (20%). Die „Minor“-Varianten (entspricht einer Nachweisbarkeit bei <20% der Viruspopulation) waren bei der Hälfte der PatientInnen nachweisbar, mit K219Q und K219E als häufigste Varianten. Das tendenziell deutlich geringere Vorkommen von „Minor“-Mutationsvarianten der Medikamentenresistenzen im Vergleich zu den „Major“-Varianten ist möglicherweise ursächlich auf eine bereits lang andauernde Virusreplikation und lange währenden medikamentösen Selektionsdruck zurückzuführen. Unter Einbezug der Therapiedauer in die

Mutationsanalyse konnte kein ausgeprägtes Muster mit Anhalt für z.B. eine höhere Anzahl an Thymidin-Analogon-Mutationen oder „major“ NNRTI-Mutationen gefunden werden.

Bei den Medikamentenresistenzen zeigte sich eine komplette und intermediäre Resistenz für Efavirenz und Nevirapin bei allen PatientInnen. Kreuzresistenzen wurden für Etravirin in 67% und Rilpivirin in 77% der Fälle errechnet, wobei jeweils ca. 2/3 als „intermediäre Resistenz“ eingeordnet wurden. In beinahe allen Viruspopulationen (97%) konnte eine komplette Resistenz gegen Lamivudin und Emtricitabin nachgewiesen werden; für Tenofovir, Zidovudin, Stavudin, Didanosin und Abacavir betrug der Anteil kompletter Resistenzen 50-57%, bei zusätzlich jeweils 20-27% reduzierter Medikamentenempfindlichkeit. Zusammengefasst und unter Einbezug der in Tansania zur Verfügung stehenden Therapiekombinationen⁴⁴ hatten also 17 (57%) der PatientInnen keine alternativen NRTI-Therapieoptionen, bei 7 PatientInnen (23%) könnte noch auf Kombinationen mit einer reduzierten Medikamentenempfindlichkeit ausgewichen werden und 6 (20%) der PatientInnen hatten noch gute Therapiealternativen für das NRTI-Rückgrat bei einer Anschlusstherapie mit einem Protease-Inhibitor zur Verfügung.

Tabelle 3: Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung mit Subtyp, Mutations- und Medikamentenresistenz-Spezifizierung für PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen auf antiretroviraler Erstlinien-Therapie, N=30

		N (total) = 30	
	Kategorie	n (%)	
HIV-Subtyp	Subtyp C	19 (63,3)	
	Subtyp A1	9 (30,0)	
	Andere (Subtyp D, CRF31_BC)	2 (6,7)	
Resistenz assoziierte Mutationen	NRTI assoziiert	29 (96,7)	
	NNRTI assoziiert	30 (100,0)	
Akkumulierte Thymidin-Analagon Mutationen	≥1 TAM's	21 (70,0)	
	≥2 TAM's	19 (56,7)	
	≥3 TAM's	12 (40,0)	
“Major” NRTI Resistenz-Mutationen (TAM's)	K70R	12 (40,0)	
	D67N	12 (40,0)	
	M41L	11 (36,7)	
	T215Y	8 (26,7)	
	T215F	8 (26,7)	
	L210W	5 (16,7)	
	T215I	1 (3,3)	
	T215V	1 (3,3)	
“Major” NRTI Resistenz-Mutationen (Non-TAM's)	M184V	26 (86,7)	
	L74I	2 (6,7)	
	K65R	2 (6,7)	
“Major” NNRTI Resistenz-Mutationen	K103N	13 (43,3)	
	G190A	8 (26,7)	
	Y181C	7 (23,3)	
	K101E	6 (20,0)	
	V106M	3 (10,0)	
	K238T	3 (10,0)	
	Y188L	3 (10,0)	
	G190S	3 (10,0)	
	V106A	2 (6,7)	
	K101P	1 (3,3)	
	Medikamentenresistenzen[†]	Medikation	ausgeprägt resistent
Efavirenz (EFV)		26 (86,7)	4 (13,3)
Etravirine (ETR)		7 (23,3)	13 (43,3)
Nevirapin (NVP)		30 (100,0)	-
Rilpivirine (RPV)		10 (33,3)	13 (43,3)
Emtricitabine (FTC)		29 (96,7)	-
Lamivudine (3TC)		29 (96,7)	-
Abacavir (ABC)		17 (56,7)	6 (20,0)
Zidovudine (AZT)		15 (50,0)	7 (23,3)
Stavudine (D4T)		17 (56,7)	7 (23,3)
Didanosine (DDI)		17 (56,7)	7 (23,3)
Tenofovir (TDF/TAF)		16 (53,3)	8 (26,7)

[†] nach der Klassifikation des HIV-GRADE drug resistance classification system (v12/2015)

^{*} die Spalte “intermediär resistent” gibt die Kombination der Werte an, welche das HIV-GRADE drug resistance classification system (v12/2015) als “intermediate resistance” und “limited susceptibility” listet

Basisdemographische Daten bei PatientInnen mit Zweitlinien-Therapie

In der Gruppe der PatientInnen mit Zweitlinien-Therapie (NN=136) war der Anteil an weiblichen PatientInnen leicht erhöht (57,4%), der Alters-Median betrug 44,1 Jahre (min. 20,3 – max. 73,1 Jahre) und der überwiegende Teil der StudienteilnehmerInnen befand sich im Stadium 3 oder 4 nach WHO-Klassifikation (75,7%). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren die direkt auf Zweitlinien-Therapie in die Studie eingeschlossenen PatientInnen ca. 3 Jahre (Median 2,97 Jahre, min. 0,0 – max. 9,0 Jahre) auf antiretroviraler Therapie. Bei 16,6% von ihnen konnte eine erhöhte Viruslast >1000 Kopien/ml nachgewiesen werden, während der überwiegende Anteil (83,8%) eine erfolgreich supprimierte Viruslast zeigte (Tabelle 4). Die CD4-Zellzahlen spiegeln das virologische Therapieversagen wider mit einer CD4-Zellzahl <200 Zellen/ μ l in 22,2% der Fälle. Der mit 70,3% deutlich erhöhte Anteil an PatientInnen mit immunologischem Versagen (CD4-Zellzahl <200 Zellen/ μ l) in der prospektiven Gruppe beruht am ehesten auf dem zuvor bereits bestätigten virologischen Therapieversagen im Screening-Verfahren. Gängigste Therapiekombination zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war Emtricitabin und Tenofovir als NRTI-Rückgrat (82,3%). Als Protease-Inhibitor wurde überwiegend und vor allem bei den bereits längerfristig zweitlinien-therapierten PatientInnen (57,6%) Lopinavir/Ritonavir eingesetzt, gefolgt von Atazanavir/Ritonavir, welches vornehmlich in der rein prospektiven Gruppe (89,2%) verwendet wurde.

Tabelle 4: Basisdemographische Daten (Geschlecht, Alter), HIV-Status (WHO Stage, Virologisches /Immunologisches Therapieversagen) und therapie-bezogene Daten (ART-Kombination, Therapiedauer) bei PatientInnen mit HIV-Infektion unter Zweitlinien-Therapie (N=136), Daten sind als Anzahl (%) oder Median (Intervall) dargestellt

	prospektiv (N=37)	pro-/retrospektiv (N=99)
Geschlecht		
- weiblich	24 (64,9)	54 (54,5)
- männlich	13 (35,1)	45 (45,5)
Alter (Jahre)		
	43,6 (21 - 67)	45,3 (20 - 73)
<30 Jahre	2 (5,4)	10 (10,1)
30-39 Jahre	12 (32,4)	23 (23,2)
49-49 Jahre	17 (46,0)	35 (35,4)
>=50 Jahre	6 (16,2)	31 (31,3)
WHO Stage		
Stage 1/2	11 (29,7)	22 (22,2)
Stage 3/4	26 (70,3)	77 (77,7)
HIV-RNA bei Studieneinschluss		
- >1000 Kopien/ml	-	16 (16,6)
- <1000 Kopien/ml	-	83 (83,8)
CD4+ Zellzahl (Zellen/μl) bei Studieneinschluss		
	141 (2 - 589)	330 (2 - 846)
- fehlende Daten	-	2 (2,0)
- <200 Zellen/μl	26 (70,3)	22 (22,2)
- >=200 -<350 Zellen/μl	9 (24,3)	37 (37,4)
- >=350 -<500 Zellen/μl	1 (2,7)	19 (19,2)
- >=500 Zellen/μl	1 (2,7)	19 (19,2)
Zweitlinien ART-Kombination bei Abschluss der ALISA-Studie		
- FTC + TDF + LPV/r	4 (10,8)	57 (57,6)
- FTC + TDF + ATV/r	33 (89,2)	18 (48,6)
- 3TC + ABC + LPV/r	-	21 (21,2)
- 3TC + AZT + LPV/r	-	1 (1,0)
- 3TC + AZT + ATV/r	-	1 (1,0)
- 3TC + TDF + EFV	-	1 (1,0)
Therapiedauer (Jahre auf Zweitlinien-Therapie bei Studieneinschluss)		
	-	3.44 (0 - 9)
- fehlende Daten	-	1 (1,0)
- <3 Jahre	-	49 (49,5)
- 3-<5 Jahre	-	22 (22,2)
- 5-<7 Jahre	-	21 (21,2)
- >=7 Jahre	-	6 (6,1)

Virologisches Therapieversagen bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie

Bei insgesamt 135 PatientInnen standen retro- und prospektiv erhobene Viruslast-Messwerte zur Verfügung, welche teilweise bis zu 10,5 Jahre nach Beginn einer Zweitlinien-ART zurückreichen. Die Ergebnisse der Messung der HIV-RNA im Plasma sind in 6-monatigen Intervallen jeweils nach Beginn der antiretroviralen Zweitlinien-Therapie in Abbildung 6 dargestellt. Dabei wurde die Gesamtzahl der PatientInnen zu jedem Zeitpunkt unter Verwendung pro- und retrospektiver Messungen der Viruslast berechnet. So konnten ein Jahr (M₁₂) nach Beginn der Zweitlinien-Therapie N=115 PatientInnen in die Analyse miteinbezogen werden, 2 Jahre nach Therapiebeginn (M₂₄) N=84, nach 3 Jahren N=66, nach 4 Jahren N=46, nach 5 Jahren N=39, nach 6 Jahren N=33, nach 7 Jahren N=19, nach 8 Jahren N=9, und 6 bis letztlich 3 PatientInnen nach letztlich 10,5 Jahren (Abbildung 6).

