

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

**Retrospektive Verlaufsbeobachtung der Änderung der antiretroviralen
Primärtherapie im Zeitraum 1998 bis 2016**

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

vorgelegt von
Dominik Benjamin Meier
aus
Konstanz

Jahr
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: PD Dr. Hanna-Mari Baldauf

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2022

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	IV
II.	Abbildungsverzeichnis.....	VI
III.	Tabellenverzeichnis.....	VII
1	Einleitung.....	1
1.1	Das HI-Virus	2
1.2	Die HIV-Infektion	2
1.3	CDC-Klassifikation.....	4
1.4	Antiretrovirale Medikamente	9
1.4.1	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	9
1.4.2	Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	10
1.4.3	Protease-Inhibitoren (PI).....	10
1.4.4	Integrase-Inhibitoren (INI)	11
1.4.5	Entry-Inhibitoren.....	11
1.5	Aktuelle Therapieempfehlung	11
1.6	Fragestellung.....	14
2	Patienten und Methodik.....	15
2.1	Datenquelle und Datenerhebung.....	15
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3	Patientenkollektiv.....	16
2.3.1	Demographische Merkmale	17
2.3.2	CDC-Klassifikation	18
2.3.3	Laborwerte	18
2.3.4	Merkmale der antiretroviralen Therapie	19
2.4	Statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Patientenkollektiv.....	22

3.2	Demographische Merkmale.....	23
3.3	CDC-Klassifikation.....	26
3.4	Laborwerte	28
3.4.1	Therapiebeginn	28
3.4.2	Snapshot-Analyse.....	31
3.5	Merkmale der antiretroviralen Therapie.....	33
3.5.1	Therapie-Regime	33
3.5.2	Backbone.....	35
3.5.3	Fix-Kombination	36
3.5.4	Core-Substanzen.....	38
3.5.5	Ersttherapiedauer	40
3.6	Zusammenfassung der Patientencharakteristika.....	45
4	Diskussion.....	47
4.1	Demographische Merkmale des Patientenkollektivs	47
4.2	CDC-Klassifikation.....	48
4.3	Laborwerte	48
4.3.1	Therapiebeginn	48
4.3.2	Snapshot-Analyse.....	49
4.4	Merkmale der antiretroviralen Therapie.....	51
4.4.1	Therapie-Regime	51
4.4.2	Backbone.....	52
4.4.3	Fix-Kombination	54
4.4.4	Core-Substanz	55
4.4.5	Ersttherapiedauer	56
4.5	Datenqualität	58
5	Zusammenfassung.....	60
6	Gender Hinweis.....	62
7	Votum der Ethikkommission	63

8	Eidesstattliche Erklärung	64
9	Danksagung	65
10	Literaturverzeichnis	66

I. Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
APV	Amprenavir
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin
BIC	Bictegravir
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CCR5	C-C-Motiv-Chemokinrezeptor 5
CD	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
d4T	Stavudin
ddl	Didanosin
DNA	Deoxyribonucleic acid
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtid
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren
IVDA	Intravenöser Drogenmissbrauch

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LPV	Lopinavir
MRV	Maraviroc
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NLV	Nelfinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse- Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PI	Protease-Inhibitor
RAL	Raltegravir
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SQL	Structured Query Language
SQV	Saquinavir
STR	Single-tablet Regime
TAF	Tenofovir-Alafenamid
TDF	Tenofovir-Disoproxil-Fumarat
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VL	Viruslast

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Patientenkollektiv.....	22
Abbildung 3-2: Geschlechterverteilung.....	23
Abbildung 3-3: Medianes Alter bei Therapiestart.....	24
Abbildung 3-4: Herkunft der Patienten.....	25
Abbildung 3-5: Infektionsweg.....	26
Abbildung 3-6: CDC-Klassifikation.....	27
Abbildung 3-7: Median der Viruslast bei Therapiestart.....	29
Abbildung 3-8: Median der CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn.....	30
Abbildung 3-9: Median der Viruslast zur Snapshot-Analyse.....	31
Abbildung 3-10: Median der CD4-Zellzahl zur Snapshot-Analyse.....	32
Abbildung 3-11: Therapie-Regime.....	34
Abbildung 3-12: Backbone-Substanzen.....	36
Abbildung 3-13: Fix-Kombinationen.....	37
Abbildung 3-14: Medikamentenklassen der Core-Substanzen.....	38
Abbildung 3-15: Ersttherapiedauer bis 31.07.2016.....	41
Abbildung 3-16: Anteil der Patienten mit Ersttherapie-Regime.....	43

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation von 1993 (3)	5
Tabelle 1-2: CDC-Klassifikation von 1993	6
Tabelle 1-3: CDC-Klassifikation von 2014 für alle Altersklassen	7
Tabelle 1-4: AIDS-definierende Erkrankungen, CDC 2014.....	8
Tabelle 1-5: Empfohlene Kombinationen für die Primärtherapie entsprechend der aktuellen Leitlinie, Version 9 von 2020	13
Tabelle 2-1: Backbone-Substanzen.....	19
Tabelle 2-2: Fix-Kombinationen.....	20
Tabelle 3-1: Einteilung entsprechend der CDC Klassifikation von 1993.....	28
Tabelle 3-2: Laborwerte bei Therapiebeginn (Mittelwert, Median, Spanne)	30
Tabelle 3-3: Laborwerte zur Snapshot-Analyse (Mittelwert, Median, Spanne)	33
Tabelle 3-4: Verwendete Wirkstoffe als Core-Substanz	39
Tabelle 3-5: Dauer der Ersttherapie in Tagen.....	42
Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit Ersttherapie-Regime	44
Tabelle 3-7: Charakteristika der Patientengruppen	45

1 Einleitung

Im Jahr 2019 lebten weltweit etwa 38 Millionen Menschen mit einer Infektion durch das humane Immundefizienz Virus (HIV). In diesem Jahr infizierten sich ca. 1,7 Millionen neu mit HIV und ca. 690000 verstarben an den Folgen einer HIV-Infektion (1).

Schätzungen des Robert-Koch-Instituts zufolge lebten Ende 2018 etwa 87900 Menschen mit HIV in Deutschland. Jährlich treten hierzulande ca. 2400 Neuinfektionen auf und 2018 kam es zu 440 Todesfällen bei HIV-Infizierten (2).

In den vergangenen Jahren hat sich die Situation für Patienten grundlegend geändert. Anfangs stand, aufgrund fehlender kausaler Therapieoptionen, eine rein supportive Behandlung und die Eindämmung opportunistischer Infektionen im Vordergrund. Durch die sukzessive, andauernde Entwicklung und Einführung hochwirksamer antiretroviraler Medikamente sowie Etablierung neuer Strategien sinken die Inzidenz und Mortalität stetig, sodass die HIV-Infektion kontrollierbar geworden ist (2).

Unter Verwendung dieser „kombinierten antiretroviralen Therapie“ (cART), früher „hochaktive antiretrovirale Therapie“ (HAART), kann, bei regelmäßiger Einnahme und guter Verträglichkeit, nicht nur die Virusvermehrung dauerhaft unterdrückt und ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert (3), sondern auch eine mit der gesunden Bevölkerung annähernd vergleichbare Lebenserwartung erreicht werden (4-6).

Dies erfordert allerdings eine lebenslange medikamentöse Behandlung (7), welche erhebliche Probleme hinsichtlich (Langzeit-) Toxizität, Therapietreue und Resistenzentwicklung mit sich bringen kann (8).

Nichtsdestotrotz sollte daher eine Infektion mit dem HI-Virus unbedingt vermieden werden und der Fokus auf einer stetigen Verbesserung der Therapie sowie suffizienten Prävention liegen.

1.1 Das HI-Virus

Erstmals wurde das erworbene Immundefizienzsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) Anfang der 1980er Jahre in den Vereinigten Staaten von Amerika beschrieben (9). Schließlich konnte 1983 das zur Familie der T-lymphotropen Retroviren gehörende HTLV-III, später humane Immundefizienz-Virus Typ-1, als Ursache für AIDS identifiziert werden (10). Der erste Nachweis von Antikörpern gegen HI-Viren gelang Forschern in einer Plasmaprobe aus Zaire von 1959 (11).

Seither hat sich das HI-Virus über den ganzen Globus verbreitet und wurde zu einer weltweiten Epidemie.

Die Übertragung des HI-Virus erfolgt über infizierte Körperflüssigkeiten, wie Blut, Sperma, Vaginal- und Darmsekret, von Mensch zu Mensch. Infektionswege sind einerseits horizontal durch Sexualkontakt und parenteral, wie z.B. kontaminierte Blutprodukte, intravenösen Drogenabusus durch „needle sharing“, oder andererseits vertikal von Mutter zu Kind während der Schwangerschaft, der Geburt oder durch das Stillen. Häufigster Übertragungsweg ist der ungeschützte Sexualkontakt (12, 13).

Die Viruspartikel sind von einer Lipidmembran mit den Hüllproteinen Glykoprotein gp120 und gp41 umgeben. Im Inneren befindet sich das zylindrische p24-Kapsid („core-antigen“), welches zwei Strangkopien der HIV-RNA enthält. Außerdem enthalten die Partikel die für die Vermehrung entscheidenden Enzyme reverse Transkriptase, Integrase und Protease (3, 12).

1.2 Die HIV-Infektion

Bei der HIV-Infektion handelt es sich um ein komplexes Krankheitsbild in dessen Mittelpunkt eine generalisierte Immunschwäche steht. Die Viren

1 Einleitung

befallen bevorzugt die CD4+-Zellen des Immunsystems und beeinträchtigen somit das Zentrum der zellulären Immunabwehr. Dies gipfelt in der Entwicklung opportunistischer Infektionen und Malignome, die durch ihr Auftreten die AIDS Erkrankung definieren.

Die akute Phase, kurz nach der Infektion, geht bei einigen Patienten (70-80%) mit einer unspezifischen und variablen grippalen Symptomatik einher, ähnlich einer Mononukleose (14). Daher werden diese Symptome ohne konkreten Verdacht meist verkannt bzw. sind so gering ausgeprägt, dass kein Arzt aufgesucht wird. Die Symptome beginnen meist 2 bis 3 Wochen (6 Tage bis 6 Wochen) nach der Infektion und dauern ca. 1 bis 2 Wochen an (12). Das sogenannte akute retrovirale Syndrom (akute HIV-Infektion) äußert sich durch Leitsymptome wie Fieber, allgemeine Abgeschlagenheit, makulopapulöses Exanthem, Arthralgie und Myalgie sowie Lymphadenopathie etc. (15). Die Kontagiosität ist aufgrund der rasant steigenden Viruslast sehr hoch (12, 16). Gleichzeitig fällt die Zahl der CD4+-Zellen ab. Durch die noch vorhandene Immunkompetenz sinkt im Laufe der Akutphase zum einen die Viruslast wieder deutlich ab und bleibt zunächst relativ stabil (viraler Setpoint). Zum anderen erholt sich die CD4-Zellzahl und liegt meist nach einigen Monaten wieder im Normbereich.

Im Anschluss an die akute Phase folgt eine, in der Regel initial asymptomatische, chronische Latenzphase für Monate bis Jahre oder sogar Jahrzehnte. Im weiteren Verlauf treten unterschiedlichste Beschwerden und Nicht-AIDS definierende Erkrankungen auf, die Ausdruck der progredienten Immundefizienz sind und nach der CDC-Klassifikation (siehe Tabelle 1-1) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden.

Während die Zahl der Viren allmählich zunimmt und die CD4+-Zellzahl kontinuierlich sinkt, steigt unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l das AIDS-Risiko deutlich an (17). Ohne antiretrovirale Therapie vergehen im Median 8 bis 10

1 Einleitung

Jahre zwischen der Infektion mit HI-Viren und dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen (Kategorie C, CDC Klassifikation) (3).

Folgen der progredienten Virusreplikation sind entweder durch das HI-Virus direkt oder indirekt durch die Immundefizienz bedingt. Letztere betreffen opportunistische Infektionen, d.h. Erkrankungen mit einem fakultativ pathogenen Erreger, der bei Immunkompetenten in der Regel keine Erkrankung verursacht. Zudem treten aufgrund der Immunschwäche bevorzugt bestimmte Malignome auf (siehe Tabelle 1-1). Ohne medikamentöse Therapie, v.a. eine antiretrovirale Behandlung, führen diese Erkrankungen in der Regel zum Tod (18).

Die individuellen Verläufe sind vielfältig und hängen von den verschiedensten Faktoren, wie z.B. Viruslastmaximum, viraler Setpoint, Geschwindigkeit des Abfalls der CD4-Zellen, Alter des Patienten, etc., ab (19).

Die Patienten sind lebenslang in jeder Phase potentiell kontagiös (12).

1.3 CDC-Klassifikation

Ziel dieser von den US-Amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) im Jahr 1993 entwickelten Klassifikation ist die Erfassung des Krankheitsstadiums bei Erstdiagnose und im Verlauf beim Fortschreiten der HIV-Infektion. Zur Beurteilung des Stadiums der Infektion stützt sie sich auf zwei Säulen. Zum einen wird der Patient anhand des klinischen Bildes in eine der drei Kategorien A bis C eingeteilt, zum anderen wird die CD4-Zellzahl genutzt. Patienten ohne Symptome, mit einer akuten HIV-Infektion oder einer generalisierten Lymphadenopathie, werden der klinischen Kategorie A zugeordnet. Das Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung entspricht Kategorie C. Alle anderen Patienten mit Symptomen oder Erkrankungen, die

1 Einleitung

HIV-bedingt sind oder auf eine Immundefizienz schließen lassen, werden in die Kategorie B eingeteilt (20).

Tabelle 1-1: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation von 1993 (3)

Klinische Kategorien
Kategorie A <ul style="list-style-type: none">• Asymptomatische HIV-Infektion• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
Kategorie B <p>Symptome oder Erkrankungen, die HIV-bedingt sind oder auf eine zelluläre Immundefizienz schließen lassen und nicht zur Kategorie C zählen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bazilläre Angiomatose• Entzündungen des kleinen Beckens, insb. bei Komplikationen (Tuben- /Ovarialabszesses)• Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom• Idiopathische thrombozytopenische Purpura• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhoe• Listeriose• Orale Haarleukoplakie• Oropharyngeale Candidose• Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar ist• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ• Periphere Neuropathie
Kategorie C <p>AIDS-definierende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Candidose von Ösophagus, Bronchien, Trachea oder Lungen• CMV-Infektionen (Ausnahme Leber, Milz, Lymphknoten)• CMV-Retinitis (mit Visusverlust)• HIV-bedingte Enzephalopathie• Herpes simplex-Infektionen (länger als ein Monat; Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)• Histoplasmose (disseminiert oder extrapulmonal)• Isosporiasis (länger als ein Monat bestehend, intestinal)• Kaposi-Sarkom

1 Einleitung

- Kokzidioidomykose (disseminiert oder extrapulmonal)
- Kryptokokkose (extrapulmonal)
- Kryptosporidiose (länger als ein Monat bestehend, intestinal)
- Non-Hodgkin-Lymphome (Burkitt-Lymphom, immunoblastisch, primär zerebral)
- Atypische Mykobakteriose (disseminiert oder extrapulmonal)
- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
- Rezidivierende bakterielle Pneumonien (mehr als 2 pro Jahr)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie (rezidivierend)
- Tuberkulose
- Toxoplasmose (zerebral)
- Wasting-Syndrom
- Invasives Zervixkarzinom

Tabelle 1-2: CDC-Klassifikation von 1993

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

Ein Patient wird unidirektional einer Kategorie zugeordnet, eine Rückstufung ist nicht mehr möglich. Bei einem Progress der Erkrankung kann er in eine höhere Kategorie eingeordnet werden. Somit gibt die Klassifikation von 1993 nicht den aktuellen Zustand, sondern den bislang schlechtesten, wieder.

Diese Klassifikation wurde zuletzt 2014 überarbeitet (21). Jedoch findet die „klassische“ Stadieneinteilung häufig klinisch und auch in dieser Dissertation noch Verwendung.

Grund der Überarbeitung war unter anderem der Bedarf der Anpassung an aktuelle Änderungen der diagnostischen Kriterien. Die alten Kategorien A bis C

1 Einleitung

wurden durch die Stadien 0, 1, 2, 3 und „unknown“ ersetzt. Zudem wurden die Kriterien für pädiatrische und erwachsene Patienten abhängig von drei Altersgruppen in einer Tabelle kombiniert (Tabelle 1-3).

Im Stadium 0 tritt ein negatives oder unklares Ergebnis innerhalb von 6 Monaten nach einem positiven Resultat auf. Hier liegen widersprüchliche Testergebnisse vor, die auf eine frühe HIV-Infektion hindeuten. Auch ein falsch-positives Ergebnis kann vorliegen, sodass der Patient nach einer Sequenz mehrerer Tests als HIV-negativ gilt.

Die Stadien 1, 2, und 3 sind abhängig von der CD4-Zellzahl. Fälle in denen keine Information über die absolute oder relative CD4-Zellzahl vorliegen, werden dem Stadium „unknown“ zugeordnet. Falls eine AIDS-definierende Erkrankung diagnostiziert wurde, entspricht dies, unabhängig der CD4-Zellzahl, dem Stadium 3.

Die AIDS-definierenden Erkrankungen der CDC-Klassifikation von 2014 zeigt Tabelle 1-4.

Tabelle 1-3: CDC-Klassifikation von 2014 für alle Altersklassen

Alter / Stadium mit CD4-Zellzahl	< 1 Jahr	1-5 Jahre	≥ 6 Jahre
1	≥ 1500/μl	≥ 1000/μl	≥ 500/μl
2	750 - 1499/μl	500 - 999/μl	200 - 499/μl
3	< 750/μl	< 500/μl	< 200/μl
	Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung		

Tabelle 1-4: AIDS-definierende Erkrankungen, CDC 2014

AIDS-def. Erkrankungen	Altersunabhängig	Altersabhängig	
		< 6 Jahre	≥ 6 Jahre
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie • Innere Candidose (Ösophagus, Bronchien, Trachea oder Lunge) • CMV-Infektionen (Retinitis, generalisiert außer Leber, Milz und Lymphknoten) • zerebrale Toxoplasmose • Extrapulmonale Kryptokokkose • Extrapulmonale oder disseminierte Kokzidioidomykose • Extrapulmonale oder disseminierte Histoplasmose • Chronische intestinale Kryptosporidiose (länger als ein Monat) • Chronische intestinale Isosporiasis (länger als ein Monat) • HIV-Enzephalopathie • Herpes-simplex-Erkrankungen (Ulzera länger als ein Monat, Bronchitis, Pneumonitis, Ösophagitis) • Progressive multifokale Leukenzephalopathie (JC-Virus-Infektion) • Rezidivierende Salmonellen-Septikämie • Wasting-Syndrom • Extrapulmonale oder disseminierte Tuberkulose • Atypische Mykobakteriose 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple oder rezidivierende bakterielle Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende Pneumonien • Pulmonale Tuberkulose
Malignome	<ul style="list-style-type: none"> • Kaposi-Sarkom • Non-Hodgkin-Lymphome (Burkitt-Lymphom, immunoblastisch, primär, zerebral) 		<ul style="list-style-type: none"> • Invasives Zervixkarzinom

Die CDC-Klassifikation stellt jedoch keine Grundlage für individuelle Therapieentscheidungen oder das klinische Management eines Patienten dar (21). Sie dient eher als grobe Orientierung und wird für epidemiologische Untersuchungen genutzt.

1.4 Antiretrovirale Medikamente

Das derzeit zentrale Ziel der antiretroviralen Therapie ist die Hemmung der HI-Virusreplikation. Dadurch werden u.a. infektionsbedingte Symptome unterdrückt, die Krankheitsprogression verhindert, die Infektiosität erheblich reduziert und die Lebenserwartung deutlich angehoben (22).

Laut Hofmann und Rockstroh waren im Februar 2018 mehr als 30 Einzel- oder Kombinationspräparate aus insgesamt fünf verschiedenen Wirkstoffklassen für die Therapie der HIV-Infektion zugelassen. Im Folgenden werden diese Wirkstoffklassen kurz erläutert (3).

Anschließend wird auf die Grundzüge der HIV-Therapie, der cART, anhand der aktuellen Therapieempfehlung eingegangen.

1.4.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Mit den Nukleosidanaloga begann die Ära der antiretroviralen Therapie Ende der 1980er Jahre. Medikamente dieser Substanzklasse hemmen das HI-Virusenzym Reverse Transkriptase kompetitiv, indem sie als alternative Bausteine bzw. „falsche Base“ mit den physiologischen Nukleosiden konkurrieren. Durch ihren Einbau in die DNA kommt es zum Abbruch der DNA-Kette.

Eine Besonderheit bietet Tenofovir. Es steht in zwei Formulierungen mit unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum zur Verfügung. Zum einen Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF, Viread®) und zum anderen Tenofovir-Alafenamid (TAF, nur als Bestandteil in Fix-Kombinationen für die HIV-Therapie zugelassen).

Weitere wichtige Vertreter sind u.a. Abacavir (ABC, Ziagen®), Emtricitabin (FTC, Emtriva®) und Lamivudin (3TC, Epivir®). Die älteren Substanzen Zidovudin (AZT, Retrovir®), Didanosin (ddl, Videx®) und Stavudin (d4T, Zerit®)

1 Einleitung

spielen heutzutage aufgrund ihres hohen Nebenwirkungspotentials kaum noch eine Rolle.

1.4.2 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Zielstruktur der NNRTIs ist ebenfalls die Reverse Transkriptase. Sie binden nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside und führen so zu einer Konformationsänderung des Enzyms. Dadurch wird die Polymerisation der DNA verlangsamt und die Virusreplikation nicht-kompetitiv gehemmt.

Wichtige Substanzen sind Nevirapin (NVP, Viramune®), Efavirenz (EFV, Sustiva®) sowie die NNRTIs der zweiten Generation Etravirin (ETV, Intelence®) und Rilpivirin (RPV, Edurant®). Zuletzt kam Doravirin (DOR, Pifeltro®) 2018 auf den Markt.

1.4.3 Protease-Inhibitoren (PI)

PIs binden an das aktive Zentrum der HIV-Protease. Deren Aufgabe ist die proteolytische Spaltung des gag-pol-Polyproteins, einem viralen Makromolekül. Wird diese Funktion gehemmt, werden nicht-infektiöse Viruspartikel gebildet. Die PIs werden in der Regel mit Ritonavir (RTV, /r, Norvir®) oder Cobicistat (/c, Tybost®) kombiniert. Diese sogenannte Boosterung hemmt das Cytochrom P450-Isoenzym 3A4, wodurch die Wirkung der PIs gesteigert wird und somit deren Dosis reduziert werden kann (23-25).

Am häufigsten werden Darunavir (DRV, Prezista®), Atazanavir (ATV, Reyataz®) und Lopinavir (LPV/r, Kaletra®) verwendet. Die übrigen PIs, wie z.B. Amprenavir (APV, Agenerase®), Indinavir (IDV, Crixivan®), Nelfinavir (NLV, Viracept®) und Saquinavir (SQV, Invirase 500®, früher Invirase®, Fortovase®), werden quasi nicht mehr verschrieben.

1 Einleitung

1.4.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Mit der Einführung von Raltegravir (RAL, Isentress®) 2007 wurde das antiretrovirale Arsenal um eine weitere Substanzklasse erweitert. Angriffspunkt der INIs ist die Integrase der HI-Viren. Sie ist am Transfer der viralen DNA in die Wirts-DNA beteiligt, indem sie u.a. das Andocken und die irreversible Bindung des viralen DNA-Stranges an die Wirts-DNA vermittelt. Daher werden diese Substanzen auch als Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs) bezeichnet.

Weitere Vertreter sind Dolutegravir (DTG, Tivicay®), Elvitegravir (EVG, Vitekta®) und das 2018 zugelassene Bictegravir (BIC, Bestandteil in Biktarvy® mit FTC und TAF).

1.4.5 Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren unterbinden den Eintritt von HI-Viren in CD4+-Zellen einerseits durch Blockade der Korezeptoren (CCR5 oder CXCR4) oder andererseits durch Verhindern der Fusion des Virus mit der Wirtszelle.

Vertreter dieser Substanzklasse sind der CCR5-Antagonist Maraviroc (MRV, Celsentri®) und der Fusionsinhibitor Enfuvirtid (ENF, T-20, Fuzeon®).

Beide werden nicht zur Initialtherapie, sondern nur zur Behandlung von Patienten mit multiresistenten Viren eingesetzt.

1.5 Aktuelle Therapieempfehlung

Entsprechend der aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion in der Version 9 von 2020 besteht prinzipiell bei jeder HIV-Infektion die Indikation zur antiretroviralen Therapie mit dem Ziel einer vollständigen HI-Virus-Suppression. Die Therapie soll so rasch wie möglich und dauerhaft erfolgen.

1 Einleitung

Voraussetzung für die Einleitung sind u.a. die Sicherstellung einer tatsächlichen HIV-Infektion und die Bestimmung verschiedener diagnostischer Parameter, aber auch die Motivation und psychosoziale Situation des Patienten (22).

Lange setzte sich für die Initialtherapie eine typische, kombinierte antiretrovirale Therapie aus zwei NRTIs, dem Backbone, und einer Core-Substanz aus einer der drei Wirkstoffklassen NNRTI, PI oder INI zusammen. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der GEMINI-1 und GEMINI-2 Studien 2019 wurde erstmals eine Nicht-Unterlegenheit der dualen Kombination aus Dolutegravir (DTG) und Lamivudin (3TC) im Vergleich zur klassischen dreier Kombination für die Initialtherapie festgestellt (26). In den Leitlinien der Version 8 von 2019 noch als „Alternative“ eingestuft, stieg DTG/3TC in der Version 9 zur einer gleichwertigen, „empfohlenen“ Kombination für die Primärtherapie auf.

Anhand verschiedener Kriterien (siehe Leitlinie „Empfehlung 11: Anhand welcher Kriterien wird eine ART-Kombination ausgewählt?“) wird ein Initialtherapie-Regime aus den folgenden empfohlenen ART-Kombinationen ausgewählt.

Tabelle 1-5: Empfohlene Kombinationen für die Primärtherapie entsprechend der aktuellen Leitlinie, Version 9 von 2020

Eintablettenregime	
INI-basiert	BIC/TAF/FTC DTG/ABC/3TC DTG/3TC EVG/c/TAF/FTC
NNRTI-basiert	DOR/TDF/3TC RPV/TAF/FTC <i>oder</i> RPV/TDF/FTC
PI-basiert	DRV/c/TAF/FTC
Mehrtablettenregime	
INI-basiert	DTG + TAF/FTC <i>oder</i> DTG + TDF/FTC RAL + ABC/3TC <i>oder</i> RAL + TAF/FTC <i>oder</i> RAL + TDF/FTC
NNRTI-basiert	DOR + TDF/FTC <i>oder</i> DOR + TAF/FTC <i>oder</i> DOR + ABC/3TC
PI-basiert	DRV/r + ABC/3TC <i>oder</i> DRV/r + TAF/FTC

Nach Therapiebeginn sollte für einen virologischen Therapieerfolg die Viruslast nach etwa drei bis vier Monaten dauerhaft unter 50 Kopien/ml liegen. Bei anfangs sehr hoher Viruslast (> 100000 Kopien/ml) sollte dies nach spätestens sechs Monaten erreicht werden. Aus dem virologischen ergibt sich der immunologische Therapieerfolg durch einen Anstieg der CD4+-Zellen als Ausdruck einer „Immunrestitution“.

Für Sekundär- oder Salvage-Therapien bei virologischem Versagen und Resistenzen sollten individuelle Therapieentscheidungen durch in der HIV-Therapie-erfahrene Ärzte bzw. in enger Absprache mit diesen getroffen werden.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Dissertation war die Erfassung und Aufarbeitung von Daten bezüglich unterschiedlicher Primärtherapie-Regime bei HIV-positiven Patienten sowie der quantitative Vergleich im Hinblick auf Surrogat-Parameter wie Viruslast, CD4+-T-Helferzellen und Evaluation der Dauerhaftigkeit der unterschiedlichen Regime.

Es wurde untersucht, in wie weit ein signifikanter Wandel der Art der verordneten antiretroviralen Primärtherapie sowie eine Reduktion von Regime-Wechseln zwischen 1998 und 2013 stattgefunden haben.

2 Patienten und Methodik

2.1 Datenquelle und Datenerhebung

Die verwendeten Daten stammen von Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Im Rahmen der regelmäßigen drei-monatlichen Kontrolluntersuchungen werden diese Befunde von den behandelnden Ärzten erhoben und anschließend von Mitarbeitern in eine Ambulanz-interne, Microsoft Access® basierte, Datenbank eingetragen.

Grundlage dieser Datenerhebung ist das vom RKI 1999 gegründete Projekt „Klinische Surveillance der HIV-Krankheit“ (ClinSurv HIV). Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtungs-Kohorte HIV-positiver Patienten werden Daten zum Zweck des Monitorings des klinischen Verlaufs der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie halbjährlich von teilnehmenden Kliniken und HIV-Schwerpunktpraxen an das RKI übermittelt.

Zu den erhobenen Befunden gehören demographische Merkmale wie Alter, Geschlecht und Herkunft, erster positiver HIV-Nachweis, Infektionsweg, CDC-Diagnosen (Centers for Disease Control and Prevention), Komorbiditäten sowie Informationen zur antiretroviralen Therapie und Angaben verschiedener Laborparameter. Diese Datenbank umfasst aktuell mehr als 4000 Patienten.

Die zu untersuchenden Patientendaten wurden, entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien, mittels SQL-Abfragen (Structured Query Language) aus der Ambulanz-internen Datenbank extrahiert, anonymisiert und zur weiteren Analyse und Auswertung in das Statistikprogramm SPSS Statistics® (Statistical Package for the Social Sciences) eingelesen.

Vor der Extraktion und weiteren Analyse der Daten wurde das Vorhaben bzw. die Durchführung der Studie durch die Ethikkommission der LMU München geprüft (Projekt-Nr.: 393-16, 19.07.2016) und freigegeben.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für alle, in diese Analyse einbezogenen, Patienten festgelegt.

Einschlusskriterien:

- Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums der Universität München mit gesicherter Diagnose einer HIV-Infektion
- Antiretrovirale Therapie-Naivität
- Antiretroviraler Behandlungsbeginn in den Jahren 1998, 2003, 2008 oder 2013
- Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion, mindestens 12 Monate nach Behandlungsbeginn durch Ärzte dieser Ambulanz betreut wurden
- Vollendung des 18. Lebensjahres

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die bereits eine antiretrovirale Therapie in der Vergangenheit erhalten hatten
- Antiretroviraler Behandlungsbeginn vor 1998, in den Jahren 1999 bis 2002, 2004 bis 2007, 2009 bis 2012 oder nach 2013
- Lebensalter <18 Jahren

2.3 Patientenkollektiv

Um den zeitlichen Verlauf abzubilden, wurden vereinfacht die vier oben genannten Zeitpunkte (1998, 2003, 2008 und 2013) im Abstand von jeweils fünf Jahren gewählt, in welchen Therapie-naive Patienten eine antiretrovirale Therapie begonnen haben.

2.3.1 Demographische Merkmale

Die folgenden demographischen Merkmale wurden erhoben und verglichen: Geschlecht, Alter bei Therapiestart, Herkunftsregion, Infektionsweg bzw. Risikogruppe.

Entsprechend der Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Therapiestarts volljährig waren.

Herkunftsregion

Die Patienten wurden je nach Herkunft, zugunsten der Anschaulichkeit, in fünf Herkunftsregionen zugeordnet. Diese sind Deutschland, Europa, Asien, Amerika und Afrika. Da die Daten aus einer deutschen Einrichtung stammen und somit anzunehmen ist, dass die meisten Patienten aus Deutschland kommen, wurde Deutschland als separate Herkunftsregion gewählt. Demnach sind in der Kategorie Europa keine deutschstämmigen Patienten enthalten. Des Weiteren wurde Russland der Region Asien zugeordnet. Die Herkunftsregion Amerika enthält Patienten aus Ländern der Regionen Nord-, Mittel- und Südamerika. Die Gebiete nördliches Afrika und Subsahara-Afrika wurden als Region Afrika festgesetzt.

Infektionsweg

Die Variable Infektionsweg umfasst die Kategorien homosexuelle Kontakte (MSM), intravenöser Drogenmissbrauch (IVDA), heterosexuelle Kontakte, Blutprodukte, Herkunft aus einem Endemiegebiet und die unbekannte Ansteckung. Die Kategorie Blutprodukte umfasst sowohl Infektionen die durch Transfusionen, als auch durch Substitution von Gerinnungsfaktoren, entstanden sind. Als HIV-Endemiegebiete gelten, laut RKI, Regionen oder Länder in denen mehr als 1% der Bevölkerung infiziert sind. Daher werden diese Gebiete auch als Hochprävalenzregionen bezeichnet. Dies sind z.B. Länder in Subsahara-Afrika oder einige Länder in Südostasien (12).

2.3.2 CDC-Klassifikation

Entsprechend ihrer klinischen Diagnosen zum Zeitpunkt des Therapiestarts wurden die Patienten anhand der CDC-Klassifikation eingeteilt. Eine Verknüpfung mit den CD4-Zellzahlen der jeweiligen Patienten war nicht möglich. Somit erfolgte die Einteilung rein anhand der klinischen Kategorien A, B und C.

2.3.3 Laborwerte

Die Viruslast mit der Einheit log₁₀ Kopien/ml und die absolute CD4-Zellzahl in Zellen/μl wurden zu zwei Zeitpunkten bestimmt. Zum einen am Tag des Therapiestarts, zum anderen nach ungefähr einem Jahr.

Um einen möglichst vollständigen Datensatz zu erzielen, wurden, bei fehlenden Werten zu Beginn der Therapie, Parameter bis vier Wochen vor bzw. bis eine Woche nach Therapiestart herangezogen.

Der zweite Zeitraum (Snapshot) wurde aufgrund der eben erwähnten Problematik auf sechs bis achtzehn Monate festgelegt. Hier war im Vergleich zum ersten Zeitpunkt von mehr fehlenden Werten auszugehen, da Patienten, die aus Gründen, wie bspw. Unverträglichkeit oder Therapieversagen, vor den sechs Monaten das Ersttherapie-Regime beendeten, nicht berücksichtigt wurden. Die Laborwerte, die die geringste zeitliche Abweichung von einem Jahr nach Therapiestart hatten und im entsprechenden Zeitraum lagen, wurden verwendet. Bei der Snapshot-Analyse können so das Ansprechen bzw. der anhaltende Therapieerfolg und die Dauerhaftigkeit des Therapie-Regimes ermittelt und verglichen werden.

Falls in diesen Zeiträumen keine Werte vorhanden waren, galt die Viruslast bzw. CD4-Zellzahl als fehlend.

2.3.4 Merkmale der antiretroviralen Therapie

Bezüglich der antiretroviralen Therapie wurden sowohl die einzelnen Substanzen des Ersttherapie-Regimes, als auch deren Start- und Enddatum ermittelt. Als Ersttherapie-Regime galt die Kombination von mindestens zwei antiretroviralen Medikamenten, die zum gleichen Zeitpunkt begonnen wurden. Sobald einer der Kombinationspartner abgesetzt oder pausiert wurde, galt das Initialtherapie-Regime als beendet.

Ein konventionelles Therapie-Regime ergab sich typischerweise aus dem Backbone und einer Core-Substanz. Das Backbone wurde aus der Kombination zweier NRTIs gebildet. Die zugehörige Core-Substanz entsprach einer anderen Wirkstoffklasse, wie bspw. einem NNRTI, PI oder INI (siehe 1.5 Aktuelle Therapieempfehlung). Alternative Therapie-Regime, hier als Zweier-, Dreier- oder Vierer-Kombination bezeichnet, konnten eine beliebige Kombination verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe aus unterschiedlichen oder auch gleichen Substanzklassen enthalten. Demnach bestand eine Dreier-Kombination aus drei beliebigen Substanzen, nicht jedoch der Zusammenstellung zweier NRTIs und einer Core-Substanz, da dies einem konventionellen Regime entsprach.

Tabelle 2-1 zeigt die als Backbone verwendeten NRTI-Kombinationen.

Tabelle 2-1: Backbone-Substanzen

Abkürzung	Wirkstoffe
3TC/ABC	Lamivudin + Abacavir
AZT/3TC	Zidovudin + Lamivudin
3TC/d4T	Lamivudin + Stavudin
ddl/d4T	Didanosin + Stavudin
TDF/FTC	Tenofovir + Emtricitabin

Backbones, die insgesamt weniger als fünfmal verwendet wurden, wurden in der Kategorie „Andere“ zusammengefasst.

Des Weiteren wurden die verwendeten Core-Substanzen, deren Klassen-Zugehörigkeit und verwendete Fix-Kombinationen verschiedener Wirkstoffe (single-tablet Regime, STR) ermittelt.

Der Begriff Fix-Kombination bezeichnet die Zusammenstellung mehrerer Wirkstoffe in einer Tablette. Durch diese Single-Tablet-Regime wird die sogenannte „pill-burden“, also die Anzahl, der pro Tag einzunehmenden Tabletten, für die Patienten reduziert. Dies verbessert nicht nur die Adhärenzrate, sondern auch die Virussuppression (27).

Die folgende Tabelle zeigt die verwendeten Fix-Kombinationen, deren enthaltene Wirkstoffe und deren Zulassungsjahr.

Tabelle 2-2: Fix-Kombinationen

Handelsname	Abkürzung	Wirkstoffe	Zulassung
Combivir®	AZT/3TC	Zidovudin + Lamivudin	1998
Trizivir®	3TC/AZT/ABC	Lamivudin + Zidovudin + Abacavir	2001
Kivexa®	ABC/3TC	Abacavir + Lamivudin	2004
Truvada®	TDF/FTC	Tenofovir + Emtricitabin	2005
Eviplera®	RLP/TDF/FTC	Rilpivirin + Tenofovir + Emtricitabin	2012
Stribild®	EVG/TDF/FTC	Elvitegravir + Tenofovir + Emtricitabin	2013

Ersttherapiedauer

Mittels des Start- und Enddatums der einzelnen Medikamente bzw. Kombinationen konnte die Dauer des Ersttherapie-Regimes berechnet werden. Falls es noch kein Enddatum gab, also die Substanz weiter eingenommen wurde, wurde das Extraktionsdatum (31.07.2016) als fiktives Enddatum gewählt. Grund hierfür war, dass die Dauer der Therapie-Regime mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht wurde und das Absetzen einer Substanz als Ende des Therapie-Regimes gewertet und somit zensiert wurde.

2.4 Statistische Auswertung

Zur Prüfung von statistisch signifikanten Unterschieden wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics® verwendet. Das Signifikanzniveau für alle Analysen lag bei $\alpha=0,05$.

Die Häufigkeiten der verschiedenen Gruppen wurden mittels Chi²-Test verglichen. Für den Vergleich kontinuierlicher nicht normalverteilter Variablen kam der Kruskal-Wallis- bzw. H-Test sowie für Post-hoc-Analysen der Dunn-Bonferroni-Test und für Überlebenskurven der Log-Rank-Test zum Einsatz.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 324 Patienten, auf die die Einschlusskriterien zu trafen, aus der Datenbank extrahiert und analysiert. Es ergaben sich für die vier gewählten Zeiträume nahezu gleichgroße Patientengruppen ($p=0,950$). Im Folgenden entsprechen die Gruppen 1-4 den vier chronologisch geordneten Zeiträumen 1998, 2003, 2008, und 2013. Gruppe 1 umfasst 85, Gruppe 2 79, Gruppe 3 82 und Gruppe 4 78 Patienten.