Die PatientInnen, welche während der 2-jährigen Studiendauer aus der Studie ausschieden, summierten sich insgesamt auf N=14 (10,3 %) (Abbildung 6). Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie waren "Tod" (N=8, 57 %), "Wegzug aus dem Studiengebiet / Verlegung in ein anderes Krankenhaus" (N=5, 36 %) oder "Nachbeobachtung aus unklaren Gründen nicht möglich" (N=1,7 %). Zwischen N=1 und N=10 PatientInnen (Median 3,5) zeigten zum jeweiligen Untersuchungszeitraum ein virologisches Therapieversagen (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) und zwischen N=0 und N=21 PatientInnen (Median 5) zeigten eine unvollständige virologische Suppression (HIV-RNA >50-1000 Kopien/ml).

Die Rate an PatientInnen mit virologischem Therapieversagen wurde unter Verwendung der höchsten verfügbaren Viruslast zum jeweils definierten Zeitraum zwischen 0,5 (Monat 6) und 6,5 Jahren (Monat 78) berechnet (Abbildung 7). Hierbei lagen die prozentualen Werte eines Therapieversagens (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) im jeweiligen Zeitraum zwischen 0 und 12% (Median 6%), die Rate der unvollständigen virologischen Suppression (HIV-RNA 50 - <1000 Kopien/ml) zwischen 5 und 20% (Median 13%) und die Werte von PatientInnen mit nicht nachweisbarer Viruslast (HIV-RNA <50 Kopien/ml) zwischen 20 und 64% (Median 30%). Für circa die Hälfte der Studienpopulation (49%, Intervall 24 - 59%) lagen jeweils zu den Analysezeiträumen keine Messungen der Viruslast vor.

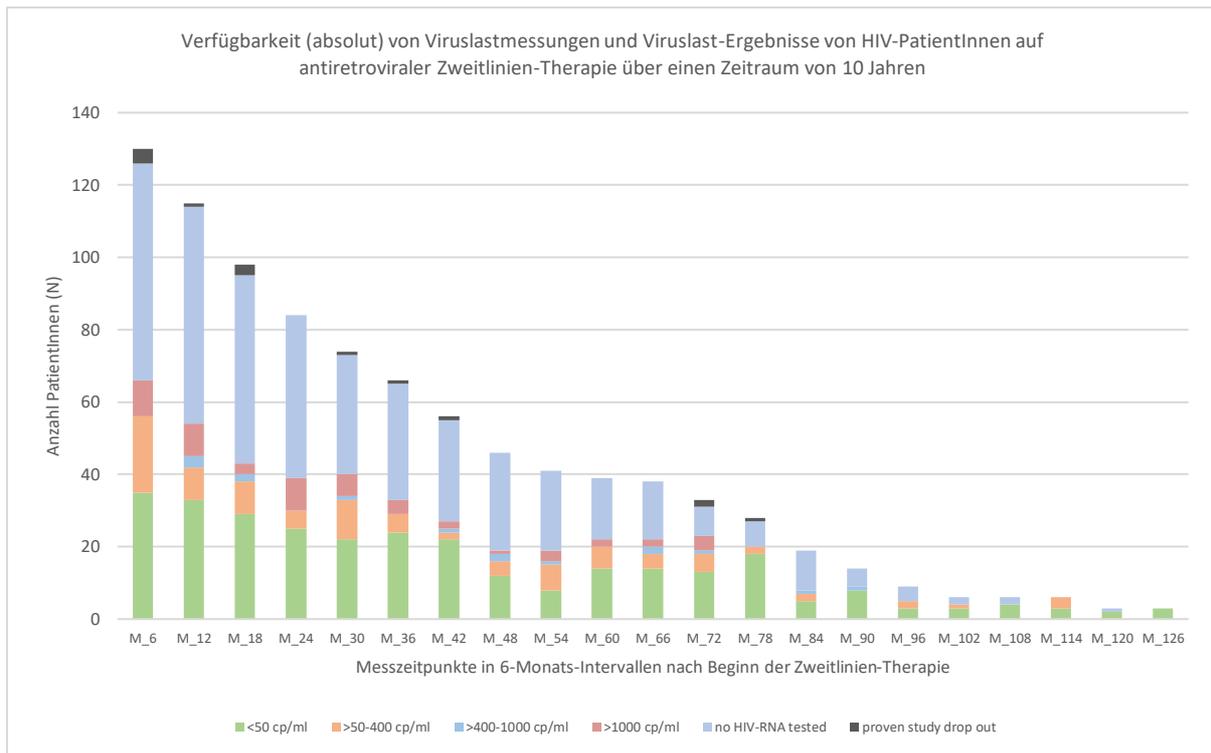


Abbildung 6: Verfügbarkeit (absolut) von Viruslastmessungen und Viruslast-Ergebnisse (HIV-RNA i.S.) von HIV-PatientInnen auf antiretroviraler Zweitlinien-Therapie über einen Zeitraum von 10 Jahren nach Beginn der Zweitlinien-Therapie am MZRH CTC, Mbeya; virologisches Versagen definiert als HIV-RNA >1000 Kopien/ml, unvollständige Virussuppression als HIV-RNA >50-1000 Kopien/ml, vollständige Virussuppression als HIV-RNA <50 Kopien/ml

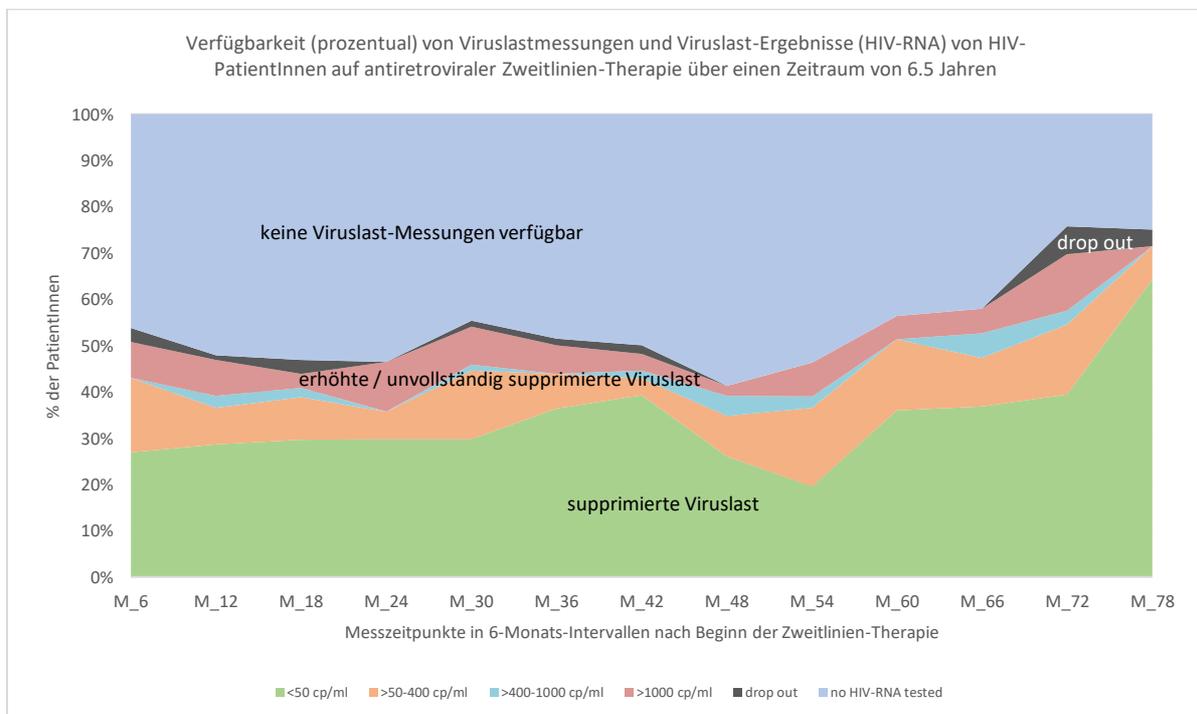


Abbildung 7: Verfügbarkeit (prozentual) von Viruslastmessungen und Viruslast-Ergebnisse (HIV-RNA i.S.) von HIV-PatientInnen auf antiretroviraler Zweitlinien -Therapie über einen Zeitraum von 6.5 Jahren nach Beginn der Zweitlinien-Therapie am MZRH CTC, Mbeya; virologisches Versagen definiert als HIV-RNA >1000 Kopien/ml, unvollständige Virussuppression als HIV-RNA >50-1000 Kopien/ml, vollständige Virussuppression als HIV-RNA <50 Kopien/ml

Genotypische Resistenztestungen bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie

Genotypische Resistenztestungen der HIV-Populationen wurden mit Plasmaproben von 6 PatientInnen durchgeführt, die eine Zweitlinien-Therapie über mindestens 6 Monate (+/- 3 Monate) erhielten und zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie ein virologisches Versagen zeigten (Tabelle 6). In der geringen Stichprobe zeigte sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Therapiekombinationen (LPV/r vs. ATV/r) und des Geschlechts (m/w). Das Alter der PatientInnen reichte von 21 Jahre bis 52 Jahre, die Zeit auf Zweitlinien-Therapie von 6 bis maximal 72 Monaten. Neben dem häufigsten Subtyp C wurde auch Subtyp D und CRF01-AE nachgewiesen. Bei drei PatientInnen wurden in den HIV-Populationen mehr als zwei „major“ NRTI-Resistenzmutationen gefunden, während bei zwei von diesen ebenfalls mehr als zwei „major“ NNRTI-Mutationen und bei einem dieser drei PatientInnen mehr als zwei „major“ PI-Mutationen detektiert wurden. Ein virologisches Therapieversagen aufgrund von Medikamentenresistenzen, die mit dem Protease-Inhibitor in Zusammenhang stehen, findet sich bei 5 von 6 PatientInnen, wobei bei mindestens 2 von 6 PatientInnen eine deutliche Multiresistenz gegen das NRTI-Rückgrat und den Protease-Inhibitor festgestellt wurde. In einem Fall deutet ein Fehlen von jeglichen Resistenzmutationen in der genotypischen Resistenztestung auf eine mangelnde Therapieadhärenz als Ursache für das Therapieversagen hin.

Tabelle 5: Genotypische Resistenzprofile für ausgewählte PatientInnen (N=6) auf Zweitlinien-Therapie mit Nachweis eines virologischen Therapieversagens (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) zu verschiedenen Zeitpunkten während der 2-jährigen ALISA-Studie

Therapiekombination	Geschlecht	Alter (Jahre)	Zeit auf Zweitlinien-ART	HIV-Subtyp	NRTI-Resistenzmutationen	NNRTI-Resistenzmutationen	„Major“ PI-Resistenzmutationen	„Minor“ PI-Resistenzmutationen
3TC + ABC + LPV/r	weiblich	35,1	12 Monate	C	A62V, K65R, D67N, V75A/I/T/V	V106M, Y188Y		T74S
3TC + ABC + LPV/r	männlich	21,5	72 Monate	CRF01-AE				L10V
TDF + FTC + ATV/r	männlich	39,7	24 Monate	C	M41L/M, D67D/N, K70K/Q, M184M/V L210W, T215I/T		M46I/M, I54I/V, V82A/V	L10V, A71A/V, K43K/T
TDF + FTC + LPV/r	weiblich	52,3	30 Monate	C				
TDF + FTC + ATV/r	weiblich	25,9	6 Monate	D	M184V, T215Y, K219Q	K101E, Y181C, G190A	L24I, V32I, L33F, M46L, G48V, I50L, F53L, I54V, V82A, I84V	L10I, K43T
TDF + FTC + ATV/r	weiblich	42,7	6 Monate	C		Y188L, P225H		K20R

Diskussion

Virologischer Therapieerfolg bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie

Die ALISA-Kohortenstudie hatte zum Ziel, den Therapieverlauf von PatientInnen mit HIV-Infektion unter Erstlinien-Therapie zu untersuchen. Mit der Implementation eines Screening-Algorithmus zur Therapieüberwachung nach den Empfehlungen der WHO zeigte sich in einem initialen Screening-Test bei einem Großteil der PatientInnen (83,7%) unter Erstlinien-Therapie, trotz Hinweisen auf ein immunologisches Therapieversagen und/oder langer Therapiedauer (>2 Jahre), eine erfolgreiche Suppression der Viruslast auf <1000 Kopien/ml. Dies bestätigt, dass die Wirksamkeit einer breit verfügbaren, kostengünstigen Erstlinien-Therapiekombination in der Mehrheit der Fälle während des Studienzeitraums gegeben ist. Eine erhöhte Viruslast hingegen mit einer HIV-RNA >1000 Kopien/ml konnte bei 16,3% der PatientInnen unter Erstlinien-Therapie nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse aus Mbeya zeigen im Vergleich zu vorherigen Querschnittsanalysen aus Tansania (11,8%; 14,9%) sowie einer Metaanalyse von insgesamt 19 Studien aus Afrika südlich der Sahara (15%) eine etwas höhere Rate an virologischem Therapieversagen.^{19,20,45} In einer zeitgleich durchgeführten Multizentren-Kohortenstudie in Nigeria, Tansania, Uganda und Kenia wurde ebenfalls eine geringere mittlere Therapieversagensrate (9%) ermittelt.⁴⁶ Diese Abweichungen lassen sich am ehesten durch die gezielte Rekrutierung der PatientInnen unter Erstlinien-Therapie erklären, die keinen Querschnitt der Gesamtpopulation der PatientInnen unter Erstlinien-Therapie des MZRH CTC in Mbeya darstellt, sondern jene für die ALISA-Studie selektierte Population mit Hinweisen auf ein potentielles Therapieversagen. Dennoch soll dieser Hinweis und die Ähnlichkeit mit anderen regionalen Resultaten das Ergebnis nicht entwerten, sondern es ist vielmehr hervorzuheben, dass sich ein substantieller Anteil an HIV-PatientInnen unter Erstlinien-Therapie in einem Status der nicht-supprimierten Virusreplikation befand. Auch wird in zunehmenden Maße der in der ALISA-Studie verwendete Grenzwert der HIV-RNA von 1000 Kopien/ml als Definition eines virologischen Therapieversagens in Frage gestellt.⁴⁷⁻⁴⁹ In der Annahme, dass auch eine niedrig erhöhte Viruslast >50 Kopien/ml als Therapieversagen zu klassifizieren ist und daher in die Analyse miteinbezogen würde, wären insgesamt 24,4% der in die ALISA-Studie aufgenommenen PatientInnen unter Erstlinien-Therapie mit einem virologischen Therapieversagen konfrontiert. Für die lokale HIV-Therapie als auch für das

Erreichen der 90-90-90-Ziele der WHO wird dieses PatientInnen-Kollektiv womöglich bald eine bedeutendere Rolle spielen.⁴⁹

Re-Suppression nach Adhärenz-Beratung

Durch eine intensive Adhärenz-Beratung konnte bei 10% (n=5) der PatientInnen mit initialem Therapieversagen unter Erstlinien-Therapie eine erneute Re-Suppression der HIV-RNA auf <1000 Kopien/ml erreicht werden. Hier erwies sich der systematische Ansatz der ALISA-Studie – basierend auf den WHO-Empfehlungen zur Therapieüberwachung – als wertvolles Instrument, um einen unnötigen Wechsel auf eine Zweitlinien-Therapie zu verhindern.

Das Ergebnis war im überregionalen Vergleich deutlich niedriger als die in bisherigen Studien veröffentlichten Re-Suppressionsquoten, wie beispielsweise aus Uganda (27%) oder Südafrika (41%) berichtet wurde.^{30,50} In einer Metaanalyse von insgesamt 5 Studien konstatieren Bonner et al. sogar eine geschätzte mittlere Re-Suppressionsquote von 70,5% (Intervall 54,2-89,1%).⁵¹ In diesen Studien wurden allerdings die Messungen meist in größeren Intervallen, ca. 12 Monate, durchgeführt und nicht wie in der ALISA-Studie mit einem auf den Empfehlungen der WHO basierenden Ansatz innerhalb eines Intervalls von optimalerweise 3 Monaten. Darüber hinaus ist ein weiterer ursächlicher Faktor für diese deutliche Differenz das für diese Studie gezielt rekrutierte PatientInnenkollektiv mit häufig längerfristig bestehender antiretroviraler Therapiedauer (vgl. Tabelle 1). Bei bislang nur sporadisch existierendem Monitoring der Viruslast am MRZH CTC ist die breite Akkumulation von Resistenzmutationen vermutlich über lange Zeit unentdeckt geblieben und damit für die Mehrheit der PatientInnen mit initialem virologischen Therapieversagen eine Re-Suppression zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht mehr möglich gewesen. Es ist daher davon auszugehen, dass mithilfe einer regelmäßigen, in die Routine eingepflegten, virologischen Therapieüberwachung, mit einer intensiven Beratung zur Fortführung der Therapieadhärenz – wie auch in oben genannten Studien gezeigt – erhöhte Viruslasten noch rückgängig gemacht werden können.^{30,50,51}

Therapieadhärenz

In der Analyse der mithilfe eines Fragebogens und der Visuellen Analog-Skala erhobenen kombinierten Adhärenz zum Zeitpunkt des ersten Screenings-Tests zeigte sich in der Auswertung zwar in ca. der Hälfte aller PatientInnen unter Erstlinien-Therapie eine

selbsteingeschätzte mittlere bzw. schlechte Adhärenz. Vergleicht man dies mit der Anzahl der PatientInnen, die eine erhöhte Viruslast >50 Kopien/ml (24,5%) aufwiesen (vgl. Ergebnisse "Virologisches Therapieversagen bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie"), ist festzustellen, dass zumindest in ca. der Hälfte der Fälle kein virologisches Korrelat eines Therapieversagens mit der selbsteingeschätzten mittleren bzw. schlechten Therapieadhärenz gegeben ist. In der uni-/multivariaten Analyse findet sich eine hohe Assoziation zwischen der selbstberichteten schlechten und mittleren Adhärenz-Quote in der VAS innerhalb der letzten 14 Tage und dem ersten virologischen Versagen. Da die visuelle Analog-Skala hier einen signifikanten Prädiktor mit der Unterscheidung zwischen guter (VAS >95%) und schlechter (VAS <95%) Therapieadhärenz darstellt, könnte es für die zukünftige Entwicklung klinischer Algorithmen vorteilhaft sein, anstelle umfangreicher und zeitaufwendiger Fragebögen eine VAS <95% als schnelles und sensitives Maß für die Adhärenz zu verwenden. Im Widerspruch hierzu steht der Anteil von ca. 1/10 der PatientInnen, deren nicht ausreichende Therapieadhärenz im Fragebogen erfasst wurde, jedoch nicht in der VAS. Im Vergleich der Adhärenz-Quoten in den bereits veröffentlichten Studien aus den afrikanischen Ländern südlich der Sahara zeichnet sich ein heterogenes Bild mit verschiedensten Erfassungsmethoden und teilweise deutlich divergierenden Ergebnissen. Beispielsweise kann eine selbst-berichtete gute Adhärenz von nur 26,7% in Senegal (kombiniert: VAS + Fragebogen) über 55% in Malawi (Fragebogen) und 58% in Tansania, Uganda und Sambia (kombiniert: Fragebogen + VAS) bis zu 65,5% in Südafrika (kombiniert: Fragebogen + „pill count“) gefunden werden.⁵²⁻⁵⁵ In einer Metaanalyse mit Studien von 2000-2016 wurde zumeist via Fragebogen und/oder „pill count“ eine durchschnittliche gute Adhärenz von 72,15% aller HIV-infizierter PatientInnen berechnet.⁵⁶ Die Diskussion über den methodischen Ansatz zur Erfassung der Therapieadhärenz ist geprägt von diskursiven Elementen und bisher ist die Festlegung eines Goldstandard nicht gelungen. Eine Kombination verschiedener Methoden lässt – wie auch in der oben genannten Auswertung der Kombination aus Fragebogen + VAS zu sehen – zumindest im wissenschaftlichen Rahmen wahrscheinlich ein exakteres Abbild der tatsächlichen Adhärenz zu.⁵⁷ Dennoch stellt in einem wie in der ALISA-Studie erfassten Setting ein VAS-basiertes Adhärenz-Monitoring und damit die mögliche Erkennung eines Therapieversagens ein für alle Beteiligten operationell simples, ökonomisches und schnelles Tool dar, das nach einer möglichen dauerhaften Implementation sinnvollerweise auch weiterhin unter fortlaufender Evaluation stünde. Die langsame Verjährung der Ergebnisse der ALISA-Studie berücksichtigt, sind mit der Fortentwicklung der

technischen und infrastrukturellen Gegebenheiten auch neue und objektive Methoden zur Erhebung der Adhärenz in Settings in Ländern des globalen Südens in Erwägung zu ziehen (z.B. Adhärenz-Evaluation via Mobiltelefon, Analyse der ART-Konzentrationen in Haarproben).^{58,59}