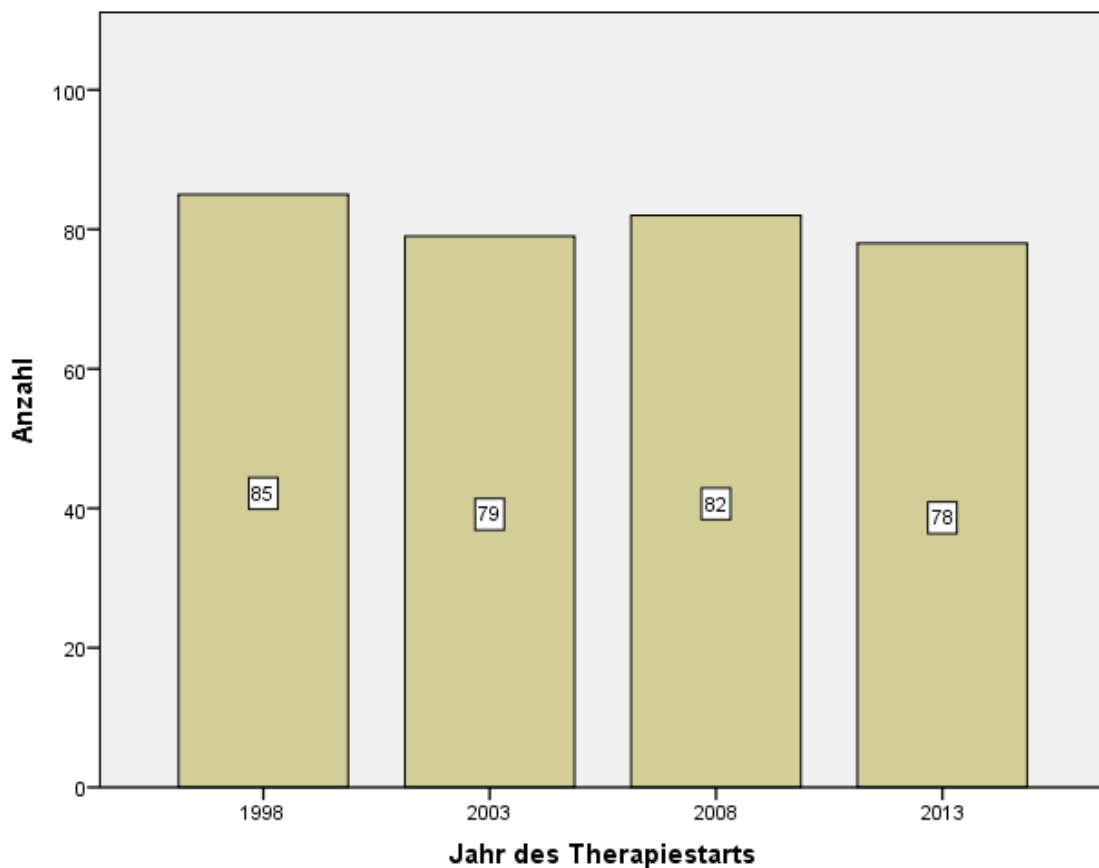


Abbildung 3-1: Patientenkollektiv

3.2 Demographische Merkmale

Geschlecht

Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung. In Gruppe 1 waren 75,3%, in Gruppe 2 77,2%, in Gruppe 3 82,9% und in Gruppe 4 80,8% männlich ($p=0,945$). Weiblich waren 24,7% in Gruppe 1, 22,8% in Gruppe 2, 17,1% in Gruppe 3 und 19,2% in Gruppe 4 ($p=0,643$). Über das gesamte Patientenkollektiv hinweg waren im Mittel 79,05% männlich und 20,95% weiblich.

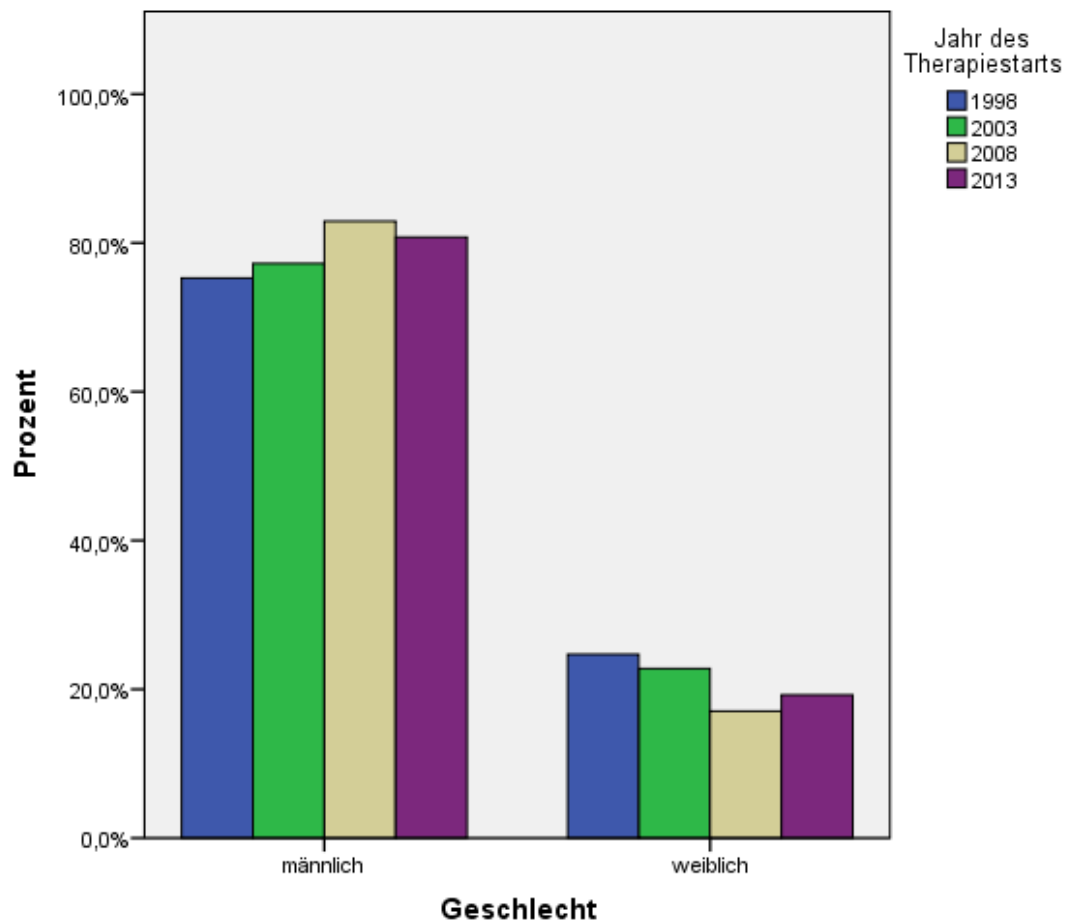


Abbildung 3-2: Geschlechterverteilung

3 Ergebnisse

Alter bei Therapiestart

Ebenso unterschied sich das mediane Alter nicht signifikant zwischen den vier Gruppen. In der Gruppe 1 lag es bei 36 Jahren, in den Gruppen 2 und 4 bei 39 Jahren und in Gruppe 3 bei 42 Jahren ($p=0,111$).

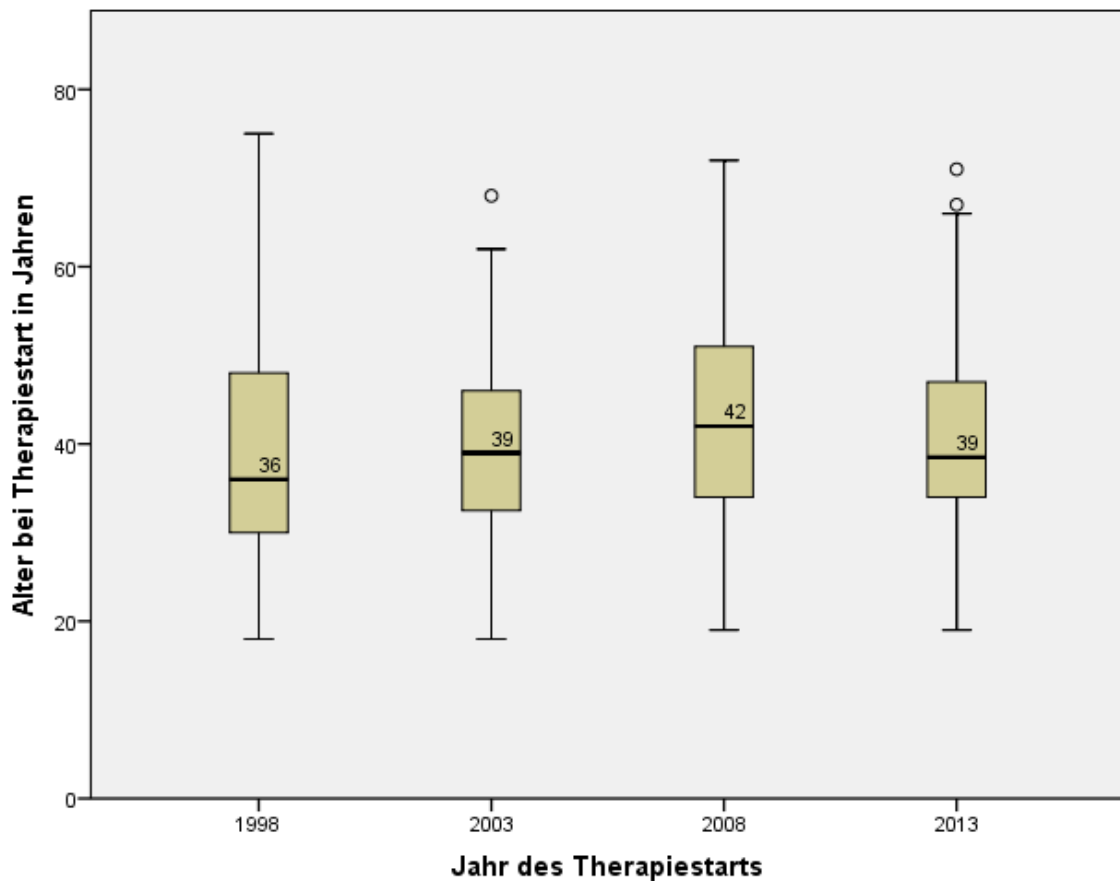


Abbildung 3-3: Medianes Alter bei Therapiestart

Herkunft

Ähnlich war auch die Verteilung der Herkunftsregionen der Patienten in den verschiedenen Gruppen. Aus Deutschland kamen in Gruppe 1 75,3%, in Gruppe 2 69,6%, in Gruppe 3 76,8% und in Gruppe 4 64,1% ($p=0,520$).

3 Ergebnisse

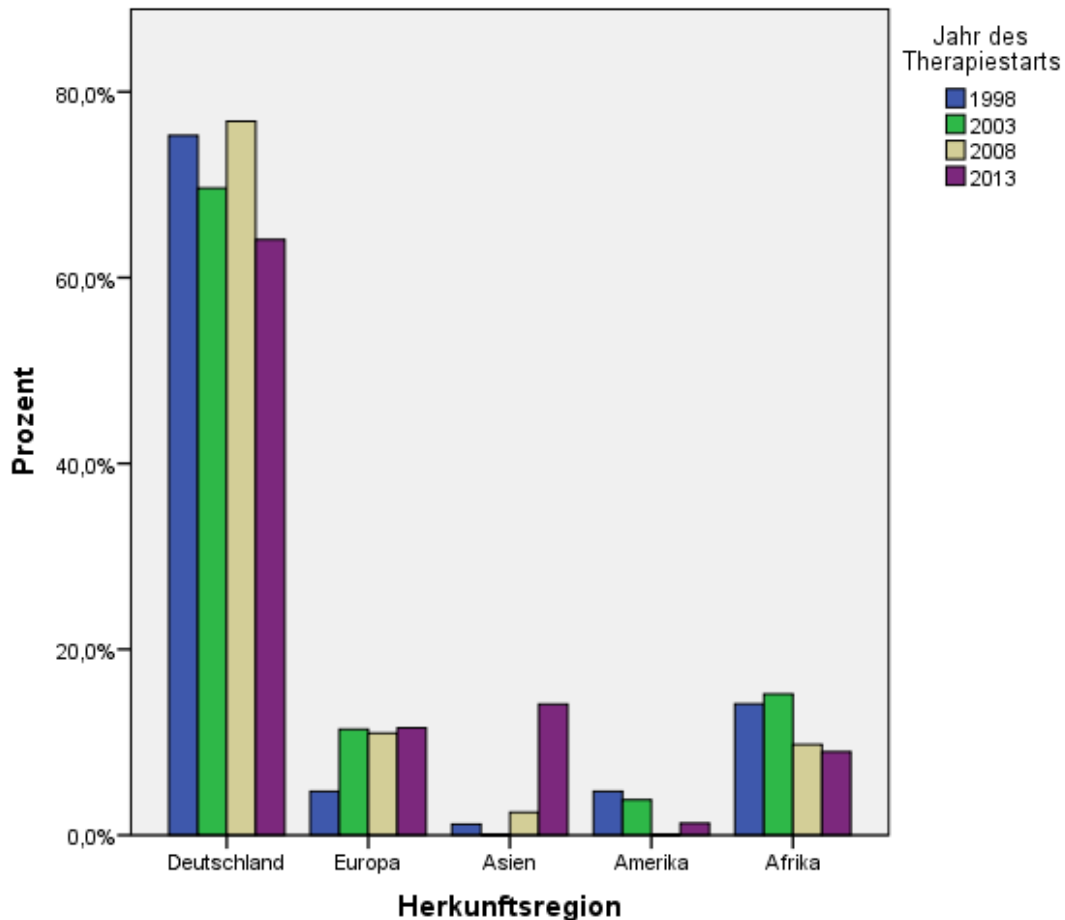


Abbildung 3-4: Herkunft der Patienten

Infektionsweg

Die unterschiedlichen Infektionswege zwischen den Gruppen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Homosexuelle Kontakte unter Männern (MSM) war die häufigste Ursache einer HIV-Infektion (Gruppe 1 51,8%, Gruppe 2 55,7%, Gruppe 3 59,8%, Gruppe 4 60,3%) ($p=0,949$). Am zweithäufigsten führten heterosexuelle Kontakte zur Infektion (Gruppe 1 18,8%, Gruppe 2 20,3%, Gruppe 3 20,7%, Gruppe 4 21,8%) ($p=1,000$). Der dritthäufigste Risikofaktor war die Herkunft des Patienten aus einem HIV-Endemiegebiet (Gruppe 1 16,5%, Gruppe 2 12,7%, Gruppe 3 9,8%, Gruppe 4 10,3%)

3 Ergebnisse

($p=0,524$). Seltener Übertragungsursachen waren der intravenöse Drogenmissbrauch und die Ansteckung über Blutprodukte.

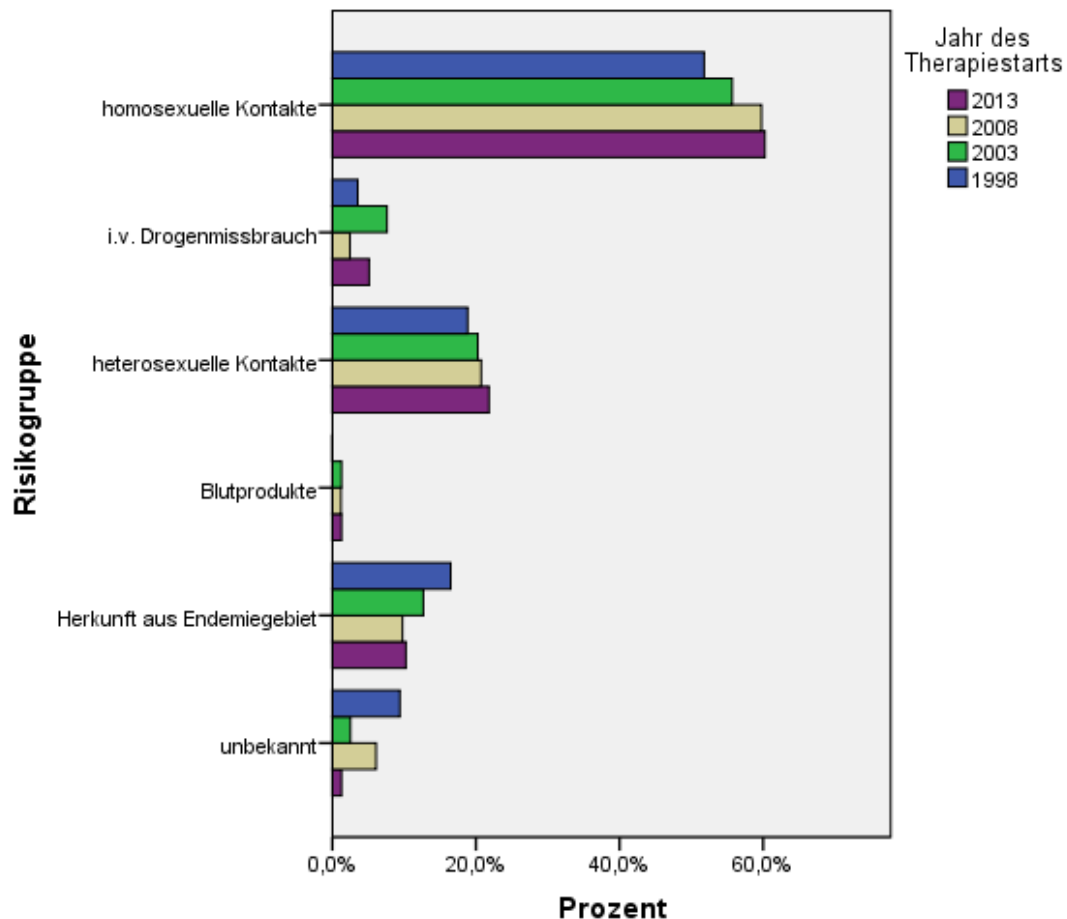


Abbildung 3-5: Infektionsweg

3.3 CDC-Klassifikation

Die meisten Patienten befanden sich in allen vier Gruppen zur Zeit des Ersttherapie-Regimes im Stadium A der CDC-Klassifikation (Gruppe 1 52,9%, Gruppe 2 62,0%, Gruppe 3 75,6%, Gruppe 4 70,5%) ($p=0,373$). Für die CDC-

3 Ergebnisse

Stadien B und C konnte jedoch jeweils zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p[\text{Stadium B}]=0,031$, $p[\text{Stadium C}]=0,006$).