Evaluation des WHO-Screening-Algorithmus

Im Rahmen der ALISA-Studie wurde der von der WHO-empfohlene Algorithmus zur Bestätigung eines Therapieversagens implementiert. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter anderem mit einem Fokus auf der Evaluation der Zeitintervalle der verschiedenen Klinikvisiten und Prozeduren, die eine derartige systematische Vorgehensweise erfordern. Es konnte gezeigt werden, dass bei PatientInnen mit im Screening-Test initial erhöhter Viruslast die intensive Adhärenz-Beratung durch das Studienpersonal und der folgende Bestätigungstest der Viruslast innerhalb der dafür vorgesehenen drei Monate nach dem ersten Viruslast-Screening nur in knapp 47% der Fälle erfolgte. Bei 62,2% der PatientInnen mit bestätigtem virologischen Therapieversagen dauerte es bis zu 6 Monate bis zur Umstellung auf eine Zweitlinien-Therapiekombination, ungeachtet jener, die noch später eine neue ART erhalten konnten. Eine Analyse der nur selten veröffentlichten mit der Angabe der Intervallzeiten zeigt vergleichbare Ergebnisse mit noch geringeren prozentualen Anteilen einer Therapieumstellung; so beispielsweise eine kürzlich publizierte Studie in Swasiland mit einer medianen Zeit bis zum Therapiewechsel von 5,9 Monaten (IQR 3.3 – 9.9) bei nur 43,3% der PatientInnen mit bestätigtem virologischen Versagen oder eine Multizentren-Kohortenstudie aus Südafrika/Uganda mit nur bei 30% (KI 27-33%) erfolgtem Therapiewechsel innerhalb der ersten 180 Tage.^{60,61}

Es ist hervorzuheben, dass in der ALISA-Studie das Bewusstsein für Versagenkriterien sowie der Umgang mit PatientInnen mit drohendem Therapieversagen unter dem betreuenden Studienpersonal aufgrund langjähriger Erfahrung optimal war. Gerade die Rückverfolgung von nicht erschienenen StudienteilnehmerInnen ging weit über die in einem routinemäßigen Setting zu erwartende Beteiligung des Gesundheitspersonals hinaus. Dabei spielten neben rezidivierend aktiver Kontaktaufnahme die teilweise langjährigen Konsultationsverbindungen sowie die persönliche Einbindung in die lokale regionale Community eine wesentliche Rolle. Nichtsdestotrotz entsprachen die vorgesehenen Intervallzeiten zur Durchführung der Bestätigungstests einer erhöhten Viruslast und der Therapiewechsel auf Zweitlinien-Therapie bei weitem nicht den optimalen Erwartungen. Ähnliche bis noch längere Intervallzeiten finden

sich in einer multizentrischen Kohortenstudie aus Südafrika mit einer „time to confirmatory testing“ (Zeitraum zwischen 1. Screening-Test und folgendem Bestätigungstest) von 29 Wochen (IQR 16-54 Wochen) und einer „time-to-switch“ (Zeitraum zwischen Screening-Test und Umstellung auf eine Anschlusstherapie) von 68 Wochen (IQR 35-127 Wochen), wobei nur bei 41,5% der PatientInnen mit virologischem Versagen die Umstellung auf eine Zweitlinien-Therapie erfolgte.⁶² Dies vermittelt einen Eindruck, welche Herausforderungen mit der Implementation eines festen Algorithmus zur Therapieüberwachung und der damit zusammenhängenden erforderlichen Einhaltung der Mehrfachbesuche innerhalb eines kurzen Zeitraums verbunden sind. Diese Befunde unterstützen die Einführung neuer Point-of-Care-Systeme (POC-Tests) zur Überwachung der Viruslast in den HIV-Care & Treatment-Zentren (CTC) in Tansania, wodurch innerhalb von wenigen Stunden ein HIV-RNA-Ergebnis vorliegt und die Resultate den PatientInnen noch am selben Tag mitgeteilt werden könnten.^{63,64} Ein POC-Monitoring könnte daher die Besuchslast und die Zeit bis zu einem bestätigten virologischen Versagen erheblich reduzieren und damit die Wahrscheinlichkeit der Wirksamkeit einer ART-Kombination erhöhen bzw. gegebenenfalls ein zügiger Wechsel auf eine Anschlusstherapie herbeigeführt werden.⁶⁵

Risikofaktoren-Analyse

Die Behandlungsdauer mit einer antiretroviralen Erstlinien-Therapie war signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein virologisches Therapieversagen assoziiert und bei beinahe allen PatientInnen mit virologischem Versagen, bei denen eine genotypische Resistenztestung durchgeführt wurde, konnten ausgeprägte Medikamentenresistenzmutationen festgestellt werden. Es liegt nahe, die fehlende virologische Therapieüberwachung gerade bei längerfristiger Therapiedauer als Ursache für den Behandlungsmisserfolg und die Akkumulation von Medikamentenresistenzen zu interpretieren, wie dies bereits des Öfteren aus dem tansanischen/afrikanischen Raum publiziert wurde.^{27,66-68} Auch auf die Mängel bei der Umstellung der ART beim Vorliegen von klinischen oder immunologischen Therapieversagensmarkern wurde wiederholt hingewiesen.^{27,28,68} In der ALISA-Studie wiesen ca. 25% der PatientInnen unter Erstlinien-Therapie ein immunologisches Therapieversagen auf, welches sich zwar in 40,9% der Fälle als signifikanter Prädiktor für ein virologisches Therapieversagen darstellte, doch in absoluten Zahlen damit nur bei etwa zwei Drittel der PatientInnen eine erhöhte Viruslast und damit ein Therapieversagen identifizierte. In

Abwesenheit einer etablierten routinemäßigen virologischen Therapieüberwachung stellt das immunologische Monitoring zwar eine hinreichende Alternative dar, doch sind die bereits erwähnten Limitationen, insbesondere in Bezug auf das von der WHO angestrebte Ziel der supprimierten Viruslast bei 90% der weltweiten HIV-PatientInnen unter antiretroviraler Therapie, nicht zu vernachlässigen.⁶¹ Gleiches gilt für die weiteren Risikofaktoren, die in der ALISA-Studie signifikant mit einem virologischen Therapieversagen in Verbindung gebracht wurden: jüngeres Alter und – wie oben bereits ausgeführt – eine schlechte selbstberichtete Therapieadhärenz. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer afrikanischer Studien überein^{62,69,70}. Insgesamt ist ein regelmäßiges virologisches Therapie-Monitoring hinsichtlich der operationellen Machbarkeit und Effektivität den klinischen und immunologischen Überwachungskriterien überlegen und somit auch Gegenstand der aktuellen WHO-Empfehlungen zur antiretroviralen Therapieüberwachung.⁷¹

Arzneimittelresistenzen bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie

Für insgesamt 30 PatientInnen unter Erstlinien-Therapie konnten im Rahmen der ALISA-Studie genotypische Resistenztestungen durchgeführt und in beinahe allen Fällen NRTI/NNRTI-Resistenzmutationen detektiert werden (NRTI 96,7%, NNRTI 100%). Zunehmend werden auch in Tansania Daten zu Resistenzmutationen von PatientInnen mit Therapieversagen unter antiretroviraler Therapie publiziert und dabei erhebliche Resistenzquoten beobachtet.^{72,73} Beispielsweise berichten Svärd et al. in einer Erstlinien-Studienpopulation mit virologischem Therapieversagen aus Dar es Salaam von 88% NRTI- und 93%-NNRTI-Resistenzen.⁷³ In Übereinstimmung mit diesen und anderen veröffentlichten Artikeln waren die häufigsten in der ALISA-Studie beobachteten Arzneimittelresistenzmutationen die durch Lamivudin (3TC) oder Emtricitabin (FTC) induzierte M184V-Mutation und die durch NNRTIs induzierte K103N-Mutation.^{18,74} In der vorwiegend mit Zidovudin (AZT) behandelten Population in Mbeya fanden sich hohe Anteile von PatientInnen mit akkumulierten Thymidin-analogen Mutationen (TAMs), wobei in 57% der PatientInnen zwei oder mehr TAMs und in 40% der PatientInnen drei oder mehr TAMs nachgewiesen wurden. Diese sind in einem hohen Grad mit Kreuzresistenzen, einschließlich Tenofovir-Resistenzen, assoziiert.⁷⁵ Zwar sind bestimmte Reverse-Transkriptase-Mutationen wie beispielsweise T215Y oder Non-Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen wie K65R / die Kombination K65R + M184V auch in ca. einem Drittel der Fälle prädiktiv für eine Hypersuszeptibilität gegenüber NNRTI's (insbesondere Efavirenz) mit einer Erniedrigung der

inhibitorischen Konzentration um den Faktor 0,3 – 0,6, doch verhinderte der Nachweis von mindestens einer NNRTI-Resistenzmutation in allen Plasmaproben der PatientInnen eine wirksame Therapie.¹ Die nachgewiesenen NNRTI-Resistenzen können bereits mit einer einzigen Mutation in einer hochgradigen Resistenz gegenüber Efavirenz und/oder Nevirapin resultieren, was sich in den gefundenen Resistenzen des ALISA-PatientInnenkollektivs widerspiegelt.¹ Bei einem Großteil der PatientInnen (57%) blieben daher keine Therapieoptionen mehr als Alternative und bei circa einem Viertel der PatientInnen wurden nur intermediäre, anfällige NRTI-Behandlungsoptionen vorhergesagt. Die Umstellung auf die in Tansania verfügbare Zweitlinien-Therapie erfolgte daher in beinahe allen Fällen als funktionelle Protease-Inhibitor-Monotherapie. Nur wenige andere Studien berichteten über eine derart starke Einschränkung der NRTI-Optionen für die Anschlusstherapie.^{76,77} Vielmehr zeigten sich – insbesondere bei Verwendung von Tenofovir im Rahmen der Erstlinien-Therapie^{78,79} – weniger gravierende Auswirkungen in Bezug auf die verbleibenden Optionen für das NRTI-Rückgrat in der Behandlung mit einer Zweitlinien-Therapiekombination.^{18,74,80,81} Eine vollständige Suszeptibilität gegenüber Etravirin oder Rilpivirin konnte bei 33% bzw. 23% der PatientInnen beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren diese antiretroviralen Medikamente jedoch in Tansania nicht verfügbar bzw. sind in den aktuellen Leitlinien bei Verfügbarkeit als Drittlinien-Option vorgesehen.⁸² Die genannte Suszeptibilität gegenüber Etravirin oder Rilpivirin deckte sich mit dem prozentualen Anteil, der sich bei PatientInnen nach einem Therapieversagen unter Erstlinien-Therapie in Afrika beobachten lässt.^{78,83} Diese deutliche Ausprägung der Resistenzmuster in der ALISA-Studie lässt sich am ehesten durch eine langfristige Akkumulation der einzelnen Mutationen bei PatientInnen unter antiretroviraler Erstlinien-Therapie mit einem unerkannten therapeutischen Versagen erklären.⁸⁴ Ein routinemäßiges virologisches Monitoring mit entsprechend etablierten Interventionen, inklusive gezielter genotypischer Resistenztests, würde zu einer wesentlichen Reduktion von Resistenzmutationen und damit dem Verbleib alternativer Therapieoptionen in den Anschluss-Therapien führen.⁸⁵