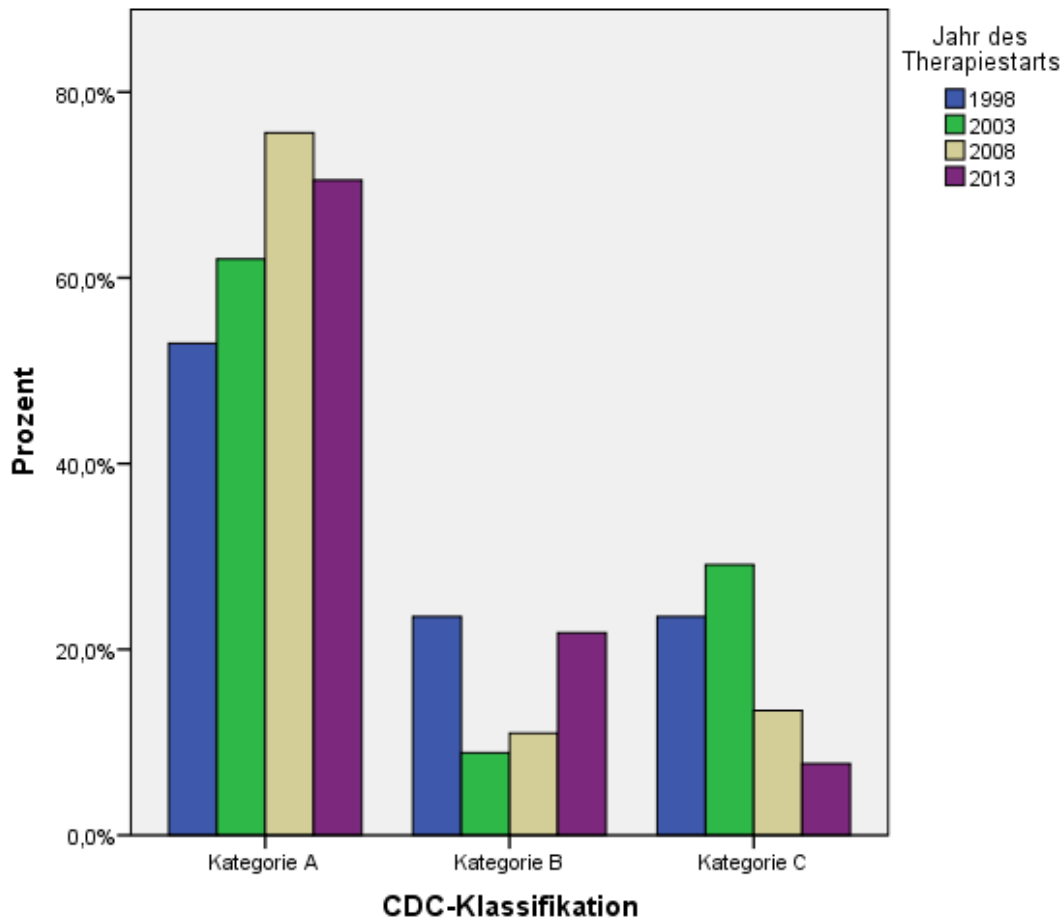


Abbildung 3-6: CDC-Klassifikation

Im Stadium B waren in Gruppe 1 23,5%, in Gruppe 2 8,9%, in Gruppe 3 11,0% und in Gruppe 4 21,8% ($p=0,031$). In der weiterführenden Analyse waren nur die Gruppen 1 und 2 ($p=0,019$) signifikant unterschiedlich. Der Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 ($p=0,061$) sowie 2 und 4 ($p=0,064$) waren nur knapp nicht signifikant. Zwischen den Gruppe 1 und 4 ($p=0,743$), 2 und 3 ($p=0,804$) sowie 3 und 4 ($p=0,169$) bestand kein wesentlicher Unterschied.

3 Ergebnisse

Dem Stadium C gehörten 23,5% in Gruppe 1, 29,1% in Gruppe 2, 13,4% in Gruppe 3 und 7,7% in Gruppe 4 an ($p=0,006$). Der im Anschluss durchgeführte gezielte Vergleich ergab sowohl für die Gruppen 1 und 4 ($p=0,009$), als auch für die Gruppen 2 und 4 ($p=0,002$) einen signifikanten Unterschied. Die Gruppen 2 und 3 unterschieden sich nahezu signifikant ($p=0,058$). Zwischen den Gruppe 1 und 2 ($p=0,761$), 1 und 3 ($p=0,150$) sowie 3 und 4 ($p=0,332$) bestand kein wesentlicher Unterschied.

Tabelle 3-1: Einteilung entsprechend der CDC Klassifikation von 1993

	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	p- Wert	Gesamt- summe
CDC-Klassifikation						
Kategorie A	45 (52,9%)	49 (62,0%)	62 (75,6%)	55 (70,5%)	0,378	211
Kategorie B	20 (23,5%)	7 (8,9%)	9 (11,0%)	17 (21,8%)	0,031	53
Kategorie C	20 (23,5%)	23 (29,1%)	11 (13,4%)	6 (7,7%)	0,006	60
Gesamtsumme	85	79	82	78	---	324

3.4 Laborwerte

3.4.1 Therapiebeginn

Der Median der Viruslast bei Therapiebeginn unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,070$). In Gruppe 1 betrug er 4,93 log₁₀ Kopien/ml, in Gruppe 2 4,95 log₁₀ Kopien/ml, in Gruppe 3 4,72 log₁₀ Kopien/ml und in Gruppe 4 4,76 log₁₀ Kopien/ml, wobei die Spanne zwischen Minimum und Maximum mit steigender Gruppe größer wurde.

3 Ergebnisse

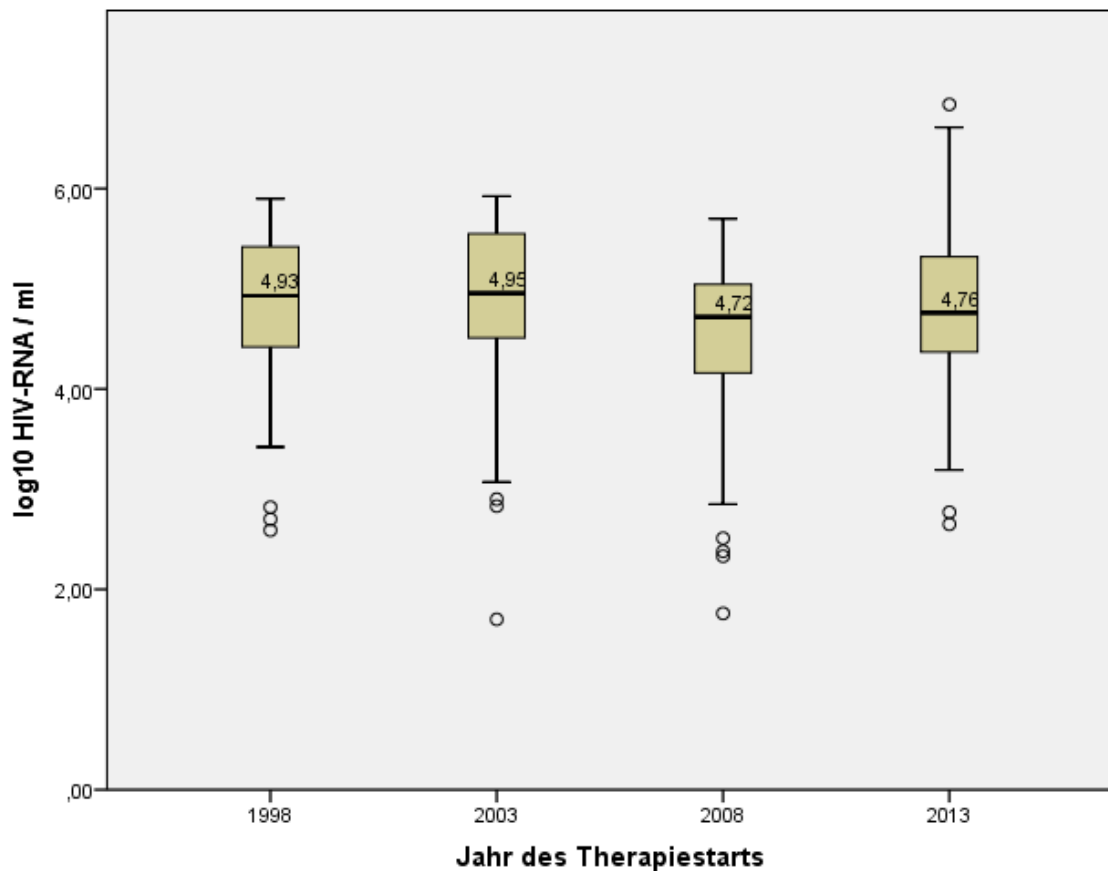


Abbildung 3-7: Median der Viruslast bei Therapiestart

Im Gegensatz dazu ließ das Ergebnis des Vergleichs der medianen absoluten CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn auf einen signifikanten Unterschied schließen ($p=0,012$). Der Median in Gruppe 1 erreichte 218 Zellen/ μl , in Gruppe 2 161 Zellen/ μl , Gruppe 3 256 Zellen/ μl und in Gruppe 4 270 Zellen/ μl . Durch eine anschließende Post-Hoc-Analyse, bei der die Gruppen einzeln gegen einander verglichen wurden, zeigte sich dieser signifikante Unterschied sowohl zwischen den Gruppen 2 und 3 ($p=0,039$) als auch zwischen den Gruppen 2 und 4 ($p=0,020$). Ansonsten konnte kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden.

3 Ergebnisse

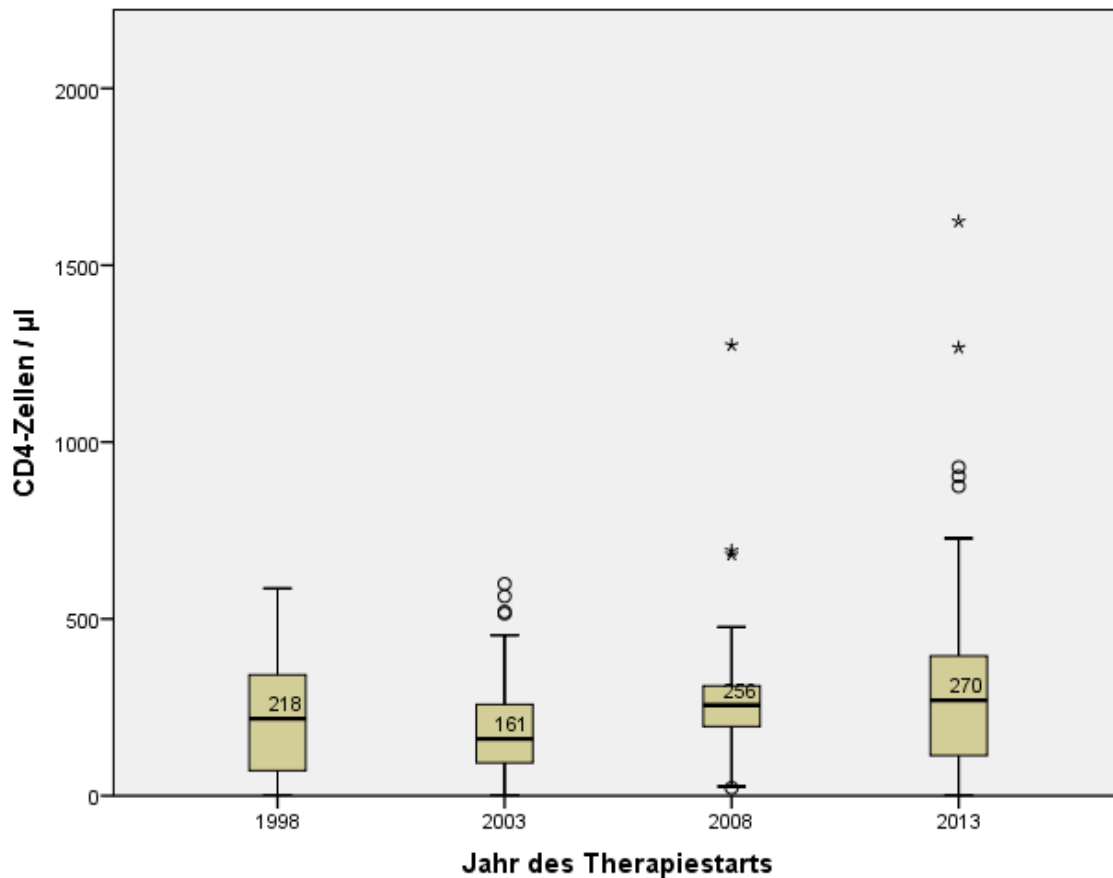


Abbildung 3-8: Median der CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn

Tabelle 3-2: Laborwerte bei Therapiebeginn (Mittelwert, Median, Spanne)

	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	p-Wert
Viruslast in log10 Kopien/ml	4,81 4,93 (2,59-5,90)	4,82 4,95 (1,70-5,92)	4,51 4,72 (1,76-5,70)	4,80 4,76 (2,65-6,84)	0,070
CD4-Zellzahl in Zellen/µl	229 218 (3-586)	190 161 (2-599)	272 256 (22-1274)	329 270 (2-1624)	0,012

3 Ergebnisse

3.4.2 Snapshot-Analyse

Zum Zeitpunkt der Snapshot-Analyse wiesen sowohl der Median der Viruslast, als auch die mediane absolute CD4-Zellzahl einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf ($p[\text{Viruslast}]=0,007$, $p[\text{CD4-Zellzahl}]=0,002$).

Die Werte für die mediane Viruslast waren in allen vier Gruppen gleich ($\text{VL}=1,70 \log_{10}$ Kopien/ml). Jedoch war die Spanne der Werte um den Median relevant verschieden. Dies ist in der folgenden Abbildung gut veranschaulicht.

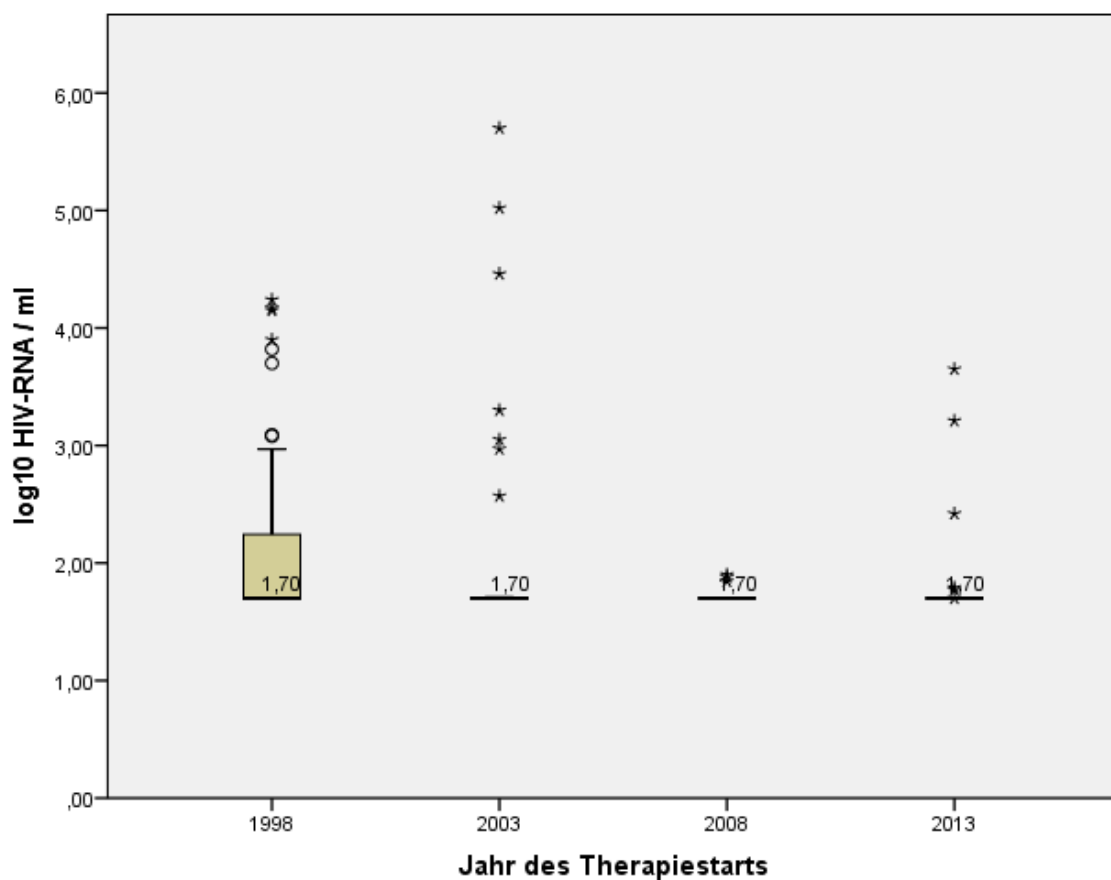


Abbildung 3-9: Median der Viruslast zur Snapshot-Analyse

In der daraufhin durchgeführten Post-Hoc-Analyse konnten die Gruppen, zwischen denen dieser signifikante Zusammenhang besteht, genauer identifiziert werden. Die Gruppe 1 unterschied sich sowohl zur Gruppe 3

3 Ergebnisse

($p=0,018$), als auch zur Gruppe 4 ($p=0,017$) signifikant. Zwischen den übrigen Gruppen war der Unterschied nicht wesentlich.

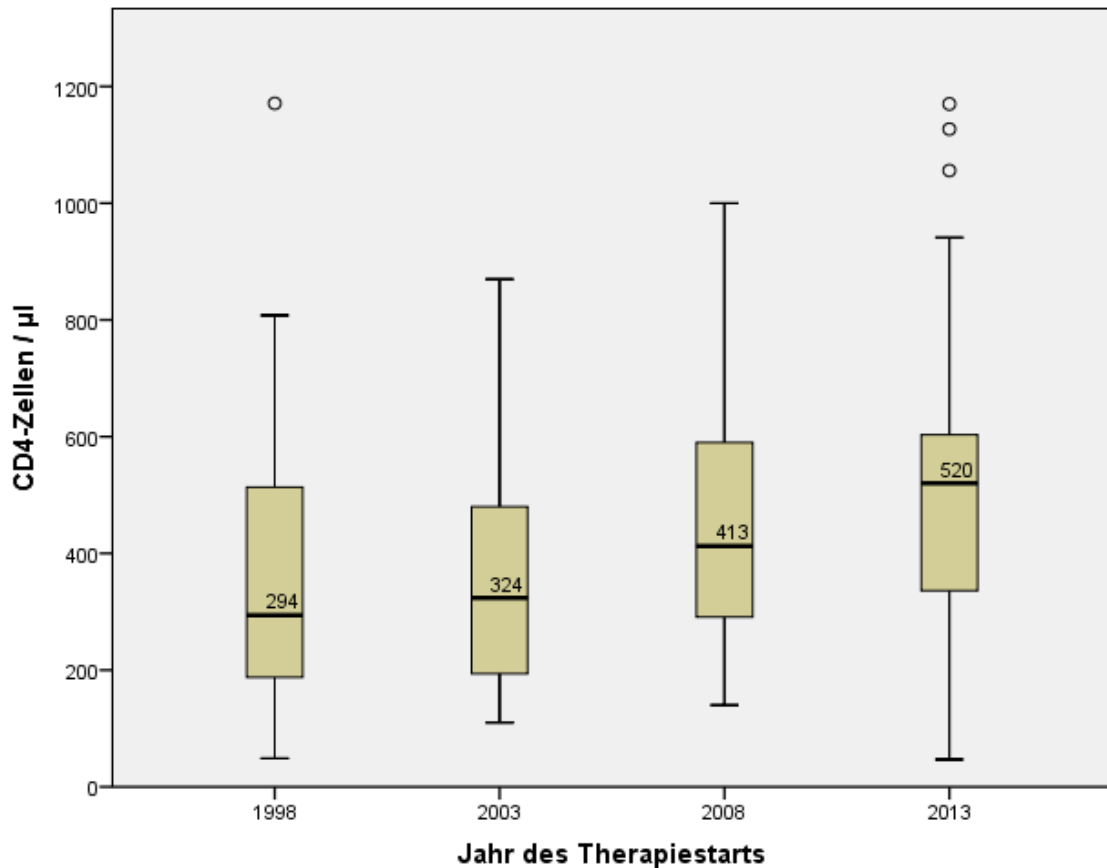


Abbildung 3-10: Median der CD4-Zellzahl zur Snapshot-Analyse

Die mediane absolute CD4-Zellzahl stieg von Gruppe zu Gruppe kontinuierlich an, in Gruppe 1 erreichte er 294 Zellen/µl, in Gruppe 2 324 Zellen/µl, in Gruppe 3 413 Zellen/µl und in Gruppe 4 520 Zellen/µl. Einen signifikanten Unterschied in der Post-Hoc-Analyse zeigte jedoch nur die Gruppe 4 zu den Gruppen 1 ($p=0,007$) und 2 ($p=0,031$). Zwischen den übrigen Gruppen war der Unterschied nicht wesentlich.

Tabelle 3-3: Laborwerte zur Snapshot-Analyse (Mittelwert, Median, Spanne)

	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	p-Wert
Viruslast in log10 Kopien/ml	2,18 1,70 (1,70-4,24)	2,19 1,70 (1,70-5,70)	1,71 1,70 (1,70-1,90)	1,78 1,70 (1,70-3,65)	0,007
CD4-Zellzahl in Zellen/ μ l	365 294 (49-1171)	366 324 (110-870)	470 413 (140-1000)	515 520 (47-1170)	0,002

3.5 Merkmale der antiretroviralen Therapie

3.5.1 Therapie-Regime

Das konventionelle Therapie-Regime, bestehend aus zwei NRTIs und einer Core-Substanz, war mit 84,9% in allen vier Gruppen im Vergleich zu den anderen Kombinationen eindeutig am häufigsten verschrieben worden. Seltener wurden alternative Zweier- (4,6%), Dreier- (7,1%) und Vierer-Kombination (3,4%) verwendet ($p < 0,001$), die eine beliebige Kombination verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe aus unterschiedlichen oder auch gleichen Substanzklassen enthielten. Vor allem in den Jahren 2008 und 2013 (Gruppe 3 98,8% und Gruppe 4 98,7% mit konventionellem Regime) wurde nahezu ausschließlich das konventionelle Therapie-Regime genutzt. In der Gruppe 1 (82,4% mit konventionellem Regime) wurde zusätzlich auch die Kombination aus zwei antiretroviralen Substanzen vermehrt verwendet (16,5% aus Gruppe 1). Auffällig in Gruppe 2 (59,5% mit konventionellem Regime) ist, dass hier, verglichen mit den anderen Gruppen, das konventionelle Therapie-Regime signifikant seltener zum Einsatz kam ($p = 0,018$). Im Jahr 2003 wurden gehäuft

3 Ergebnisse

alternative Therapie-Regime mit Dreier- (27,8% aus Gruppe 2) oder Vierer-Kombinationen (12,7% aus Gruppe 2) antiretroviraler Medikamente genutzt.

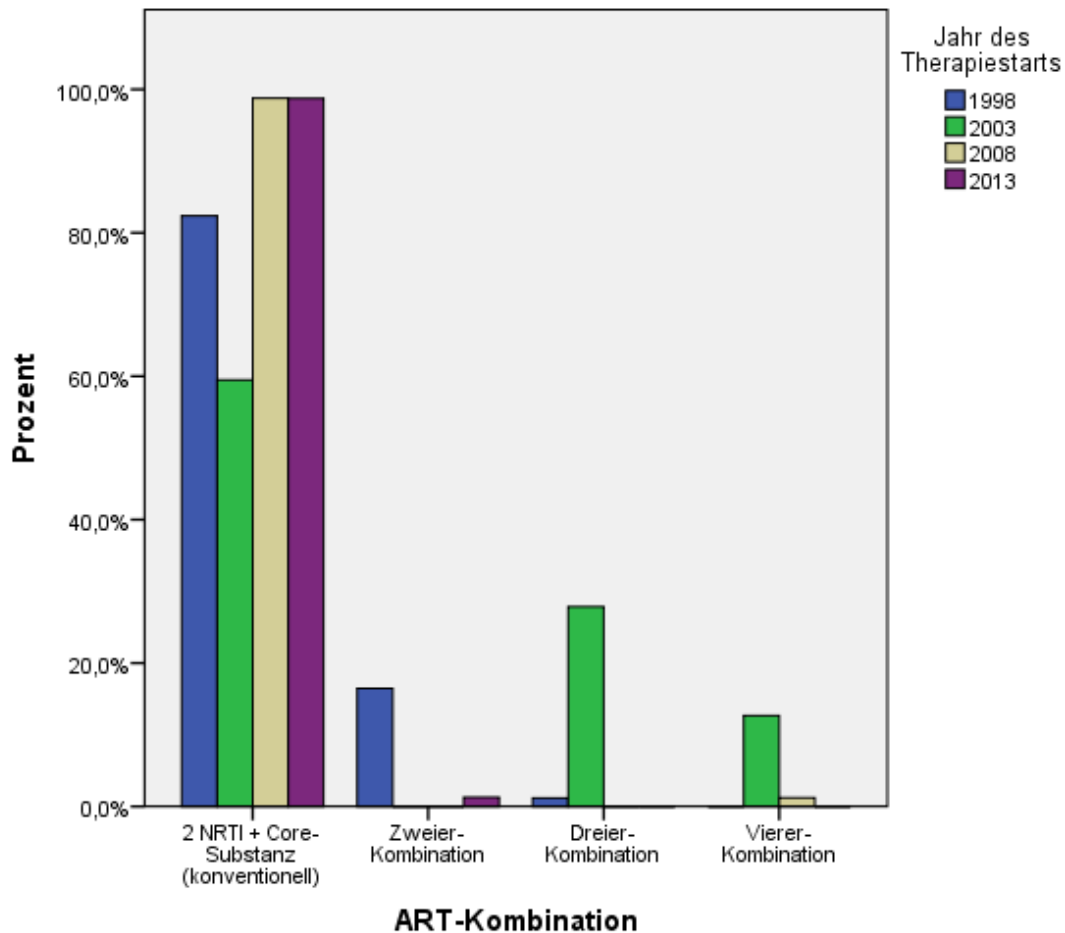


Abbildung 3-11: Therapie-Regime

Erklärung zur Abbildung 3-11: Therapie-Regime

Eine konventionelle Kombination bestand aus zwei NRTI und einer Core-Substanz. Die alternativen Zweier-, Dreier- und Vierer-Kombinationen enthielten antiretrovirale Wirkstoffe aus unterschiedlichen oder gleichen Substanzklassen. Demnach bestand eine Dreier-Kombination aus drei beliebigen Substanzen, nicht jedoch der Zusammenstellung zweier NRTIs und einer Core-Substanz, da dies einem konventionellen Regime entsprach.

3.5.2 Backbone

In der ersten Gruppe wurde sowohl die Kombination AZT/3TC (48,6% in Gruppe 1), als auch 3TC/d4T (37,1% in Gruppe 1) favorisiert. Über die Hälfte der Patienten in Gruppe 2 (51,1%) erhielten ebenfalls AZT/3TC. Dem gegenüber ist diese Kombination in den letzten beiden Gruppen jedoch signifikant weniger eingesetzt worden (3,7% in Gruppe 3 und 5,2% in Gruppe 4; $p < 0,001$). Die weiteren Backbone-Kombinationen in Gruppe 2 waren sehr unterschiedlich, wodurch viele der Kategorie „Andere“ zugeordnet wurden (31,9% in Gruppe 2). Diese Kategorie umfasst Backbones, die insgesamt weniger als fünfmal verwendet wurden.

Außerdem wurden ab der Gruppe 2 erstmal 3TC/ABC (4,3% in Gruppe 2) und TDF/FTC (6,4% in Gruppe 2) eingesetzt. Die Kombination TDF/FTC avancierte in den Jahren 2008 und 2013, im Vergleich zu den anderen Substanzen, klar zum Spitzenreiter mit 87,7% in Gruppe 3 und 88,3% in Gruppe 4 ($p < 0,001$). Unabhängig davon fällt auf, dass die Backbones 3TC/d4T und ddI/d4T nur in den Jahren 1998 und 2003 genutzt wurden.

3 Ergebnisse

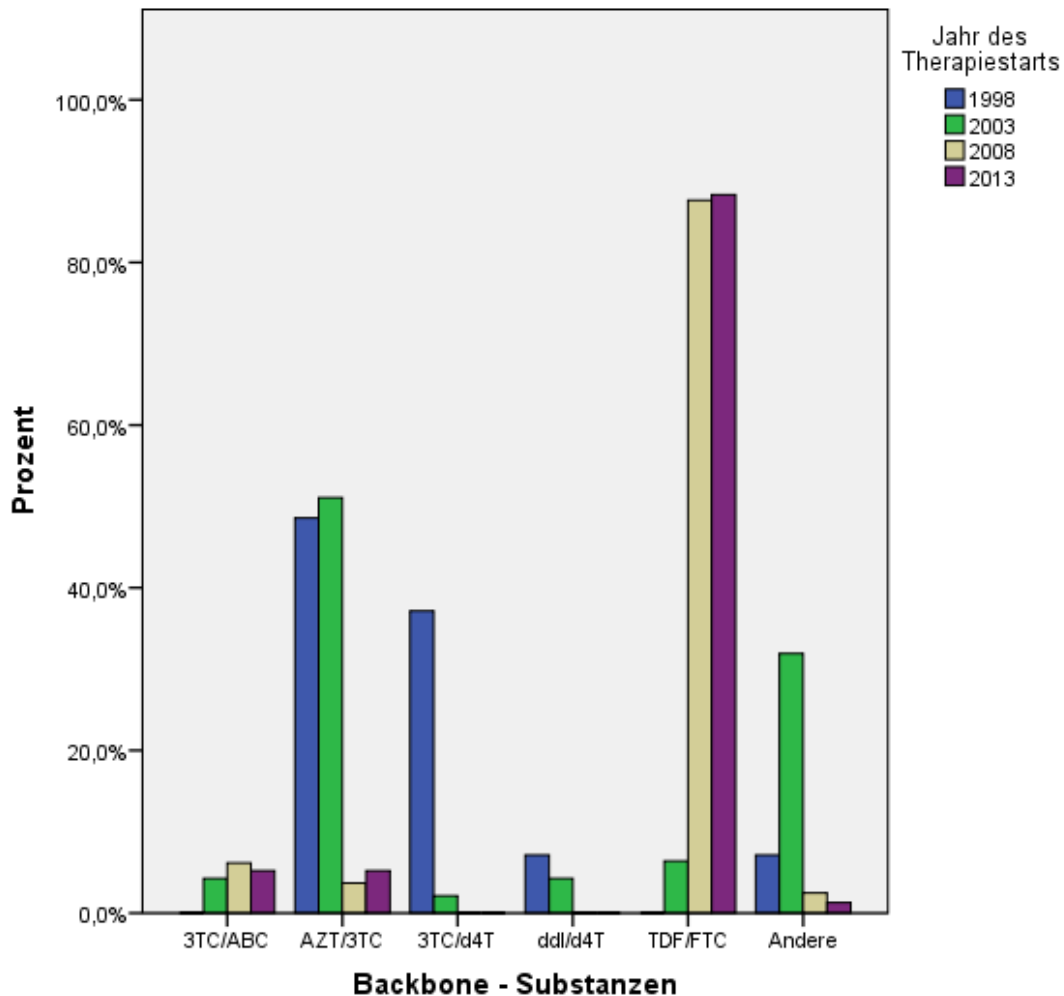


Abbildung 3-12: Backbone-Substanzen

Erklärung zur Abbildung 3-12: Backbone-Substanzen

3TC/ABC = Lamivudin/Abacavir; AZT/3TC = Zidovudin/Lamivudin;

3TC/d4T = Lamivudin/Stavudin; ddl/d4T = Didanosin/Stavudin

TDF/FTC Tenofovir/Emtricitabin

3.5.3 Fix-Kombination

Im Jahr 1998 wurden noch ungefähr zweidrittel der Patienten (67,1%) ohne Fix-Kombination therapiert. Dagegen erhielten bereits 2003, im Vergleich zur Gruppe 1, signifikant mehr Behandelte eine Therapie mit Kombinationspräparaten (38,0% ohne Fix-Kombination; $p=0,005$). In den

3 Ergebnisse

Gruppen 3 und 4 (2,4% und 2,6% ohne Fix-Kombination) wurden im Vergleich zu den beiden vorherigen Jahren nahezu ausschließlich Fix-Kombinationen verschrieben ($p < 0,001$).

Combivir® war die einzige genutzte Fix-Kombination in Gruppe 1 (32,9%) und wurde zudem vermehrt auch in Gruppe 2 (31,6%) eingesetzt. 2008 und 2013 wurde Combivir® dem gegenüber nur noch sehr selten verwendet (3,7% in Gruppe 3 und 5,1% in Gruppe 4; $p < 0,001$). Des Weiteren wurden in Gruppe 2 die Präparate Trizivir® (26,6%) sowie selten auch die neueren Kombinationen Kivexa® (1,3%) und Truvada® (2,5%) genutzt. Die Dreifach-Kombination Trizivir® kam zudem nur in Gruppe 2 zum Einsatz.

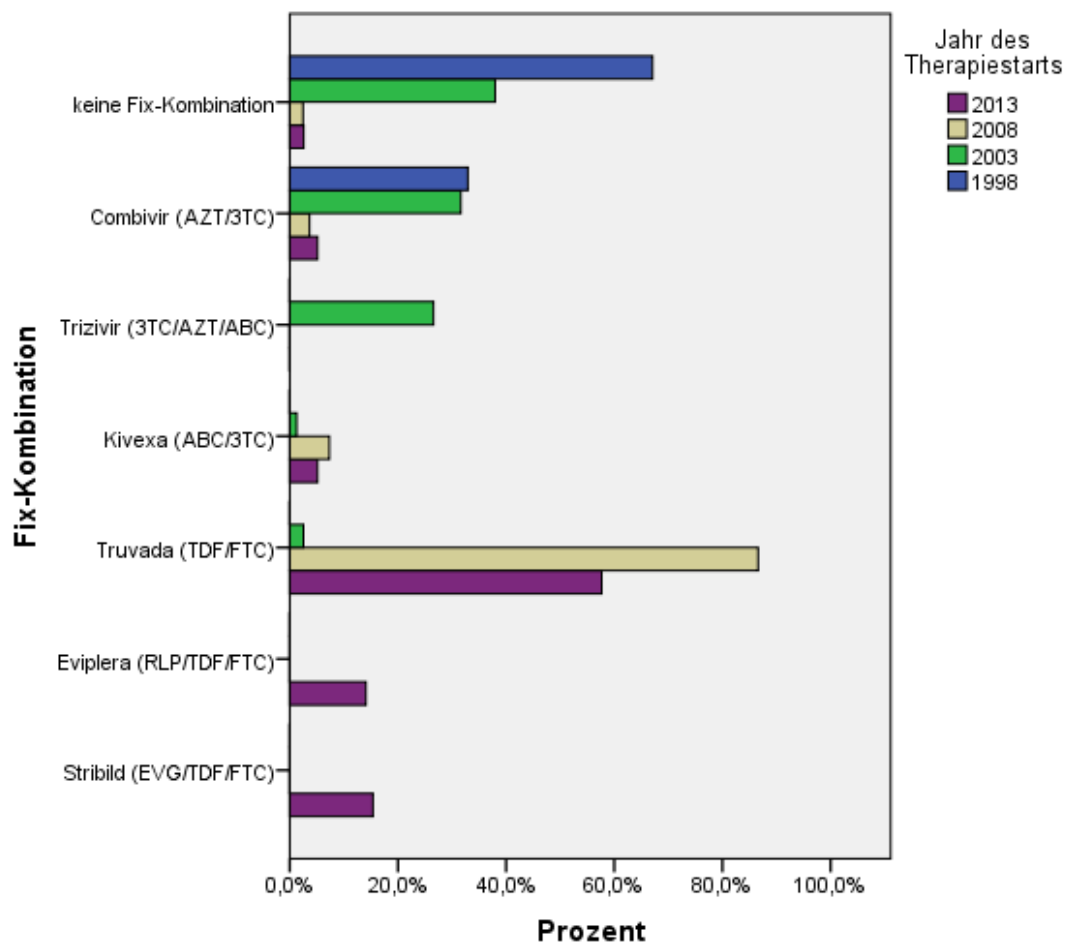


Abbildung 3-13: Fix-Kombinationen

3 Ergebnisse

Mit 86,8% in Gruppe 3 und 57,7% in Gruppe 4 wurde Truvada® in diesen Jahren jeweils am häufigsten verwendet. Selten wurde in beiden Gruppen auch Kivexa® verschrieben (7,3% in Gruppe 3 und 5,1% in Gruppe 4). Die, von diesen genannten Fix-Kombinationen, am neuesten zugelassenen Dreifach-Kombinationen Stribild® (15,4%) und Eviplera® (14,1%) erhielten nur Patienten der Gruppe 4.

3.5.4 Core-Substanzen

Insgesamt wurden in den vier Gruppen 47,3% mit Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), 39,3% mit Protease-Inhibitoren (PIs) und 13,5% mit Integrase-Inhibitoren (INIs) therapiert.

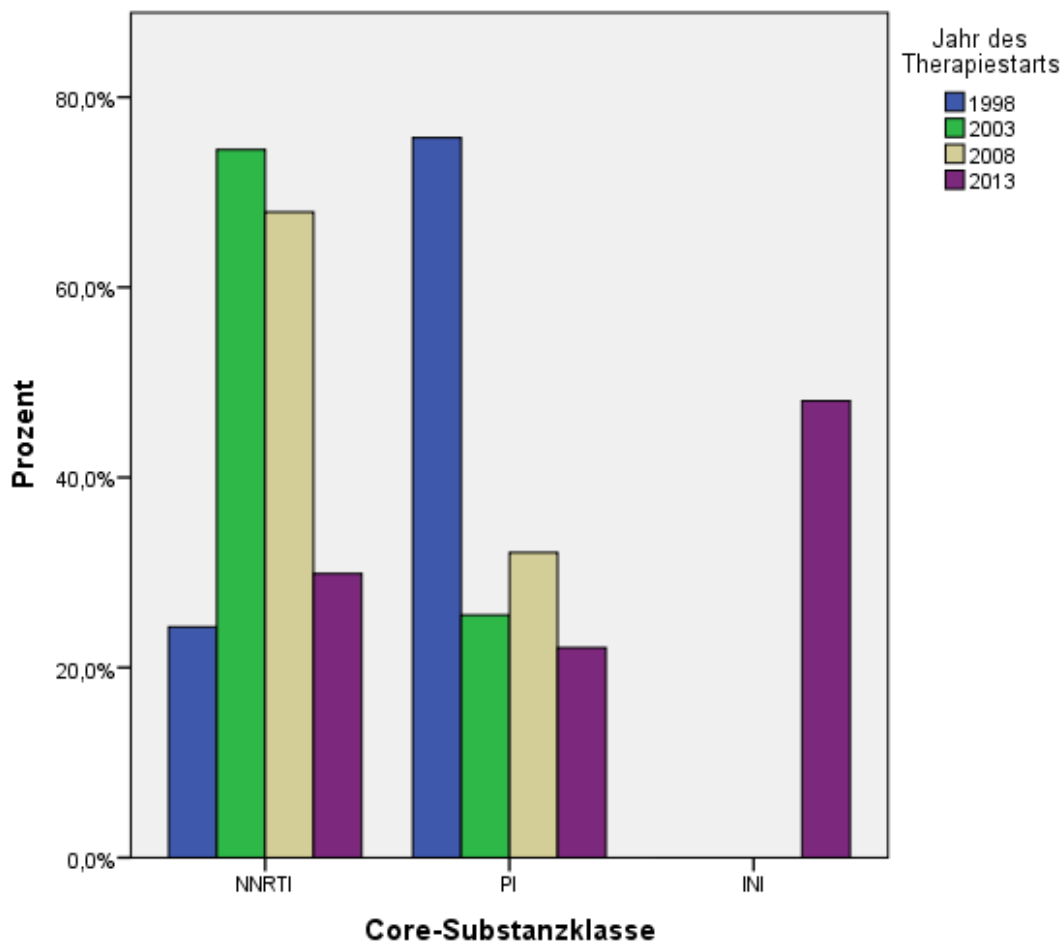


Abbildung 3-14: Medikamentenklassen der Core-Substanzen

3 Ergebnisse

In der Gruppe 1 wurden signifikant mehr Patienten mit PIs (75,7%) als mit NNRTIs (24,3%) behandelt ($p < 0,001$). Zudem waren PIs 1998, verglichen mit den anderen Gruppen, am häufigsten in Gebrauch ($p[\text{Gruppe2}] < 0,001$; $p[\text{Gruppe3}] = 0,003$; $p[\text{Gruppe4}] < 0,001$). Sowohl im Jahr 2003, als auch im Jahr 2008 wurden bevorzugt Wirkstoffe der NNRTI-Klasse (74,5% in Gruppe 2 und 67,9% in Gruppe 3) gegenüber der PI-Klasse (25,5% in Gruppe 2 und 32,1% in Gruppe 3) eingesetzt ($p[\text{Gruppe2}] = 0,001$; $p[\text{Gruppe 3}] = 0,002$). Die INIs fanden erstmals in Gruppe 4 Verwendung. Nahezu die Hälfte der Patienten dieser Gruppe (48,1%) erhielt einen Wirkstoff dieser Klasse. Dagegen wurden PIs (22,1%) signifikant und NNRTIs (29,9%) knapp nicht signifikant seltener verschrieben ($p[\text{PI}] = 0,009$; $p[\text{NNRTI}] = 0,092$).