Therapieerfolg bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie

Die Zweitlinien-Studienpopulation der ALISA-Studie stellte mit N=136 (54,8%) ein repräsentatives Abbild der gesamten unter Zweitlinien-Therapie registrierten PatientInnen des MZRH CTC dar. 83% der PatientInnen erhielten eine Tenofovir-basierte NRTI-Kombination mit

Lopinavir/Ritonavir in der langfristigen Zweitlinien-Gruppe bzw. Atazanavir/Ritonavir in der kürzlich auf Zweitlinien-Therapie umgestellten PatientInnengruppe als Protease-Inhibitor, was den tansanischen Leitlinien zum Zeitpunkt des Therapiebeginns entsprach.^{33,82} Bei 16 (16,6%) der bereits lange auf Zweitlinien-Therapie behandelten PatientInnen zeigte sich eine erhöhte HIV-RNA >1000 Kopien/ml, während der überwiegende Anteil eine erfolgreiche Suppression der Viruslast aufwies. Ähnliche Quoten finden sich auch in kürzlich erschienenen Veröffentlichungen aus Tansania: ^{86,87} Bircher et al. berichten von einem unbestätigten virologischen Versagen mit einer HIV-RNA >1000 Kopien/ml bei 13,1% nach 6-12 Monaten bzw. 11,6% nach 1-5 Jahren der PatientInnen auf Protease-Inhibitor-Therapie, während Gunda et al. in Nord-West-Tansania ein nach WHO-Algorithmus bestätigtes Therapieversagen bei 12,2% der PatientInnen mit Zweitlinien-Therapie beobachteten.^{86,87}

Die in der ALISA-Studie erhobenen Daten zeigen, dass in etwa 30% der Zweitlinien-Studienpopulation eine konstante virologische Suppression über einen Zeitraum von mindestens 6 Jahren nach Beginn der Therapie mit einem geboosterten Protease-Inhibitor möglich ist (Abbildung 6/7). Eine erfolgreiche Behandlung mit einer antiretroviralen Zweitlinien-Therapie scheint in diesem Setting daher auch auf lange Sicht – in Einzelfällen sogar bis zu 10,5 Jahren – für die Mehrheit der PatientInnen möglich und machbar (Abbildung 6). Diese Daten und insbesondere die dargestellten prozentualen Raten der ALISA-Studie unterliegen jedoch einer relevanten Verzerrung, da zum einen nur die "höchste verfügbare Viruslast" für die jeweiligen Analysezeiträume verwendet wurde, als auch jene PatientInnen überrepräsentiert waren, die bereits klinische Anzeichen eines virologischen Versagens zeigten und daher bevorzugt auf ihre Viruslast getestet wurden.

Auch unter Berücksichtigung oben genannter Limitationen erscheinen die relativ konstanten virologischen Misserfolgsraten (>1000 Kopien/ml) von zumindest etwa 6% und unvollständige Suppressionsraten (>50 bis <1000 Kopien/ml) von zumindest circa 13% der Studienpopulation (Abbildung 6) im Vergleich zu früheren Befunden in ressourcenbeschränkten Settings niedrig. Im Falle einer Kombination der virologischen Versagens- (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) und der unvollständigen Suppressionsrate (HIV-RNA >50 Kopien/ml) wären zumindest etwa 19% der PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie zu identifizieren, die möglicherweise durch eine reduzierte Therapieadhärenz oder aufgrund umfangreicher Arzneimittelresistenzmutationen ein Therapieversagen aufweisen. Bei Boender et al. finden sich Therapieversagensraten von 14,6%, 15,2% und 11,1% nach 12, 24 und 36 Monaten bei einem HIV-RNA-Grenzwert von >400

Kopien/ml oder in der Metaanalyse mit insgesamt 19 Studien von Ajose et al. von 21,8%, 23,1%, 26,7% und 38,0% nach 6, 12, 24 und 36 Monaten mit jeweils verschiedenen bestätigten (1 Viruslastmessung) und unbestätigten (2 Viruslastmessungen) Definitionen eines virologischen Therapieversagens mit einer HIV-RNA zwischen >50 und >1000 Kopien/ml.^{19,24} Murphy et al. beschreiben Raten von 25%, 21% und 25% nach 12, 18 und 24 Monaten bei einem unbestätigten Versagenskriterium mit einer HIV-RNA >1000 Kopien/ml.²⁶ Eine Versagensrate von 18,8% beobachteten Pujades et al. mit der Definition einer zweimalig erhöhten HIV-RNA >10.000 Kopien/ml. Evans beschreibt eine Rate von 39% bei dem Kriterium für ein Therapieversagen von einer zweimalig erhöhten HIV-RNA >400 Kopien/ml mit Adhärenz-Beratung zwischen den Messungen. Und Stockdale et al. berichten in ihrer Metaanalyse von 19 bzw. 8 Studien aus dem afrikanischen Raum über ein virologisches Versagen (>400 Kopien/ml) in 30,7% bzw. 38,5% nach 6 bzw. 12 Monaten unter Zweitlinien-Therapie.⁸⁸⁻⁹⁰ Ein Vergleich bleibt jedoch neben den oben genannten relevanten Limitationen der ALISA-Studie auch aufgrund der verwendeten, teilweise stark differierenden Definitionen für ein virologisches Therapieversagen und aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus schwierig.

Arzneimittelresistenzmutationen von PatientInnen mit Zweitlinien-Therapie

Für insgesamt 6 PatientInnen mit virologischem Therapieversagen (HIV-RNA >1000 Kopien/ml) unter Zweitlinien-Therapie konnten genotypische Resistenztestungen erfolgen.

Bei zwei der sechs PatientInnen zeigten sich umfangreiche Resistenzmutationen, auch gegen die in der Zweitlinien-Therapie verwendeten Protease-Inhibitoren. Die Resistenzmutationen gegenüber NRTI und NNRTI präsentieren sich nahezu äquivalent zu den Resistenz-Befunden der Population mit virologischem Versagen unter Erstlinien-Therapie mit ausgeprägten Multiresistenzen. Diese vereinzelt Fallbeispiele passen in die im afrikanischen Setting zunehmend gehäuft publizierten Berichte über PatientInnen mit Therapieversagen unter Zweitlinien-Therapieschema aufgrund von Multiresistenzmustern.^{72,91} Die PatientInnen bedürfen einer intensiven Betreuung und sollten möglichst auf ein Drittlinien-ART-Schema umgestellt werden, welches zum Zeitpunkt der Studiendurchführung allerdings noch nicht existierte.⁹⁰⁻⁹² Erfreulicherweise erfolgte 2017 eine Erweiterung der Therapieoptionen mit Dolutegravir, Raltegravir und Darunavir/Ritonavir in Tansania und bietet nun Zugang zu verbesserten Anschlusstherapie-Varianten für PatientInnen, deren Zweitlinien-ART aufgrund umfangreicher Resistenzmutationen versagt.⁸²

Es ist zu erwähnen, dass bei beiden oben genannten PatientInnen mit diesem ausgeprägten Resistenzmuster während des Krankheits- und Therapieverlaufs wiederholt nicht nachvollziehbare Wechsel der Therapiekombination erfolgten, die vermutlich auf eine mangelnde Suppression der Viruslast bei schlechter Therapieadhärenz zurückzuführen sind. Diese insuffiziente Adhärenz führte daher wohl zur langfristigen Akkumulation der Resistenzmutationen – auch unter Therapie mit den verfügbaren Protease-Inhibitoren. Dass die Therapieadhärenz auch bei PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie eine wichtige Rolle spielt, zeigt sich auch bei den anderen vier der sechs PatientInnen mit virologischem Therapieversagen unter PI-Therapie, die keine relevanten Protease-Inhibitor-assoziierten Mutationen aufweisen und daher von einer vollständigen Suszeptibilität der Viren für LPV/r bzw. ATV/r ausgegangen werden kann. Etablierte Adhärenz-Beratungsmethoden, strukturierte Folgebesuche mit virologischem Monitoring nach Beginn einer Zweitlinien-Therapie und Interventionen, die auf soziale und verhaltensbezogene Faktoren abzielen, könnten dazu beitragen, Adhärenz-induzierte Therapieversagen zu reduzieren.^{89,93,94}

Limitationen

Neben den bereits in der Diskussion erwähnten Limitationen der ALISA-Studie ist vor allem der kleine Stichprobenumfang der Erstlinien- und insbesondere auch der Zweitlinien-Studienpopulation zu nennen, der eine Interpretation der Ergebnisse, z.B. der Entwicklung von Arzneimittelresistenzen mit der Zeit auf ART, nur in eingeschränktem Maße zuließ. Weiterhin einschränkend ist, dass die meisten PatientInnen unter Erstlinien-Therapie nach wie vor eine Zidovudin-haltige Erstlinien-Therapiekombination erhielten, welche aktuell nicht mehr die bevorzugte Therapie der Wahl darstellt. Die beschriebenen Resistenzmutationen und -muster spiegeln daher nicht mehr die aktuelle Realität für die meisten PatientInnen wider, die nun mit Tenofovir-basierten ART-Kombinationen begonnen haben.