Die folgende Tabelle 3-4 zeigt alle, als Core-Substanz verwendeten, Wirkstoffe der unterschiedlichen Medikamentenklassen mit deren absoluter und relativer Häufigkeit.

Tabelle 3-4: Verwendete Wirkstoffe als Core-Substanz

	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	Gesamt- summe
NNRTI					
Nevirapin	12 (70,6%)	19 (54,3%)	34 (61,8%)	9 (39,1%)	74 (56,9%)
Efavirenz	5 (29,4%)	16 (45,7%)	21 (38,2%)	3 (13,0%)	45 (34,6%)
Rilpivirin	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (47,8%)	11 (16,7%)
Gesamtsumme	17	35	55	23	130
PI					
Indinavir	13 (24,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (12,0%)

3 Ergebnisse

Nelfinavir	34 (64,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	34 (31,5%)
Saquinavir	5 (9,4%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	6 (5,6%)
Amprenavir	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)
Lopinavir	1 (1,9%)	6 (50,0%)	15 (57,7%)	3 (17,6%)	25 (23,1%)
Atazanavir	0 (0,0%)	5 (41,7%)	10 (38,5%)	5 (29,4%)	20 (18,5%)
Darunavir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (52,9%)	9 (8,3%)
Gesamtsumme	53	12	26	17	108
INI					
Raltegravir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	25 (67,6%)	25 (67,6%)
Elvitegravir	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (32,4%)	12 (32,4%)
Gesamtsumme	0	0	0	37	37
	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	Gesamt- summe

3.5.5 Ersttherapiedauer

Die Kaplan-Meier-Kurven der Abbildung 3-11 zeigen den Anteil der Patienten (y-Achse) aus den vier verschiedenen Gruppen, welche nach einer bestimmten Zeit in Tagen (x-Achse), weiterhin mittels Ersttherapie-Regime behandelt wurden. Das Absetzen dieses Regimes wurde als Ereignis gewertet. Am Extraktionsdatum wurden alle noch andauernden Ersttherapie-Regime zensiert. Der initiale Vergleich mittels Log-Rank-Test zwischen den vier Gruppen ließ auf einen signifikanten Unterschied schließen ($p=0,042$). In der weiteren Analyse

3 Ergebnisse

wurde jede Gruppe einzeln mit einer anderen verglichen. Einen signifikanten Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen 1 und 4 sowie 2 und 4 ($p[\text{Gruppen}1+4]=0,018$; $p[\text{Gruppen}2+4]=0,010$). Die übrigen Paarungen ergaben keine signifikanten Ergebnisse ($p[\text{Gruppen}1+2]=0,273$; $p[\text{Gruppe}1+3]=0,166$; $p[\text{Gruppen}2+3]=0,754$; $p[\text{Gruppen}3+4]=0,222$).

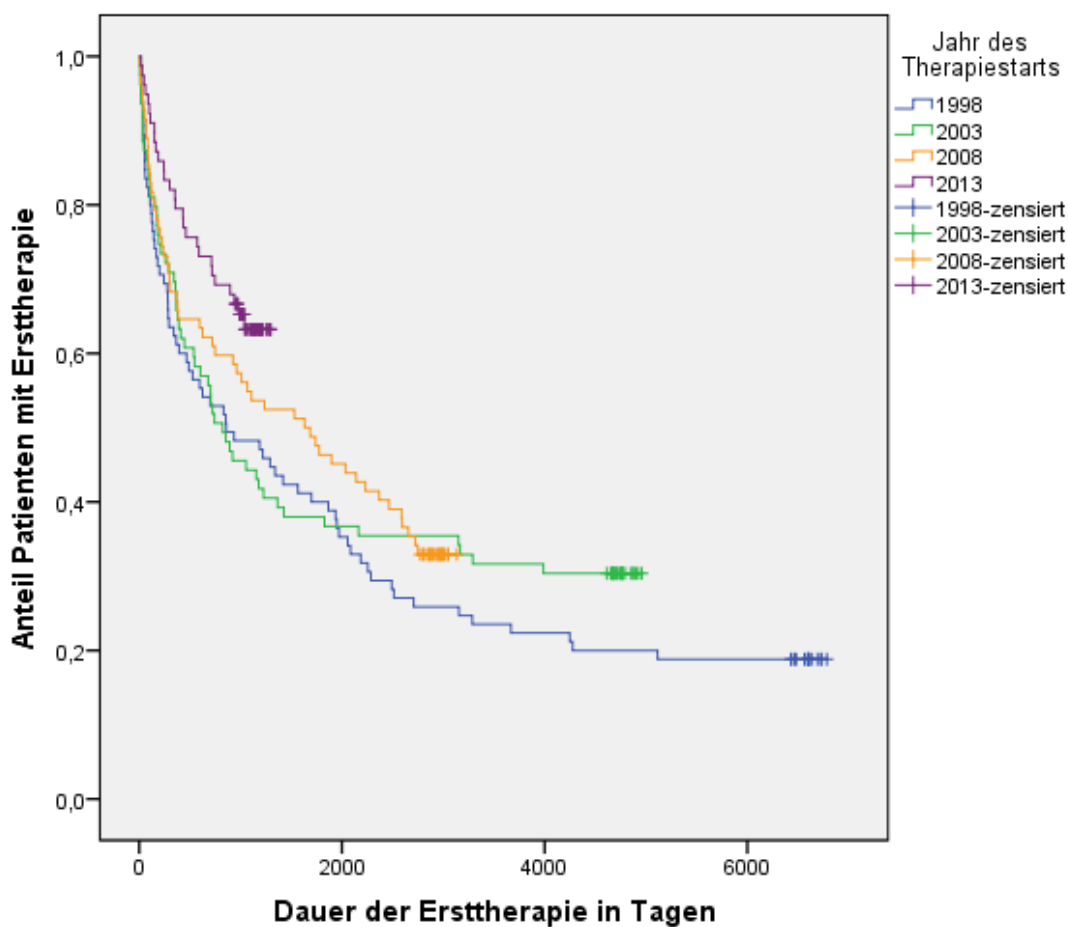


Abbildung 3-15: Ersttherapiedauer bis 31.07.2016

Erklärung zur Abbildung 3-15: Ersttherapiedauer bis 31.07.2016

Die Kaplan-Meier-Kurven der Gruppen 1-4 zeigen den Anteil der Patienten (y-Achse), die nach x-Tagen (x-Achse) noch immer ihr Ersttherapie-Regime erhielten. Das Absetzen dieses Regimes galt als Ereignis. Am Extraktionsdatum wurden alle noch andauernden Ersttherapie-Regime zensiert.

3 Ergebnisse

Im Median betrug die Therapiedauer des Primärtherapie Regimes in der Gruppe 1 858 Tage, in der Gruppe 2 822 Tage und in der Gruppe 3 1632. Für die Gruppe 4 konnte kein Median gebildet werden, der Mittelwert lag hier bei 972 Tagen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Dauer der Ersttherapie in Tagen

Ersttherapie- dauer (Tage)	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	p-Wert
Median	858	822	1632	---	0,045
Mittelwert	2118	2002	1621	972	

Um diesen Sachverhalt weiter zu veranschaulichen, wurde die Abbildung 3-15 erstellt. Hier ist wiederum auf der y-Achse der Prozentsatz der Patienten aufgetragen, die zu definierten Zeitpunkten weiterhin ihr Ersttherapie-Regime erhalten haben.

Die Abstände wurden zur besseren Visualisierung wie folgt festgelegt:

Bis zu einem Jahr wurden die Abstände 90 Tage bzw. drei Monate gewählt. Für die zwei weiteren Zeitpunkte, wurde der Abstand auf 365 Tage bzw. ein Jahr festgesetzt.

3 Ergebnisse

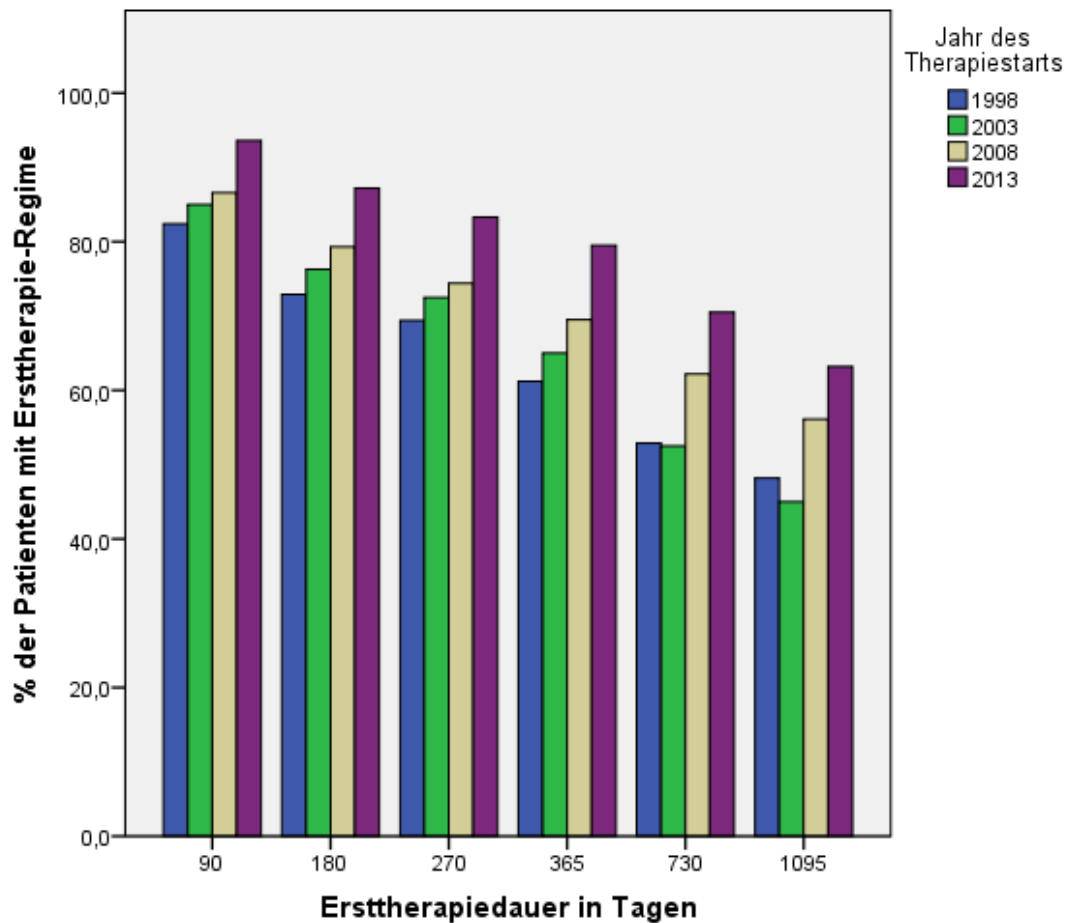


Abbildung 3-16: Anteil der Patienten mit Ersttherapie-Regime

Erklärung zur Abbildung 3-16: Anteil der Patienten mit Ersttherapie-Regime

Auf der y-Achse ist der Anteil der Patienten aufgetragen, die nach einer definierten Therapiedauer (x-Achse) weiterhin ihr Ersttherapie-Regime erhielten. Mit zunehmender Dauer bekamen, unabhängig von der Gruppe, kontinuierlich weniger Patienten ihre Ersttherapie-Regime. Je später die Patienten mit der Ersttherapie begannen, desto höher war der Anteil der Patienten, die mit diesen Regimen nach den definierten Zeiträumen weiterhin therapiert wurden.

Auf den ersten Blick ist klar ersichtlich, dass bei zunehmender Dauer kontinuierlich weniger Patienten, unabhängig von der Gruppe, ihre Ersttherapie-Regime erhalten haben. Zudem zeigte sich in dem Zeitraum bis zu einem Jahr eine chronologische Abstufung dieses Anteils. Mit zunehmender

3 Ergebnisse

Patientengruppe, d.h. mit steigendem Jahr des Therapiestarts, stieg auch der Anteil der Patienten, die weiterhin mittels Ersttherapie-Regime behandelt wurden bzw. nahm der Anteil der Patienten ab, die ihr Ersttherapie-Regime abgebrochen hatten. Insbesondere nach zwei und drei Jahren zeigte sich dieser Sachverhalt deutlich. Mehr als die Hälfte der Patienten aus den Gruppen 3 und 4 haben, im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2, weiterhin ihr Ersttherapie-Regime erhalten.

Die genauen Prozentwerte sind der Tabelle 3-6 zu entnehmen.

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit Ersttherapie-Regime

	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)
Therapiedauer in Tagen	Anteil der Patienten mit Ersttherapie-Regime			
90	82,4%	85,0%	86,6%	93,6%
180	72,9%	76,3%	79,3%	87,2%
270	69,4%	72,5%	74,4%	83,3%
365	61,2%	65,0%	69,5%	79,5%
730	52,9%	52,5%	62,2%	70,5%
1095	48,2%	45,0%	56,1%	63,2%

3.6 Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Tabelle 3-7: Charakteristika der Patientengruppen

	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	p- Wert
Kollektiv	85	79	82	78	0,950
Geschlecht					
Männlich	64 (75,3%)	61 (77,2%)	68 (82,9%)	63 (80,8%)	0,945
Weiblich	21 (24,7%)	18 (22,8%)	14 (17,1%)	15 (19,2%)	0,643
Alter bei Therapiestart in Jahren					
Median	36	39	42	39	0,111
Spanne	(18-75)	(18-68)	(19-72)	(19-71)	
Herkunft					
Deutschland	64 (75,3%)	55 (69,6%)	63 (76,8%)	50 (64,1%)	0,520
Andere	21 (24,7%)	24 (30,4%)	19 (23,2%)	28 (35,9%)	0,585
Infektionsweg					
Homosexuelle Kontakte	44 (51,8%)	44 (55,7%)	49 (59,8%)	47 (60,3%)	0,949
Heterosexuelle Kontakte	16 (18,8%)	16 (20,3%)	17 (20,7%)	17 (21,8%)	1,000
Herkunft aus Endemiegebiet	14 (16,5%)	10 (12,7%)	8 (9,8%)	8 (10,3%)	0,524
IVDA	3 (3,5%)	6 (7,6%)	2 (2,4%)	4 (5,1%)	---
Blutprodukte	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (1,3%)	---
Andere	8 (9,4%)	2 (2,5%)	5 (6,1%)	1 (1,3%)	---

3 Ergebnisse

CDC-Stadium					
Kategorie A	45 (52,9%)	49 (62,0%)	62 (75,6%)	55 (70,5%)	0,378
Kategorie B	20 (23,5%)	7 (8,9%)	9 (11,0%)	17 (21,8%)	0,031
Kategorie C	20 (23,5%)	23 (29,1%)	11 (13,4%)	6 (7,7%)	0,006
Laborwerte bei Therapiebeginn (Mittelwert, Median, Spanne)					
Viruslast in log10 Kopien/ml	4,81 4,93 (2,59-5,90)	4,82 4,95 (1,70-5,92)	4,51 4,72 (1,76-5,70)	4,80 4,76 (2,65-6,84)	0,070
CD4-Zellzahl in Zellen/ μ l	229 218 (3-586)	190 161 (2-599)	272 256 (22-1274)	329 270 (2-1624)	0,012
Laborwerte zur Snapshot-Analyse (Mittelwert, Median, Spanne)					
Viruslast in log10 Kopien/ml	2,18 1,70 (1,70-4,24)	2,19 1,70 (1,70-5,70)	1,71 1,70 (1,70-1,90)	1,78 1,70 (1,70-3,65)	0,007
CD4-Zellzahl in Zellen/ μ l	365 294 (49-1171)	366 324 (110-870)	470 413 (140-1000)	515 520 (47-1170)	0,002
Dauer der Ersttherapie in Tagen					
Median	858	822	1632	---	0,045
Mittelwert	2118	2002	1632	972	
	Gruppe 1 (1998)	Gruppe 2 (2003)	Gruppe 3 (2008)	Gruppe 4 (2013)	p- Wert

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 324 Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München untersucht. Ziel war die Beurteilung des Wandels der Art der verordneten antiretroviralen Substanzen und der Dauerhaftigkeit der unterschiedlichen Regime.

4.1 Demographische Merkmale des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzte sich, entsprechend der Einschlusskriterien, aus nahezu gleichgroßen Gruppen aus den Jahren 1998, 2003, 2008 und 2013 zusammen. Zwischen diesen vier Gruppen bestanden hinsichtlich der demographischen Merkmale Geschlecht, Alter bei Therapiestart, Herkunftsregion und Infektionsweg bzw. Risikogruppe keine wesentlichen Unterschiede.

Die Geschlechterverteilung, mit im Mittel 79,05% männlichen und 20,95% weiblichen Patienten, entsprach ungefähr dem, des Ende 2018 vom RKI geschätzten, bundesdeutschen Durchschnittes von 80,32% männlichen und 19,68% weiblichen Patienten (2).

Da die erhobenen Daten aus der Datenbank einer deutschen Einrichtung entnommen wurden, war schon im Voraus anzunehmen, dass, mit gut Zweidrittel (im Mittel 71,45%), der Großteil der Patienten aus Deutschland stammte.

Die zwei häufigsten Übertragungswege des Patientenkollektivs waren Männer, die Sex mit Männern hatten (MSM) (im Mittel 56,9%) und heterosexuelle Kontakte (im Mittel 20,4%). Diese Zahlen sind mit denen des RKI Ende 2018 vergleichbar. Hier entsprachen 61,66% dem Infektionsweg MSM und 12,40% heterosexuelle Kontakte (2). Auch in der Surveillance-Studie von Hoffmann et al. 2017 wurde bei neu-diagnostizierten HIV-Fällen in Deutschland zwischen

2008 und 2014 eine ähnliche Verteilung (56,3% MSM, 18,5% heterosexuelle Kontakte) festgestellt (28).

4.2 CDC-Klassifikation

Die meisten Patienten des Kollektivs waren dem Stadium A zugeordnet (im Mittel 65,25%). Auch wenn kein signifikanter Unterschied zwischen den im Stadium A befindlichen Patienten der vier Gruppen bestand, ist doch erkennbar, dass in den Jahren 2008 und 2013 der Anteil der Kategorie A Patienten anstieg. Für die Patienten der Kategorie B ließ sich kein Trend erkennen. Hier entstammten die meisten Patienten der Gruppe 1, jedoch dicht gefolgt von der Gruppe 4.

Bezüglich der Kategorie C konnte ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. 2013 waren, im Vergleich zu 1998 und 2003, signifikant weniger Patienten im Stadium C. Auch 2008 war der Anteil der Patienten im fortgeschrittenen Stadium im Vergleich zu den Vorjahren geringer, jedoch ohne Signifikanznachweis.

Je fortgeschrittener die Erkrankung, also je höher die CDC-Kategorie, desto höher ist auch das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko (29, 30). Somit war für die Patienten aus den Therapiestartjahren 2008 und vor allem 2013 von einer, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, besseren Prognose, hinsichtlich des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos, auszugehen.

4.3 Laborwerte

4.3.1 Therapiebeginn

Bei Therapiebeginn konnte für den Median der Viruslast kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Wohingegen der Median der CD4-Zellzahl bei Therapiebeginn in der Gruppe 2 (161 Zellen/ μ l) signifikant niedriger als in den Gruppen 3 und 4 war. Auch in der

4 Diskussion

Gruppe 1 (218 Zellen/ μ l) waren die CD4-Zellzahlen niedriger, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Zudem war die Spanne der CD4-Zellzahlen mit Höchstwerten von 1274 Zellen/ μ l in Gruppe 3 (Median 256 Zellen/ μ l) und 1624 Zellen/ μ l in Gruppe 4 (270 Zellen/ μ l) deutlich größer als in den beiden anderen Gruppen.

Auch May et al. fanden 2006 heraus, dass in Europa die CD4-Zellzahlen bei Therapiestart 1998 im Median 269/ μ l betragen und in den weiteren Jahren bis 2003 niedriger bei ungefähr 200/ μ l lagen (31).

2009 stellten Wissenschaftler um J. Sterne in einer gemeinsamen Analyse von 18 HIV Kohortenstudien fest, dass ein verzögerter antiretroviraler Therapiebeginn bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von 251 bis 350/ μ l im Vergleich zu CD4-Zellzahlen von 351 bis 450/ μ l mit einem erhöhten Risiko für AIDS und Tod assoziiert war. Demnach legten sie nahe, eine ART spätestens ab einer CD4-Zellzahl von 350/ μ l zu beginnen (32).

Daraus ließ sich ableiten, dass eine antiretrovirale Therapie in den Jahren 2008 und 2013 schon bei höheren CD4-Zellzahlen gestartet wurde, als in früheren Jahren.

Mittlerweile besteht, wie in der Einleitung schon erwähnt, bei jeder HIV-Infektion die Indikation zur Therapie. Außer bei bestimmten Patientengruppen mit speziellen Eigenschaften, wie z.B. eine CD4-Zellzahl größer als 500 oder Komorbiditäten, **soll** eine ART so schnell wie möglich und dauerhaft erfolgen (22). In diesen speziellen Fällen, **sollte** eine Therapie nach individueller Beratung und Absprach jedoch ebenfalls empfohlen werden.

4.3.2 Snapshot-Analyse

Zum Zeitpunkt der Snapshot-Analyse war der Median der Viruslast mit 1,70 log₁₀ Kopien/ml in allen vier Gruppen zwar gleich, trotzdem ergab sich durch die unterschiedliche Spanne der Werte um den Median ein relevanter

4 Diskussion

Unterschied. Während die Streuung der Werte oberhalb des Medians der Viruslast in den Gruppen 3 und 4 signifikant geringer war als in der Gruppe 1, bestand zwischen den übrigen Gruppen kein wesentlicher Unterschied.

Für den Median der CD4-Zahlzahl zeigte sich zum Zeitpunkt der Snapshot-Analyse, also im Schnitt nach 12 Monaten, ein deutlicher Trend. Im Verlauf der vier Zeiträume stieg er kontinuierlich an. 2013 waren der Median mit 520 Zellen/ μ l signifikant höher als in den Jahren 1998 mit 294 und 2003 mit 324 Zellen/ μ l. In den übrigen Analysen zwischen den Gruppen bestand kein wesentlicher Unterschied.

Im Laufe der Zeit besserte sich demnach nicht nur die Virussuppression, sondern auch die CD4-Zellzahlen, wodurch eine verbesserte Rekonstruktion des Immunsystems erreicht werden kann (33).

Die Wirksamkeit einer ART wird einerseits durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß des Abfalls der Viruslast (virologischer Therapieerfolg) und andererseits durch den Anstieg der CD4-Zellzahl (immunologischer Therapieerfolg) überprüft (34, 35). Daher kann man vermuten, dass mit steigender Gruppe die Effektivität der ART zunahm.

Es muss jedoch bedacht werden, dass der virologische und immunologische Therapieerfolg von weiteren vielfältigen Faktoren, wie Alter, Adhärenz, Komorbiditäten, Begleitmedikation usw., abhängig ist.

Beispielsweise beeinflusst das Alter den immunologischen Therapieerfolg. Zum einen sinkt im Alter die CD4-Zellzahl schneller, zum anderen nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab (36). Dies äußert sich durch einen verzögerten Anstieg sowohl zeitlich, als auch im Hinblick auf die absolute Menge der CD4+-Zellen (17, 37, 38).

Des Weiteren hängt der Therapieerfolg, vor allem virologisch, von der Adhärenz ab. Viele Studien belegten, dass eine gute Therapietreue für einen Therapieerfolg essentiell ist (8, 39-42).

Bezüglich des demographischen Aspektes waren die Therapiegruppen vergleichbar. Jedoch wurden Confounder, wie Adhärenzrate, Komorbiditäten, Begleitmedikation usw., nicht ausgewertet und dadurch die Aussagekraft geschmälert.

4.4 Merkmale der antiretroviralen Therapie

4.4.1 Therapie-Regime

Im gesamten Patientenkollektiv wurde das konventionelle Regime mit 84,9% mit Abstand am häufigsten verwendet. Vor allem in den Jahren 2008 (98,8%) und 2013 (98,7%) erhielten dieses, aus zwei NRTIs und einer Core-Substanz bestehende, Regime nahezu alle Patienten. 1998 wurde ebenfalls bei den meisten Patienten eine konventionelle ART (82,4%) begonnen, jedoch bekamen immerhin noch 16,5% der Patienten eine Kombination aus zwei verschiedenen Medikamenten unterschiedlicher antiretroviralen Substanzklassen. Das konventionelle Regime wurde 2003 im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant seltener verwendet (59,5%). Hier kamen vermehrt alternative Dreier- (27,2% aus Gruppe 2) und Vierer-Kombinationen (12,7% aus Gruppe 2) zum Einsatz.

Anfangs bestand die ART in der Regel aus einem NRTI (43). Diese Monotherapien wiesen jedoch nicht den erwarteten Erfolg auf und man fand heraus, dass NRTI-Kombinationen effektiver waren (44, 45). Mit der Einführung der NNRTIs und PIs 1996 standen neue Therapien zur Verfügung. Viele Studien konnten Vorteile von Kombinationen aus NRTI mit NNRTI bzw. PI gegenüber reinen NRTI-Kombinationen nachweisen (46-50).

Die konventionellen Kombinationen aus zwei NRTIs und einer Core-Substanz waren den anderen überlegen (50-52). Während anfangs nur NNRTIs und PIs als Core-Substanz zur Verfügung standen, erweiterte sich das ART Arsenal 2007 mit den INIs (53). Bis 2019 wurden im Rahmen der Leitlinien nur diese

konventionellen Zusammensetzungen zur antiretroviralen Primärtherapie empfohlen. Deren herausragende Effektivität wurde wiederholt in Studien hervorgehoben (54-57).

Alternative Dreier- und Vierer-Regime wie sie hier vor allem 2003 eingesetzt wurden, haben heutzutage in der Primärtherapie praktisch kaum noch einen Stellenwert bzw. sind, wenn überhaupt, nur noch in Ausnahmefällen relevant (3, 58).

Inwiefern Patienten im Rahmen einer Studie die gewählte ART bekommen haben und somit eventuell, vom konventionellen Schema abweichende, experimentelle Kombinationen erhielten, wurde nicht ausgewertet. Zudem wurden z.B. Komorbiditäten und Begleitmedikation nicht erhoben. Diese und viele weitere Aspekte können die Wahl einer ART beeinflussen, wodurch auch unkonventionelle Zusammensetzungen zur Anwendung kommen können.

4.4.2 Backbone

In der Gruppe 1 wurden vorwiegend die Backbones AZT/3TC (48,6%) und 3TC/d4T (37,1%) eingesetzt. 2003 wurden neben der, im Vergleich zu anderen Backbones, am häufigsten verwendeten Kombinationen ATZ/3TC (51,1%) vermehrt unterschiedliche NRTIs als Backbone verwendet (31,9% Andere). Außerdem wurden die Backbones 3TC/d4T (2,1% in Gruppe 2) und ddl/d4T (7,1% in Gruppe 1 und 4,3% in Gruppe 2) nur in den Jahren 1998 und 2003 genutzt.

Die NRTIs AZT, ddl, d4T und 3TC gehören zu den ersten antiretroviralen Medikamenten. Trotz initial meist guter Verträglichkeit kann diese Substanzklasse vielfältige Langzeitnebenwirkungen verursachen. Hierzu gehören u.a. Lipodystrophie, Laktatazidosen, Myelotoxizität und Polyneuropathie (59-64). Bereits 1999 postulierten Brinkmann et al., dass die mitochondriale Toxizität der NRTIs eine essentielle Rolle in der Entwicklung der Lipodystrophie spiele (65).

4 Diskussion

Insbesondere AZT, ddI und d4T finden aufgrund ihres höheren Nebenwirkungspotentials, im Vergleich zu den neueren NRTIs, nur noch sehr selten Verwendung und werden in der Primärtherapie nicht mehr angewendet (66-70).

In den späteren Jahren wurde quasi ausschließlich das Backbone TDF/FTC, mit 87,7% in Gruppe 3 und 88,3% in Gruppe 4, verwendet. Zudem wurden selten auch noch die Kombinationen 3TC/ABC (6,2% in Gruppe 3 und 5,2% in Gruppe 4) und AZT/3TC (3,7% in Gruppe 3 und 5,2% in Gruppe 4) genutzt.

Heutzutage werden Primärtherapien fast ausschließlich mit den Backbones TDF/FTC (bzw. TAF/FTC) oder 3TC/ABC begonnen. Dabei wird TDF/FTC meist häufiger verwendet. In der 2020 veröffentlichten PROPHET-Studie wurde die Kombination 3TC/ABC (22,6%) im Vergleich zu TDF/FTC (77,4%), wie auch in dieser Analyse, deutlich seltener verwendet (57).

Beide Kombinationen schienen bezüglich des Risikos einer Lipodystrophie vergleichbar zu sein (71, 72). Vorteilhafter hinsichtlich des Lipidprofils, bei einem Wechsel von 3TC/ABC zu TDF/FTC, war letztere Kombination (73, 74). Zwar wiesen Smith et al. 2009 (75) die Nicht-Unterlegenheit von 3TC/ABC nach, jedoch zeigten Hill und Sawyer 2009 (76) sowie Sax et al. 2011 (77), dass TDF/FTC hinsichtlich der Effektivität besser abschnitt. Vorteile für 3TC/ABC liegen vor allem in der geringeren negativen Beeinflussung der Nierenfunktion (78, 79) und Knochendichte (80-82). Allerdings besteht die Kontroverse eines leicht erhöhten kardiovaskulären Risikos für Abacavir (83). Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Myokardinfarkten und Abacavir gezeigt (84-87), andere konnten dies nicht nachweisen (88). O'Halloran et al. stellten 2018 (89) und Taylor et al. 2019 (90) fest, dass Abacavir, im Gegensatz zu Tenofovir, die Thrombozytenaktivierung fördert. Diese prothrombogene Eigenschaft von Abacavir könnte eine Erklärung

für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko liefern, weswegen 3TC/ABC vermutlich eher zweite Wahl hinter TDF/FTC (bzw. TAF/FTC) bleiben wird.

Lamivudin (3TC) und Emtricitabin (FTC) werden als gleichwertig angesehen (91).

4.4.3 Fix-Kombination

Die Verwendung von Fix-Kombinationen zur Primärtherapie hat im Verlauf der Beobachtung deutlich zugenommen. Während 1998 nur ca. ein Drittel ein Kombinationspräparat erhielten, bekamen dies bereits 2003 mehr als die Hälfte (62,0%) der Patienten. In den Gruppen 3 (2,4%) und 4 (2,6%) wurden fast keine Therapien ohne Fix-Kombination begonnen.

Anfangs bestand die ART aus einem ganzen Tablettenberg. Zum Teil mussten 20-30 Tabletten am Tag zu unterschiedlichen Zeiten eingenommen werden (92). Bartlett et al. konnten 2001 in einer Metaanalyse 23 klinischer Studien zwischen 1994 und 2000 u.a. zeigen, dass eine niedrigere Tablettenanzahl mit einer ausgeprägteren Virussuppression assoziiert war (93). Viele Tabletten zur richtigen Zeit einzunehmen kann herausfordernd sein und so zu einer Therapiemüdigkeit und schlechteren Adhärenz führen (94-96). Dies kann wiederum den virologischen Therapieerfolg verschlechtern und zu einem vermehrten Auftreten von Resistenzen führen (8, 39, 97, 98).

Mit der Einführung von Atripla® (EFV/TDF/FTC) 2006 in den USA bzw. Ende 2007 in Europa, war ein weiterer Meilenstein in der ART erreicht. Es war das erste komplette ART-Regime, bei dem nur einmal am Tag (once-daily Regime) eine Tablette (single-tablet Regime) eingenommen werden musste. Zwar war die Zulassung auf vorbehandelte Patienten mit supprimierter Viruslast beschränkt, doch folgten bald weitere solcher once-daily Regime.

Die Fixkombinationen Eviplera® (RPV/TDF/FTC) und Stribild® (EVG/TDF/FTC), die in dieser Beobachtung 29,5% der Patienten der Gruppe 4 erhielten, sind

ebenfalls Regime, die nur einmal pro Tag die Einnahme einer Tablette erfordern.

Auch Nachega et al. zeigten 2014 den Vorteil solcher Regime (27). Weniger Tabletten waren sowohl mit einer besseren Adhärenz, als auch einer besser Virussuppression assoziiert. Zudem wiesen once-daily Regime eine bessere Adhärenzrate auf, als Regime, die zweimal pro Tag eingenommen werden mussten.

In einer Metaanalyse von 29 Studien durch Altice et al. 2019 verblieb der direkte Effekt von Ein- oder Mehrtablettenregimen auf die Virussuppression unklar (99). Allerdings konnte gezeigt werden, dass STRs mit signifikant höheren Adhärenzleveln assoziiert waren und in Folge dessen durch eine bessere Therapietreue eine höhere Wahrscheinlichkeit der Virussuppression resultierte.

4.4.4 Core-Substanz

In der Gruppe 1 (75,7%) erhielten die meisten Patienten einen PI als Core-Substanz. Dagegen wurden 2003 (74,5%) und 2008 (67,9%) Backbones eher mit einem NNRTI kombiniert. INIs (48,1%) wurden 2013, gegenüber den ungefähr gleich häufig verwendeten PIs (22,1%) und NNRTIs (29,9%), bevorzugt.

Mit der ungefähr gleichzeitigen Entwicklung und Zulassung der NNRTIs und PIs in den 90er Jahren begann die Ära der HAART. Beide Substanzklassen bewiesen bereits früh in mehreren Studien ihre Effektivität (46-48, 50, 51, 100). Trotz vergleichbarer Wirksamkeit wurde den PIs in den ersten Jahren, wie in der hier vorliegenden Beobachtung, der Vorzug gegeben. Grund hierfür war eine raschere und häufigere Resistenzentwicklung der NNRTIs und einem daraus folgenden höheren Risiko eines Therapieversagens (101, 102). Jedoch erlitten auch die PIs aufgrund ihrer hohen Tablettenanzahl und Problemen mit Nebenwirkungen einen Rückschlag. Anfängliche PI-Regime bestanden zum

4 Diskussion

Teil aus 20-30 Tabletten pro Tag (92, 93). Vor allem die Lipodystrophie bei Langzeitanwendung setzte vielen Patienten zu (103, 104).

Bezüglich der Effektivität stehen sich NNRTIs und PIs in nichts nach (105). 2016 stellten Borges et al. in einer Metanalyse von 29 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 9047 Teilnehmern die Gleichwertigkeit NNRTI- und geboosteter PI-basierter Regime im Hinblick auf den klinischen und virologisch-immunologischen Erfolg fest (106).

Nachdem 2007 mit Raltegravir der erste INI zugelassen wurde, stehen seither Wirkstoffe aus drei Substanzklassen als Core-Substanz zur Verfügung und es werden zunehmend mehr INI-basierte Primärtherapien verwendet. Sowohl in der Gruppe 4, als auch in der 2020 veröffentlichten PROPHET-Studie, wurden der Großteil der Patienten mit einem INI behandelt (39,4%). NNRTIs mit 28,1% und PIs mit 32,5% waren nahezu gleichhäufig vertreten (57).

In mehreren Kohortenstudien, Reviews und Metaanalysen wurde die Überlegenheit der INIs hinsichtlich Effektivität, virologischem Versagen, Durabilität und Therapieunterbrechungen sowie Verträglichkeit gezeigt (105, 107-111). Aufgrund der jedoch relativ neuen Substanzen gibt es noch keine klare Erkenntnis zu Langzeitnebenwirkungen. Zwar sind Gewichtszunahmen und neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Depressionen und Parästhesien bekannt bzw. werden beobachtet, jedoch ist der genaue Zusammenhang mit den INIs noch unklar (112-117). Zudem ist die, bei den INIs der ersten Generation (Raltegravir und Elvitegravir) bestehende, niedrigere Resistenzbarriere problematisch (102, 107).

4.4.5 Ersttherapiedauer

2013 erhielten deutlich mehr Patienten weiterhin ihr Primärtherapie-Regime als in den anderen Jahren, insbesondere 1998 und 2003. Dies lässt sich auch an dem weniger steilen Abfall der Kaplan-Meier-Kurve der Gruppe 4 erkennen.

4 Diskussion

Auch in der Abbildung 3-16 zeigte sich, dass mit zunehmender Gruppe der Anteil der Patienten, die weiterhin ihr Primärtherapie-Regime erhielten, zunahm. Insgesamt konnte aus den Ergebnissen der Überlebenszeitanalyse auf eine im Laufe der Jahre verbesserte Durabilität der Ersttherapie-Regime geschlossen werden.

Die Gründe für ein Absetzen oder Wechsel einer Substanz sind mannigfaltig und wurden in dieser Studie nicht erfasst. Sie reichen von Therapieversagen über aufgetretenen Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten bis hin zur Tablettenanzahl oder zum Patientenwillen.

Frühere Studien über die Durabilität von Primärtherapie-Regimen in den ersten Jahren der HAART Ära schätzten die mediane Dauer der Ersttherapie, abhängig vom Jahr des Therapiestarts, auf anfangs knapp ein Jahr bis 2,9 Jahre in den Jahren 1996 bis 2007 (118-120). Mit der Entwicklung zusätzlicher Wirkstoffe beobachteten Abgrall et al. 2013, Slama et al. 2014 und Sheth et al. 2016 einen weiteren Anstieg des Medians der Ersttherapiedauer auf bis zu 4,6 Jahre in den Jahren 2008 bis 2011 (121-123).

Diese Durabilitäten sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. In den Gruppen 1 und 2 betrug der Median der Ersttherapiedauer 858 Tage und 822 Tage bzw. 2,3 bis 2,4 Jahre. Wie auch in den oben genannten späteren Studien stieg die Durabilität in der Gruppe 3, mit 1632 Tagen bzw. 4,5 Jahren, deutlich an.

Der Mittelwert (972 Tage) und Median (kein Wert) für die Gruppe 4 waren leider nicht verwertbar, da zum Zeitpunkt der Datenextraktion 2016 noch mehr als die Hälfte der Patienten ihr Ersttherapieregime erhielten und somit keine sinnvolle Berechnung durchgeführt werden konnte.

Mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe, insbesondere der INIs, wurde die Durabilität stetig besser (56, 108, 110, 124). Jedoch zeigten sich in diesen neueren Studien auch vermehrt Therapiemodifikationen.

Auch in der 2020 veröffentlichten PROPHET Studie wurden die Dauerhaftigkeit des Ersttherapieregimes untersucht (57). Hier wurden jedoch die Gruppen durch die gewählte Core-Substanz und nicht durch das Jahr des Therapiestarts bestimmt. Nach 48 Monaten erhielten 64% im INI-Arm, 49% im NNRTI-Arm und 22% im PI-Arm noch ihr Ersttherapieregime. Dies entspricht im Durchschnitt „nur“ 45%. Somit wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten die Primärtherapie modifiziert. Die meisten Änderungen erfolgten jedoch nicht aufgrund eines virologischen Versagens oder schwerer UAWs, sondern wurden am häufigsten mit einer Therapievereinfachung gefolgt von gastrointestinalen Nebenwirkungen und des Patientenwille begründet. Die Autoren der Studie um Bickel et al. vermuteten das breite Spektrum moderner, hocheffektiver antiretroviraler Wirkstoffe als Ursache für die hohen Modifikationsraten.