Durch die gezielte Rekrutierung der PatientInnen mit Verdacht auf ein Therapieversagen unterliegen die berechneten Prävalenzen eines Versagens unter Erstlinien-Therapie und alle damit assoziierten Auswertungen einer selektiven Verzerrung. Auch die Verwendung retro- und prospektiver Daten vergrößerte zwar die Anzahl der zur Verfügung stehenden Messwerte, doch nimmt die Genauigkeit aufgrund isolierter Messwerte ohne kontextuelle Erhebung trotz sorgfältiger Auswahl und statistischer Analyse letztendlich ab. Doch ist hier im Gegenzug

hervorzuheben, dass die ALISA-Studie auch der klinischen Implementierung regelmäßiger virologischer Therapieüberwachungs-Prozeduren nach den Empfehlungen der WHO-Leitlinien am MZRH CTC diene und so ein bedeutender Anteil der PatientInnen mit HIV-Infektion unter antiretroviraler Therapie von der intensiveren Betreuung durch speziell geschultes Gesundheitspersonal profitierte. Erklärtes Ziel der ALISA-Studie stellte daher auch stets die operationelle Machbarkeit eines standardisierten Therapie-Monitorings dar.

Zusammenfassung und Ausblick

Die als deskriptive Kohorte konzipierte ALISA-Studie konnte in einem bis dato nicht beschriebenen Umfang basisdemographische, Erkrankungs-, Therapie- und Adhärenz-bezogene Daten für PatientInnen unter Erstlinien-Therapiekombination in einem regionalen Care-and-Treatment-Center in Mbeya, Tansania, erheben und zeigen, dass die Prävalenz eines virologischen Therapieversagens in der untersuchten Population weitestgehend mit den aus anderen afrikanischen Ländern berichteten Versagensquoten korreliert. Mit der Implementation eines auf den Empfehlungen der WHO beruhenden Algorithmus zur Therapieüberwachung konnte im Vergleich zu anderen verfügbaren Publikationen in nur geringem Umfang eine Re-Suppression nach initial erhöhter HIV-RNA erreicht werden, die am ehesten durch eine langfristige Akkumulation von Arzneimittelresistenzmutationen erklärt werden kann. Die Evaluation eines im Studienablauf verwendeten Adhärenz-Fragebogens und einer VAS zur Adhärenz wurde als signifikantes Kriterium zur Erkennung eines Therapieversagens für PatientInnen auf Erstlinien-Therapie bewertet, wobei eine alleinige Verwendung einer VAS zur Evaluation der Therapieadhärenz vermutlich ausreichend und damit kurzfristig ohne große operationelle Umstände zu etablieren ist. Die Evaluation der im WHO-Algorithmus vorgesehenen Therapieüberwachungsintervalle zeigte deutliche Verzögerungen für den Großteil der PatientInnen und damit die Herausforderungen, die mit der Implementierung eines systematischen Monitorings in einem ressourcen-limitierten Setting einhergehen. Die Identifizierung von Resistenzmutationen bei 2/3 der auf Erstlinien-Therapie versagenden PatientInnen förderte multiple hochgradige Resistenzen gegenüber NRTI und NNRTI zutage, die bei den Betroffenen zu einer funktionellen Monotherapie mit einem Protease-Inhibitor als Anschlusstherapie führten.

Für die in der ALISA-Studie untersuchte Gruppe unter Zweitlinien-Therapie konnten basisdemographische, Erkrankungs- und Therapie-bezogene Daten für PatientInnen unter Zweitlinien-Therapiekombination in einem regionalen Care-and-Treatment-Center in Mbeya, Tansania, erhoben werden. Diese zeigen, dass die Prävalenz eines virologischen Therapieversagens weitestgehend mit den aus anderen afrikanischen Ländern berichteten Versagensquoten übereinstimmt und lokalspezifisch mit den Therapiemisserfolgsquoten bei PatientInnen unter Erstlinien-Therapie vergleichbar ist. In der longitudinalen retro- und

prospektiven Analyse der verfügbaren Viruslastmessungen konnte dargestellt werden, dass zumindest 13 – 19% (je nach Definition des virologischen Versagens mit einer HIV-RNA >50 bis >1000 Kopien/ml) der PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie eine nicht suppressierte Viruslast aufweisen. Der Vergleich dieses Ergebnisses gestaltet sich aufgrund einer relevanten, selektiven Verzerrung und uneinheitlicher Definitionen in den verschiedenen vergleichbaren Studiensettings schwierig. Für nur eine kleine Stichprobe der PatientInnen unter Zweitlinien-Therapie mit Therapieversagen konnten Resistenztestungen durchgeführt werden, die teilweise hochgradige Multiresistenzmuster gegen alle drei, zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren, Arzneimittelgruppen zeigten. Diese nicht systematisch untersuchten Ergebnisse zeigen jedoch die programmatischen Schwierigkeiten antiretroviraler Therapiekonzepte unter ressourcen-limitierten Bedingungen. Mit der kürzlich erfolgten Einführung des Integrase-Inhibitors Dolutegravir in Tansania besteht zumindest aktuell für jene PatientInnen mit ausgeprägten Multiresistenzen eine weitere Therapieoption. Zudem dürfte aufgrund der hohen genetischen Barriere des Dolutegravirs für Resistenzmutationen die in Tansania seit 2019 gültige Standard-Erstlinien-Therapie mit Tenofovir (TDF) + Dolutegravir (DTG) + Lamivudin (3TC) zu einem Rückgang der Häufigkeit derartiger Multiresistenzen führen.⁹⁵ Hingegen weist der andere Teil der untersuchten PatientInnen aufgrund nicht nachweisbarer Resistenzmutationen auf eine mangelnde Adhärenz als weitere herausfordernde Ursache eines Therapieversagens unter Zweitlinien-Therapie hin.

Auch wenn die große Mehrheit der PatientInnen mit HIV-Infektion die wirksame Umsetzung einer antiretroviralen Therapie unter Erstlinien- oder Zweitlinien-Therapiekombination in diesem afrikanischen Setting erfährt, gibt es einen relevanten Anteil an PatientInnen, die von einem routinemäßigen, auf die Therapieadhärenz ausgerichteten Überwachungsalgorithmus mit der Möglichkeit zur raschen Identifikation eines virologischen Therapieversagens und der Ausweitung weiterer Behandlungsoptionen profitieren würden. Die Durchführung einer virologischen Therapieüberwachung ist daher gerechtfertigt, um den Behandlungserfolg zu steigern und PatientInnen mit kritischen Medikamentenresistenzprofilen in Subsahara-Afrika zu identifizieren. Genotypische Arzneimittelresistenztests sind kompliziert und kostenintensiv, wenn sie in afrikanischen Routineverfahren durchgeführt werden sollen, liefern jedoch wertvolle Behandlungsinformationen auf der Ebene der öffentlichen Gesundheit und sollten daher gerade in den großen HIV-Kliniken ausgeweitet werden. Aufgrund der auch in dieser

Studie beschriebenen großen infrastrukturellen Herausforderungen im Zusammenhang mit langen Zeitintervallen zwischen Überwachungsdiagnostik und dem Wechsel auf eine Anschlusstherapie, empfiehlt sich die Implementierung routinemäßiger Point-of-Care-Systeme zur Überwachung der Viruslast.

Der Ausbau des virologischen Monitorings schreitet in vielen afrikanischen Ländern seit der Durchführung dieser Studie erfreulicherweise zunehmend voran. Die Ergebnisse der ALISA-Studie haben insofern eine hohe Relevanz, da die Verfügbarkeit einer regelmäßigen Überwachung der Viruslast, insbesondere in ländlichen Gebieten, nach wie vor gering ist. Die mögliche Umsetzung der in der ALISA-Studie vorgeschlagenen Empfehlungen würde unnötige Therapiewechsel und die Akkumulation von Arzneimittelresistenzen verhindern und die Welt den 90-90-90-Zielen der WHO ein Stück näherbringen.

Ergebnisse dieser Arbeit wurden publiziert:

Kroidl A, Burger T, Urio A, Mugeniwalwo R, Mgaya J, Mlagalila F, Hoelscher M, Däumer M, Salehe O, Sangare A, Lennemann T, Maganga L. High turnaround times and low viral resuppression rates after reinforced adherence counselling following a confirmed virological failure diagnostic algorithm in HIV-infected patients on first-line antiretroviral therapy from Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2020 May; 25(5):579-589. doi: 10.1111/tmi.13373. Epub 2020 Feb 6