4.5 Datenqualität

Die Untersuchung und Auswertung der durch die Infektionsambulanz erhobenen Patientendaten erfolgte retrospektiv anhand einer Microsoft Access® basierten Datenbank. Fehlende Daten wurden, sofern möglich, durch das Studium der Papierakten ergänzt. Bei solchen in der Vergangenheit erhobenen Daten kann ein Fehlen relevanter Angaben problematisch sein, da eine nachträgliche Erhebung nicht mehr möglich ist.

Dies zeigte sich insbesondere bei der Untersuchung der Laborwerte. Bei fehlenden Werten zu Beginn der Therapie, wurden Parameter bis vier Wochen vor bzw. bis eine Woche nach Therapiestart herangezogen. Für die Snapshot-Analyse nach einem Jahr wurde ein Zeitraum von sechs bis achtzehn Monaten festgelegt. Dadurch konnte ein vollständigerer Datensatz generiert werden. Nichtsdestotrotz waren bei ungefähr der Hälfte der Patienten zur Snapshot-Analyse keine Laborwerte vorhanden bzw. auswertbar.

4 Diskussion

Des Weiteren ist der relativ lange Beobachtungszeitraum von fast 20 Jahren anzuführen. Über diese lange Zeit können selbst kleine Änderungen der Systematik der Datenerfassung sowie die Hinzunahme noch nicht erfasster Informationen bzw. Daten, die Verwertbarkeit beeinflussen. Beispielsweise gab es keine ausreichend verwertbaren Daten bezüglich der Adhärenz, welche für die Untersuchung zusätzliche interessante Informationen hätten liefern können.

Retrospektive Beobachtungen sind prospektiven randomisierten klinischen Studien hinsichtlich ihrer Aussagekraft unterlegen (125). Dennoch können nicht alle Hypothesen durch finanziell und zeitlich aufwändige prospektive Studien untersucht werden. Aus retrospektiven Untersuchungen lassen sich jedoch oft Hypothesen generieren und gegebenenfalls Handlungsempfehlungen ableiten oder bestehende Empfehlungen überprüfen (126).

5 Zusammenfassung

Anhand der Daten von 324 Patienten der Infektionsambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wurde der Wandel der antiretroviralen Therapie und deren Dauerhaftigkeit in den Jahren 1998, 2003, 2008 und 2013 untersucht.

Im Laufe der Beobachtungszeiträume besserten sich mit der Verwendung modernerer Wirkstoffe, zum einen die Effektivität der Viruslastsuppression, als Zeichen eines virologischen Therapieerfolgs. Zum anderen zeigte sich durch einen kontinuierlichen Anstieg des Medians der CD4-Zellen ein suffizienterer immunologischer Therapieerfolg.

Der Großteil der Patienten (84,9%) erhielt ein konventionelles Therapieregime, bestehend aus zwei NRTIs, dem Backbone, und einem Wirkstoff aus der Gruppe der NNRTI, PI oder INI, der Core-Substanz. Während zu Beginn der Beobachtung noch einige Patienten ein alternatives Regime erhielten, wurde in den letzten beiden Zeiträumen fast ausschließlich das konventionelle Regime (98,8% 2008 und 98,7% 2013), mit meist einem TDF/FTC Backbone (87,7% 2008 und 88,3% 2013), verwendet. Auch kamen anfangs mehrere unterschiedliche Backbones zur Anwendung.

Während in der Gruppe 1 noch vermehrt PIs genutzt wurden, setzte man in den Jahren 2003 und 2008 vorwiegend NNRTIs als Core-Substanz ein. Seit der Zulassung von Raltegravir 2007 wurden INIs in dieser Beobachtung erstmals und favorisiert 2013 eingesetzt (48,1% in Gruppe 4). PIs und NNRTIs wurden nunmehr ungefähr gleich häufig verwendet (22,1% PIs und 29,9% NNRTIs 2013).

Außerdem zeigte sich eine deutliche Reduktion der „pill-burden“ im Verlauf der Beobachtung. Während 1998 nur ca. ein Drittel und 2003 gut die Hälfte der Patienten ein Kombinationspräparat erhielten, wurden in den letzten beiden

5 Zusammenfassung

Gruppen nahezu keine Therapien ohne Fix-Kombinationen begonnen (2,4% 2008 und 2,6% 2013).

Eine Verbesserung der Effektivität und Verträglichkeit spiegelte sich nicht nur in einem suffizienteren Therapieerfolg, sondern auch in der beobachteten Steigerung der Dauerhaftigkeit der verwendeten Regime wider. Im Laufe der Jahre kam es zu einem deutlichen Rückgang von Regime-Wechseln. Während in den ersten beiden Gruppen nach drei Jahren weniger als die Hälfte der Patienten noch ihr Primärtherapie-Regime erhielten, betrug 2013 der Anteil fast zwei Drittel (63,3%).

Diese Ergebnisse stimmen mit denen mehrerer vergleichener Studien überein und unterstützen die Verwendung der, in den Leitlinien empfohlenen, antiretroviralen Regime zur Primärtherapie einer HIV-Infektion.

Die antiretrovirale Therapie wird sich weiter verändern. Werden Regime weiterhin aus ein bis zwei Tabletten pro Tag mit drei antiretroviralen Wirkstoffen bestehen? Neue Strategien, wie duale Therapien oder Depot-Spritzen wurden und werden entwickelt. Beispielsweise steht mit Dovato® (DTG/3TC) ein duales Regime für die Primärtherapie zur Verfügung. Zudem ist seit 2020 das erste langwirksame Erhaltungsregime, bestehend aus Cabotegravir und Rilpivirin, welches einmal pro Monat injiziert werden muss, auf dem Markt.

In Zukunft wird das Ziel sein, mit immer effektiveren Substanzen, mit möglichst wenig Nebenwirkungen, die HIV-Infektion in Schach zu halten und den Patienten ein möglichst normales Leben, ohne Einschränkungen zu ermöglichen.

6 Gender Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Leseflusses wurde in der Dissertation, bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern, die männliche Form verwendet. Dies soll keine Diskriminierung darstellen. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind selbstverständlich gleichermaßen angesprochen.

7 Votum der Ethikkommission



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
Prof. Dr. Johannes Bogner
Medizinische Klinik u. Poliklinik IV
Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

19.07.2016 EM /sc

Projekt Nr: **393-16** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Retrospektive Verlaufsbeobachtung der Änderung der antiretroviralen Therapie im Verlauf der letzten 20 Jahre
Antragsteller: Prof. Dr. Johannes Bogner , Medizinische Klinik u. Poliklinik IV, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Sehr geehrter Herr Prof. Bogner ,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag zur o.g. Studie auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen geprüft.

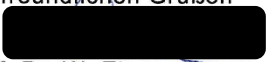
Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende schriftliche Dissertation mit dem Titel:

Retrospektive Verlaufsbeobachtung der Änderung der antiretroviralen
Primärtherapie im Zeitraum 1998 bis 2016

selbstständig 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 ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 12.03.2022

Dominik Meier

9 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Johannes Bogner, für die Überlassung des Themas. Diese Arbeit wäre ohne dessen geduldige Unterstützung und Betreuung nicht möglich gewesen.

Außerdem danke ich meinen Freunden für deren Beratung und Unterstützung hinsichtlich Statistik und Informationstechnik.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester sowie meiner Lebenspartnerin für die, zu jeder Zeit bestehende und anhaltende Unterstützung.

10 Literaturverzeichnis

1. UNAIDS. UNAIDS Data 2020 Genf, Schweiz: Joint United Nations, Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2020 [Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>].
2. Robert-Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2018. Epidemiologische Bulletin [Internet]. 2019; 46:[483-504 pp.]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/46/Art_01.html?nn=2374210.
3. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018 05.2018.
4. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet (London, England). 2002;360(9327):119-29.
5. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11(5):492-500.
6. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. HIV Med. 2017;18(4):256-66.
7. Kaufmann GR, Elzi L, Weber R, Furrer H, Giulieri S, Vernazza P, et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for

opportunistic complications and death. AIDS (London, England). 2011;25(4):441-51.

8. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003;37(8):1112-8.

9. Sharp PM, Hahn BH. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences. 2010;365(1552):2487-94.

10. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science (New York, NY). 1983;220(4599):868-71.

11. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature. 1998;391(6667):594-7.

12. Robert-Koch-Institut. HIV-Infektion/AIDS: Robert-Koch-Institut; [updated 22.11.2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html?nn=2374210.

13. Deutsche-AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion (update 2018) 2018 [updated 24.04.2018. Available from: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-postexpositionellen-prophylaxe-der-hiv-infektion/view>.

14. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* (London, England). 1985;1(8428):537-40.
15. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* (London, England). 2002;16(8):1119-29.
16. Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases*. 2007;195(7):951-9.
17. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, Dabis F, Reiss P, Gill J, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for >3 years with incomplete CD4 recovery. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(9):1312-21.
18. Pinto AN, Grey P, Shaik A, Cooper DA, Kelleher AD, Petoumenos K. Early Treatment of Primary HIV Infection Is Associated with Decreased Mortality. *AIDS research and human retroviruses*. 2018;34(11):936-41.
19. Jia XC, Xia ZH, Shi N, Wang YP, Luo ZX, Yang YL, et al. The factors associated with natural disease progression from HIV to AIDS in the absence of ART, a propensity score matching analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e57.
20. (CDC) CfDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 1992;41(Rr-17):1-19.

21. (CDC) CfDC. Revised surveillance case definition for HIV infection-- United States, 2014. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2014;63(Rr-03):1-10.
22. Deutsche-AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV1-Infektion Version 9 2020 [updated 03.09.2020. Available from: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/view>.
23. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(3):654-60.
24. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin Pharmacokinet. 1998;35(4):275-91.
25. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. The Journal of infectious diseases. 2013;208(1):32-9.
26. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet (London, England). 2019;393(10167):143-55.

27. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(9):1297-307.
28. Hofmann A, Hauser A, Zimmermann R, Santos-Hövener C, Bätzing-Feigenbaum J, Wildner S, et al. Surveillance of recent HIV infections among newly diagnosed HIV cases in Germany between 2008 and 2014. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):484.
29. Collaboration ATC. Importance of Baseline Prognostic Factors With Increasing Time Since Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of Cohorts of HIV-1–Infected Patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2007;46(5):607-15.
30. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001510.
31. May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9534):451-8.
32. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9672):1352-63.

33. Bouteloup V, Sabin C, Mocroft A, Gras L, Pantazis N, Le Moing V, et al. Reference curves for CD4 T-cell count response to combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected treatment-naïve patients. *HIV Med.* 2017;18(1):33-44.
34. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS (London, England).* 1999;13(14):1873-80.
35. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, Klein N, Garner P, MacPherson P. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *PloS one.* 2016;11(6):e0156099.
36. Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Relationship of Risk Group and Age to Rate of Progression to AIDS. *The Journal of infectious diseases.* 1995;172(3):648-55.
37. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, Cutrell A, Mellors J, Neisler M, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS (London, England).* 2000;14(17):2635-42.
38. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. HIV-Infected Immigrants From Non-European Union Countries and Antiretroviral Treatment: Comparison of Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Variables According to Patient Sex. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2003;33(3):408-10.
39. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine.* 2000;133(1):21-30.

40. Murri R, Ammassari A, De Luca A, Cingolani A, Marconi P, Wu AW, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. *HIV Clin Trials*. 2001;2(4):323-9.
41. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005;40(3):288-93.
42. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, et al. Correlates of self-reported nonadherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006;41(3):385-92.
43. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987;317(4):185-91.
44. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1081-90.
45. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9023):283-91.

46. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, Fischl MA, Sommadossi JP, Liou SH, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Annals of internal medicine*. 1996;124(12):1019-30.
47. Vella S, Lazzarin A, Carosi G, Sinicco A, Armignacco O, Angarano G, et al. A randomized controlled trial of a protease inhibitor (saquinavir) in combination with zidovudine in previously untreated patients with advanced HIV infection. *Antiviral therapy*. 1996;1(3):129-40.
48. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9102):543-9.
49. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, Lazzarin A, Antunes F, Francioli P, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. EuroSIDA Study Group. *AIDS (London, England)*. 1998;12(15):2031-9.
50. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1999;160(5):659-65.
51. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725-33.

52. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS (London, England)*. 2006;20(16):2051-64.
53. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS patient care and STDs*. 2006;20(7):489-501.
54. Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ. Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naive adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials*. 2014;15(6):261-8.
55. Santos JR, Cozzi-Lepri A, Phillips A, De Wit S, Pedersen C, Reiss P, et al. Long-term effectiveness of recommended boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy in Europe. *HIV Med*. 2018;19(5):324-38.
56. d'Arminio Monforte A, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Mussini C, Castagna A, Baldelli F, et al. Durability and tolerability of first-line regimens including two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and raltegravir or ritonavir boosted-atazanavir or -darunavir: data from the ICONA Cohort. *HIV Clin Trials*. 2018;19(2):52-60.
57. Bickel M, Hoffmann C, Wolf E, Baumgarten A, Wyen C, Spinner CD, et al. High effectiveness of recommended first-line antiretroviral therapies in Germany: a nationwide, prospective cohort study. *Infection*. 2020;48(3):453-61.
58. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1850-61.

59. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf.* 1998;19(6):481-94.
60. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS (London, England)*. 2000;14(10):1309-16.
61. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS (London, England)*. 2000;14(3):F25-32.
62. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9239):1423-30.
63. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2002;29(1):21-31.
64. Garrabou G, Morén C, Gallego-Escuredo JM, Milinkovic A, Villarroya F, Negro E, et al. Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2009;52(4):443-51.
65. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9184):1112-5.

66. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006;43(5):535-40.
67. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251-60.
68. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS (London, England)*. 2006;20(16):2043-50.
69. Ananworanich J, Nuesch R, Côté HC, Kerr SJ, Hill A, Jupimai T, et al. Changes in metabolic toxicity after switching from stavudine/didanosine to tenofovir/lamivudine--a Staccato trial substudy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(6):1340-3.
70. Tebas P, Zhang J, Hafner R, Tashima K, Shevitz A, Yarasheski K, et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipoatrophy: results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(5):998-1005.
71. McComsey GA, Kitch D, Sax PE, Tebas P, Tierney C, Jahed NC, et al. Peripheral and central fat changes in subjects randomized to abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: ACTG Study A5224s. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(2):185-96.

72. Curran A, Martinez E, Podzamczar D, Lonca M, Barragan P, Crespo M, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO trial. *Antiviral therapy*. 2012;17(4):711-8.
73. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(11):1637-45.
74. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Wilkins E, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PloS one*. 2015;10(2):e0116297.
75. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS (London, England)*. 2009;23(12):1547-56.
76. Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med*. 2009;10(9):527-35.
77. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *The Journal of infectious diseases*. 2011;204(8):1191-201.

78. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(8):963-72.
79. Wyatt CM, Kitch D, Gupta SK, Tierney C, Daar ES, Sax PE, et al. Changes in proteinuria and albuminuria with initiation of antiretroviral therapy: data from a randomized trial comparing tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine versus abacavir/lamivudine. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2014;67(1):36-44.
80. Haskelberg H, Hoy JF, Amin J, Ebeling PR, Emery S, Carr A, et al. Changes in bone turnover and bone loss in HIV-infected patients changing treatment to tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine. *PloS one*. 2012;7(6):e38377.
81. Rasmussen TA, Jensen D, Tolstrup M, Nielsen US, Erlandsen EJ, Birn H, et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial. *PloS one*. 2012;7(3):e32445.
82. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS (London, England)*. 2015;29(18):2459-64.
83. Alvarez A, Orden S, Andújar I, Collado-Díaz V, Núñez-Delgado S, Galindo MJ, et al. Cardiovascular toxicity of abacavir: a clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS (London, England)*. 2017;31(13):1781-95.

84. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9622):1417-26.
85. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13(8):453-68.
86. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med*. 2016;14:61.
87. Eyawo O, Brockman G, Goldsmith CH, Hull MW, Lear SA, Bennett M, et al. Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(9):e025874.
88. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2012;61(4):441-7.
89. O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, Denieffe S, Kenny D, Mallon PWG. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet-collagen interactions. *AIDS (London, England)*. 2018;32(7):861-6.
90. Taylor KA, Smyth E, Rauzi F, Cerrone M, Khawaja AA, Gazzard B, et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to

investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. *Br J Pharmacol.* 2019;176(7):879-89.

91. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al. Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PloS one.* 2013;8(11):e79981.

92. Julg B, Bogner JR. Atriplatrade mark - HIV therapy in one pill. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(3):573-7.

93. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS (London, England).* 2001;15(11):1369-77.

94. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2001;28(2):124-31.

95. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2004;36(3):808-16.

96. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2009;48(4):484-8.

97. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS (London, England)*. 2008;22(1):75-82.
98. Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdóttir TB, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:142.
99. Altice F, Evuarherhe O, Shina S, Carter G, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:475-90.
100. Stellbrink H-J, Hawkins DA, Clumeck N, Cooper DA, Myers R, Delfraissy J-F, et al. Randomised, Multicentre Phase III Study of Saquinavir plus Zidovudine plus Zalcitabine in Previously Untreated or Minimally Pretreated HIV-Infected Patients. *Clinical Drug Investigation*. 2000;20(5):295-307.
101. Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(5):712-22.
102. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17(1):56-64.
103. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in

patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS (London, England)*. 1998;12(7):F51-8.

104. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs*. 2003;63(23):2555-74.

105. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PloS one*. 2014;9(5):e97482.

106. Borges Á H, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(2):268-80.

107. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(1):e52562.

108. Davy-Mendez T, Eron JJ, Zakharova O, Wohl DA, Napravnik S. Increased Persistence of Initial Treatment for HIV Infection With Modern Antiretroviral Therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2017;76(2):111-5.

109. Carr A, Richardson R, Liu Z. Success and failure of initial antiretroviral therapy in adults: an updated systematic review. *AIDS (London, England)*. 2019;33(3):443-53.

110. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Di Biagio A, Marchetti G, Lo Caputo S, Rusconi S, et al. Durability of first-line regimens including integrase strand transfer inhibitors (INSTIs): data from a real-life setting. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1363-7.

111. Varriano B, Sandler I, Loutfy M, Steinberg S, Smith G, Kovacs C, et al. Assessment of antiretroviral third agent virologic durability after initiation of first antiretroviral regimen. *Int J STD AIDS.* 2019;30(7):680-8.

112. de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Oryszcyn JE, Dorama W, Moha DA, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS (London, England).* 2016;30(18):2831-4.

113. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Mokhtari S, et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS (London, England).* 2017;31(10):1499-500.

114. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, et al. Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2017;76(5):527-31.

115. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med.* 2017;18(1):56-63.

116. Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(8):2177-85.

117. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad.* 2019;5(1):41-3.
118. Palella FJ, Jr., Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS (London, England).* 2002;16(12):1617-26.
119. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003;37(5):714-22.
120. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England).* 2008;22(15):1951-60.
121. Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS (London, England).* 2013;27(5):803-13.
122. Slama L, Li X, Brown T, Jacobson LP, Pialoux G, Macatangay B, et al. Increases in duration of first highly active antiretroviral therapy over time (1996-2009) and associated factors in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2014;65(1):57-64.
123. Sheth AN, Ofotokun I, Buchacz K, Armon C, Chmiel JS, Hart RL, et al. Antiretroviral Regimen Durability and Success in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients by Year of Treatment Initiation, United States,

1996-2011. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).
2016;71(1):47-56.

124. Eaton EF, Tamhane A, Davy-Mendez T, Mathews WC, Moore RD, Saag MS, et al. Trends in antiretroviral therapy prescription, durability and modification: new drugs, more changes, but less failure. AIDS (London, England). 2018;32(3):347-55.

125. Greenhalgh T. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. Bmj. 2004;328(7438):529.

126. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. Bmj. 1996;312(7040):1215-8.