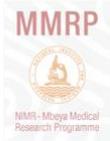
Literaturverzeichnis

1. Hoffmann, C., Rockstroh J. K. HIV-Buch 2014/2015. 314-344 (2014).
2. Gallo, R.C., *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**, 865-867 (1983).
3. Barré-Sinoussi, F., *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **220**, 868-871 (1983).
4. Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber HIV/AIDS. Vol. 2020 (Robert-Koch-Institut Berlin, Berlin, 2018).
5. UNAIDS. UNAIDS - Global HIV & AIDS statistics - 2020 fact sheet. (2020).
6. Organization, W.H. WHO Report, Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases. A new agenda for 2016 – 2030. (2015).
7. Organization, W.H. UN AIDS Report, Global AIDS Update 2016. (World Health Organization, 2016).
8. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. (UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2014).
9. HIV/AIDS, U.-J.U.N.P.o. Ending AIDS - Progress towards the 90-90-90 targets. in *UNAIDS Publication* (2017).
10. (TACAIDS), T.C.f.A. THIS - Tanzania HIV Impact Survey, A population-based HIV Impact Assessment, 2016-2017. (Tanzania Commission for AIDS (TACAIDS), Zanzibar AIDS Commission (ZAC), National AIDS Control Programme (NACP), Zanzibar Integrated HIV, Tuberculosis and Leprosy Program (ZIHTLP), 2017).
11. Piot, P. *AIDS - Between Science and Politics*, (Columbia University Press, New York, 2011).
12. group, A.s. ALISA Clinical cohort study protocol. (LMU Munich, Germany / NIMR MMRC Mbeya, Tanzania, 2013).
13. TACAIDS. The Second National Multi-Sectoral Strategic Framework on HIV and AIDS (2008-2012). Vol. Second Edition (TACAIDS - Tanzanian Commission for AIDS, Dar es Salaam, Tanzania, 2007).
14. PEPFAR. PEPFAR Operational Plan Report 2012. (PEPFAR - US President's Emergency Plan on AIDS Relief, 2013).
15. Somi, G., *et al.* Three years of HIV/AIDS care and treatment services in Tanzania: achievements and challenges. *Tanzania journal of health research* **11**, 136-143 (2009).
16. United Republic of Tanzania - Ministry of Health and Social Welfare, N.A.C.P.N. National guidelines for the management of HIV and AIDS. (2012).
17. Grimsrud, A., Balkan, S., Casas, E., Lujan, J., Van Cutsem, G., Poulet, E., Myer, L., Pujades-Rodriguez, M. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *JAIDS - Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: **67**, e55-e66 (2014).
18. Wallis, C.L., *et al.* Drug susceptibility and resistance mutations after first-line failure in resource limited settings. *Clin Infect Dis* **59**, 706-715 (2014).
19. Hawkins, C., *et al.* HIV virological failure and drug resistance in a cohort of Tanzanian HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother* **71**, 1966-1974 (2016).
20. Johannessen, A., *et al.* Virological efficacy and emergence of drug resistance in adults on antiretroviral treatment in rural Tanzania. *BMC Infect Dis* **9**, 108 (2009).
21. Aghokeng, A.F., *et al.* Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-saharan Africa and southeast Asia. *Clin Infect Dis* **58**, 99-109 (2014).
22. Estill, J., *et al.* The need for second-line antiretroviral therapy in adults in sub-Saharan Africa up to 2030: a mathematical modelling study. *Lancet HIV* **3**, e132-139 (2016).
23. Gunda DW, K.B., Mshana SE, Kilonzo SB, Mpondo BC. . Accuracy of WHO immunological criteria in identifying virological failure among HIV-infected adults on First line antiretroviral therapy in Mwanza, North-western Tanzania. *BMC Res Notes* **10**(2017).
24. Joram, S.L., Paul, G., Moses, K. *et al.* Misdiagnosis of HIV treatment failure based on clinical and immunological criteria in Eastern and Central Kenya. *BMC Infect Diseases* **17**(2017).
25. Waruru, A., Muttai, H., Ng'ang'a, L., Ackers, M., Kim, A., Miruka, F., Erick, O., Okonji, J., Ayuaya, T., & Schwarcz, S. Positive Predictive Value of the WHO Clinical and Immunologic Criteria to Predict Viral Load Failure among Adults on First, or Second-Line Antiretroviral Therapy in Kenya. *PLoS one* **11**(2016).

26. Rawizza, H.E., *et al.* Immunologic Criteria Are Poor Predictors of Virologic Outcome: Implications for HIV Treatment Monitoring in Resource-Limited Settings. *Clinical Infectious Diseases* **53**, 1283-1290 (2011).
27. Vanobberghen, F.M., *et al.* Immunological failure of first-line and switch to second-line antiretroviral therapy among HIV-infected persons in Tanzania: analysis of routinely collected national data. *Trop Med Int Health* **20**, 880-892 (2015).
28. Haas, A.D., *et al.* Monitoring and switching of first-line antiretroviral therapy in adult treatment cohorts in sub-Saharan Africa: collaborative analysis. *The Lancet HIV* **2**, e271-e278 (2015).
29. Boender, T.S., *et al.* Protease Inhibitor Resistance in the First 3 Years of Second-Line Antiretroviral Therapy for HIV-1 in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis* **214**, 873-883 (2016).
30. Gupta, R.K., *et al.* High rate of HIV resuppression after viral failure on first-line antiretroviral therapy in the absence of switch to second-line therapy. *Clin Infect Dis* **58**, 1023-1026 (2014).
31. Pettersen, P.S., *et al.* Antiretroviral treatment failure predicts mortality in rural Tanzania. *Int J STD AIDS* **26**, 633-639 (2015).
32. Organization, W.H. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. (ed. Organization, W.H.) (World Health Organization, 2014).
33. United Republic of Tanzania - Ministry of Health and Social Welfare, N.A.C.P.N. National guidelines for the management of HIV and AIDS. Vol. Fifth Edition (2015).
34. Ajose, O., Mookerjee, S., Mills, E.J., Boulle, A. & Ford, N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* **26**, 929-938 (2012).
35. Wallis, C.L., Mellors, J.W., Venter, W.D.F., Sanne, I. & Stevens, W. Protease Inhibitor Resistance Is Uncommon in HIV-1 Subtype C Infected Patients on Failing Second-Line Lopinavir/r-Containing Antiretroviral Therapy in South Africa. *AIDS research and treatment* **2011**, 769627-769627 (2011).
36. Murphy, R.A., *et al.* Second-line antiretroviral therapy: long-term outcomes in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* **61**, 158-163 (2012).
37. Rosenbloom, D.I., Hill, A.L., Rabi, S.A., Siliciano, R.F. & Nowak, M.A. Antiretroviral dynamics determines HIV evolution and predicts therapy outcome. *Nat Med* **18**, 1378-1385 (2012).
38. De Beaudrap, P., *et al.* Risk of Virological Failure and Drug Resistance During First and Second-Line Antiretroviral Therapy in a 10-Year Cohort in Senegal: Results From the ANRS 1215 Cohort. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **62**, 381-387 (2013).
39. United Republic of Tanzania - Ministry of Health and Social Welfare, N.A.C.P.N. National Standard Operating Procedures for Care and Treatment - Adherence Counselling for HIV Care and Treatment. (Government of Tanzania, 2013).
40. Minzi, O.M. & Naazneen, A.S. Validation of self-report and hospital pill count using unannounced home pill count as methods for determination of adherence to antiretroviral therapy. *Tanzan J Health Res* **10**, 84-88 (2008).
41. Reynolds, N.R., *et al.* Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG adherence questionnaire - A cross-protocol analysis. *J aids* **46**, 402-409 (2007).
42. Girma, M., *et al.* Uptake and performance of prevention of mother-to-child transmission and early infant diagnosis in pregnant HIV-infected women and their exposed infants at seven healthcentres in Addis Ababa, Ethiopia. *Trop. Med. Int. Health* **22**, 765-775 (2017).
43. Giordano, T.P., Guzman, D., Clark, R., Charlebois, E.D. & Bangsberg, D.R. Measuring Adherence to Antiretroviral Therapy in a Diverse Population Using a Visual Analogue Scale. *HIV Clinical Trials* **5**, 74-79 (2004).
44. United Republic of Tanzania - Ministry of Health and Social Welfare, N.A.C.P.N. National guidelines for the management of HIV and AIDS. **Fifth Edition**(2015).
45. Barth, R.E., Tempelman, H.A., Moraba, R. & Hoepelman, A.I. Long-Term Outcome of an HIV-Treatment Programme in Rural Africa: Viral Suppression despite Early Mortality. *AIDS Res Treat* **2011**, 434375 (2011).
46. Kiweewa, F., *et al.* HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *PLOS ONE* **14**, e0211344 (2019).
47. Labhardt, N.D., *et al.* Should viral load thresholds be lowered?: Revisiting the WHO definition for virologic failure in patients on antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Medicine (Baltimore)* **95**, e3985 (2016).
48. Swenson, L.C., *et al.* HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. *AIDS* **28**(2014).

49. Esber, A., *et al.* Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90? *Clinical Infectious Diseases* **69**, 805-812 (2018).
50. Hoffmann, C.J., *et al.* Viremia, Resuppression, and Time to Resistance in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Subtype C during First-Line Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* **49**, 1928-1935 (2009).
51. Bonner, K., Mezochow, A., Roberts, T., Ford, N. & Cohn, J. Viral Load Monitoring as a Tool to Reinforce Adherence: A Systematic Review. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **64**, 74-78 (2013).
52. Mbengue, M.A.S., *et al.* Prevalence and determinants of adherence to antiretroviral treatment among HIV patients on first-line regimen: a cross-sectional study in Dakar, Senegal. *Pan Afr Med J* **33**, 95 (2019).
53. Kim, M.H., *et al.* High self-reported non-adherence to antiretroviral therapy amongst adolescents living with HIV in Malawi: barriers and associated factors. *Journal of the International AIDS Society* **20**, 21437 (2017).
54. Wu, P., *et al.* The combination of pill count and self-reported adherence is a strong predictor of first-line ART failure for adults in South Africa. *Curr HIV Res* **12**, 366-375 (2014).
55. Denison, J.A., *et al.* Incomplete adherence among treatment-experienced adults on antiretroviral therapy in Tanzania, Uganda and Zambia. *AIDS (London, England)* **29**, 361-371 (2015).
56. Soomro, N., *et al.* Comparison of Antiretroviral Therapy Adherence Among HIV-Infected Older Adults with Younger Adults in Africa: Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS and Behavior* **23**, 445-458 (2019).
57. Berg, K.M. & Arnsten, J.H. Practical and Conceptual Challenges in Measuring Antiretroviral Adherence. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **43**, S79-S87 (2006).
58. Gross, R., *et al.* Two-way mobile phone intervention compared with standard-of-care adherence support after second-line antiretroviral therapy failure: a multinational, randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* **1**, e26-e34 (2019).
59. Tabb, Z.J., *et al.* Antiretroviral drug concentrations in hair are associated with virologic outcomes among young people living with HIV in Tanzania. *AIDS* **32**(2018).
60. Etoori, D., *et al.* Successes and challenges in optimizing the viral load cascade to improve antiretroviral therapy adherence and rationalize second-line switches in Swaziland. *Journal of the International AIDS Society* **21**, e25194 (2018).
61. Petersen, M.L., *et al.* Delayed switch of antiretroviral therapy after virologic failure associated with elevated mortality among HIV-infected adults in Africa. *AIDS (London, England)* **28**, 2097-2107 (2014).
62. Hermans, L.E., *et al.* Virological suppression and clinical management in response to viremia in South African HIV treatment program: A multicenter cohort study. *PLOS Medicine* **17**, e1003037 (2020).
63. Issa Sabi, H.M., Jimson Mgaya, Otto Geisenberger, John France, Michael Hoelscher, Arne Kroidl. Evaluation of maternal and infant HIV Point-of-Care Diagnostic Tests at birth in Tanzania. in *CROI*, Vol. Abstract Nr. 788 (CROI, Seattle, Washington, 2017).
64. Jani, I.V., *et al.* Evaluation of the Whole-Blood Alere Q NAT Point-of-Care RNA Assay for HIV-1 Viral Load Monitoring in a Primary Health Care Setting in Mozambique. *J Clin Microbiol* **54**, 2104-2108 (2016).
65. Villa, G., *et al.* Determining virological suppression and resuppression by point-of-care viral load testing in a HIV care setting in sub-Saharan Africa. *EClinicalMedicine* **18**(2020).
66. Liégeois, F., *et al.* Virological failure rates and HIV-1 drug resistance patterns in patients on first-line antiretroviral treatment in semirural and rural Gabon. *Journal of the International AIDS Society* **15**, 17985 (2012).
67. Teshome Yimer, Y. & Yalew, A.W. Magnitude and Predictors of Anti-Retroviral Treatment (ART) Failure in Private Health Facilities in Addis Ababa, Ethiopia. *PLOS ONE* **10**, e0126026 (2015).
68. Fox, M.P., *et al.* Rates and predictors of failure of first-line antiretroviral therapy and switch to second-line ART in South Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* **60**, 428-437 (2012).
69. Desta, A.A., *et al.* HIV virological non-suppression and factors associated with non-suppression among adolescents and adults on antiretroviral therapy in northern Ethiopia: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases* **20**, 4 (2020).
70. Ross, J., *et al.* High levels of viral load monitoring and viral suppression under Treat All in Rwanda - a cross-sectional study. *J Int AIDS Soc* **23**, e25543 (2020).
71. Organization, W.H. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - Recommendations for a Public Health approach. in *2nd Edition 2016* (WHO, Geneva, Switzerland, 2016).

72. Svard, J., *et al.* Drug resistance testing through remote genotyping and predicted treatment options in human immunodeficiency virus type 1 infected Tanzanian subjects failing first or second line antiretroviral therapy. *PLoS One* **12**, e0178942 (2017).
73. Fausta, M., *et al.* Clinical and virological response to antiretroviral drugs among HIV patients on first-line treatment in Dar-es-Salaam, Tanzania. *The Journal of Infection in Developing Countries* **8**(2014).
74. Zoufaly, A., *et al.* Virological failure after 1 year of first-line ART is not associated with HIV minority drug resistance in rural Cameroon *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **70**, 922-925 (2014).
75. Miller, M.D., *et al.* Genotypic and Phenotypic Predictors of the Magnitude of Response to Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment in Antiretroviral-Experienced Patients. *The Journal of Infectious Diseases* **189**, 837-846 (2004).
76. Fofana, D.B., *et al.* High level of HIV-1 resistance in patients failing long-term first-line antiretroviral therapy in Mali. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **69**, 2531-2535 (2014).
77. Loubet, P., *et al.* Prevalence of HIV-1 drug resistance among patients failing first-line ART in Monrovia, Liberia: a cross-sectional study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **70**, 1881-1884 (2015).
78. Steegen, K., *et al.* HIV-1 antiretroviral drug resistance patterns in patients failing NNRTI-based treatment: results from a national survey in South Africa. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **72**, 210-219 (2016).
79. Gregson, J., *et al.* Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* **16**, 565-575 (2016).
80. Rossouw, T.M., *et al.* HIV drug resistance levels in adults failing first-line antiretroviral therapy in an urban and a rural setting in South Africa. *HIV Med* **18**, 104-114 (2017).
81. Manasa, J., *et al.* High-Levels of Acquired Drug Resistance in Adult Patients Failing First-Line Antiretroviral Therapy in a Rural HIV Treatment Programme in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLOS ONE* **8**, e72152 (2013).
82. United Republic of Tanzania - Ministry of Health and Social Welfare, N.A.C.P.N. National guidelines for the management of HIV and AIDS. **Sixth Edition**(2017).
83. Kityo, C., *et al.* HIV Drug Resistance Mutations in Non-B Subtypes After Prolonged Virological Failure on NNRTI-Based First-Line Regimens in Sub-Saharan Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **75**(2017).
84. Barth, R.E., *et al.* Accumulation of drug resistance and loss of therapeutic options precede commonly used criteria for treatment failure in HIV-1 subtype-C-infected patients. *Antivir Ther* **17**, 377-386 (2012).
85. Günthard, H.F., *et al.* Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *Clinical Infectious Diseases* **68**, 177-187 (2018).
86. Bircher, R.E., *et al.* High failure rates of protease inhibitor-based antiretroviral treatment in rural Tanzania - A prospective cohort study. *PLoS One* **15**, e0227600 (2020).
87. Gunda, D.W., *et al.* Magnitude and correlates of virological failure among adult HIV patients receiving PI based second line ART regimens in north western Tanzania; a case control study. *BMC Infectious Diseases* **19**, 235 (2019).
88. Pujades-Rodriguez, M., *et al.* Treatment failure and mortality factors in patients receiving second-line HIV therapy in resource-limited countries. *JAMA* **304**, 303-312 (2010).
89. Evans, D., *et al.* Social and behavioral factors associated with failing second-line ART - results from a cohort study at the Themba Lethu Clinic, Johannesburg, South Africa. *AIDS Care* **30**, 863-870 (2018).
90. Stockdale, A.J., *et al.* Effectiveness of Protease Inhibitor/Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitor–Based Second-line Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* **66**, 1846-1857 (2017).
91. Fily, F., *et al.* HIV-1 drug resistance testing at second-line regimen failure in Arua, Uganda: avoiding unnecessary switch to an empiric third-line. *Trop Med Int Health* (2018).
92. Evans, D., *et al.* Predictors of switch to and early outcomes on third-line antiretroviral therapy at a large public-sector clinic in Johannesburg, South Africa. *AIDS Res Ther* **15**, 10 (2018).
93. Haberer, J.E., *et al.* Improving antiretroviral therapy adherence in resource-limited settings at scale: a discussion of interventions and recommendations. *J Int AIDS Soc* **20**, 21371 (2017).
94. Fox, M.P., *et al.* Intensive adherence counselling for HIV-infected individuals failing second-line antiretroviral therapy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health* **21**, 1131-1137 (2016).
95. United Republic of Tanzania - Ministry of Health and Social Welfare, N.A.C.P.N. National guidelines for the management of HIV and AIDS. **Seventh Edition**(2019).



ALISA COHORT COMPLIANCE QUESTIONER (ENGLISH)

Many patients find it difficult to take all their medications as prescribed. We would not be surprised if you have missed taking some of your medications over the last few days. We are trying to find out how difficult it is for patients to take their medications. Please answer these questions as honestly as you can about your own experiences.

1. Over the course of the last 4 days, have you missed a dose of your antiretroviral medication?

- Yes, 1 day
- Yes, 2 days
- Yes, 3 days
- Yes, 4 days
- No, never

2. Over the course of the last 2 weeks, did you voluntarily interrupt your treatment for 48 hours or longer?

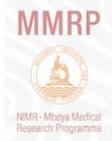
- Never
- For more than 48 hours and less than a week
- From one to two weeks
- For more than two weeks and less than one month

3. Over the course of the last 2 weeks, did you forget or skip a dose?

- Never
- Rarely
- Often

4. Over the course of the last 2 weeks, did you shift one (or more) doses by more than two hours?

- Never
- Rarely
- Often



5. We know that it is difficult to take all your antiretroviral therapy just as the doctor prescribed. Would you say that in the past month you:

- Totally followed prescription
- Generally followed prescription but with some deviation
- Often modified timing and quantity
- Almost never followed prescription
- Interrupted treatment

6. Now I would like to ask you to estimate how much of your prescribed ART you took in the previous 2 weeks. A mark at the left end where there is a number zero means you have taken no medications. A mark in the middle means you have taken about half of your medications. A mark on the right end where you can see the number ten means you have taken every single dose of your medications. Please put a mark on this line somewhere between zero and ten to describe your best guess about how much of your prescribed you took in the previous 2 weeks.

Never Always
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. During the last 2 weeks, how often did you take a double dose of ART medication after missing a dose?

- Never
- Once
- Sometimes
- Frequently

Visit: Screening I Follow up Month |__|__|

Name of the Counsellor: _____

Date: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Signature

Danksagung

Ich möchte allen an der Erstellung dieser Arbeit beteiligten Personen von ganzem Herzen danken. Hier sind zu allererst die für die ALISA-Studie verantwortlichen Menschen in Mbeya, Tansania, zu nennen, darunter Lucas Maganga, Agatha Uhrio, Roki Mugeniwalwo, Faith Mgagalila, Omar Salehe, Anthony Sangare, Jimson Mgaya, Jerry Kapungu, Peter Agria, Tessa Lennemann und viele weitere, die hier nicht genannt werden können. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Dipl.-Biol. PhD Elmar Saathoff sowie Prof. Dr. Christian Heumann. Desweiteren ist MSc Martin Däumer (Institut für Immunologie und Genetik, Kaiserslautern) herzlich zu danken für die Analyse der Resistenzmutationen des ALISA-PatientInnenkollektivs. Prof. Dr. Michael Hölscher- von Lovenberg und dem Team des Tropeninstituts München danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit und die Unterstützung des Aufenthaltes in Tansania. Mein größter Dank gilt jedoch Dr. med. Arne Kroidl, der als Betreuer dieser Arbeit stets motivierende Worte fand und bei den vielen aufkommenden Fragen immer für mich ansprechbar war. Zuletzt möchte ich meinen Eltern, Freundinnen und Freunden danken, die mich über die Jahre in jeglicher Weise begleitet und unterstützt haben und ohne deren Rückhalt diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Affidavit



Burger, Tassilo, geb. 26.01.1988

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

„Evaluation eines virologischen Therapie-Monitoring-Algorithmus und Identifikation medikamentenassoziierter Resistenzmuster bei HIV-infizierten Personen unter antiretroviraler Therapie im Rahmen der ALISA-Kohortenstudie am Mbeya Zonal Referral Hospital in Mbeya, Tansania“

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.

Basel, den 29.11.2021

Tassilo Burger

Ort, Datum

Tassilo Burger

Publikationsliste

- Kroidl A, Burger T, Urio A, Mugeniwalwo R, Mgya J, Mlagalila F, Hoelscher M, Däumer M, Salehe O, Sangare A, Lennemann T, Maganga L. High turnaround times and low viral resuppression rates after reinforced adherence counselling following a confirmed virological failure diagnostic algorithm in HIV-infected patients on first-line antiretroviral therapy from Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2020 May;25(5):579-589. doi: 10.1111/tmi.13373. Epub 2020 Feb

